

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 olfaktorischer Parameter bei Patienten mit und ohne Parosmie

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von

Clara Luna Overbeck

aus Frankfurt am Main

Dresden 2023

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Gez.:

.....  
Vorsitzender der Prüfungskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

## Gender-Erklärung

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Einführung .....	1
1.2. Theoretische Grundlagen .....	2
1.2.1. Grundlagen des Riechsystems .....	2
1.2.2. Riechbahn und zentrale Verarbeitung.....	4
1.3. Riechstörungen .....	7
1.3.1. Ursachen und Einteilung der Riechstörungen.....	7
1.3.2. Quantitative Riechstörungen .....	8
1.3.3. Qualitative Riechstörungen .....	9
1.3.4. Parosmie.....	10
1.3.5. Phantosmie .....	13
<b>2. Zielsetzung der Studie</b> .....	<b>16</b>
2.1. Hypothesenaufstellung .....	17
<b>3. Material</b> .....	<b>17</b>
3.1. Ethik.....	17
3.2. Studiendesign.....	17
3.3. Studiendurchführung.....	19
3.4. Beschreibung der Studienpopulation.....	19
3.4.1. Alter und Geschlecht .....	19
3.4.2. SDI-Wert .....	21
3.4.3. Ursache der Riechstörung.....	21
<b>4. Methodik</b> .....	<b>22</b>
4.1. Anamnese und Erfassung relevanter Daten.....	22
4.2. Endoskopische Untersuchung .....	23
4.3. Testung des Riechvermögens.....	23
4.3.1. Schwelle.....	24
4.3.2. Diskrimination .....	25
4.3.3. Identifikation.....	25
4.3.4. SDI-Wert .....	26
4.3.5. Lateralisierter Schwellentest.....	27
4.4. Testung des Schmeckvermögens.....	28
4.5. Messung der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potenziale (OEP) .....	28
4.5.1. Chemosensorische ereigniskorrelierte Potenziale.....	28

4.5.2. Platzierung der Elektroden .....	29
4.5.3. Anbringen der Elektroden.....	30
4.5.4. Versuchsablauf .....	30
4.5.5. Olfaktometer .....	31
4.6. Spezifische Schwellentestung von furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadenial..	32
4.6.1. Durchführung der Schwellentestung .....	33
4.7. verwendete Fragebögen .....	34
4.7.1. Individuelle Geruchswahrnehmung .....	34
4.7.2. Fragebogen zur Allgemeinen Depressionsskala (ASD-L).....	35
4.7.3. Parosmie- Fragebogen.....	37
<b>5. Auswertung.....</b>	<b>38</b>
5.1. Anamnesedaten der Studienpopulation.....	38
5.2. Generelle Ergebnisse bezüglich der Parosmie .....	40
5.2.1. Qualität und auslösende Stoffe der Parosmie .....	40
5.2.2. Verlauf und Dauer der Parosmie.....	42
5.3. Vergleich Parosmie vs. Keine Parosmie.....	44
5.3.1. generelle Vergleiche .....	44
5.3.2. Die lateralisierte Schwellentestung .....	45
5.3.3. ADS-L-Depressionswert .....	46
5.3.4. Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung .....	47
5.3.5. spezifische Schwellentestung: furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadenial	48
5.4. Vergleich der Schweregrade der Parosmie.....	48
5.4.1. Depressionswert .....	48
5.4.2. spezifische Schwellenmessungen: Furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadenial.....	49
5.4.3. Unterschiede zwischen schwacher (Grad 0 und 1) und starker Parosmie (Grad 2 und 3).....	50
5.4.4. Unterschiede zwischen starker (Grad 3) und weniger starker Parosmie (< Grad 3) .....	50
5.4.5. Farben- und Formenauswahl zwischen den Parosmiegraden .....	51
.....	52
5.5. Auswertung der Phantosmie .....	52
5.6. Erneute Befragung der Parosmiegruppe nach 3-15 Monaten im Verlauf.....	55
5.7. Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potenziale (OEP).....	56
5.8. Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse .....	60
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>62</b>
6.1. Bewertung der Hypothesen .....	62
6.2. Darstellung der Parosmie .....	64
6.3. Bewertung des Parosmie/Phantosmie-Fragebogens.....	65
6.4. Bewertung der chemosensorisch ereigniskorrelierten Potenziale .....	66
6.5. Parosmie und Covid-19 .....	67

<b>7. Schlussfolgerung und Ausblick.....</b>	<b>68</b>
<b>8. Zusammenfassung .....</b>	<b>70</b>
<b>9. Summary .....</b>	<b>72</b>
<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>11. Anhang .....</b>	<b>87</b>

Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADS-L	Allgemeine Depressionsskala
AON	Nucleus olfactorius anterior
BMI	Body-Mass-Index
Bzw:	beziehungsweise
CES-D	Center for Epidemiological Studies- Depressionsscale
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CSEP	chemosensorisch ereigniskorrelierte Potenzial
CSSEP	chemosomatosensorisch ereigniskorrelierte Potenzialen
D	Diskrimination
EEG	Elektroenzephalografie
FFT	furfuryl-mercaptan
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (Funktionelle Magnetresonanztomographie)
GC-O	Gaschromatographie Olfactometrie
Ggf.	gegebenenfalls
H <sub>2</sub> S	Schwefelwasserstoff
HNO	Hals-Nasen-Ohren
I	Identifikation
ISI	Interstimulusintervall
MW	Mittelwert
N	Stichprobenanzahl
OEP	olfaktorisch ereigniskorrelierte Potenzial
OR	olfaktorische Rezeptoren
ORN	Olfaktorische Rezeptorneuronen
PEA	Phenylethylalkohol
ppm	parts per million
S	Schwelle
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination und Identifikation
TDI	threshold, discrimination and identification

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Längsschnitts durch die Nasenhöhle und angrenzende Strukturen: Mundhöhle, Rachen, Gehirn. Beim Riechen gelangen die Riechmoleküle durch die Nasenlöcher zur Riechschleimhaut. Nach der Transduktion Weiterleitung der elektrischen Signale über die Riechfäden zum Riechkolben. (Dr. med. Thomas Beleites, 2006) .....	2
Abbildung 2: Darstellung der Riechschleimhaut in der Nasenhöhle: Duale Reihe- Anatomie, Aumüller 3. Auflage, 2014, Seite 1239	
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Längsschnitts durch die Nasenhöhle und angrenzende Strukturen: Mundhöhle, Rachen, Gehirn. Beim Riechen gelangen die Riechmoleküle durch die Nasenlöcher zur Riechschleimhaut. Nach der Transduktion Weiterleitung der elektrischen Signale über die Riechfäden zum Riechkolben. (Dr. med. Thomas Beleites, 2006) .....	2
Abbildung 4: Darstellung der Riechschleimhaut in der Nasenhöhle .....	3
Abbildung 5: Schematischer Ablauf der Vorgänge in einem ORN bei Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Adenylatcyclase durch Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein Rezeptorprotein. (AP=Aktionspotenzial, ATP = Adenosintriphosphat, cAMP = zyklisch Adenosinmonophosphat, Golf = olfaktorisches G-Protein) (modifiziert nach Witt und Hansen, 2008).....	4
Abbildung 6: schematische Darstellung der Riechbahn.....	5
Abbildung 7: Schematischer Längsschnitt durch die Nasenhöhle und angrenzende Strukturen: Mundhöhle, Rachen, Gehirn. Die Pfeile zeigen, wie beim normalen, „orthonasalen“ Riechen die Riechmoleküle durch die Nasenlöcher, beim „retronasalen“ Riechen, das beim Schmecken eine wichtige Rolle spielt, von rückwärts, über den Rachen, zur Riechschleimhaut gelangen. (Dr. med. Thomas Beleites, 2006).....	6
<i>Abbildung 8: Häufigkeit der Ursachen von Riechstörungen nach Damm et al., 2019.....</i>	<i>7</i>
Abbildung 9: Einteilung der Riechstörungen, nach qualitativer und quantitativer Riechstörungen .....	8
Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Studienpopulation, y-Achse: Anzahl der Personen, x-Achse: Einteilung nach Gruppen .....	20
Abbildung 11: Alter der Studienpopulation; Von links nach rechts: Gruppe 0-3, y-Achse = Alter in Jahren, Ausdehnung der Box = Interquartilsabstand (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Strich innerhalb der Box = Median, x = Mittelwertmarkierung, Antennen = minimales und maximales Alter der Studienpopulation, * = $p < .001$ .....	20
Abbildung 12: SDI- Werte der Studienpopulation; von links nach rechts: Gruppe 0-3, y-Achse: SDI-Wert von 0-40, Ausdehnung der Box = Interquartilsabstand (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Strich innerhalb der Box= Median, x=	

Mittelwertmarkierung, Antennen= minimaler und maximaler SDI-Wert der Studienpopulation .....	21
Abbildung 13: Ursache der Phantosmie in der Studienpopulation (N=97) .....	22
Abbildung 14: Ursache der Parosmie in der Studienpopulation (N=220) .....	22
Abbildung 15: Ursache der Hyposmie in der Studienpopulation (N=31) .....	22
Abbildung 16: The Sniffin' Sticks test kit (Burghardt®, Wedel, Germany).....	24
Abbildung 17: Elektrodenanordnung bei einem EEG nach 10-20   TerniMed, relevanten Elektroden rot markiert.....	30
Abbildung 18: Testperson während der Messung mit dem Nasenröhrchen, welches die verschiedenen Düfte darbietet. In den Ohren befinden sich Kopfhörer mit dem „white- noise“ .....	30
Abbildung 19: Forschungsolfaktometer OM6B von der Firma Burghart Medizintechnik mit Untersuchungsstuhl.....	31
Abbildung 20: Konzentrationen der angefertigten Verdünnungsreihe mit dem jeweiligen Stoff furfuryl-mercaptan bzw. Trans- 2, cis-6-nonadenial und das verwendete Lösungsmittel 1,2- Propylenglykol .....	33
Abbildung 21: Farben, die im Fragebogen zur Beschreibung der Parosmie am häufigsten ausgewählt wurden; mit Verteilung der Farbauswahl innerhalb der Parosmie-Population ....	43
Abbildung 22: Formen, die im Fragebogen zur Beschreibung der Parosmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Formauswahl innerhalb der Parosmie- Population.....	43
Abbildung 23: Balkengrafik: Mittelwert des ADS-L-Depressionswertes bei Patienten mit (blau) und ohne Parosmie, (orange), inklusive SD, *: p= 0,003.....	46
Abbildung 24: Balkengrafik: MW ± SD der erreichten Punktzahl bei dem Fragebogen individuelle Geruchswahrnehmung bei Patienten mit (blau) und ohne Parosmie (orange) inklusive Streuungsmaß, *: p = 0,034 .....	47
Abbildung 25: MW ± SD der spezifischen Schwellenmessungen von furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadenial bei Patienten mit und ohne Parosmie inklusive Streuungsmaß ....	48
Abbildung 26: Balkengrafik: Darstellung der MW ± SD der ADS-L- Depressionswerte (y- Achse) in Abhängigkeit von dem Parosmiegrad 0 und 1 (blau), 2 (orange), 3 (grau) und bei der Summe aus allen 4 Parosmiegraden (gelb).....	49
Abbildung 27: Balkengrafik: Darstellung der MW ± SD der spezifischen Schwellenmessungen von 0-8 von furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadenial bei den unterschiedlichen Parosmiegrade von 0-3 .....	49
Abbildung 28: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 0, N= 4 .....	51
Abbildung 29: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 1, N= 24 .....	51
Abbildung 30: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 2, N= 97 .....	52

Abbildung 31: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 3, N= 20 .....	52
Abbildung 32: Farben, die im Fragebogen zur Beschreibung der Phantosmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Farbauswahl innerhalb der Phantosmie-Population.....	54
Abbildung 33: Formen, die im Fragebogen zur Beschreibung der Phantosmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Formauswahl innerhalb der Phantosmie-Population.....	54
Abbildung 34: Balkengrafik: Mittelwerte und Standardabweichung inklusive Streuungsmaß der Amplituden P1, N1 & P2 in $\mu\text{V}$ (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau), H <sub>2</sub> S (orange) & CO <sub>2</sub> (grau) .....	57
Abbildung 35: Balkengrafik: Mittelwerte mit SD und Streuungsmaß der Peak-to-Peak-Amplituden P1N1 und N1P2 in $\mu\text{V}$ (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau), H <sub>2</sub> S (orange) & CO <sub>2</sub> (grau).....	58
Abbildung 36: Balkengrafik: Mittelwerte und SD inklusive Streuungsmaß der Latenzzeiten in ms (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau), H <sub>2</sub> S (orange) & CO <sub>2</sub> (grau).....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erklärung der Funktion der einzelnen Riechareale in der olfaktorischen Signalverarbeitung. Heimes, D. & Witt, M, 2020, Morphologie des Riechsystems, forum HNO .....	6
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer mit Anzahl.....	19
Tabelle 3: Beispielhafte Berechnung der Riechschwelle, Zeile: Anzahl der Stifte mit den Konzentrationsstufen (1-16), Spalte: Pfeile beschreiben, die weitere Darbietung nach zweimaliger richtiger Entscheidung (d.h. XX).....	25
Tabelle 4: Antwortmöglichkeiten zur Testung der Identifikation (fettgedruckte Antworten sind korrekt).....	26
Tabelle 5: Interpretation des SDI-Werts nach Oleszkiewicz et al., 2019 .....	27
Tabelle 6: beispielhafte Darstellung der Schwellenmessung (furfuryl-mercaptan bzw. Trans-2, cis-6-nonadenial); hier beträgt die Schwelle 4,5 (Summe aus $5+4+5+4=20 \div 4=4,5$ ) .....	34
Tabelle 7: BMI (kg/m <sup>2</sup> ) der einzelnen Studienpopulationen ((0= Gesunde, 1= Hyposmie, 2= Parosmie, 3= Phantosmie).....	39
Tabelle 8: Ergebnisse der einzelnen Studienpopulationen (0= Gesunde, 1= Hyposmie, 2= Parosmie, 3= Phantosmie) bezüglich des subjektivem Riech- und Schmeckvermögens und der Nasenatmung.....	39
Tabelle 9: qualitative Beschreibung der Parosmie (N=220, davon 8 ohne Aussage): die häufigsten genannten Adjektive in 16 Kategorien eingeteilt (Mehrfachnennungen möglich), von oben nach unten nach Häufigkeit absteigend sortiert .....	41
Tabelle 10: von oben nach unten absteigend, die am häufigsten genannten parosmie-auslösenden Stoffe, Mehrfachnennungen möglich, N=189: von 212 Befragten konnten 189 Personen diese Frage beantworten.....	41
Tabelle 11: Auszug aus Tabelle im Anhang: Auswahl von 38 Stoffen (von oben nach unten nach Häufigkeit absteigend) mit Beurteilung über Veränderung (0: kenne ich nicht/keine Aussage getroffen; 1: qualitativ verändert; 2: unverändert; 3: riecht nicht) .....	42
Tabelle 12: MW und SD mit N bei Alter in Jahren, SDI-Wert und Riechverlust in Monaten, subjektives Riech- und Schmeckvermögen und Nasenatmung in % bei der Gruppe mit und ohne Parosmie mit Angabe des t-Wertes, *p < 0,05, **P < 0,01 .....	45
Tabelle 13: MW $\pm$ SD der angegebenen Punktzahl für Assoziation, Applikation und Konsequenz inkl. Summe der drei Kategorien des Fragenbogens für individuelle Geruchswahrnehmung bei Patienten mit und ohne Parosmie.....	47
Tabelle 14: MW $\pm$ SD des Alters in Jahren, der Intensität (von 0-10) und des Empfindens (-5 bis +5) bei Parosmiegrad 0 und 1, Grad 2 und Grad 3 .....	50

Tabelle 15: Schweregrad der Phantosmie (Grad 0-3) mit der Anzahl der betroffenen Personen (N = 100).....	53
Tabelle 16: qualitative Beschreibung der Phantosmie (N=91; 7 haben keine Aussage getroffen): die häufigsten genannten Adjektive in 16 Kategorien eingeteilt, nach Häufigkeit von oben nach unten absteigend.....	54
Tabelle 17: Vergleich der Intensität und Anzahl der veränderten Düfte in % vor und nach der WV (Wiedervorstellung) mit MW und SD; vor WV: N= 208 (Intensität), N= 175 (veränderte Düfte), bei WV: N=33 .....	55
Tabelle 18: MW und SD der Amplitudenhöhe bei P1, N1 & P2 in $\mu$ V bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H <sub>2</sub> S & CO <sub>2</sub> .....	57
Tabelle 19: MW und SD der Peak-to-Peak-Amplituden P1N1 & N1P2 in $\mu$ V bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H <sub>2</sub> S & CO <sub>2</sub> .....	59
Tabelle 20: MW und SD der Latenzzeiten Lp1, Ln1 und Lp2 in ms bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H <sub>2</sub> S & CO <sub>2</sub> .....	60

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

Neben Sehen, Hören, Tasten und Schmecken und der Geruchssinn einer der fünf menschlichen Sinne. Es ist der Unmittelbarste. Im Vergleich zum Hören, Sehen, Fühlen und Schmecken gelangen Gerüche direkt, ohne Signalverarbeitung in der Großhirnrinde, vom Gehirn in das limbische System, wo die Emotionsverarbeitung stattfindet. Gerüche werden meist nur unterbewusst wahrgenommen. Jedoch verschafft der eigene Geruchssinn einen ersten Eindruck, wenn man auf bestimmte Menschen, Orte oder Situationen trifft. Außerdem sind Erinnerungen eng mit Düften verbunden. Ein Geruch kann plötzlich Erinnerungen an eine Person, eine vergangene Situation oder einen Ort hervorrufen, auch wenn diese sehr lang zurückliegen. Ein Mensch mit gesundem Riechvermögen kann mehr als 10.000 verschiedene Gerüche unterscheiden (Gibson & Garbers, 2000).

Der Wichtigkeit des eigenen Geruchssinnes wird von vielen Menschen unterschätzt, jedoch können Veränderungen des Riechvermögens auch starke psychosoziale Konsequenzen mit sich bringen, wie Einschränkungen der Lebensqualität bis hin zu Depressionen führen (Landis et al., 2009; Croy et al., 2014). Manche Menschen entwickeln Ängste, da sie alltägliche Gefahrensignale, wie Rauch oder Verbranntes, nicht mehr wahrnehmen können. Andere verlieren stark an Gewicht, da die Nahrungsaufnahme womöglich ohne Genuss erleben stattfindet. Die Prävalenz einer funktionellen Anosmie wird in einer Übersichtsarbeit von 2017 zwischen 4,5 und 10,6, %. (Hummel et al., 2017) angegeben. Ursachen einer Riechstörung sind vielfältig: Sinunasale Erkrankungen (67 %) und Virusinfekte (14 %) stellen die häufigsten Ursachen von olfaktorischen Dysfunktionen dar, gefolgt von idiopathischen (8 %) und posttraumatischen (6 %) Riechstörungen (Damm et al., 2019). Neben quantitativen Riechstörungen klagen vor allem Patienten nach einer viralen Infektion über eine veränderte Riechwahrnehmung, einer sogenannten Parosmie. Vor allem in der jetzigen Covid-19-Pandemie werden viele Menschen wegen einer post-covid-assoziierten Riechstörung, meistens aufgrund einer Parosmie, in spezialisierten Riechsprechstunden vorstellig.

Die Parosmie ist eines der häufigsten Symptome einer Corona-Infektion und kann auch lange nach ihr persistieren. Die Parosmie gehört zu den qualitativen Riechstörungen. Hier werden Gerüche anders, meist unangenehmer, wahrgenommen, als sie ursprünglich erinnert werden (Leopold, 2002). Diese Riechverzerrung ist für die Betroffenen meist störender als eine quantitative Riechminderung (Frasnelli & Hummel, 2005). Trotz zahlreicher Untersuchungen und Studien bleibt der Pathomechanismus ungeklärt, sodass es schwierig ist, eine wirksame

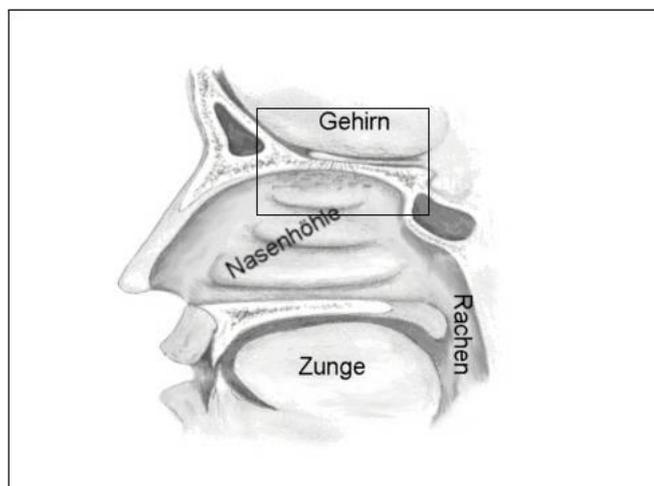
Therapie zu entwickeln. Viele Betroffene fühlen sich deswegen nicht ausreichend verstanden und behandelt (Frasnelli et al., 2004).

## 1.2. Theoretische Grundlagen

### 1.2.1. Grundlagen des Riechsystems

#### 1.2.1.1. Lage und Aufbau der Riechschleimhaut

Das Geruchsorgan nimmt in unserem alltäglichen Leben eine wichtige Rolle ein. Chemische Geruchsstoffe aus der Umwelt werden über die Nase aufgenommen und gelangen zum Riechepithel. Es ermöglicht uns so, einerseits Warnsignale aufzunehmen und weiterzuleiten, andererseits ist der Geruchssinn eine wichtige Komponente des Genusserlebens. Außerdem sind unsere Emotionen stark mit unserem Riechvermögen verbunden. Im Vergleich zu vielen Tieren ist das Geruchsorgan bei Menschen weniger stark ausgeprägt (Trepel, 2006). Die Riechschleimhaut beziehungsweise (bzw.) Regio olfactoria liegt im Dach der Nasenhöhle und bedeckt die Nasenfläche der Lamina cribrosa (Siebbeinplatte) des Os ethmoidale (das Siebbein) (Aumüller, 2014, S. 1238). Zusätzlich kleidet sie die Concha nasalis superior (die obere Nasenmuschel) und das gegenüberliegende Septum nasi (Nasenscheidewand) aus. Beim Erwachsenen umfasst die Riechschleimhaut eine Fläche von ca. 5 cm<sup>2</sup> (Buck, 2006).



Ausschnitt

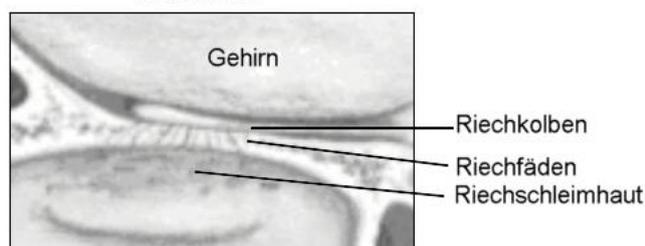


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Längsschnitts durch die Nasenhöhle und angrenzende Strukturen: Mundhöhle, Rachen, Gehirn. Beim Riechen gelangen die Riechmoleküle durch die Nasenlöcher zur Riechschleimhaut. Nach der Transduktion Weiterleitung der elektrischen Signale über die Riechfäden zum Riechkolben. (Dr. med. Thomas Beleites, 2006)

Bei der Riechschleimhaut handelt es sich um ein mehrschichtiges Epithel. In ihr eingebettet liegen vier verschiedene Zelltypen. Man unterscheidet zwischen: Riechsinneszellen, Basalzellen, Stützzellen und mikrovillären Zellen (Morrison & Costanzo, 1990). Insgesamt gibt es 12-30 Millionen Geruchssinneszellen (Witt & Heimes, 2020) sog. Olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN). Bei diesen handelt es sich um primäre Sinneszellen. Das sind Sinneszellen mit

eigenem Axon. D.h. sie führen eine Transduktion (Umwandlung der Signale in elektrische Signale) und Transformation (Umwandlung von Rezeptor- in Aktionspotenzial) der ankommenden Signale durch. Nahe der Basalmembran liegen die undifferenzierten Basalzellen. Hier unterscheidet man zwischen den horizontalen Basalzellen, die für die kontinuierliche Regeneration der Riechsinneszellen zuständig sind, und den globosen Basalzellen, die die Differenzierung der ORN regulieren (Witt & Heimes, 2020). Da die Lebensdauer der Riechsinneszellen nur wenige Wochen, 30- 60 Tage (Buck, 2006) beträgt, werden aus den Basalzellen wieder neue Riechsinneszellen gebildet. Die Funktion der mikrovillären Zellen ist beim menschlichen Riechen noch unbekannt. Möglicherweise handelt es sich bei ihnen um chemorezeptive Zellen (Moran et al., 1982; Morrison & Costanzo, 1990). Die Zilien der Riechzellen ragen in einen Schleimfilm hinein, der von den sog. Bowman-Drüsen und den Stützzellen produziert wird und die Riechschleimhaut überzieht. Der produzierte Schleim ist zusätzlich für die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichtes verantwortlich, welches für die Geruchswahrnehmung wichtig ist (Vogalis et al., 2005). Chemische Stoffe der aufgenommenen Düfte werden in dem Schleimfilm gelöst und binden besser an die Duftstoffrezeptoren der olfaktorischen Sinneszellen, die sich an den apikalen Zilien befinden.

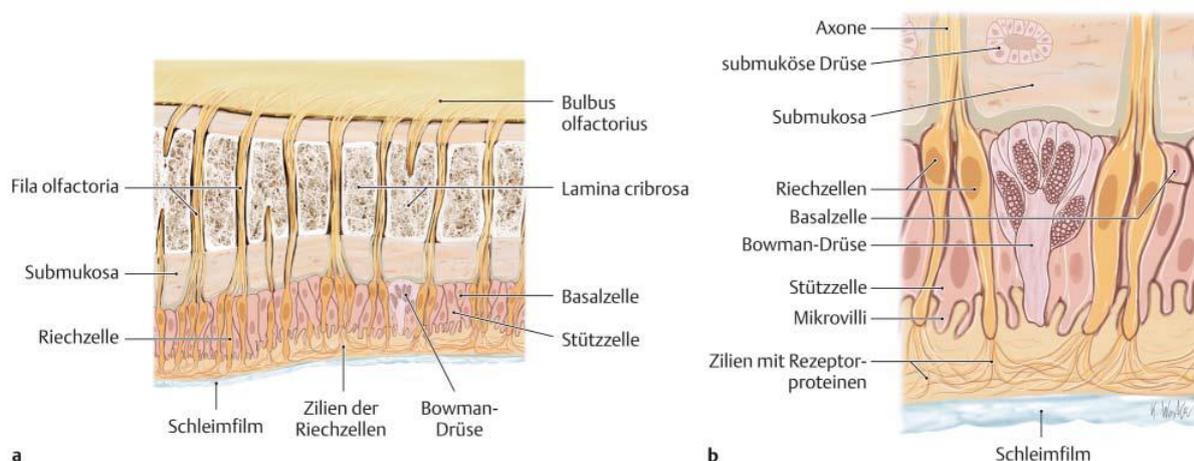


Abbildung 4: Darstellung der Riechschleimhaut in der Nasenhöhle

#### 1.2.1.2. Signalaufnahme und -weiterleitung

Wenn ein Geruchsstoff an einen dieser Duftstoffrezeptoren bindet, wird eine G-Proteingekoppelte Signalkaskade angestoßen. Das aktivierte G-Protein löst die Aktivierung der Adenylatcyclase aus, wodurch es zum Anstieg des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP), das als second-messenger fungiert, kommt. Dadurch wird ein  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Kanal (CNG-Kanal) geöffnet, sodass  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen nach intrazellulär einströmen. Durch den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom werden Anionenkanäle geöffnet, durch welche  $\text{Cl}^-$ -Ionen entlang des Konzentrationsgefälles

aus der Zelle strömen (Kleene, 1993). Als Folge kommt es zur Depolarisation der olfaktorischen Sinneszelle und es entsteht ein Rezeptorpotenzial. Sobald die Erregung einen bestimmten Schwellenwert erreicht, wird das Rezeptorpotenzial am Axon in ein Aktionspotenzial umgewandelt und es kommt zur Weiterleitung des Aktionspotenzials entlang der nicht-myelinisierten Axone der ORN zur zentralen Verarbeitung an den Bulbus olfactorius (Buck, 2006; Aumüller, 2014, S. 1239).

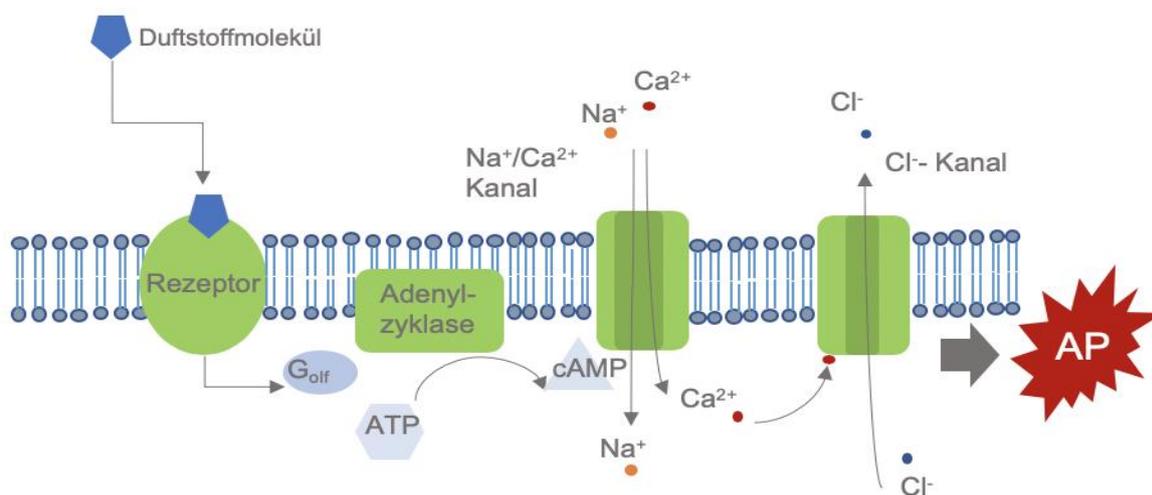


Abbildung 5: Schematischer Ablauf der Vorgänge in einem ORN bei Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Adenylatcyclase durch Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein Rezeptorprotein. (AP=Aktionspotenzial, ATP = Adenosintri-phosphat, cAMP = zyklisch Adenosinmonophosphat,  $G_{olf}$  = olfaktorisches G-Protein) (modifiziert nach Witt und Hansen, 2008).

### 1.2.2. Riechbahn und zentrale Verarbeitung

In der Lamina propria des Riechepithels vereinigen sich mehrere Axone der Riechzellen zu Faserbündeln (sog. Fila olfactoria). Diese Faserbündel bilden zusammen den Nervus olfactorius (1. Hirnnerv/erstes olfaktorisches Neuron). Die Fila olfactoria verlaufen durch die Siebplatte (Lamina cribrosa) in die vordere Schädelgrube (Fossa cerebri anterior) und treten dort in den Bulbus olfactorius (sog. Riechkolben) ein (Aumüller, 2014, S. 1239). Der Bulbus olfactorius ist das primäre Riechzentrum. Hier befinden sich ca. 8.000 Glomeruli, in denen jeweils ca. 25.000 Axone der ORN enden. Von dort aus werden die ORN über Synapsen efferent auf ca. 100 Projektionsneuronen, sog. Mitralzellen verschaltet. Die Mitralzellen sind das zweite olfaktorische Neuron. Besonders ist hierbei, dass sich die Neuronen gleicher Selektivität für einen Duftstoff in einem Glomeruli vereinigen. Dadurch entsteht „eine topografische Repräsentation der olfaktorischen Informationen räumlicher Muster“ (Heimes & Witt, 2020). Bushdid nahm an, dass durch diese punktgenaue Verschaltung der Mensch in der Lage sei mind. eine

Billion unterschiedlicher Kombinationen von Geruchsreizen zu unterscheiden (Bushdid et al., 2014). Andere Untersuchungen zum menschlichen Geruchssinn zeigen jedoch, dass die Dimensionalität von Geruchswahrnehmungen nur etwa 20 oder weniger betragen könnte (Meister, 2015). Das Phänomen des „olfaktorischen Weiß“ deutet u.a. darauf hin. Dieses Phänomen beschreibt, dass Geruchsmischungen, bestehend aus vielen (>30) verschiedenen Geruchsstoffen, dazu neigen, ähnlich zu riechen, auch wenn sie keine molekularen Komponenten gemeinsam haben (Weiss et al., 2012).

Das olfaktorische System benutzt sog. „Ensemble- Codes“. Nach Witt (2020) gäbe es für eine unendlich große Vielzahl an Gerüchen ca. 350 Rezeptoren. Da ein Rezeptor nur eine geringe Selektivität besitzt, reagiere dieser auf verschiedene Gerüche in unterschiedlicher Intensität (Heimes & Witt, 2020).

Die Axone der Mitralzellen verlaufen vom Bulbus olfactorius weiter als Tractus olfactorius und projizieren in den primär olfaktorischen Kortex (Hummel & Welge-Lüssen, 2008). Der olfaktorische Cortex besteht aus fünf Hauptarealen: (1) dem Nucleus olfactorius anterior (AON), dieser verbindet die beiden Riechkolben über eine vordere Kommissur (Commissura anterior) miteinander; (2) piriformer Cortex; (3) Teile der Amygdala; (4) Teile des Tuberculum olfactorium und (5) Teile des entorhinalen Cortex. Die letzten vier Areale projizieren über den Thalamus in den orbitofrontalen Cortex. Von diesen Arealen wird angenommen, dass sie für die Wahrnehmung und Diskrimination von Gerüchen verantwortlich sind (Buck, 2006). Manche Areale sind direkt, ohne Umschaltung im Thalamus, mit dem Neocortex verbunden, sodass Riecheindrücke ungefiltert zum primär olfaktorischen Kortex gelangen (Hummel & Welge-Lüssen, 2008). Außerdem werden Signale von der Amygdala zum Hypothalamus und von dem entorhinalen Cortex zum Hippocampus geleitet (Buck, 2006).

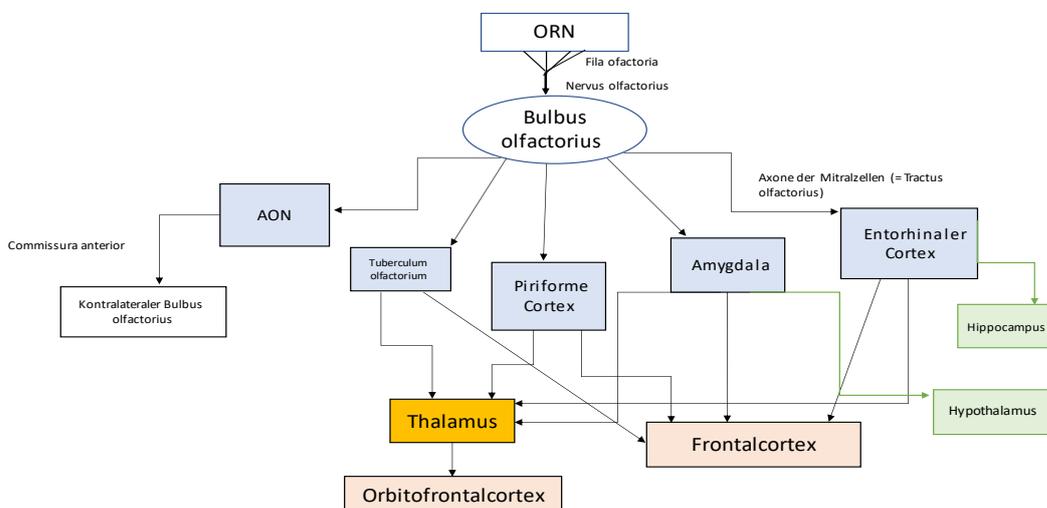


Abbildung 6: schematische Darstellung der Riehbahn

Der entorhinale Kortex gehört zum limbischen System und ist dadurch an der Gedächtnisbildung beteiligt, wodurch bestimmte Gerüche mit bestimmten Erinnerungen assoziiert sind. Das Tuberculum olfactorium interagiert mit vielen Hirnarealen und verknüpft bestimmte Signale und Impulse mit der Geruchswahrnehmung. Dadurch entwickelt sich ein sogenanntes motivationsgesteuertes Verhalten. Der Weg über die Amygdala und den Hypothalamus verknüpft Emotionen mit dem Riechen und bewertet die Gerüche. Zudem sind diese Areale für das Verhalten und Reaktion auf bestimmte Riecheindrücke verantwortlich (Buck, 2006).

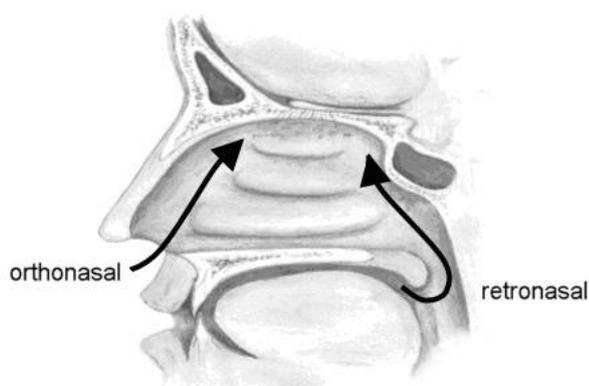
Assoziative Funktion olfaktorischer Areale	
Areal	Funktion
Amygdala	Emotionale Verarbeitung
Tuberculum olfactorium (Substantia perforata anterior)	Motivationsgesteuertes Verhalten
Entorhinaler Cortex/Hippocampus	Episodisches und Arbeitsgedächtnis
Orbitofrontaler Cortex	Entscheidungsfindung, Diskriminierung, Erinnerung

*Tabelle 1: Erklärung der Funktion der einzelnen Riechareale in der olfaktorischen Signalverarbeitung. Heimes, D. & Witt, M, 2020, Morphologie des Riechsystems, forum HNO*

Laut Witt sind sekundäre und tertiäre Areale des olfaktorischen Systems multisensorisch aktiv. Dies erlaubt eine umfassende Assoziation, wie auch das Einbringen von Erfahrung, Emotion und anderen Umwelteinflüssen in die Wahrnehmung einen chemischen Geruchsreizes. Im Rahmen der synaptischen Plastizität sei auch Lernen im olfaktorischen System möglich (Heimes & Witt, 2020).

### 1.1.3. Ortho- und retronasales Riechen

Bei der Wahrnehmung von Gerüchen unterscheidet man zwischen ortho- und retronasalem Riechen. Beim orthonasalen Riechen gelangen die Riechmoleküle über die Nase an den Riechkolben. Vor allem bei dem Geschmack von Speisen und Getränken spielt das retronasale Riechen eine große Rolle. Dabei werden Riechmoleküle bei der oralen Aufnahme retrograd über den Rachenraum zur Nase an die Riechschleimhaut weitergeleitet und so wahrgenommen.



*Abbildung 7: Schematischer Längsschnitt durch die Nasenhöhle und angrenzende Strukturen: Mundhöhle, Rachen, Gehirn. Die Pfeile zeigen, wie beim normalen, „orthonasalen“ Riechen die Riechmoleküle durch die Nasenlöcher, beim „retronasalen“ Riechen, das beim Schmecken eine wichtige Rolle spielt, von rückwärts, über den Rachen, zur Riechschleimhaut gelangen. (Dr. med. Thomas Beleites, 2006)*

Retronasales Riechen ist ein hochdynamischer Prozess und maßgeblich abhängig von Kau- und Schluckbewegungen, da so die Nahrungsbestandteile aufgebrochen werden und die Oberfläche, aus der die Duftmoleküle heraustreten können, größer wird (Burdach & Doty, 1987). Verschiedene Studien zeigen, dass es möglich ist, dass der gleiche Duft unterschiedliche neuronale Reaktionen hervorrufen kann, je nachdem, ob er ortho- oder retronasal wahrgenommen wird (Small et al., 2005).

### 1.3. Riechstörungen

#### 1.3.1. Ursachen und Einteilung der Riechstörungen

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Prävalenz von Riechstörungen. Im Allgemeinen wird sie zwischen 4 und 25% angegeben (Nordin et al., 2007; Keller & Malaspina, 2013). Es wurde gezeigt, dass die Häufigkeit der Riechstörungen mit zunehmendem Alter steigt (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002; Hummel et al., 2007). Außerdem kommen sie unabhängig vom Geschlecht vor (Lee et al., 2013). Jedoch sollte Alter und Geschlecht bei der Beurteilung der Häufigkeiten berücksichtigt werden (Harris et al., 2006).

Die Gründe einer Riechstörung sind vielfältig. Eine epidemiologische Studie in Österreich, der Schweiz und Deutschland zeigte sinunasale Erkrankungen als Hauptursache (67%), gefolgt von postinfektiöser Genese (14%) und idiopathischer Ursache (8%). Weiterhin können Riechstörungen posttraumatisch (6%), iatrogen (3%), durch Medikamente und Toxine (1%) oder kongenital (1%) auftreten (Damm et al., 2019).

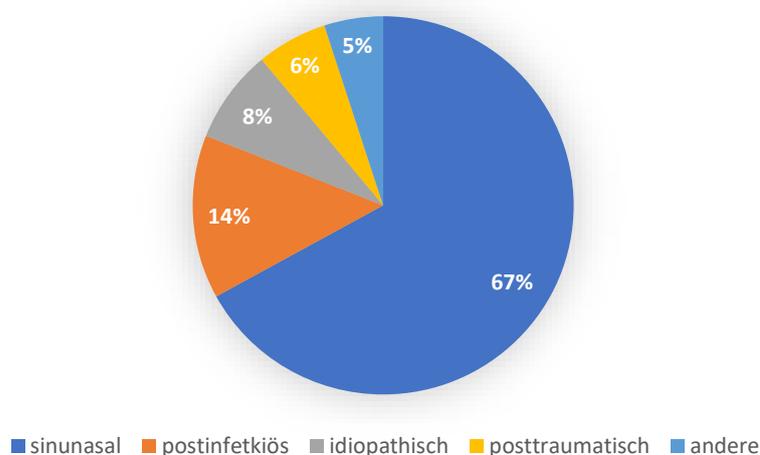


Abbildung 8: Häufigkeit der Ursachen von Riechstörungen nach Damm et al., 2019

Die Einteilung der Riechstörungen erfolgt nach unterschiedlichen Kategorien. Bisher wurde keine einheitliche Einteilung durchgesetzt. In der Klinik wird zwischen qualitativen und quantitativen Dysfunktionen unterschieden. Diese Einteilung basiert vorwiegend auf der Erhebung

der Anamnese und der entsprechenden Untersuchungsbefunde (Kobal et al., 1996). Im Folgenden werden die Riechstörungen näher erläutert.

### 1.3.2. Quantitative Riechstörungen

Zu den quantitativen Riechstörungen zählen die Anosmie, Hyposmie und die Hyperosmie. Die Einteilung erfolgt altersentsprechend nach dem sog. SDI-Wert mithilfe der Sniffin-Sticks (Hummel et al., 1997). Der durchschnittliche SDI-Wert (steht für Schwelle, Diskrimination und Identifikation der Riechleistung) bei Menschen mit einem normalen Riechvermögen liegt bei 31-48. Das wird als Normosmie bezeichnet. Patienten mit einer Hyposmie, also einem verminderten Riechvermögen, haben einen verminderten SDI-Wert von 16-30. Anosmie-Patienten riechen nichts bis sehr wenig und liegen mit ihrem SDI-Wert bei <16 Punkte. Bei der Anosmie unterscheidet man nochmals zwischen einer kompletten, einer funktionellen und einer spezifischen Anosmie. Bei der kompletten Anosmie ist das Riechvermögen komplett verschwunden und die Riechtestung gibt keinerlei Anzeichen für eine Riechwahrnehmung. Bei der funktionellen Anosmie ist das Riechvermögen stark eingeschränkt. Obwohl eventuell noch einzelne Gerüche wahrgenommen werden, gibt es keine Annäherung an das funktionsbringende Riechvermögen. Bei der spezifischen Anosmie werden nur bestimmte Gerüche nicht wahrgenommen. Ansonsten besteht aber ein normales Riechvermögen, sie hat keinen Krankheitswert. Zuletzt unterscheidet man die Hyperosmie. Hier liegt ein gesteigertes Riechvermögen vor.



Abbildung 9: Einteilung der Riechstörungen, nach qualitativer und quantitativer Riechstörungen

Die Prävalenz der quantitativen Riechstörungen ist sehr unterschiedlich. Brämerson et. al. berichten in einer populationsbasierten Studie von einer Prävalenz von 19,1 %, davon 13,3% mit einer Hyposmie und 5,8% mit einer Anosmie (Brämerson et al., 2004).

In der Therapie der quantitativen Riechstörungen wurden verschiedene Studien durchgeführt. Bei postviralem und posttraumatischem Riechverlust zeigten Zink (Henkin et al., 1976), bzw. Zinksulfat (Quint et al., 2002), systemisches Vitamin A (Reden et al., 2012) und das

Antibiotikum Minocyclin (Reden et al., 2011) keine Wirkung. Bisher haben auf medikamentöser Ebene nur das perorale Caroverin, ein NMDA (N-methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonist (Quint et al., 2002) und Natriumcitrat (Panagiotopoulos et al., 2005), Wirksamkeit erwiesen. Zudem hat sich gezeigt, dass tägliches kontinuierliches Riechtraining eine wirksame Therapieoption ist (Hummel et al., 2009; Fleiner et al., 2012). Zuletzt stellte sich Akupunktur als eine erfolgreiche Behandlungsmethode von postinfektiösen Riechstörungen dar (Drews et al., 2022).

### 1.3.3. Qualitative Riechstörungen

Zu den qualitativen Riechstörungen zählen die Parosmie und die Phantosmie. Die Prävalenz dieser variiert in ihrer Definition stark in der Literatur (Baygildin et al., 2021). Ca. 10-60% der Patienten mit quantitativen Riechstörungen leiden zusätzlich an qualitativen Riechstörungen (Deems et al., 1991; Nordin et al., 2007; Reden et al., 2007). Jedoch gehen qualitative Riechstörungen nicht zwingend mit quantitativen Riechstörungen einher (Hummel et al., 2017). Landis et al. zeigte in einer Studie, dass unter anosmischen und hyposmischen Patienten ca. 6 % zusätzlich an einer Parosmie und 1,5 % an einer Phantosmie litten (Landis et al., 2004). Auch Bonfils et al. analysierte eine Population von 57 Patienten mit Parosmie, in der 71,4 % mit einer Hyposmie und 28,6% mit einer Anosmie assoziiert waren (Bonfils et al., 2005). Qualitative Riechverzerrungen sind meist häufiger, wenn der eigentliche Riechverlust nicht so schwerwiegend ist (Deems et al., 1991). Viele Patienten mit einer Parosmie oder Phantosmie können deshalb auch normosmisch sein (Ciurleo et al., 2020; Ercoli et al., 2021). Oftmals können eine Phantosmie und Parosmie koexistieren (Nordin et al., 1996; Bonfils et al., 2005; Keller & Malaspina, 2013). Jedoch ist eine Parosmie häufiger als eine Phantosmie (Frasnelli et al., 2004; Reden et al., 2007).

In der Literatur wird oft nicht zwischen Phantosmie und Parosmie separiert, wodurch es zu Verwirrungen kommt. Es zeigt sich, dass beide Riechstörungen unterschiedliche Muster bezüglich Demografie, Ätiologie und Krankengeschichte der Betroffenen besitzen (Pellegrino et al., 2021). Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit versucht, beide Formen der qualitativen Riechstörungen zu trennen und unterschiedlich zu betrachten.

Die Geruchsverzerrung ist für die Betroffenen meist unerträglicher und in der Lebensqualität einschränkender als eine einfache qualitative Geruchsverminderung (Miwa et al., 2001; D. Leopold, 2002; Frasnelli & Hummel, 2005). Die Lebensqualität kann so stark eingeschränkt sein, dass sogar Depressionen auftreten (Frasnelli et al., 2004). Zwischen 25-30% der Betroffenen zeigen Symptome einer Depression, während ein Drittel eine geringere Lebensqualität aufzeigen (Bonfils et al., 2005; Croy et al., 2014). Auch Deems et al. zeigten, dass Patienten mit Parosmie einen höheren Grad milder Depression erleiden, als Patienten ohne Parosmie

(Deems et al., 1991). Beitragend zur eingeschränkten Lebensqualität sind u.a. starke Gewichtsveränderungen durch Essensvermeidung, Vermeidung von sozialen Kontakten, Ängste vor Einsamkeit, vor Sauberkeit und vor dem Kochen (Blomqvist et al., 2004; Baygildin et al., 2021). Die alltäglichen Folgen der Riechveränderung sind auch häufig belastender als die isolierte Riechveränderung (Leopold, 2002).

Die qualitativen Riechstörungen sind schwer zu objektivieren und derzeit existieren keine etablierten Testverfahren. Die Diagnosestellung beruht deshalb letztlich rein auf der Anamneseerhebung (Landis et al., 2010 a).

Zur Behandlung der qualitativen Riechstörungen gibt es weitreichende Ansätze, Studien und Therapieversuche, von denen sich bisher aber keine durchgesetzt hat. Da im Laufe der Zeit oft eine Verbesserung der qualitativen Riechstörungen beobachtet wird (Duncan & Seiden, 1995), ist ein erstes Abwarten und Beobachten eine häufig empfohlene Strategie (Leopold, 2002). Man geht davon aus, dass jegliche Therapie des Riechverlustes auch eine Verbesserung der Riechverzerrung bewirkt. Wenn z.B. die Riechverzerrung das Symptom einer begleitenden sinunasaler Erkrankung ist, wird die Therapie dieser die Riechverzerrung mit großer Wahrscheinlichkeit abschwächen (Keller & Malaspina, 2013).

#### 1.3.4. Parosmie

Parosmie oder auch Troposmie (Leopold, 2002) beschreibt eine Verzerrung der Geruchswahrnehmung. Verschiedene Riecheindrücke werden anders wahrgenommen, als sie ursprünglich erinnert werden (Leopold, 2002). So wird z.B. Kaffee als stinkend und unangenehm empfunden. Die Adjektive, die häufig zur Beschreibung der veränderten Duftwahrnehmung verwendet werden sind: verbrannt, faulig, verrottet, fäkal und chemisch (Nordin et al., 1996; Leopold, 2002; Leopold et al., 2002; Frasnelli et al., 2004; Keller & Malaspina, 2013). Viele Betroffene beschreiben die Wahrnehmung einfach nur als einen unbeschreibbaren unangenehmen Geruch (Frasnelli, et al., 2004). Jedoch ist die Veränderung nicht immer nur schlecht, sondern wird vereinzelt auch als angenehm wahrgenommen (Landis et al., 2006). In einer Studie von Baygildin et al. berichten die Betroffenen, dass die Parosmie häufig von Essensgerüchen, v.a. Kaffee, Fleisch, Knoblauch und Zwiebeln ausgelöst wird (Baygildin et al., 2021).

##### 1.3.4.1. Epidemiologie

Die Prävalenz der Parosmie wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Bei Patienten mit schon bestehendem Riechverlust liegt sie zwischen 10-60% (Nordin et al., 1996; Reden et al., 2007; Landis et al., 2010 a). In der normalen Population liegt sie zwischen 0,8% und 4% (Nordin et al., 2007). Obwohl Nordin et. al. ein vermehrtes Vorkommen in der älteren Bevölkerung feststellten (Nordin et al., 2007), zeigen andere Untersuchungen keine

Korrelation zwischen Alter und Parosmie (Landis et al., 2010 a; Croy et al., 2013). In anderen Studien bei Patienten mit sinusalen Parosmien lag die Prävalenz bei 28 % (Reden et al., 2007). Untersuchungen ergaben, dass Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (Nordin et al., 2007; Landis et al., 2010 a; Croy et al., 2013). Außerdem zeigte sich, dass Parosmien häufig unilateral wahrgenommen werden. (Leopold & Meyerrose, 1994).

#### *1.3.4.2. Ätiologie*

Eine Parosmie entsteht am häufigsten infolge einer Infektion der oberen Atemwege (Reden: in 56% der Fälle, Bonfils: in 42,8 % der Fälle) (Bonfils et al., 2005; Reden et al., 2007). Eine schlechtere Prognose hat jedoch eine idiopathisch auftretende Parosmie (20-30%) (Cho, 2014). Diese ist meist assoziiert mit einem normalen Riechvermögen und kann häufig durch bestimmte Kopfbewegungen oder Valsalva-Manöver unterdrückt werden (Hong et al., 2012). Weitere Ursachen können sinusale Erkrankungen (17-18%), toxische Exposition (17-28%) oder Schädel-Hirn-Traumata (29-55%) sein (Chen et al., 2003; Bonfils et al., 2005; Reden et al., 2007; Landis et al., 2010 a). In einer Studie von Reden berichteten 29% der Patienten nach fast 12 Monaten eine Verbesserung oder ein Verschwinden der Parosmie (Reden et al., 2007).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Parosmie möglicherweise einen positiven prädiktiven Wert hat, da es ein Zeichen für die Regeneration des Riechepithels sein kann. (Frasnelli et al., 2004; Reden et al., 2007; Hummel & Lotsch, 2010)

#### *1.3.4.3. Pathogenese*

Die Entstehung qualitativer Riechstörungen ist noch nicht endgültig erklärt. In der Literatur sind drei verschiedene Theorien zur Pathogenese beschrieben. Man unterscheidet zwischen einer peripheren, zentralen und kombinierten Hypothese. Periphere Anomalien können auf der Ebene der Nasenschleimhaut oder der Geruchsnerven auftreten, wohingegen alle Abnormalitäten in den olfaktorischen Arealen nach dem Bulbus olfactorius die zentrale Pathogenese darstellen.

Die periphere Theorie besagt, dass es nach einem Schädel-Hirn-Trauma oder einer Virusinfektion zu einem Verlust von ORN kommen kann. Durch den Verlust wären die Betroffenen zwar noch in der Lage Düfte wahrzunehmen, jedoch könnten die spezifischen Geruchsqualitäten nicht identifiziert und kein kompletter Riecheindruck geformt werden (Leopold et al., 1991; Leopold, 2002; Frasnelli et al., 2004). Als Folge entstehe dieser veränderte, oftmals nicht beschreibbare Geruch.

Die zentrale Theorie geht davon aus, dass zentrale olfaktorische Zentren, wie der Bulbus olfactorius bzw. andere integrative und interpretative Zentren der Riechwahrnehmung, unfähig seien, ankommende olfaktorische Signale zu verarbeiten und somit ein verzerrter Riechein- druck geformt wird (Leopold, 2002; Leopold & Meyerrose, 1994). Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit Parosmie ein verringertes Volumen des Bulbus olfactorius besitzen (Rombaux et al., 2006a). Man geht davon aus, dass das verringerte Bulbusvolumen mit einer reduzierten Anzahl an Interneuronen korreliert. Daraus resultiert eine verringerte laterale Inhibition der an- kommenden Signale (Mori, 1999) und bewirkt so die Bildung eines unregelmäßigen Musters, was die verzerrte Riechwahrnehmung hervorruft (Hong et al., 2012).

Eine Studie von Bitter et al. zeigte bei Patienten mit Parosmie einen Verlust von grauer Sub- stanz in der linken und rechten vorderen Insula, dem vorderen Cingulum, dem Hippocampus beidseits und dem linken Orbitofrontalkortex (Bitter et al., 2011). Die vordere Insula interagiert mit dem limbischen System und beeinflusst so die Bewertung der Geruchswahrnehmung. Der Hippocampus, der Orbitofrontalcortex und die Insula sind drei sekundäre Riechareale. Sie er- halten Informationen von primären Riecharealen und sind so für die erste Riechverarbeitung zuständig. Genauso sind diese Areale für das Arbeitsgedächtnis, die Geruchsdiskrimination und Verbindung von Gerüchen mit Erinnerungen zuständig. Bei verringertem Volumen dieser Areale könnte es demzufolge zu einer Fehlinterpretation und folglich zu der Geruchsverände- rung kommen. Der Piriforme Kortex ist eine primäre olfaktorische Struktur. Hier zeigten sich nur geringe Veränderungen der grauen Substanz, jedoch könnte ein Volumenverlust mit einem Volumenverlust des Bulbus olfactorius korrelieren. Ansonsten zeigten die Untersuchungen von Bitter et al. keine Volumenzunahme der grauen Substanz oder Veränderungen in der weißen Substanz (Bitter et al., 2011).

Eine fMRI (Functional magnetic resonance imaging) - Studie über den Vergleich von Hypos- mikern mit Parosmikern, zeigte bei den Parosmikern eine stärkere Aktivität im Thalamus, Pu- tamen und ventralen Striatum (Iannilli et al., 2019). Der Thalamus dient als erste Informations- verarbeitungsstelle. Er erhält afferente Signale und moduliert diese. Danach entscheidet er, welche davon für den Körper wichtig sind, und leitet diese über efferente Fasern an tiefere Hirnzentren weiter. Das Putamen spielt eine Rolle in der Wahrnehmung von Ekel (Phillips et al., 1998). Unangenehme ekelige Gerüche produzieren so eine verstärkte Aktivierung bei Pa- tienten mit Parosmie, als Patienten ohne Parosmie (Frasnelli et al., 2004). Außerdem besitzen Parosmiker eine stärkere Aktivität im ventralen Striatum, welches verantwortlich für die Ge- ruchswertigkeit ist (Holbrook et al., 2005). Das erklärt, wieso Patienten mit Parosmien eher unangenehme Gerüche stark wahrnehmen.

#### 1.3.4.4. Therapie

Die alpha-Liponsäure wurde per os bei Patienten mit einer postinfektiösen Parosmie verwendet. Im Laufe der Therapie wurde die Parosmie schwächer (Reduktion von 48% zu 22%) (Hummel et al., 2002). Trotz fehlender Evidenzen wurde in den letzten Jahren vermehrt das Antikonvulsivum Gabapentin Patienten mit Parosmie verabreicht (Hong et al., 2012). Zahlreiche Nebenwirkungen reduzierten jedoch die Compliance (Leopold, 2002). Außerdem zeigte sich nach 14-tägiger Applikation von Natrium-Citratpuffer eine statistisch signifikante Verbesserung parosmischer und phantosmischer Beschwerden. Bei Phantasmikern zeigte sich eine Reduktion der Beschwerden um 82% und bei der Parosmie eine Reduktion um 35%. Die quantitative Riechfunktion zeigte jedoch keine Verbesserung (Whitcroft et al., 2021). In der Literatur finden sich keine weiteren Behandlungsoptionen, die eine Parosmie positiv beeinflussen.

#### 1.3.5. Phantosmie

Bei einer Phantosmie werden Gerüche wahrgenommen, obwohl keine Geruchsquelle in der Umgebung vorhanden ist. Dieses Phänomen hält länger als ein paar Sekunden an. Wohingegen, eine olfaktorische Halluzination weniger als ein paar Sekunden anhält (Leopold, 2002). Sowohl bei der Parosmie als auch bei der Phantosmie werden die Dufteindrücke als unangenehm, störend z.B. verbrannt, fäkal, chemisch, verfault, verrottet beschrieben (Frasnelli et al., 2004). In der Untersuchung von Baygildin et al., bestätigten Patienten mit Phantosmie, dass bestimmte Orte, wie das eigene Haus bzw. ein Raum, spezifische sensorische Reize, wie ein lauter Fernseher oder Zigarettenrauch, oder auch kognitive Ereignisse, wie Stress oder bestimmte Erinnerungen, den Phantomgeruch auslösen (Baygildin et al., 2021).

##### 1.3.5.1. Epidemiologie

Die Phantosmie hat in der Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von 3-16% (Nordin et al., 1996; Reden et al., 2007; Sjölund et al., 2017; Baygildin et al., 2021). In spezialisierten Zentren geben ca. ein Viertel der Patienten an, an einer Phantosmie zu leiden (Landis et al., 2010 b). Reden et al. beobachteten über einen Zeitraum von ca. 12 Monaten, dass die Beschwerden der Phantosmie verschwinden oder sich verbessern (Reden et al., 2007). Auch Landis et al. stellte 2010 eine Verbesserung oder ein Verschwinden der phantosmischen Beschwerden bei mehr als 50% der Betroffenen nach mehr als 5 Jahren fest (Landis et al., 2010 b). Riecheindrücke werden bei einer Phantosmie meist unilateral wahrgenommen, wohingegen eine Halluzination beidseitig oder nicht lokalisierbar beschrieben wird (Leopold & Meyerrose, 1994). Eine Studie der SNAC-K (Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen) zeigte, dass vermehrt Frauen von einer Phantosmie betroffen sind, BDNF (brain-derived neurotrophic factor)-met-Allelträger sind und Phantasmiker mit einer Wahrscheinlichkeit von 9,6 % zusätzlich an einer Parosmie leiden (Sjölund et al., 2017).

### 1.3.5.2. Ätiologie

Die Ursache der Phantasmie ist vielseitig. Die meisten der Betroffenen berichten, ein Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit erlitten zu haben (Leopold et al., 2002; Sjölund et al., 2017). Oftmals entsteht eine Phantasmie idiopathisch mit einem spontanen Beginn (Leopold, 2002; Reden et al., 2007; Landis et al., 2010 b). Häufig treten Phantasmien während eines epileptischen Anfalls bei Patienten mit einer Temporallappen-Epilepsie, auf (Leopold, 2002). Eine weitere Ursache kann eine Schizophrenie sein (Frasnelli et al., 2004). Es hat sich gezeigt, dass bei vielen Phantasmikern die Phantasmie nur durch ein kurzes Nasenschlaufen hervorgerufen werden kann (Leopold, 2002).

### 1.3.5.3. Pathogenese

Wie bei der Parosmie kann man zwischen peripherer, zentraler und kombiniert peripher-zentraler Pathogenese unterscheiden. Die periphere Phantasmie wird durch eine Störung der ORN hervorgerufen, die durch Schädigung des Riechepithels (z.B. durch ein Schädel-Hirn-Trauma) entsteht. Die fälschliche Wahrnehmung eines Duftes resultiert aus abnormal aktive ORN oder entsteht durch den Verlust von inhibitorischen Neuronen (Leopold, 2002). Ein Hinweis hierfür ist, dass die Intensität des Riechverlustes mit der Intensität der Phantasmie korreliert. Demzufolge wird berichtet, dass während des Riechverlustes, beispielsweise direkt nach einem Schädel-Hirn-Trauma oder während einer Virusinfektion der oberen Atemwege, die Phantasmien am intensivsten seien. Außerdem sei die Phantasmie stärker in dem Nasenloch mit der geringsten Riechleistung (Leopold, 2002).

Zusätzlich wird die periphere Theorie durch histopathologische Untersuchungen bestätigt, in denen Patienten mit Phantasmie Riechepithel entnommen worden war. Hier zeigten sich vier wichtige Erkenntnisse: (1) das Riechepithel war generell schmaler als bei Normosmikern. (2) es gab mehr unreife ORN im Verhältnis zu reifen ORN. (3) Es zeigten sich intraepitheliale Neurome (Verwickelungen von ungeordneten ORN in der Basallamina). (4) Viele Nervenfasern,- Faszikeln zeigten einen signifikanten Verlust an Axonen (Leopold et al., 1991, 2002). Das Vorhandensein dieser neuartigen Neurome<sup>1</sup> und das damit veränderte Riechepithel

---

<sup>1</sup> *Neurome sind intraepitheliale Ausstülpungen an der Basallamina des Riechepithels. Durch die Bildung von Neuomen wird bei Verletzung des Riechepithels verhindert, dass die olfaktorischen Axone die Basallamina durchqueren und das Riechepithel verlassen (Holbrook et al., 2005). Laut Frasnelli könnten diese neuartigen Strukturen im Riechepithel bewirken, dass Patienten neuartige Gerüche, bzw. Gerüche wahrnehmen, die sie noch nie gerochen haben (Frasnelli et al., 2004). Man unterscheidet zwischen zwei Typen von Neuomen. Diese Unterscheidung der Neurome hilft, die Prognose des Riechverlustes besser einschätzen zu können. Die „Re-Entrant-Neuomas“, die Verbindung zu den Nervenfaszikeln*

könnte eine Erklärung dafür sein, dass der Phantomgeruch meist als „unbekannt“ beschrieben wird (Frasnelli et al., 2004).

Überfunktionelle Gehirnzellen könnten eine zentrale Ursache einer Phantasmie sein (Frasnelli et al., 2004; Leopold & Meyerrose, 1994). Die überschießenden Signale, die an weitere Hirnzentren weitergeleitet werden, könnten die Geruchshalluzination hervorrufen. Erklärungen für diese zentrale Theorie ergeben sich aus der Hirnfunktion bei Epilepsie-Patienten. Bei ihnen ist bekannt, dass es eine spezielle Geruchsaura gibt, die mit epileptischen Anfällen kombiniert auftritt. Außerdem können Patienten nach einer Exzision des Riechepithels weiterhin das Gefühl haben, einen schlechten Geruch wahrzunehmen (Leopold, 2002). Weiterhin könnte eine gestörte Integration und Interpretation auf Ebene der Riechbahnen für die zentrale Phantasmie verantwortlich sein (Leopold, 2002).

#### *1.3.5.4. Therapie*

Nach Leopold könnten kochsalzhaltige Nasensprays bei der Therapie von Phantasmien, die durch Nasezuhalten eliminierbar seien, wirksam sein (Leopold, 2002). Diese könne man so häufig wie man möchte anwenden. Für die tägliche Anwendung werden Oxymetazolin-haltige HCL- Nasentropfen empfohlen. Diese wirken länger. Bei beiden Möglichkeiten wird die obere Nase blockiert, sodass der Luftstrom die Riechspalte nicht erreicht (Leopold, 2002). Schon vorher wurden andere medikamentöse Therapien ausprobiert. Zilstorff zog 1966 verschiedene Medikamente, Sedativa, Hormone, Vitamine und Antiepileptika zur Behandlung von Riechstörungen in Betracht (Zilstorff, 1966). Unter der Erkenntnis, dass qualitative Riechstörungen häufig mit höheren Depressionsraten als quantitative Riechstörungen einhergehen (Deems et al., 1991), erschienen Antidepressiva als sinnvoller Therapieansatz. Als erfolgreiche medikamentöse Therapieoption probierte man die Betäubung der ORN durch topisches Kokain aus. Zilstorff führte dies 1966 das erste Mal an 20 Patientinnen mit langjährigen therapieresistenten Parosmien durch. Nach 3-5 Blockaden mit Kokain verspürten die meisten eine Verbesserung der Symptomatik (Zilstorff, 1966). Da Kokain eine vasokonstriktorische Wirkung hat und den ORN den Sauerstoff entzieht (Leopold, 2002), ging dieses Procedere häufig mit einer transienten Hyposmie oder Anosmie der betroffenen Seite einher (Zilstorff, 1965). Auch in Untersuchungen von Leopold und Hornung erwies sich Kokain in der Behandlung von Phantasmien

---

*unterhalb des Epitheliums haben und die „intraepithelialen Neuromas“, die im Epithelium liegen. Die „Re-Entrant-Neuromas“ zeigen, dass die Axone keine Verbindung zum olfaktorischen Bulbus formen können (z.B. nach SHT) und die „intraepithelialen Neuromas“ geben Hinweise auf eine Schädigung des Riechepithels. (z.B. bei chronischer Rhinosinusitis) (Holbrook et al., 2005).*

als sinnvoll (Leopold & Hornung, 2013). In weiteren Studien zeigten Antiepileptika (Majumdar et al., 2003) und Migräne-Medikamente (Coleman et al., 2011) Wirksamkeit.

Erst nach Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen stehen limitierte chirurgische Möglichkeiten zur Verfügung. Kaufman heilte 1988 zum ersten Mal einen Patienten, der an einer unilateralen Phantosmie litt, mithilfe einer Resektion des Bulbus olfactorius (Kaufman et al., 1988). Ebenso berichtete Markert 1993 von einer erfolgreichen Kraniotomie mit bilateraler Resektion des Bulbus olfactorius (Markert et al., 1993). Dies behob zwar die langjährig beidseitig bestehende Parosmie und Phantosmie, ging aber mit einer permanenten bilateralen Anosmie einher. Zusätzlich musste man noch die Risiken einer Kraniotomie, wie Blutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen in Kauf nehmen (Leopold, 2002). 1991 führten Leopold et al. eine weitere Methode durch. Sie entfernten einer Patientin, die seit 8 Jahren an einer unilateralen Phantosmie litt, das Riechepithel mittels eines endoskopischen Eingriffs. In der OP wurden die Fila olfactoria der betroffenen Nasenseite durchtrennt und so die Verbindung zwischen den ORN und den Bulbi olfactorii unterbrochen. Dadurch wurde die Phantosmie eliminiert und die Patientin erlangte ihr normales Riechvermögen wieder (Leopold et al., 1991). In den folgenden Jahren führte Leopold weitere chirurgische Eingriffe durch und zeigte, dass die endoskopische Exzision des Riechepithels der betroffenen Seite eine effektive Methode ist, um schwere langjährig bestehende Phantosmien zu therapieren. Außerdem zeigte eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei der Linderung persistierender Phantosmien Wirkung (Henkin et al., 2011). Nach wie vor gibt es aber zu wenige Daten für effektive Behandlungsstrategien an Patienten mit Phantosmien (Saltagi et al., 2018).

## 2. Zielsetzung der Studie

Trotz vielseitigen Untersuchungen und vielen wissenschaftlichen Arbeiten über qualitative Riechstörungen bleibt der Pathomechanismus unklar. Häufig sind Parosmien nach einiger Zeit rückläufig und verschwinden bei etwa der Hälfte der Betroffenen nach wenigen Jahren ganz. Eine Studie hat gezeigt, dass in Deutschland und der Schweiz 25 % der Patienten mit Riechstörungen sich nicht gut beraten und 60 % sich nicht ernst genommen fühlen (Landis et al., 2009). Das Ziel der Studie war, einen detaillierten Überblick und weitere Informationen über das Bedingungsgefüge dieser rätselhaften Störung zu gewinnen. Hierfür wurden Patienten, die an Parosmie litten mit nicht betroffenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Neben der Erfassung der allgemeinen Riechleistung, der trigeminalen nasalen Empfindlichkeit und der olfaktorischen Sensitivität für spezifische Duftstoffe wurden verschiedene Messungen auf struktureller und elektrophysiologischer Ebene einbezogen, ergänzt durch Fragebögen u.a. zur Bewertung von Düften.

## 2.1. Hypothesenaufstellung

Ergänzend zum Erlangen weiterer Kenntnisse der qualitativen Riechstörungen und dem Vergleich verschiedener olfaktorischer Parameter zwischen Patienten mit und ohne Parosmie, wurden auf dem Boden von vorangegangenen Studien und wissenschaftlichen Arbeiten zwei Hypothesen aufgestellt:

1. Patienten mit Parosmie sind jünger, haben dementsprechend ein besseres Riechvermögen, sind aber depressiver als Patienten ohne Parosmie.

2. Aufbauend auf einer Studie von Parker (Parker et al., 2021 a) gingen wir davon aus, dass Patienten mit Parosmie empfindlicher gegenüber spezifischen Geruchsstoffen sind, die nachweislich eine Parosmie auslösen können. (z.B. furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonenal).

Im Zuge der vorliegenden Studie sollten diese Hypothesen überprüft werden.

## 3. Material

### 3.1. Ethik

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine kombinierte retro- und prospektive Querschnittsstudie, welche im Einklang mit den Vorgaben der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 (überarbeitet 1983) konzipiert und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet wurde (BO-EK-78022020).

### 3.2. Studiendesign

Im prospektiven Studienteil wurden insgesamt 120 Probanden eingeschlossen. Es wurden 4 Gruppen untersucht. Die ersten beiden Gruppen umfassten insgesamt 61 Patienten, von denen 53 Patienten an einer Parosmie litten (Gruppe 2) und 8 Patienten an einer Phantosmie litten. (Gruppe 3). Die dritte Gruppe umfasste 31 Personen, die in der Riechsprechstunde aufgrund quantitativen Riechstörungen, größtenteils Hyposmien (Gruppe 1), vorstellig wurden. Ausschlusskriterien in dieser Gruppe waren qualitative Riechstörungen, wie eine Parosmie oder Phantosmie. Die vierte Gruppe diente als Kontrolle und setzte sich aus 28 gesunden Teilnehmern (Gruppe 0) zusammen. Hier waren Einschlusskriterien Volljährigkeit und die freiwillige Teilnahme. Ausschlusskriterien waren wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, z.B. ein komplizierten Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können, wie z.B. akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen, sowie relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich. Die Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2020 bis

Mai 2021 im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Abteilung für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden vorstellig. Alle Gruppen gaben ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studiendurchführung. Zusätzlich wurden retrospektive Daten aus Fragebögen mit Patienten mit Parosmie (N = 167) und Phantosmie (N = 90) verwendet, sodass eine aus insgesamt 377 Teilnehmern bestehende Studienpopulation vorlag.

In der nachfolgenden Tabelle ist eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation dargestellt.

	<b><i>Einschlusskriterien</i></b>	<b><i>Ausschlusskriterien</i></b>	<b><i>Anzahl</i></b>
<b>Alle Gruppen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Freiwillige Teilnahme</li> <li>- Alter über 18 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können</li> <li>- Akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen</li> <li>- Relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO- Bereich</li> </ul>	120
<b>Gruppe 0 (Gesunde)</b>	Normales Riechvermögen		28

<b>Gruppe 1 (quantitative Riechstörungen)</b>		Parosmie oder Phantosmie	31
<b>Gruppe 2</b>	Parosmie		53
<b>Gruppe 3</b>	Phantosmie		8

*Tabelle 2: Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer mit Anzahl*

### 3.3. Studiendurchführung

Alle Teilnehmer, die in der Riechsprechstunde vorstellig wurden, erhielten eine ausführliche ärztliche Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Untersuchung, einschließlich einer endoskopischen Untersuchung der Nase und einer strukturierten Anamnese. Anschließend wurde eine standardisierte Riech- und Schmecktestung durchgeführt. Zusätzlich füllten sie einen Fragebogen zu depressiven Symptomen und Lebensqualität in Form des ADS-L (Allgemeine Depressions-skala) - Fragebogens aus. Des Weiteren erhielten sie einen Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechvermögens. Informationen über Ursache und Dauer der Erkrankung sowie der Body-Mass-Index (BMI) wurden erfasst. Um die Parosmie bzw. die Phantosmie zu erfragen, wurde mit den Betroffenen ein gemeinsamer zusätzlicher Fragebogen bearbeitet. Die gesunden Probanden wiesen keine relevanten Erkrankungen im HNO-Bereich auf und erwähnten keine Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes. Im Verlauf der Sitzung wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die im Folgenden thematisiert werden. Nach Erhebung der Daten und Sichtung der vorhandenen Daten aus den Fragebögen wurden diese tabellarisch in Microsoft Excel 2019 strukturiert, ehe sie in die Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) übertragen wurden. Zum Schutz der persönlichen Daten bei elektronischer Benutzung wurden die Namen der Patienten mit Hilfe einer Studien-ID verschlüsselt.

### 3.4. Beschreibung der Studienpopulation

#### 3.4.1. Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 144 Männer und 233 Frauen in die Studie einbezogen. 67 Männer und 153 Frauen klagten über eine Parosmie. Unter einer Phantosmie litten 50 Männer und 48 Frauen.

Mit einer quantitativen Riechstörung bzw. Hyposmie wurden 16 Männer und 15 Frauen vorgestellt. In der gesunden Kontrollgruppe wurden 11 Männer und 17 Frauen untersucht.

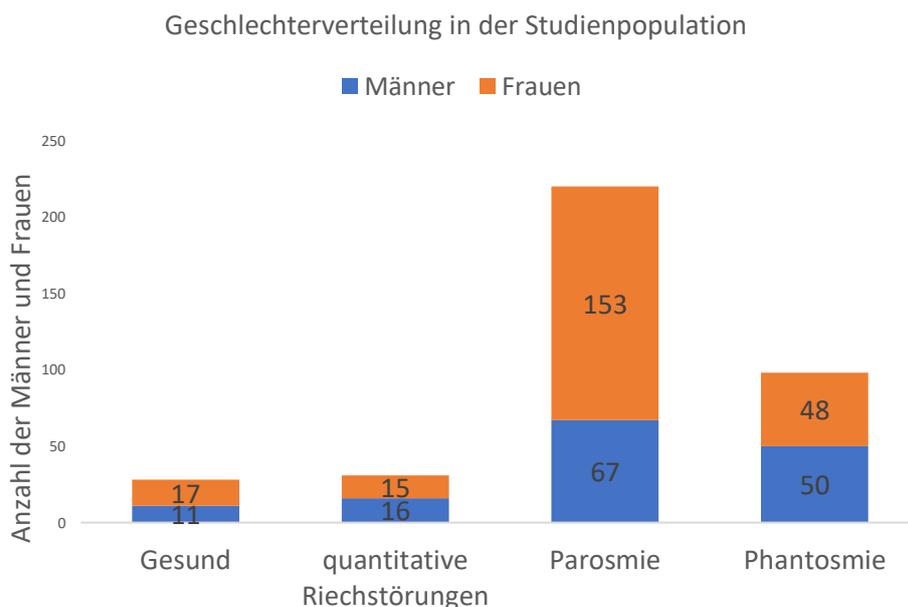


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Studienpopulation, y-Achse: Anzahl der Personen, x-Achse: Einteilung nach Gruppen

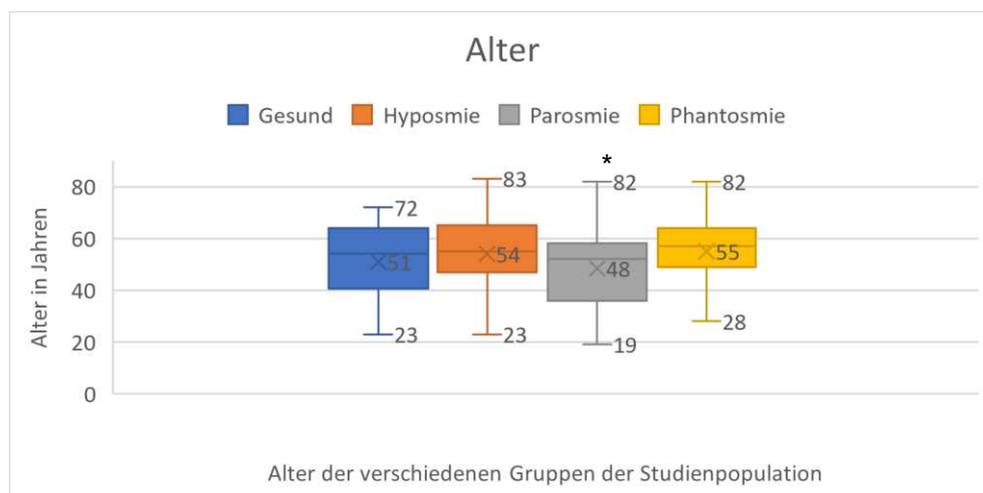


Abbildung 11: Alter der Studienpopulation; Von links nach rechts: Gruppe 0-3, y-Achse = Alter in Jahren, Ausdehnung der Box = Interquartilsabstand (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Strich innerhalb der Box = Median, x = Mittelwertmarkierung, Antennen = minimales und maximales Alter der Studienpopulation, \* =  $p < .001$

Über alle Teilnehmer hinweg betrug das durchschnittliche Alter 50,6 Jahre (SD (Standardabweichung)  $\pm$  14,98). In der Parosmie-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 48,33 Jahren

(SD  $\pm$  14,82). Phantasmiker waren durchschnittlich 55 Jahre (SD  $\pm$  13,7) alt. Die Patienten mit quantitativen Riechstörungen waren ca. 54 Jahre (SD  $\pm$  14,5) alt. Zuletzt betrug das durchschnittliche Alter der gesunden Kontrollgruppe 51 Jahre (SD  $\pm$  15,19)

### 3.4.2. SDI-Wert

Der durchschnittliche SDI-Wert der gesunden Kontrollgruppe lag bei 30,42 Punkten (SD  $\pm$  4,21). Die Patienten mit Parosmie erzielten einen durchschnittlichen SDI-Wert von 23,02 Punkten (SD  $\pm$  7,5). Die Patienten mit Phantosmie hatten den geringsten SDI-Wert mit durchschnittlich 19,26 Punkten (SD  $\pm$  7,5). Unter den Patienten mit Hyposmie wurde ein durchschnittlicher SDI-Wert von 20,5 Punkten (SD  $\pm$  5,34) gemessen.

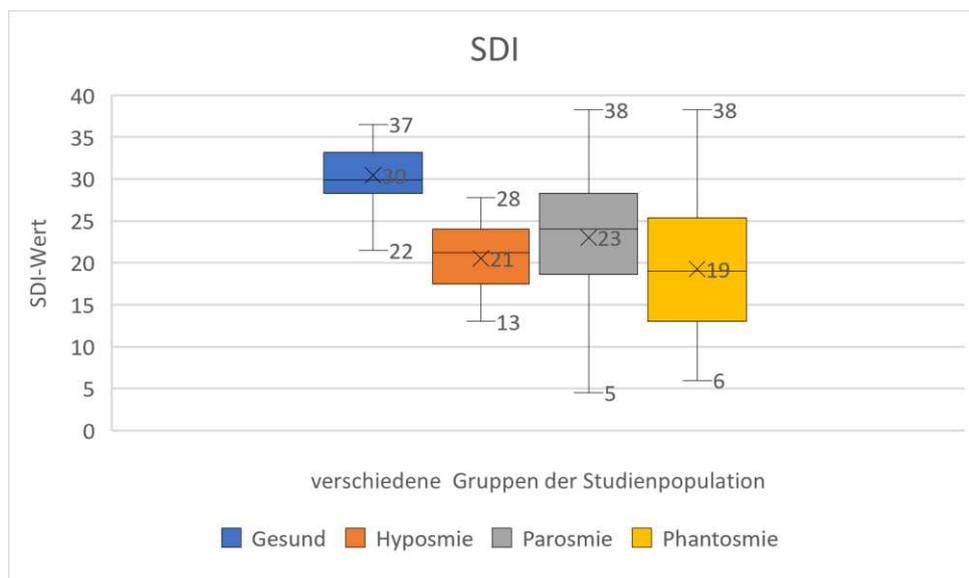


Abbildung 12: SDI- Werte der Studienpopulation; von links nach rechts: Gruppe 0-3, y-Achse: SDI-Wert von 0-40, Ausdehnung der Box = Interquartilsabstand (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Strich innerhalb der Box= Median, x= Mittelwertmarkierung, Antennen= minimaler und maximaler SDI-Wert der Studienpopulation

### 3.4.3. Ursache der Riechstörung

Zusätzlich wurde in der Anamnese die Ursache der Riechstörung erfragt.

In der Parosmie-Gruppe (Abb. 14) war die häufigste Ursache eine Virusinfektion (68%). Davon gaben 29 Patienten an, eine bekannte Covid-19-Infektion gehabt zu haben. Bei 13 % war die Ursache der Parosmie nicht identifizierbar. In diesen Fällen spricht man von idiopathisch. 9% berichteten, dass die Parosmie nach einem Trauma (posttraumatisch) entstanden sei.

Ätiologie der Phantasmie (N=97)

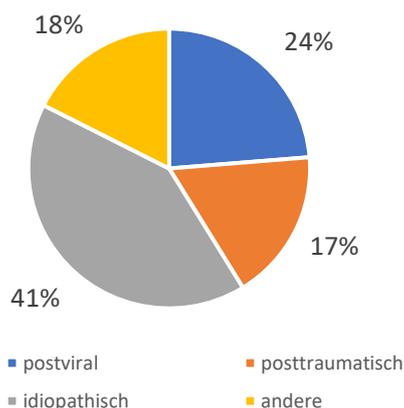


Abbildung 13: Ursache der Phantasmie in der Studienpopulation (N=97)

Ätiologie der Parosmie (N=220)

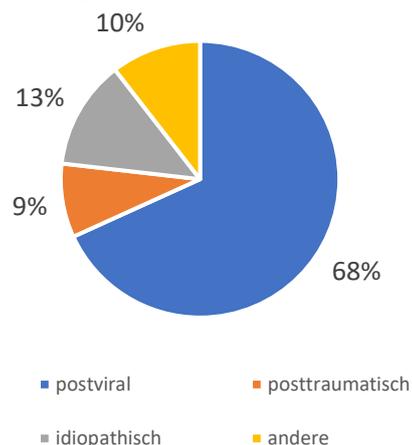


Abbildung 14: Ursache der Parosmie in der Studienpopulation (N=220)

Eine Phantasmie (Abb. 13) entstand am häufigsten (41%) ohne erkennbare Ursache, d.h. idiopathisch. Bei 24 % der Betroffenen wurde eine Virusinfektion beschrieben. Nur ein Patient davon hatte eine bestätigte Covid-19- Infektion. Bei 17% der Phantasmie - Patienten entstand die Riechstörung posttraumatisch.

Bei allen 7 Patienten, bei denen kombiniert eine Parosmie und Phantasmie festgestellt wurden, war der Grund eine Virusinfektion und bei 2 davon eine Covid-19-Infektion.

Bei Patienten mit quantitativen Riechstörungen bzw. Hyposmien (Abb. 15) wurde anamnestisch am häufigsten ein idiopathisches Auftreten festgestellt (39%). Am zweithäufigsten sei die Riechstörung postviral entstanden (36%), davon hatte ein Patient eine bekannte Covid-19-Infektion durchgemacht.

Ätiologie der Hyposmie (N=31)

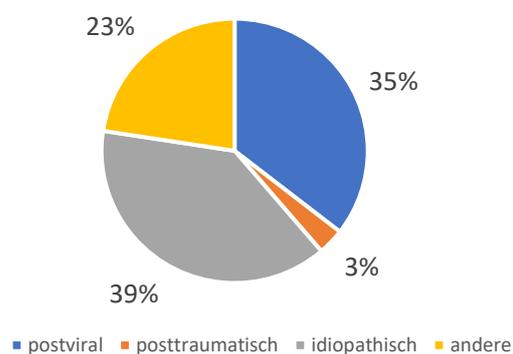


Abbildung 15: Ursache der Hyposmie in der Studienpopulation (N=31)

## 4. Methodik

### 4.1. Anamnese und Erfassung relevanter Daten

Die Anamnese der gesunden Teilnehmer wurde in interviewgeführter Form mithilfe eines Fragebogens (s. 14.2.3. im Anhang) dokumentiert.

Es wurde nach Alter und Geschlecht gefragt. Zur Erfassung des BMIs sollten die Teilnehmer ihr aktuelles Gewicht und Körpergröße angeben. Außerdem wurde nach Alkohol-, Drogen- und Nikotinkonsum gefragt. Wenn Medikamente eingenommen wurden, wurden diese dokumentiert. Dann wurden Polypen in der Nase, Nasenoperation, Asthma, Schädel-Hirn-Trauma ausgeschlossen, die das Riechvermögen beeinflussen könnten, genauso auch Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer in der Familie. Zuletzt wurde die Krankengeschichte bezüglich neurologischer und chronischer Erkrankungen erfragt.

Zum Schluss sollten die Teilnehmer ihr Riechvermögen, ihr Schmeckvermögen und ihre Nasenatmung bewerten, in dem sie ihre subjektive Einschätzung mit einem Strich auf der dafür vorgesehenen Skala (zwischen 0 und 100 %) markierten.

## 4.2. Endoskopische Untersuchung

Mithilfe einer endoskopischen Untersuchung (Nasenspiegelung) wurde das Innere der Nase, sowie die Riechspalte betrachtet. Dabei wurde auf Besonderheiten wie z.B. Rötung der Schleimhaut, Anzahl und Dicke der Blutgefäße etc. geachtet. Pathologien, wie Polypen in der Nase, die das Riechvermögen beeinflussen könnten, sollten so ausgeschlossen werden.

## 4.3. Testung des Riechvermögens

Die Testung des orthonasalen Riechvermögens wurde mit den sog. „Sniffin-Sticks“ (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Holms) getestet. Es wurde gezeigt, dass man zur objektiven Analyse des Riechvermögens, die Schwelle, die Diskrimination und die Identifikation, bestimmen muss. Seitdem haben sich die Sniffin-Sticks als diagnostischen Mittel zur Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens etabliert (Hummel et al., 1997).

Bei der Testung werden dem Patienten die Riechstifte mit einem Abstand von ca. 2 cm für ca. 3 Sekunden unter der Nase dargeboten und von einem Nasenloch, zum anderen und dann wieder zurückbewegt (Hummel et al., 1997). Wichtig ist, dass möglichst geruchsneutrale Handschuhe getragen werden, damit die Geruchswahrnehmung nicht gestört wird. Aus dem gleichen Grund sollte die Testung in einem geruchsneutralen Raum erfolgen (Kobal et al., 1996). Um die Stifte vor Austrocknung zu schützen, sollte man diese direkt nach Gebrauch wieder mit der Kappe verschließen. Zudem sollte man vor Beginn der Testung das Haltbarkeitsdatum überprüfen, da es eventuell nach Ablauf des Datums, ca. nach einem halben Jahr, (Hummel et al., 1997) zu einer Abnahme der Duftintensität und so zu verfälschten Ergebnissen kommen kann. Der Tester sollte die Ergebnisse nicht kommentieren und zwischen den einzelnen Tests wird eine Pause von 3-5 Minuten empfohlen (Rumeau et al., 2016).

Die drei Tests werden nacheinander durchgeführt. Die Schwelle spiegelt zu einem gewissen Teil die periphere Geruchswahrnehmung- und Verarbeitung wider (Su et al., 2021), wohingegen Diskrimination und Identifikation in einem stärkeren Maße kognitive Prozesse benötigen

(Göktas et al., 2018) und daher die zentralen Prozesse reflektiert werden. Aus dem Test entstehen vier Ergebnisse: 1. S = Schwelle, 2. D = Diskrimination, 3. I = Identifikation und 4. SDI = Summe aus S, D und I.



Abbildung 16: The Sniffin' Sticks test kit (Burghardt®, Wedel, Germany).

#### 4.3.1. Schwelle

Die Bestimmung der Schwelle (S) wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ab welcher Konzentration ein Geruch wahrgenommen wird. Die Testung wurde nach dem bewährten Dreifach-Wahl-Prinzip mit stufenweiser aufsteigender Konzentration durchgeführt (Lötsch et al., 2004). Hierfür wurden dem Patienten drei Stifte in einer zufälligen Reihenfolge unter die Nase gehalten. Ein Stift (mit roter Kappe) war gefüllt mit Phenylethylalkohol (PEA), ein rosiger Duft, und zwei waren ungefüllt und rochen nicht (grüne und blaue Kappe). Für die erfolgreiche Testung war es wichtig, dass die Probanden nach jeder Präsentation der drei Stifte (1x Duft, 2x Leerprobe) eine Antwortmöglichkeit auswählen (Stift 1, Stift 2 oder Stift 3), die für ihn roch bzw. gerochen haben könnte. Der Test bestand aus 16 Konzentrationsstufen mit je 3 Stiften (insgesamt 48 Stifte). Je höher die Konzentration war, desto kleiner wurde die Zahl auf den Stiften (Demnach: Stift 16 → geringste Konzentration, Stift 1 → höchste Konzentration). Oft war es hilfreich dem Patienten vor Beginn der Testung den Stift der höchsten Konzentration darzubieten, damit er wusste, wonach er suchen muss (Göktas et al., 2018). Man fing mit der geringsten Konzentration (Stift 16) an, bis der Patient zwei Mal den Stift mit der richtigen Konzentrationsstufe wahrgenommen hatte. Passierte das, kontrollierte man mit einer niedrigeren Konzentrationsstufe, bis der Patient den riechenden Stift nicht mehr erkannte. Daraufhin ging man wieder in eine höhere Konzentration. Laut dem „Triple-Force-Choice“-Prinzip (Göktas et al., 2018) musste der Patient immer ein Stift nennen, auch wenn er sich unsicher war. Die ganze Testung sollte mit verbundenen bzw. verschlossenen Augen erfolgen. Damit die Probanden weiterhin für Düfte empfänglich bleiben, sollte zwischen der Darbietung der Stifte ca. 30 Sekunden liegen (Hummel et al., 1997). Für jeden falschen Stift wurde ein (-) und für jeden richtigen ein (+) eingetragen. Zwei richtig erkannte Stifte (++) ergaben den Wendepunkt. Damit der Test nicht unnötig in die Länge gezogen wurde, wurden die Stifte in der ersten Spalte mit jeweils 2 Konzentrationsstufen aufsteigend präsentiert, bis man einen Wendepunkt (++)

eintragen konnte. Das wurde so lange durchgeführt, bis man am Ende der Spalten angekommen war. Der Schwellenwert wurde aus dem Mittelwert (MW) der letzten 4 von 7 Wendepunkte bestimmt. Ein höherer Schwellenwert geht mit einem besseren Riechvermögen einher.

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

Tabelle 3: Beispielhafte Berechnung der Riechschwelle, Zeile: Anzahl der Stifte mit den Konzentrationsstufen (1-16), Spalte: Pfeile beschreiben, die weitere Darbietung nach zweimaliger richtiger Entscheidung (d.h. XX)

Hier ergibt sich ein Schwellenwert  $S = 2,75$  Punkte, dieser lässt sich aus den Ergebnissen der letzten vier Reihen (blau markiert:  $2 + 3 + 2 + 4 = 11 \rightarrow 11 \div 4 = 2,75$ ) berechnen

#### 4.3.2. Diskrimination

Die Testung der Diskrimination bestand, wie die Schwelle, aus 16 verschiedenen Triplets (16 x 3 → insgesamt 48 Stifte). Hier wurde die „three alternative forced choice“ - Methode angewendet. Zwei der Stifte (rote und blaue Kappe) rochen gleich und einer (grüne Kappe) roch anders. Der Proband wurde gebeten, unter dem Triplet den Stift zu nennen, der anders roch. So wurde getestet, ob die Person in der Lage sei, Gerüche voneinander zu unterscheiden. Wieder wurden die Stifte in randomisierter Reihenfolge dargeboten. So, wie oben beschrieben, musste der Patient die Augen verdeckt haben, damit es zu keinen Täuschungsversuchen kommen konnte. Der Diskriminationswert berechnet sich aus der Summe aller richtig genannten Antworten.

#### 4.3.3. Identifikation

Beim Identifikationstest wurden dem Patienten 16 Stifte (blaue Kappe, schwarze Zahlen) mit einer Auswahl von jeweils 4 Bildern inklusive Beschreibung dargeboten. Der Proband musste sich bei jedem Stift für einen Geruch unter den vier Vorschlägen entscheiden. Hierfür mussten die Augen nicht bedeckt sein. Die Summe der richtig erkannten Düfte ergab den Wert der Identifikation.

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

Tabelle 4: Antwortmöglichkeiten zur Testung der Identifikation (fettgedruckte Antworten sind korrekt)

#### 4.3.4. SDI-Wert

Die Summe aus allen drei beschriebenen Tests ergibt den SDI-Wert (Kobal et al., 2000; Wolfensberger et al., 2000). Dieser Wert liegt zwischen 0 und 48. Anhand der erreichten Punkte kann man die Riechstörungen so quantifizieren. Je höher die Punktzahl, desto besser ist die Riechleistung bzw. je niedriger der SDI-Wert, desto schlechter ist die Riechleistung.

Um altersabhängige Normdaten des SDIs zu bilden, veröffentlichte Oleszkiewicz 2019 eine Studie, in der die Testung in einer gesunden Population mit ca. 9000 Teilnehmern in verschiedenen Altersgruppen und geschlechtergetrennt durchgeführt wurde. Hier wurde das 10. Perzentile der erreichten Punkte des SDIs in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren als Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie verwendet. Ein Wert von > 30,75 Punkten entspricht einer Normosmie. Erzielt man eine Punktzahl zwischen 16-30,75 bewertet man das Riechvermögen hyposmisch. Ein Wert <16 Punkten entspricht einer Anosmie (Oleszkiewicz et al., 2019). Um eine physiologische Riechminderung im Alter zu berücksichtigen möchte, sollte der Wert altersabhängig interpretiert werden (s. Tabelle 5) (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

<b>Alters- gruppe (in Jahre)</b>	<b>5-10</b>	<b>11-20</b>	<b>21-30</b>	<b>31-40</b>	<b>41-50</b>	<b>51-60</b>	<b>61-70</b>	<b>71-80</b>	<b>&gt;81</b>
<b>10. Perzentile des SDI- Wertes</b>	19,4	28,5	30,75	30,5	28,15	27,25	24,88	19,2	13

*Tabelle 5: Interpretation des SDI-Werts nach Oleszkiewicz et al., 2019*

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es zudem einen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt: Frauen riechen meist besser als Männer (Hummel et al., 2007; Göktas et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2019).

Bewertet man die Schwelle, Diskrimination und Identifikation getrennt voneinander, steht die Schwelle in Relation zum Riechepithel und den individuellen Eigenschaften in der Nasenhöhle, beispielsweise Pathologien wie Polypen oder Nasenseptumdeviationen. Diskrimination und Identifikation sind assoziiert mit den zentralen Verarbeitungswegen, d.h. Verbindungen zum piriformen Cortex, Amygdala und Orbitofrontalkortex (Masala et al., 2019).

#### 4.3.5. Lateralisierter Schwellentest

Nach dem SDI-Test wurde eine lateralisierte Schwellentestung durchgeführt. Diese ist zeitaufwändig, aber gut geeignet, um Unterschiede zwischen den Seiten zu erkennen. Hierfür wurde das eine Nasenloch mithilfe eines beidseitigen Klebbandes oder Fixierpflasters (Microfoam von 3 M, St. Paul, Minnesota, USA) verschlossen. Oft wurde auch einfach das Nasenloch zugehalten. Danach wurde der oben beschriebene Schwellentest (s. 4.3.1.) lateralisiert (monorhinal) durchgeführt. In der Regel wurde zuerst das rechte und anschließend das linke Nasenloch getestet. Von einer klinisch signifikanten Pathologie ging man aus, wenn sich der Schwellenwert zwischen linkem und rechtem Nasenloch um mehr als 5,5 Punkten unterschied (Gudziol et al., 2006).

Genauso beschreiben auch Hong et al. dass es gerade in der Untersuchung von Patienten mit einer Parosmie oder Phantosmie wichtig sei, eine unilaterale Testung der Schwelle durchzuführen. Wenn ein Unterschied zwischen den Nasenlöchern vorliege, könne man davon ausgehen, dass die Quelle der Reichverzerrung in der Nasenhöhle liege, was die periphere Entstehungstheorie unterstützen würde. Außerdem könne man dann mit einer unilateralen Therapie beginnen, um das Riechvermögen auf der anderen Seite zu erhalten (Hong et al., 2012).

#### 4.4. Testung des Schmeckvermögens

Zur Testung des Schmeckvermögens wurde ein kurzer Screening-Test mit 5 Sprays, die auf die ausgestreckte Zunge gesprüht wurden, durchgeführt. Die Person musste zwischen süß, sauer, salzig, bitter und umami entscheiden. Die Geschmacksprays enthielten folgende Stoffe in verschiedenen Konzentrationen und wurden jeweils mit 10 g konserviertem Wasser, welches Natrium Methyl-4-hydroxybenzoat enthält, verdünnt (Göktas et al., 2018):

- Süß: 1 g D-Saccharose
- Sauer: 0,5 g Zitronensäure- Monohydrat
- Salzig: 0,75 g Natriumchlorid
- Bitter: 0,005 g Chininhydrochlorid
- Umami: 0,4 g Mononatriumglutamat

Falls das Screening auffällig ( $< 3/5$ ) war, wurde ein genauerer Test mit 20 weiteren Schmeckstreifen durchgeführt. Wie bei den oben genannten Riechtests, wurde auch hier das Forced-Choice-Paradigma angewendet. Die Patienten sollten trotz Unsicherheit immer eine Auswahl treffen (Göktas et al., 2018).

In der Studienpopulation hatten alle Teilnehmer einen Wert von  $> 3/5$ , sodass eine Schmeckstörung ausgeschlossen werden konnte.

#### 4.5. Messung der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potenziale (OEP)

Ziel der elektrophysiologischen Untersuchung war es, zentrale Potenzialänderungen im Gehirn, sogenannte olfaktorisch ereigniskorrelierte Potenziale (OEP), als Reizantwort auf Stimulationen mit verschiedenen Gerüchen aufzuzeichnen. Die Darbietung der Gerüche erfolgte über ein Olfaktometer. Diese sind sehr teuer und kompliziert, sodass sie nur in wenigen Zentren zur Verfügung stehen und somit selten durchgeführt werden.

##### 4.5.1. Chemosensorische ereigniskorrelierte Potenziale

Grundsätzlich spricht man von chemosensorisch ereigniskorrelierten Potenzialen (CSEP). Diese sind kortikal abgeleitete Potenziale, die durch chemische Stimulation ausgelöst und mittels EEG-Elektroden nichtinvasiv am Schädel, bevorzugt an den Positionen Fz, Cz und Pz abgeleitet werden. Man unterscheidet hierbei zwischen olfaktorischen Potenzialen (OEP) und chemosomatosensorischen ereigniskorrelierte Potenzialen (CSSEP). Die OEP sind Potenziale, die durch rein olfaktorische Stimuli, wie z.B. Vanille oder Schwefelwasserstoff ( $H_2S$ ) ohne Reizung des trigeminalen Nervs erzeugt werden. Diese Potenziale fehlen häufig bei

Anosmikern. Die CSSEP werden durch Stimulation des Nervus Trigeminus erzeugt. Dabei wird das trigeminale Riechsystem durch CO<sub>2</sub> mit einer Konzentration von 55-70 %v/v stimuliert. Dieser Reiz wird meist als deutliches Stechen, d.h. als trigeminaler Schmerz in der Nase wahrgenommen (Welge-Lüssen, 1999).

#### 4.5.2. Platzierung der Elektroden

Da die Messung länger als 1 Stunde ging, sollte die Testperson zu Beginn des Experiments in einer möglichst angenehmen Haltung auf dem Untersuchungsstuhl Platz nehmen. Für die Messung der Potenziale wurden der Testperson EEG-Elektroden (Grass Technologies, Astro-Med, Inc. Product Group, West Warwick, RI, USA) auf dem Kopf angebracht. Damit die Lage der Elektroden korrekt war, wurde zuerst der Kopfumfang gemessen.

Für die EEG- Messung wurden 5 Elektroden: Fz, Cz, Pz, C3, und C4 verwendet. Die Fp2-Elektrode wurde zusätzlich angebracht. Sie diente dazu, Augenzwinkern oder Augenbewegungen aufzuzeichnen, um diese bei der Auswertung berücksichtigen zu können. Die Elektroden wurden nach dem 10/20- System (Klem et al., 1999) angeordnet (s. Abb. 15). Die folgenden Verbindungslinien wurden in 10-20-20-20-20-10% Abschnitten aufgeteilt. Man maß zuerst den Abstand entlang des Scheitels zwischen Nasenwurzel (Nasion = Punkt zwischen Stirn und Nase) und Inion (Protuberantia occipitalis externa; der am tiefsten gelegene Punkt des Schädels), um die Fz (frontale), Cz (zentrale) und Pz (okzipitale)- Elektrode platzieren zu können. Dann maß man den Abstand von der linken Gehörgangsöffnung (A1) zur rechten Gehörgangsöffnung (A2) und zwischen beiden Halbkreisen jeweils über A1 und A2. Fz, Cz, und Pz wurden jeweils bei 20% der Gesamtlänge zwischen Nasion und Inion hintereinander angebracht. Rechts und links von Cz befestigte man C4 (rechts) und C3 (links). C3 und C4 lagen jeweils bei 20% des Abstandes zwischen A1 und A2 rechts und links neben Cz. Die Elektroden an den Ohrläppchen dienten als Referenzelektroden und die beiden Elektroden auf den Mastoiden der Erdung.

Zur Erleichterung des Verständnisses ist das 10/20-System in Abb. 16 schematisch dargestellt.



werden konnte, trug diese während der gesamten Messung Kopfhörer mit einem Rauschgeräusch sog. „White-noise“ auf ca. 70 dB. Während des gesamten Experiments spielte der Teilnehmer ein einfaches Computerspiel: durch Mausbewegung musste ein Symbol, das sich zufällig am Bildschirm bewegte, verfolgt werden. Das sollte die Aufmerksamkeit stabilisieren. Über ein Nasenröhrchen wurden den Teilnehmern drei verschiedene Geruchsstoffe (PEA, H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub>) in einer zufälligen Reihenfolge dargeboten.

#### 4.5.5. Olfaktometer

Für den Versuch wurde das Forschungsolfaktometer OM6B von der Firma Burghart Medizintechnik verwendet. Es ist ein computergesteuertes Gerät, womit Konzentration, Temperatur, Flussgeschwindigkeit, Dauer und Luftfeuchtigkeit eines Geruchsreizes genau eingestellt werden können. Während dauerhaft ein geruchloses Gas fließt, wird für eine kurzen Moment das geruchsenthaltende Gasgemisch als Reiz dazu gegeben. Die Umschaltung zwischen geruchsfreiem Gas und kurzen Duftgasgemisch als Stimulus wird durch den Patienten nicht wahrgenommen. Zwischen den einzelnen Stimuli fließt der geruchlose Luftstrom durch das Nasenstück zur Testperson und das duftende Gasgemisch wird durch Vakuum abgesaugt. Andersherum wird während der Stimulation die geruchlose Luft abgesaugt, während das Duftgasgemisch zur Nase geleitet wird. Beide Gasgemische fließen mit dem gleichen Luftstrom. Das Gasgemisch wird durch das Olfaktometer befeuchtet und auf Körpertemperatur eingestellt, wodurch der Luftstrom für die Teilnehmer angenehmer wahrgenommen wird.

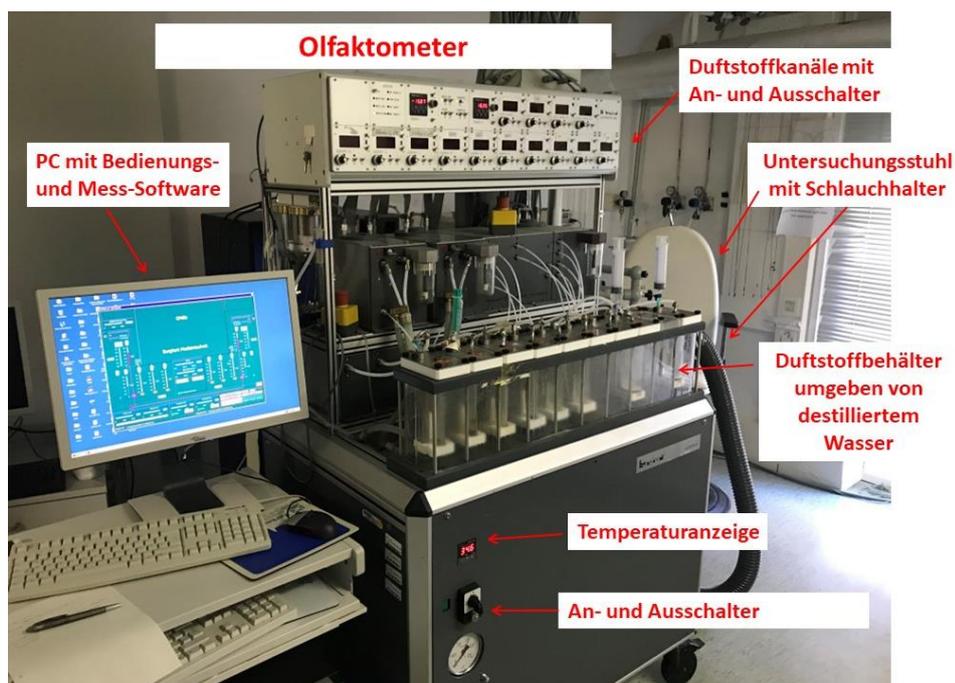


Abbildung 19: Forschungsolfaktometer OM6B von der Firma Burghart Medizintechnik mit Untersuchungsstuhl

Die EEG-Signale wurden mithilfe eines 14-Kanal-Verstärkers aufgenommen (Neurofax, Nihon Kohden, EE-8314G, Japan). Dabei betrug die Zeitkonstante 1,0 s (0,16 Hz) und die obere Grenzfrequenz 15 Hz. Die Empfindlichkeit wurde auf 50  $\mu\text{V}/\text{mm}$  eingestellt. Die Gesamtdauer der Aufnahmezeit der reizkorrelierten EEG-Abschnitte betrug 2048 ms. Diese berechnete sich aus der Reizvorlaufzeit von 500 ms und der Zeit nach dem Stimulus von 1548 ms. Zwischen den Reizen lag ein definiertes Interstimulusintervall (ISI) von 14,5 s mit einer Standardabweichung (SD) von 1,83 s, einem Minimum von 12 s und einem Maximum von 17 s. Das ISI war pseudorandomisiert. Das bedeutet, dass die Zeit auf zufällig unterschiedlich ausgewählt wird, aber bei jedem Probanden gleich ist. Die Gesamtzeit der einzelnen Stimuli (PEA,  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{CO}_2$ ) betrug 200 ms.

Es wurden drei verschiedene Duftgasgemische für die Stimulation verwendet. Ein Stoff war Phenylethylalkohol (PEA). Es ist eine farblose Flüssigkeit mit einem angenehmen rosigen Duft, der das olfaktorische System stimuliert. Dieser Duft wird hauptsächlich bei der Bestimmung der Riechschwelle verwendet. Hier wurde eine Konzentration von 53 v/v% benutzt. Zweiter Duftstoff war Schwefelwasserstoff ( $\text{H}_2\text{S}$ ). Es ist ein farbloses, faulig riechendes Gas, das hauptsächlich, aber nicht ausschließlich das olfaktorische System stimuliert (Kobal et al., 1989).  $\text{H}_2\text{S}$  wurde mit einer Konzentration von 6 ppm (parts per million) verwendet. Um spezifisch das trigeminale System zu stimulieren (Thürauf et al., 1991), wurde Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) verwendet. Es ist ebenfalls ein farbloses Gas und wurde in diesem Experiment mit einer Konzentration von 50 v/v% verwendet.

#### 4.6. Spezifische Schwellentestung von furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadential

Unter der Annahme von Parkers Arbeit war die Hypothese dieser Untersuchung, dass Parosmiker eine niedrigere Identifikationsschwelle für die parosmieauslösenden Stoffe FFT und 2,6-nonadential besäßen. Außerdem verglichen wir, ob es einen Unterschied zwischen Parosmikern und Nicht-Parosmikern in der Schwelle dieser zwei Geruchsstoffe gäbe und ob sich die Schwelle zwischen den einzelnen Parosmiegraden unterscheidet.

In ihrer Arbeit von 2021 beschäftigte Parker sich mit dem molekularen Verständnis der Parosmie. Hierbei identifizierte sie mithilfe einer GC-O (Gaschromatographie Olfactometrie) 15 verschiedene potente Bestandteile in Kaffee, die eine Parosmie auslösen könnten. Parker nahm die oben beschriebene „periphere Hypothese“ der Parosmie an, bei der eine Parosmie durch den Verlust von ORN hervorgerufen wird. Demzufolge gingen die Wissenschaftler davon aus, dass von den, sich momentan regenerierenden ORN nur ganz selektiv Bestandteile mit der höchsten Geruchsaktivität (höchsten Potenz) wahrgenommen werden können. Da die ORN unfähig seien, Bestandteile mit geringer Potenz wahrzunehmen und die Gerüche mit hoher Potenz so nicht kompensiert werden können, entstehe der verzerrte Geruch, die

Parosmie. Vergleichend dazu, würden Normalriechende mit intaktem Riechepithel auch die Bestandteile mit geringerer Intensität wahrnehmen können, wodurch der normale bekannte Kaffeegeruch mit all seinen Bestandteilen geformt werden kann (Parker et al., 2021 a).

Die Bestandteile, die in GC-O-Messungen am häufigsten eine Parosmie auslösten, waren Furanthiole, Disulfide und Pyrazine. In Kaffee war es: 2-furanmethanethiol (Synonym: Furfuryl mercaptan (FFT)) und 2-Ethyl-3,6-dimethylpyrazin. Der häufigste Bestandteil in Kaffee war 2-furanmethanethiol. Dies ist ein Kaffee-ähnlicher Geruch und hat eine sehr niedrige Identifikationsschwelle, wodurch es sogar schon in niedrigen Konzentrationen erkannt wird. Beide Gerüche wurden von Parosmikern als „neuer Kaffee“, „unangenehm“ und „verzerrt“ beschrieben. In Fleisch war der Parosmie auslösende Geruchsbestandteil 2-methyl-3-furanthiol. Dieser ist ein Isomer von 2-furanmethanethiol, auch sehr potent, hat aber eine höhere Schwelle (Parker et al., 2021 a).

Zusammenfassend ließ sich aus Parkers Arbeit schlussfolgern, dass Parosmie-auslösende Moleküle potent seien bzw. eine hohe Geruchsaktivität haben. Zudem besäßen sie eine niedrige Identifikationsschwelle und würden schon bei geringen Konzentrationen detektiert werden. Dies könne durch eine vermehrte Expression der spezifischen OR mit einer höheren Bindungsaffinität an den OR hervorgerufen werden. Da eine Parosmie teilweise auch unabhängig vom Riechvermögen, also auch bei Menschen ohne eine quantitative Riechstörung vorkomme, seien nur die auslösenden Moleküle allein für die Parosmie verantwortlich (Parker et al., 2021a).

Furfuryl-mercaptan (FFT) (Synonym: furanmethanethiol) besaß in den Untersuchungen eine Schwelle von 0,000005 und war ein Bestandteil von Kaffee. Trans- 2, cis- 6-nonadenial erzielte eine Schwelle von 0,000002 und war in Wassermelone und Gurke enthalten. Beide Stoffe seien hochpotent (Parker J, mündliche Mitteilung).

Aufbauend auf der Arbeit von Parker wurde in der vorliegenden Studie eine spezifische Schwellenmessung mit folgenden zwei Duftstoffen: 1. Trans- 2, cis-6-nonadenial (2,6-nonadenial) und 2. Furfuryl-mercaptan in der prospektiven Studienpopulation durchgeführt.

Verdünnung:

1. 1:10
2. 1:100
3. 1:1 000
4. 1:10 000
5. 1:100 000
6. 1:1 000 000
7. 1:10 000 000
8. 1:100 000 000

*Abbildung 20: Konzentrationen der angefertigten Verdünnungsreihe mit dem jeweiligen Stoff furfuryl-mercaptan bzw. Trans- 2, cis-6-nonadenial und das verwendete Lösungsmittel 1,2-Propylenglykol*

#### 4.6.1. Durchführung der Schwellentestung

Die Schwellentestung von furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadenial wurde wie die Schwellentestung mit PEA durchgeführt (s. in 4.3.1.). Dem Probanden wurden die Augen verbunden. Zu Beginn der Testung präsentierte man ihm das Glas mit dem richtigen enthaltenen Stoff, damit er wusste, was er suchen muss, bzw. was ihn erwartet. Dann wurden ihm in

randomisierter Reihenfolge hintereinander drei Gläschen präsentiert. Zwei Gläser waren nur mit Lösungsmittel befüllt. Ein Glas enthielt den jeweiligen mit Lösungsmittel verdünnten Stoff. Die Testperson musste zwischen den drei Gläsern das Glas mit dem verdünnten Stoff erkennen. Nach dem „forced-choice-Prinzip“ (s.o.) sollte auch bei Unsicherheiten immer ein Glas gewählt werden. Der Test bestand aus 8 Konzentrationsstufen mit jeweils 3 Gläsern. Die Verdünnungsreihe wurde vor dem Experiment mit einer Verdünnung von 1 zu 10 mit 8 Konzentrationsstufen angefertigt, sodass man zum Schluss Lösungen von  $10^1$ - $10^8$  erhielt. Als Lösungsmittel wurde 1,2-Propylenglykol verwendet. Damit die Geruchsintensität konstant blieb, wurde die Verdünnungsreihe alle drei Monate erneuert. Wie bei der Schwellentestung mit PEA wurde dem Probanden zu Beginn die niedrigste Konzentration präsentiert und dann die Konzentration gesteigert, bis der Proband zweimal das richtige Glas wahrgenommen hatte (in Tabelle 6: XX). Zur Kontrolle wurde ihm dann eine niedrigere Konzentrationsstufe präsentiert. Aus Zeitgründen wurden nach drei Wendepunkten aus den letzten vier Nennungen der Mittelwert und damit die Schwelle für den jeweiligen Stoff berechnet.

	↑	↓	↑	↓
1				
2				
3				
4	XX		XX	
5		—		—
6	X—			
7				
8	—			

Tabelle 6: beispielhafte Darstellung der Schwellenmessung (furfuryl-mercaptan bzw. *Trans- 2, cis-6-nonadenial*); hier beträgt die Schwelle 4,5 (Summe aus  $5+4+5+4=20 \div 4=4,5$ )

## 4.7. verwendete Fragebögen

### 4.7.1. Individuelle Geruchswahrnehmung

Um die Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung bei Patienten mit Parosmie zu testen und diese mit Gesunden zu vergleichen, wurde in der vorliegenden Studie, ein von Croy et al. entwickelter Fragebogen, verwendet (s. 14.2.1. im Anhang).

In einer Studie von Hummel und Frasnelli wurde gezeigt, dass eine Parosmie zu einer höheren Rate an milden Depressionen führt als quantitative Riechstörungen, wie eine Hyposmie oder Anosmie. Sie schlussfolgerten, dass für die Beurteilung des Schweregrades einer Parosmie die Evaluation der Einschränkungen im täglichen Leben von Bedeutung sei (Frasnelli & Hummel, 2005). Croy et al. entwickelten einen Fragebogen um die subjektive Bedeutung des Geruchssinns zu untersuchen (Croy et al., 2010). Mithilfe einer Studienpopulation von 123 Teilnehmern zeigte Croy, dass der Fragebogen effektiv und sowohl für die Beurteilung von Normosmikern als auch für Patienten mit Hyposmie und Anosmie gut geeignet ist.

In dem Fragebogen werden drei verschiedene Bereiche ((1) Bewertung/Assoziation, (2) Anwendung und (3) Konsequenz) abgefragt. Die Bewertung gibt die Stärke der unbewusst ablaufenden Verknüpfungen der Gerüche mit Erinnerungen und Gefühlen an. Anschließend wird die Anwendung des Geruchssinns im alltäglichen Leben geprüft. Zum Schluss wurde geprüft, wie groß die Bereitschaft ist, eine Konsequenz aus dem Geruchserlebnis zu ziehen.

Die Teilnehmer konnten 6 Aussagen zu jedem Bereich (6 Aussagen x 3 Bereiche = 18 Aussagen) mit vier verschiedenen Antworten bewerten:

#### Antwortskala:

- (1) Ich stimme vollkommen zu → 3 Punkte
- (2) Ich stimme hauptsächlich zu → 2 Punkte
- (3) Ich stimme größtenteils nicht zu → 1 Punkt
- (4) Ich stimme überhaupt nicht zu → 0 Punkte

Die jeweiligen Aussagen wurden mit unterschiedlichen Punkten bewertet (1) 3 Punkte, (2) 2 Punkte, (3) 1 Punkt und (4) kein Punkt) und zu den einzelnen Bereichen addiert. Die maximal zu erreichende Punktzahl lag demzufolge bei 54 Punkten (3 x 18). Aus der Summe können Schlussfolgerungen über die individuelle Geruchsbedeutung dieser Person gezogen werden.

Unter der Hypothese, dass Patienten mit Parosmie eine stärkere individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung haben, wurde die Beantwortung des Fragebogens auf statistische Signifikanz geprüft.

#### 4.7.2. Fragebogen zur Allgemeinen Depressionsskala (ASD-L)

Studien zeigten, dass es eine Beziehung zwischen Riechstörungen und Depressionen gibt. Sowohl bei quantitativen Riechstörungen (Deems et al., 1991), als auch bei qualitativen Riechstörungen (Croy et al., 2013) wurden höhere Depressionsraten und Einschränkungen in der Lebensqualität verzeichnet. Laut Radloff ist der CES-D-Fragebogen gut geeignet, um

Beziehungen zwischen Depression und anderen Variablen z.B. in Studien darzustellen (Radloff, 1977). CES-D steht für „Center for Epidemiological Studies - Depressionsscale“. Radloff entwickelte dieses Screening-Verfahren, um die allgemeine Bevölkerung auf das Vorhandensein depressiver Symptome zu überprüfen (Hautzinger et al., 2012). Da die Reliabilität, Validität und die Objektivität, laut den Autoren des CES-D, gut waren, (Radloff & Locke, 2000) passten Martin Hautzinger und Maja Bailer diese Skala 1988 an deutsche Verhältnisse an und publizierten diesen Fragebogen als „Allgemeine Depressionsskala“ (ADS) im Beitz Test Verlag 1993 (Hautzinger et al., 2012).

Der Fragebogen enthält 20 Aussagen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten in einer Bearbeitungszeit von ca. 5 Minuten. Der befragte Zeitraum bezieht sich auf die letzte vergangene Woche. Die jeweiligen Antwortmöglichkeiten werden mit unterschiedlichen Punkten bewertet:

Antwortskala:

(1) „selten oder überhaupt nicht“ (weniger als 1 Tag) = 0 Punkte

(2) „manchmal“ (1-2 Tage lang) = 1 Punkt

(3) „öfter“ (3-4 Tage lang) = 2 Punkt

(4) „meistens, die ganze Zeit“ (5-7 Tage lang) = 3 Punkte

Die erfragten depressiven Merkmale sind u.a. Sorgen, Ängste, soziale Isolation, Unbehagen, Verunsicherung, Zurückhaltung, etc. Nicht gefragt, wird: Appetitlosigkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis, suizidale Gedanken und Schuldgefühle (Hautzinger et.al., 2012).

Zur Auswertung des Fragebogens werden alle 20 Aussagen mit ihren vergebenen Punkten summiert. Daraus ergibt sich ein Summenwert zwischen 0-60. In Deutschland liegt der kritische Grenzwert bei 22. Ab einem Score von >22 kann man von einer depressiven Störung sprechen. Die Aussagen 4, 8, 12, 16 werden umgekehrt in die Rechnung miteinbezogen. Die 4 positiven Items (4, 8, 12, 16) dienen zur Überprüfung der Konzentration und vermeiden Verzerrungen durch unaufmerksames Bearbeiten (Radloff & Locke, 2000). D.h. wenn ein hoher Gesamtwert v.a. auf diese Aussagen zurückzuführen ist, kann man ein unkonzentriertes Bearbeiten des Fragebogens schlussfolgern. Dieses „Lügenkriterium“ (Hautzinger et.al., 2012) ist vor allem eine Empfehlung bei der Anwendung für größere unbekannte Gruppenbefragungen.

Der ADS kann vom Jugendalter bis ins hohe Alter angewendet werden. Frauen weisen generell einen signifikant höheren ADS-Wert auf als Männer. Sozial-Benachteiligte haben höhere ADS-Werte. Verheiratete Männer und Frauen haben die niedrigsten Werte. Auch Personen, die in den letzten drei Monaten durch ein Lebensereignis belastet wurden, haben höhere ADS-Wert als eine Gruppe ohne belastende Ereignisse (Hautzinger et.al., 2012).

Der Einsatz dieses Fragebogens ist vielfältig möglich. Durch die kurze Bearbeitungszeit und der guten Verständlichkeit der Fragen liefert er einen guten Überblick über die Stimmungslage des Probanden in der vergangenen Woche. Man unterscheidet zwischen einer Kurzform (ADS-K) und einer Langform mit 20 Aussagen (ADS-L). Zur Erfassung depressiver Symptomatik und dessen Ausmaßes bearbeiteten alle Teilnehmer der vorliegenden Studie diesen ADS-L Fragebogen (s. 14.2.4. im Anhang).

#### 4.7.3. Parosmie- Fragebogen

Zur Erfassung der Parosmie bzw. Phantosmie, und v.a. deren Schweregrad, wurde ein selbst zusammengestellter Fragebogen in Interviewform bei den Patienten durchgeführt (s. 14.2.2. im Anhang).

In dem Fragebogen wurde grundsätzlich der Auftrittszeitpunkt, die Dauer, die Lokalisation (links, rechts oder beidseitig) und die Qualität der Parosmie bzw. Phantosmie erfasst. Außerdem wurde gefragt, ob die Parosmie bzw. Phantosmie durch bestimmte Reize anschaltbar und abschaltbar sei. Auf einer Empfindungsskala sollten die Probanden von -5 (ganz unangenehm bis unerträglich) bis +5 (sehr angenehm) ihr Empfinden der qualitativen Geruchsveränderung angeben. Es wurde gefragt, ob die Parosmie bzw. Phantosmie durch etwas Bestimmtes (wie z.B. durch Düfte, Kopfbewegungen, trigeminale Reize, Luftfluss) ausgelöst wird.

Um eine bessere Einteilung des Schweregrades der qualitativen Riechstörung zu erhalten, empfahlen Reden et al. ein Bewertungssystem, basiert auf der Intensität, der Erscheinungsfrequenz und möglicher sozialer Konsequenzen (Reden et al., 2007). Um dieses System in der Studie anzuwenden, wurde die Intensität auf einer Skala von 0-10 (0 = fast nicht spürbar, 10 = unerträglich intensiv), das tägliche Vorkommen und besonderen Konsequenzen, wie z.B. signifikanter Gewichtsverlust oder -zunahme, erfragt. Die Patienten erhielten jeweils ab einer Intensität von >5, täglichem Erscheinen und einem signifikanten Gewichtsverlust/-zunahme oder anderen schweren psychosozialen Konsequenzen, einen Punkt, wobei 1 Punkt einer Parosmie/Phantosmie Grad 1, 2 Punkte einer Parosmie/Phantosmie Grad 2 und 3 Punkte einer Parosmie/Phantosmie Grad 3 entsprechen.

Zum Schluss sollten die Teilnehmer auf einer Skala von 0-10 (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = sehr starke Beeinträchtigung) die durch die Parosmie/Phantosmie-entstehende, Beeinträchtigung im alltäglichen Leben angeben.

Spezifisch zur Parosmie wurde gefragt, wieviel Prozent der Düfte verändert seien (0-100%) und durch welche Reize die Parosmie ausgelöst werde. Außerdem sollten sie beantworten, ob nur das ortho- oder retronasale Riechvermögen oder beides verändert sei.

Die Patienten mit Phantasmie sollten zusätzlich beantworten, ob die Phantasmie einen wechselnden Charakter habe, wie lange die Phantasmie anhalte und ob das eigentliche Riechvermögen, sich verändere, wenn die Phantasmie vorhanden sei. Da die Betroffenen häufig Schwierigkeiten haben, die Riechveränderung mit konkreten Adjektiven zu beschreiben, sollten ergänzend beide Patientengruppen der Parosmie/Phantasmie eine Farbe (1-62) bzw. eine Form (1-20) zuordnen. Hier sollte die Entscheidung möglichst intuitiv getroffen werden.

Zur Erfassung der Qualität wurden die Patienten zu 38 Stoffen bezüglich Veränderungen seit Auftreten der Riechstörung befragt. Sie sollten entscheiden, ob der Geruch (1) qualitativ verändert ist; (2) Ob der Geruch, wie früher riecht; (3) Ob der Stoff nicht riecht; oder (0) Ob sie den Duft nicht kennen oder seit der Riechstörung nicht mehr daran gerochen haben (s. 14.3. im Anhang).

## 5. Auswertung

### 5.1. Anamnesedaten der Studienpopulation

In allen drei Gruppen gaben 46 von 120 Teilnehmer an regelmäßig Medikamente einzunehmen. Als häufigste Dauerdiagnosen wurden arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Hypothyreose, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus Typ 2 gestellt. Da bei der gesunden Kontrollgruppe Diabetes mellitus ein Ausschlusskriterium war, kamen zum Bluthochdruck und Schilddrüsenunterfunktion noch andere chronische Erkrankungen hinzu, wie Psoriasis und Rheumatoide Arthritis. Über Asthma bronchiale klagten unter den Patienten mit Parosmie 5 Teilnehmer und in der Gruppe mit Hyposmie 2 Teilnehmer. Schädel-Hirn-Traumata hatte lediglich zwei Patienten mit Parosmie und ein Patient mit Hyposmie in der Vergangenheit erfahren. Bei 4 Studienteilnehmern ließen sich anamnestisch Nasenseptum-Korrekturen oder Nasenmuschelverkleinerungen erfassen. An Nasenpolypen litt keiner der Studienteilnehmer. Der Body Mass Index (BMI) der Teilnehmer betrug durchschnittlich  $26,2 \text{ kg/cm}^2$  (SD  $\pm 4,4$ ) und reichte von  $25,4 \text{ kg/cm}^2$  bei den Phantasmikern bis  $28 \text{ kg/cm}^2$  bei den Hyposmikern. Laut dem Normwert der WHO  $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/cm}^2$  entsprechen demnach alle Durchschnittswerte der einzelnen Populationen eine Präadipositas von  $25,0\text{--}29,9 \text{ kg/cm}^2$  (WHO, 2010). Dies ist jedoch repräsentativ für die deutsche Bevölkerung, da dieser zwischen 50- und 55-Jährigen (Entspricht dem Durchschnittsalter der Studienpopulation) bei  $26,4 \text{ kg/cm}^2$  liegt (Statistisches Bundesamt, 2017). Darüber hinaus gaben 64 den 120 Studienteilnehmer an, Alkohol zu konsumieren. Hierbei variierte die Häufigkeit von sehr selten bis regelmäßig. Obwohl regelmäßiges Rauchen nur ein Ausschlusskriterium der gesunden Teilnehmer war, gaben auch in den anderen Studiengruppen lediglich 6 Teilnehmer an, Raucher zu sein. In der Familienanamnese berichteten 7 Studienteilnehmer, Verwandte ersten Grades mit

Morbus Parkinson und 11 mit Morbus Alzheimer zu haben. Eine ausführliche Zusammenfassung der Stichprobenmerkmale der einzelnen Studiengruppen ist im Anhang (14.1.) dargestellt.

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
<i>Gruppe</i>	<i>Mittelwert (MW)</i>	<i>SD</i>
Gesund	25,7	4,2
Hyposmie (N=30)	28	5,4
Parosmie (N=49)	25,6	3,9
Phantosmie (N=9)	25,4	4,0

Tabelle 7: BMI (kg/m<sup>2</sup>) der einzelnen Studienpopulationen ((0= Gesunde, 1= Hyposmie, 2= Parosmie, 3= Phantosmie)

<b>Gruppe</b>	<b>Subjektives Riechvermögen</b>		<b>Nasentatmung</b>		<b>Subjektives Schmeckvermögen</b>	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gesund	62%	0,1	58%	0,2	66%	0,2
Hyposmie	29%	0,2	73%	0,2	41%	0,3
Parosmie	30%	0,2	68%	0,2	40%	0,2
Phantosmie	54%	0,3	81%	0,2	76%	0,2

Tabelle 8: Ergebnisse der einzelnen Studienpopulationen (0= Gesunde, 1= Hyposmie, 2= Parosmie, 3= Phantosmie) bezüglich des subjektivem Riech- und Schmeckvermögens und der Nasentatmung

Wie in Tabelle 8 erkennbar, berichtete die gesunde Kontrollgruppe von einem subjektivem Riech- und Schmeckvermögen von 62% bzw. 66%. Die Nasentatmung wurde mit 58% schlechter eingeschätzt als bei den anderen Gruppen. Phantasmiker schätzten v.a. ihr Schmeckvermögen mit 76% aber auch die Nasendurchgängigkeit mit 81% höher als die anderen Gruppen ein. Hingegen lag das subjektive Riechvermögen mit 54% unter der gesunden Kontrollgruppe. Hyposmiker und Parosmiker empfanden ihr Riech- und Schmeckvermögen mit Hyposmie 29%; Parosmie: 30% bzw. Hyposmie: 41%; Parosmie 40% am schlechtesten im Vergleich zu den anderen Studiengruppen. Die subjektive Einschätzung der Nasentatmung liegt mit 73% bzw. 68% zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Phantasmikern.

## 5.2. Generelle Ergebnisse bezüglich der Parosmie

### 5.2.1. Qualität und auslösende Stoffe der Parosmie

220 Fragebögen von Patienten mit Parosmie wurden am Ende der Studie ausgewertet. 8 der Betroffenen konnten bezüglich der Qualität der Parosmie keine Aussage geben, wodurch sich die Stichprobenanzahl auf 212 reduzierte. Damit die Betroffenen die Parosmie bzw. Phantosmie bestmöglich mit ihren eigenen Worten beschreiben konnten, wurde ihnen keine Auswahl an Adjektiven zur Verfügung gestellt und Mehrfachnennungen waren möglich. Wir gaben den Betroffenen diese Freiheit damit sie sich eingehend mit ihre Riechstörung auseinandersetzen.

Am häufigsten (14,5%) beschrieben die Betroffenen die Parosmie als beißend bzw. stechend. Als Beispiel wurde vor allem Essig und Terpentin genannt. Gegenteilig zu den unangenehmen Gerüchen wurde die Parosmie genauso häufig als „süßlich“ und „angenehm“ (14,5%) bezeichnet. Hier wurden Beispiele, wie Erdbeere, Apfelsine oder Seife genannt. Als faulig und verdorben wurde die Parosmie am zweithäufigsten (13,2%) beschrieben. Weitere häufig genannte Adjektive waren „chemisch“ (v.a. Lösungsmittel), „alkoholisch“, „rauchig“, „fäkal“, „kloakig“ und „unangenehm“. Vielen Betroffenen fiel es schwer die Parosmie zu beschreiben, weshalb sie sie als „unbeschreibbar“, „unbekannt“ und „anders“ (8,6%) bezeichneten. Eine ausführliche Zusammenfassung der Qualität der Parosmie und Phantosmie ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

	<b>Qualität</b> (Mehrfachnennungen möglich)	<b>Parosmie</b> (N=220, davon 8 ohne Aussage)
<b>1</b>	Süßlich (angenehm, weich, seifig, Vanille, Apfelsine, Erdbeere)	32 (14,5%)
<b>2</b>	Beißend, stechend (Essig, Terpentin)	32 (14,5%)
<b>3</b>	Faulig, verdorben (Kompost)	29 (13,2%)
<b>4</b>	Chemisch, alkoholisch (Sagrotan)	24 (10,9%)
<b>5</b>	Rauchig (v.a. Zigarettenrauch)	23 (10,5%)
<b>6</b>	Unangenehm	22 (10%)
<b>7</b>	Ekelig, ekelhaft	20 (9%)
<b>8</b>	unbekannt, anders	19 (8,6%)
<b>9</b>	Fäkal, kloakig, Gülle	19 (8,6%)
<b>10</b>	Verbrannt	16 (7,3%)
<b>11</b>	Muffig, ranzig	14 (6,4%)

12	Verwesung, modrig	13 (5,9%)
13	Zwiebel, Knoblauch	12 (5,5%)
14	Schwefel, Ammoniak	8 (3,6%)
15	Metallisch	7 (3,2%)
16	Kaffee (meist verändert: modrig, verbrannt)	3 (1,4%)

*Tabelle 9: qualitative Beschreibung der Parosmie (N=220, davon 8 ohne Aussage): die häufigsten genannten Adjektive in 16 Kategorien eingeteilt (Mehrfachnennungen möglich), von oben nach unten nach Häufigkeit absteigend sortiert*

Viele Betroffene (31) konnten nicht exakt sagen, welche die Gerüche ihre Parosmie auslösen würden. Deshalb wurden bei dieser Frage 189 Betroffene eingeschlossen. Unter ihnen wurde Kaffee als häufigster Parosmie- auslösender Geruch genannt (44,5%). Des Weiteren wurden Zwiebeln (17,9%), Schweißgeruch (16,4%) und Fleisch (14,3%) als auslösende Stoffe beschrieben (s. Tabelle 10). Dies unterstützt vergangene Studien, die besagten, dass u.a. Kaffee, Fleisch und Zwiebeln, Geruchsstoffe seien, die eine qualitative Riechverzerrung hervorrufen würden (Keller & Malaspina, 2013; Parker et al., 2021a; Parker et al., 2021b).

<b>Auslösende Stoffe/Düfte</b> (Mehrfachnennungen möglich)	<b>Parosmie (N= 189)</b>
Kaffee	84 (44,5 %)
Zwiebel	34 (17,9 %)
Schweißgeruch	31 (16,4 %)
Fleisch, Fett, Wurst, Speck, Braten	27 (14,3 %)
Parfüm, Deo	27 (14,3 %)
Kot, Fäkalien, Urin	26 (13,7 %)
Knoblauch	22 (11,6 %)
Wasch-/Reinigungsmittel, Chemikalien	13 (6,8 %)
Zigarettenrauch	13 (6,8 %)
Kosmetik, Shampoo, Duschgel	11 (5,8 %)
Fisch	6 (3,2 %)

*Tabelle 10: von oben nach unten absteigend, die am häufigsten genannten parosmie-auslösenden Stoffe, Mehrfachnennungen möglich, N=189: von 212 Befragten konnten 189 Personen diese Frage beantworten*

In dem letzten Teil des Fragebogens wurden 50 Betroffene eingeschlossen. Hier sollten sie beantworten, ob einzelne Stoffe verändert wahrgenommen werden (s. Anhang). Es zeigte sich, dass bei mehr als die Hälfte der Befragten Kaffee (76%), Fäkalien (72%) und Parfüm (72%) qualitativ verändert seien. Am zweithäufigsten zeigte sich Knoblauch (60%) und Körpergeruch (60%), dicht gefolgt von Bratensauce (52%) und Steak (56%). Viele weitere Betroffene beschrieben auch Minze (48%) und Schokolade (48%) als qualitativ verändert.

N= 50	0 (Kenne ich nicht/keine Aussage getroffen)	1 (qualitativ verändert)	2 (unverändert)	3 (riecht nicht)
Kaffee	2 (4%)	38 (76%)	5 (10%)	5 (10%)
Fäkalien	3 (6%)	36 (72%)	3 (6%)	8 (16%)
Parfüm	4 (8%)	36 (72%)	3 (6%)	7 (4%)
Körpergeruch	1 (2%)	30 (60%)	2 (4%)	17 (34%)
Knoblauch	1 (2%)	30 (60%)	13 (26%)	6 (12%)
Steak	4 (8%)	28 (56%)	6 (12%)	11 (22%)
Furz	4 (8%)	28 (56%)	3 (6%)	15 (30%)
Bratensauce	10 (20%)	26 (52%)	5 (10%)	9 (18%)
Schokolade	1 (2%)	24 (48%)	10 (20%)	15 (30%)
Minze	2 (4%)	24 (48%)	1 (2%)	6 (12%)
Käse	0 (0%)	23 (46%)	14 (28%)	13 (26%)

Tabelle 11: Auszug aus Tabelle im Anhang: Auswahl von 38 Stoffen (von oben nach unten nach Häufigkeit absteigend) mit Beurteilung über Veränderung (0: kenne ich nicht/keine Aussage getroffen; 1: qualitativ verändert; 2: unverändert; 3: riecht nicht)

### 5.2.2. Verlauf und Dauer der Parosmie

Die Parosmie bestand durchschnittlich seit ca. 7,9 Monaten (N = 205, SD ± 9,9). Im Mittel sei die Parosmie 2,9 Monate (N = 171, SD ± 3,3) nach dem Riechverlust aufgetreten und ca. 64 % der Düfte (N= 175, SD ± 0,3) wurden als verändert beschrieben.

Die durchschnittliche Intensität (auf einer Skala 0-10) lag bei 6,9 (N= 208, SD  $\pm$  2) und auf der Empfindungsskala (-5 bis +5) war der durchschnittliche Wert bei -2,8 (N= 207, SD  $\pm$  1,9).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Intensität der Parosmie und dem Wert der Empfindungsskala ( $r = -0,56$ ,  $p < .001$ , N = 204) und der alltäglichen Beeinträchtigung durch die Parosmie ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,005$ , N= 32). Je unangenehmer und intensiver der Geruch beschrieben wurde, desto stärker fühlten sich die Betroffenen im Alltag beeinträchtigt.

In dem Parosmie-Fragebogen wurden die Patienten befragt mit welcher Farbe und Form sie ihre Riechstörung beschreiben würden. Zur Vereinfachung der Daten, gaben wir jeder Farbe und jeder Form eine Nummer (s. Anhang). Die Auswahl der Farben war sehr heterogen. Die Befragten konnten zwischen 62 unterschiedlichen Farben und 20 verschiedenen Formen wählen. Insgesamt wurden 196 Fragebögen ausgewertet. Die Farben, die am häufigsten ausgewählt wurden, sieht man in der Abbildung 21.

Bei der Auswahl der Formen gab es 20 Auswahlmöglichkeiten. Jedoch war das Ergebnis hier auch sehr heterogen. Die Formen, die am häufigsten ausgewählt wurden, sieht man in der Abbildung 22.

#### Farbe der Parosmie

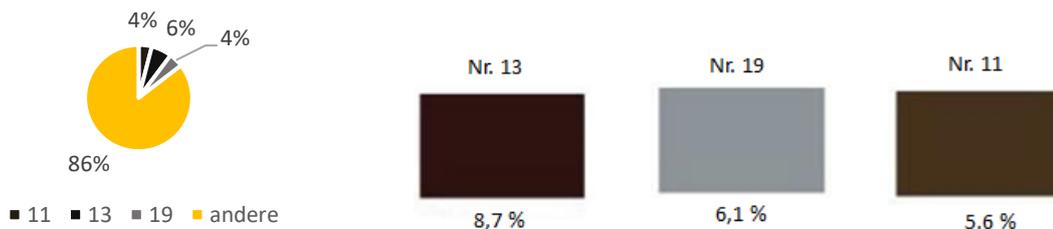


Abbildung 21: Farben, die im Fragebogen zur Beschreibung der Parosmie am häufigsten ausgewählt wurden; mit Verteilung der Farbauswahl innerhalb der Parosmie-Population

#### Form der Parosmie

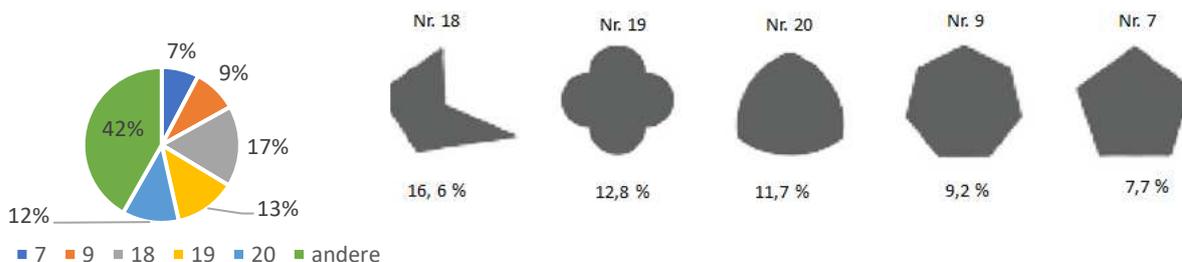


Abbildung 22: Formen, die im Fragebogen zur Beschreibung der Parosmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Formauswahl innerhalb der Parosmie-Population

### 5.3. Vergleich Parosmie vs. Keine Parosmie

#### 5.3.1. generelle Vergleiche

Im Altersvergleich waren die Patienten mit Parosmie jünger (N=211, Mittelwert (MW) = 48,4, SD  $\pm$  14,9) als die ohne Parosmie (N = 145, MW = 53,7, SD  $\pm$  14,7). Somit ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Patienten mit und ohne Parosmie, wobei die Patienten mit Parosmie durchschnittlich 5,25 Jahre jünger waren ( $t(354) = 3,28$ ,  $p < .001$ ).

Es zeigte sich außerdem, dass Patienten mit Parosmie einen kürzeren Verlust des Riechvermögens hatten, als sie vorstellig wurden. Durchschnittlich 11,4 Monate (N = 209, SD  $\pm$  10,6), wohingegen die Patienten ohne Parosmie ca. seit 25,7 Monaten (N = 82, SD  $\pm$  37,9) einen Riechverlust verspürten. So zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dauer des Riechverlustes der Gruppe mit und ohne Parosmie ( $t(289) = 4,977$ ,  $p < .001$ ). Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen Dauer des Riechverlustes und Dauer der Parosmie ( $r = 0,78$ ,  $p < .001$ , N = 291) festgestellt, die statistisch signifikant ist.

Der durchschnittliche SDI- Wert zeigte, dass die Patienten mit Parosmie (N = 209, MW = 23,5, SD  $\pm$  6,8) ein um 1,14 SDI-Punkte besseres Riechvermögen besitzen als die Nicht-Parosmiker (N = 146, MW = 22,3, SD  $\pm$  12,1). Wenn die Schwelle und die Diskrimination differenziert betrachtet werden, gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen  $\rightarrow$  **S**: Parosmie: N = 208, MW = 3,8; SD  $\pm$  2,7; **S**: Nicht-Parosmie: N = 146, MW = 3,1, SD  $\pm$  2,6; **D**: Parosmie: N = 206, MW = 10,3, SD  $\pm$  2,7; **D**: Nicht-Parosmie: N = 145, MW = 9,4, SD  $\pm$  3,1. Bei der Schwelle erzielten die Patienten mit Parosmie durchschnittlich 0,28 mehr Punkte, als die Patienten ohne Parosmie ( $t(352) = 2,387$ ,  $p = 0,018$ ). Bei der Diskrimination erzielte die Gruppe mit Parosmie im Vergleich ohne Parosmie durchschnittlich 0,31 Punkte mehr. ( $t(349) = 3,039$ ,  $p = 0,003$ ). In der Identifikation unterschieden sich die zwei Gruppen am wenigsten.

	MW ( $\pm$ SD); N		
Gruppen	Parosmie	Keine Parosmie	t
Alter in Jahren	48,4 ( $\pm$ 15) **; 211	53,7 ( $\pm$ 14,7) **; 145	3,28
SDI	23,5 ( $\pm$ 6,8); 209	22,3 ( $\pm$ 12,1); 146	1,13
S	3,8 ( $\pm$ 2,7) *; 208	3,1 ( $\pm$ 2,6) *; 146	2,387
D	10,3 ( $\pm$ 2,7) **; 206	9,4 ( $\pm$ 3,1) **; 145	3,039
I	9,82 ( $\pm$ 3,2); 208	9,95 ( $\pm$ 9,6); 146	
Riechverlust in Monaten	11,4 ( $\pm$ 10,7) **; 209	25,7 ( $\pm$ 37,9) **; 82	4,977

<b>Subjekt. Riechvermögen (in %)</b>	30,7 ( $\pm$ 0,2) **; 34	46,7 ( $\pm$ 0,2) **; 59	3,24
<b>Subjekt. Schmeckvermögen (in %)</b>	41,3 ( $\pm$ 0,3) *; 34	56 ( $\pm$ 0,25) *; 59	2,62
<b>Nasenatmung (in %)</b>	69 ( $\pm$ 0,2); 34	66,6 ( $\pm$ 0,2); 59	-0,45

*Tabelle 12: MW und SD mit N bei Alter in Jahren, SDI-Wert und Riechverlust in Monaten, subjektives Riech- und Schmeckvermögen und Nasenatmung in % bei der Gruppe mit und ohne Parosmie mit Angabe des t-Wertes, \*p < 0,05, \*\*P < 0,01*

Parosmiker gaben ein verringertes subjektives Riechvermögen (N = 34, MW = 30,7%, SD  $\pm$  0,2) und Schmeckvermögen (N = 34, MW = 41,3%, SD  $\pm$  0,3) an. Nicht-Parosmiker riechen zwar objektiv schlechter, subjektiv, gaben sie jedoch ein besseres Riechvermögen (N = 59, MW = 46,7%, SD  $\pm$  0,2) und Schmeckvermögen (N = 59, MW = 56%, SD  $\pm$  0,25), als die Parosmiker an. Im durchgeführten t-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Parosmikern und Nicht-Parosmikern bezüglich des subjektiven Riech- und Schmeckvermögen. Das Riechvermögen der Parosmiker wurde durchschnittlich um 16 % weniger angegeben ( $t(91) = 3,24$ ,  $p = 0,002$ ) und das Schmeckvermögen durchschnittlich um 14,3 % weniger ( $t(91) = 2,62$ ,  $p = 0,01$ ). Die subjektive Nasenatmung zeigte jedoch kaum Unterschiede. Sie wurde von den Parosmikern als geringfügig besser beschrieben: Parosmiker: N = 34, MW = 69 %, SD  $\pm$  0,2; Nicht-Parosmiker: N = 59, MW = 66,6 %, SD  $\pm$  0,2.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich eine Korrelation zwischen Beeinträchtigungen im Alltag und des subjektiven Riechvermögens ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,062$ , N = 20) und des subjektiven Schmeckvermögens ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,049$ , N = 20). Ein starker positiver Zusammenhang zeigte sich zudem zwischen dem subjektiven Riech- und Schmeckvermögen, der sich als signifikant herausstellte ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,001$ , N = 93). Eine schwache negative, aber signifikante Korrelation zeigte sich zwischen dem subjektiven Riechvermögen ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,034$ , N = 34) bzw. subjektiven Schmeckvermögen ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,017$ , N = 34) und wieviel Prozent der Düfte im Fragebogen als verändert beschrieben wurden.

### 5.3.2. Die lateralisierte Schwellentestung

In der lateralisierten PEA-Messung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Parosmikern (N = 50) und Nicht-Parosmikern (N = 65). Patienten mit Parosmie erreichten einen durchschnittlichen Schwellenwert rechts von 3,53 Punkten (SD  $\pm$  2,9) und links von 3,17 Punkten (SD  $\pm$  2,7), was einer Differenz zwischen rechtem und linkem Schwellenwert von 0,36 Punkten entspricht. Im Vergleich lag die Schwelle bei den Patienten ohne Parosmie rechts bei 3,32 Punkten (SD  $\pm$  3,1) und links bei 3,12 Punkten (SD  $\pm$  2,7). Die Differenz zwischen rechter und linker Nasenseite liegt somit bei 0,2 Punkten. Schlussfolgerung ist, dass die

periphere Entstehungstheorie der Parosmie nicht unterstützt und ein Beginn der unilateralen Therapie bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (Hong et al., 2012).

### 5.3.3. ADS-L-Depressionswert

In der Auswertung des Fragebogens über den ADS-L-Wert konnte erkannt werden, dass Patienten mit Parosmie durchschnittlich eine höhere Anzahl an Punkten ( $N = 58$ ,  $MW = 17,4$ ,  $SD \pm 8,5$ ) angaben, als Patienten ohne Parosmie ( $N = 68$ ,  $MW = 12,4$ ,  $SD \pm 9$ ). Ein Wert von 12,4 entspricht nach Hautzinger dem Normalwert (zwischen 11 und 15) in verschiedenen Bevölkerungserhebungen (Hautzinger et al., 2012). Im gepaarten t-Test war der ADS-L-Wert der Patienten mit Parosmie durchschnittlich 4,9 Punkte höher ( $t(120) = 3,08$ ,  $p = 0,003$ ), als bei Patienten ohne Parosmie. Das stellte ein statistisch signifikantes Ergebnis dar. Beide Zusammenhänge erwiesen sich als statistisch signifikant. Legt man den kritischen Grenzwert, wie von Radloff 1977 bestimmt, bei  $>16$  fest, würde der ADS-L von 17,4 als depressiv auffällig bzw. anfällig für Depressionen, gelten (Radloff, 1977). Nimmt man jedoch den Grenzwert von Hautzinger et al., der bei  $>22$  liegt, wären die Parosmiker nicht depressiv (Hautzinger et al., 2012). Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass Menschen mit höheren Werten im ADS-L-Fragebogen, anfälliger für Depressionen sind (Hautzinger et al., 2012)

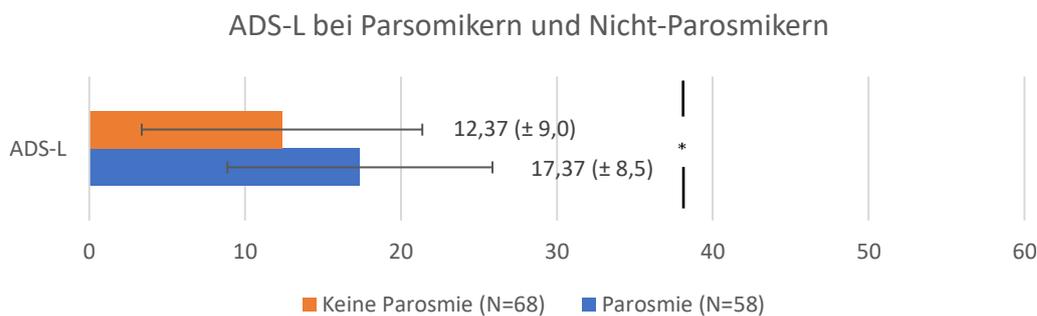


Abbildung 23: Balkengrafik: Mittelwert des ADS-L-Depressionswertes bei Patienten mit (blau) und ohne Parosmie, (orange), inklusive SD, \*:  $p = 0,003$

Bei der Pearson Korrelationsanalyse zwischen ADS-L-Wert und dem subjektiven Riechvermögen zeigte sich eine schwache negative Korrelation von  $r = -0,35$  ( $p = 0,001$ ,  $N = 92$ ). Eine schwache negative Korrelation zeigte sich außerdem zwischen ADS-L-Wert und dem subjektiven Schmeckvermögen, ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ,  $N = 92$ ).

### 5.3.4. Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung

Die Datenauswertung zur Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Parosmie. Generell erreichten Patienten mit Parosmie mit 43,1 Punkten (N = 50, SD  $\pm$  12) einen höheren Wert. Das entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied von durchschnittlich 5 Punkten mehr als bei der Gruppe ohne Parosmie (t(113)= 2,15, p = 0,03). Dieses Ergebnis resultiert aus den höheren Werten bei A = 14,1 (SD  $\pm$  5), B = 15,1 (SD  $\pm$  4,2) und K = 14,2 (SD  $\pm$  4). Im Vergleich erreichten die Teilnehmer ohne Parosmie einen Score von 38,1 (N = 65, SD  $\pm$  12,78). Mit A = 12,2 (SD  $\pm$  4,8), B = 13 (SD  $\pm$  4,2) und K = 12,9 (SD  $\pm$  4,2). Zusätzlich zeigte sich eine schwache positive statistisch signifikante Korrelation zwischen der Intensität der Parosmie und der Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung (r = 0,28, p = 0,045, N = 50).

Dieses Ergebnis zeigt, dass Patienten mit Parosmie der Wahrnehmung von Gerüchen eine größere Bedeutung zusprechen, ihr Geruchsvermögen vermehrt einsetzen und Konsequenzen aus ihrer Empfindung ziehen.

	N	A (Assoziation)	B (Applikation)	K (Konsequenz)	Summe (A+B+K)
<b>Parosmie</b>	50	14,1 (SD $\pm$ 5)	15,1 (SD $\pm$ 4,2)	14,2 (SD $\pm$ 4)	43,1 (SD $\pm$ 12)
<b>Keine Parosmie</b>	65	12,2 (SD $\pm$ 4,8)	13,0 (SD $\pm$ 4,2)	12,9 (SD $\pm$ 4,2)	38,1 (SD $\pm$ 12,9)

Tabelle 13: MW  $\pm$  SD der angegebenen Punktzahl für Assoziation, Applikation und Konsequenz inkl. Summe der drei Kategorien des Fragebogens für individuelle Geruchswahrnehmung bei Patienten mit und ohne Parosmie

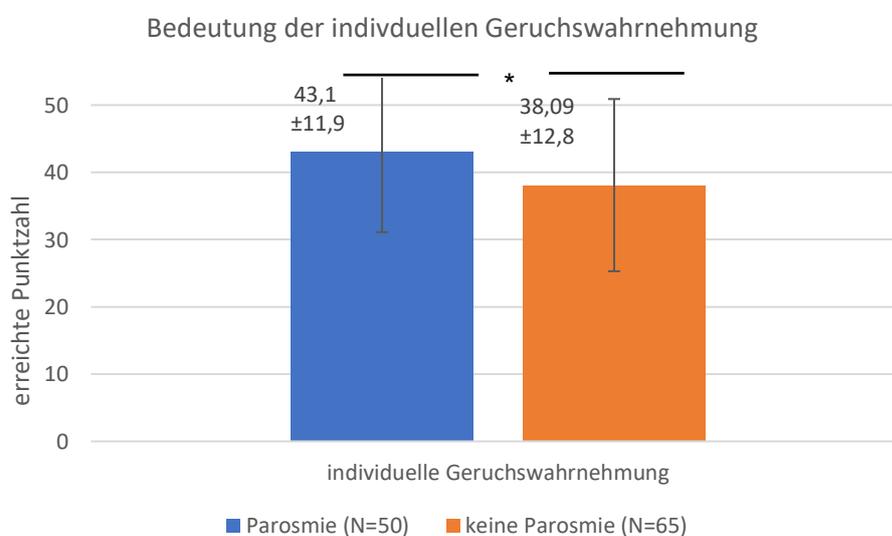


Abbildung 24: Balkengrafik: MW  $\pm$  SD der erreichten Punktzahl bei dem Fragebogen individuelle Geruchswahrnehmung bei Patienten mit (blau) und ohne Parosmie (orange) inklusive Streuungsmaß, \*: p = 0,034

### 5.3.5. spezifische Schwellentestung: furfuryl-mercaptopan und trans-2, cis-6-nonadenial

In der spezifischen Schwellentestung von furfuryl-mercaptopan und trans-2, cis-6-nonadenial stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Parosmie-Gruppe und der Gruppe ohne Parosmie (*FFT*:  $t(113) = -0,35$ ,  $p = 0,73$ ; *nonadenial*:  $t(113) = 0,12$ ,  $p = 0,85$ ) heraus. Die Schwelle von *FFT* lag bei Parosmikern durchschnittlich bei 6,29 ( $N = 50$ ,  $SD \pm 1,17$ ) und bei den Nicht-Parosmikern bei 6,18 ( $N = 65$ ,  $SD \pm 1,54$ ). Bei trans-2, cis-6-nonadenial war die Schwelle insgesamt in beiden Gruppen niedriger und lag bei den Parosmikern durchschnittlich bei 5,66 ( $N = 50$ ,  $SD \pm 2,03$ ). Verglichen dazu ergab sich bei den Nicht-Parosmikern ein Wert von 5,72 ( $N \pm 65$ ,  $SD \pm 1,63$ ).

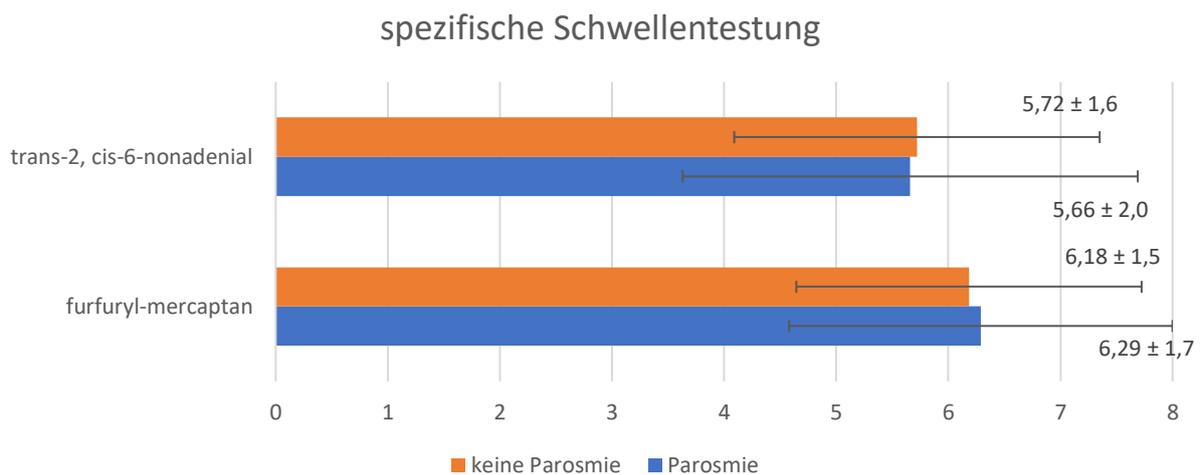


Abbildung 25: MW ± SD der spezifischen Schwellenmessungen von furfuryl-mercaptopan und trans-2, cis-6-nonadenial bei Patienten mit und ohne Parosmie inklusive Streuungsmaß

## 5.4. Vergleich der Schweregrade der Parosmie

### 5.4.1. Depressionswert

Bei der Betrachtung des ADS-L-Werte in Abhängigkeit zu den Schweregraden der Parosmie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem ADS-L-Wert bei leichten Parosmiegraden (0 und 1) und starken Parosmiegraden (2 und 3) ( $t(51) = -0,66$ ,  $p = 0,95$ ). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen starker (Grad 3) und weniger starker Parosmie (<3) ( $t(51) = 1,94$ ,  $p = 0,58$ ). Außerdem wurde nur ein schwacher positiver Zusammenhang ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,35$ ,  $N = 33$ ) zwischen den Parosmie-Schweregraden und dem ADS-L-Score erfasst. Demzufolge ist der Depressionswert unabhängig von Stärke der Parosmie, sondern nur davon abhängig, ob eine Parosmie vorhanden oder nicht vorhanden ist

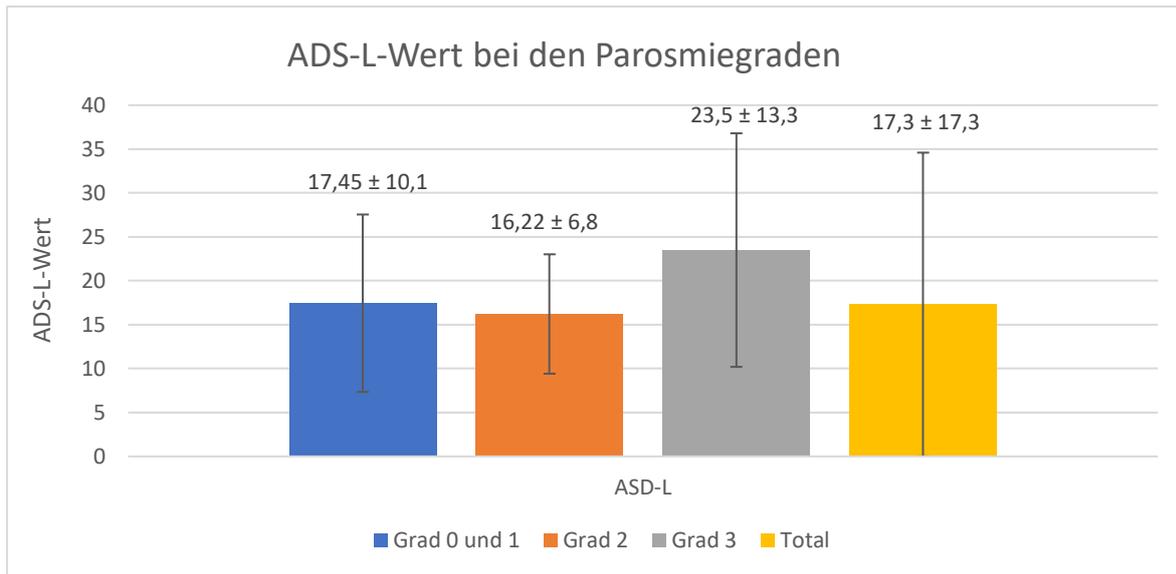


Abbildung 26: Balkengrafik: Darstellung der MW  $\pm$  SD der ADS-L-Depressionswerte (y-Achse) in Abhängigkeit von dem Parosmiegrad 0 und 1 (blau), 2 (orange), 3 (grau) und bei der Summe aus allen 4 Parosmiegraden (gelb)

#### 5.4.2. spezifische Schwellenmessungen: Furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial

Der t-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Schwellenwerten für furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial zwischen den Parosmiegraden. Weder zwischen schwacher (Grad 0 und 1) Parosmie und starker (Grad 2 und 3) Parosmie (FFT:  $t(48) = -1,66$ ,  $p = 0,1$ ; nonadial:  $t(48) = -0,04$ ,  $p = 0,97$ ) noch zwischen Grad 3 und Grad <3 Parosmie (FFT:  $t(48) = 1,66$ ,  $p = 0,1$ ; nonadial:  $t(48) = -0,41$ ,  $p = 0,68$ )

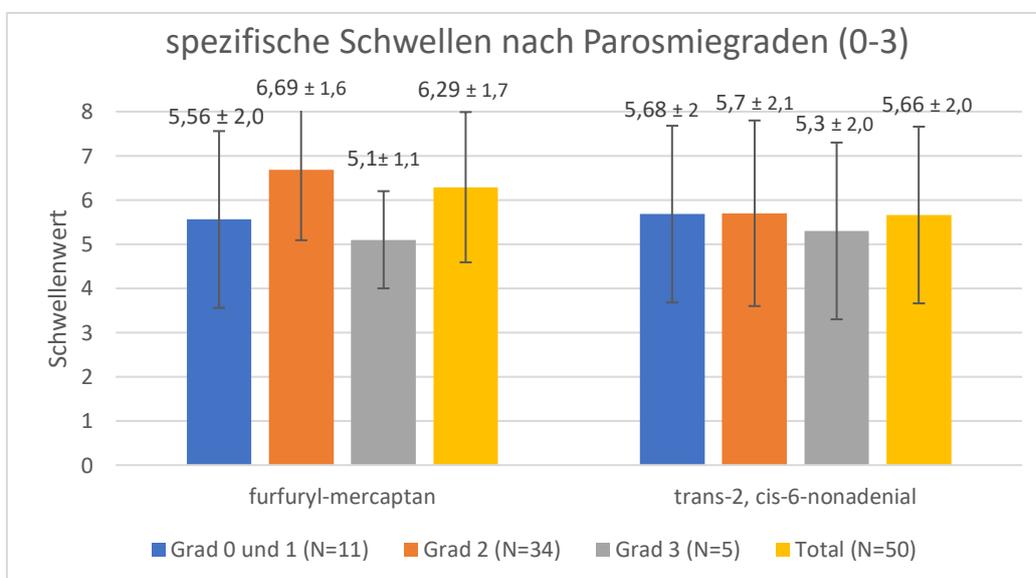


Abbildung 27: Balkengrafik: Darstellung der MW  $\pm$  SD der spezifischen Schwellenmessungen von 0-8 von furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial bei den unterschiedlichen Parosmiegrade von 0-3

#### 5.4.3. Unterschiede zwischen schwacher (Grad 0 und 1) und starker Parosmie (Grad 2 und 3)

In der vergleichenden Auswertung zwischen den Patienten mit schwacher Parosmie (Grad 0 und 1) und starker Parosmie (Grad 2 und 3) zeigten sich im gepaarten t-Test statistisch signifikante Unterschiede. Bezüglich des Alters gab es einen statistisch signifikanten Unterschied, wobei die Gruppe mit starker Parosmie durchschnittlich 7,6 Jahre jünger war ( $t(206) = -3,34$ ,  $p < 0,001$ ).

Bei der Intensität der Parosmie zeigte sich, dass die Patienten mit einer schwachen Parosmie durchschnittlich 3,24 Punkte ( $t(206) = 14,46$ ,  $p < 0,001$ ) weniger angaben, als Patienten mit starker Parosmie, was sich als statistisch signifikant herausstellte.

Außerdem empfanden die Grad 0- und Grad 1-Parosmiker die Parosmie um 2,02 Punkte weniger unangenehm ( $t(205) = -7,36$ ,  $p < 0,001$ ) als die Parosmiker mit Grad 2 oder 3.

Bei der Frage, wieviel % der Düfte verändert seien, gaben die Patienten mit starker Parosmie durchschnittlich 14,3% mehr an ( $t(154) = 2,21$ ,  $p=0,03$ ).

	<b>Grad 0 und 1 (N=28)</b>	<b>Grad 2 (N=97)</b>	<b>Grad 3 (N =20)</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	53,8 ± 12,5	47 ± 14,7	42,3 ± 16
<b>Intensität (0-10)</b>	4,5 ± 1,56	7,7 ± 1,3	7,6 ± 1,7
<b>Empfinden (-5 bis +5)</b>	-2,3 ± 1,26	-3 ± 1,8	-3 ± 2,8

*Tabelle 14: MW ± SD des Alters in Jahren, der Intensität (von 0-10) und des Empfindens (-5 bis +5) bei Parosmiegrad 0 und 1, Grad 2 und Grad 3*

#### 5.4.4. Unterschiede zwischen starker (Grad 3) und weniger starker Parosmie (< Grad 3)

Ebenso zeigte der Vergleich von starker (Grad 3) Parosmie und weniger starker Parosmie (< Grad 3) statistisch signifikante Ergebnisse:

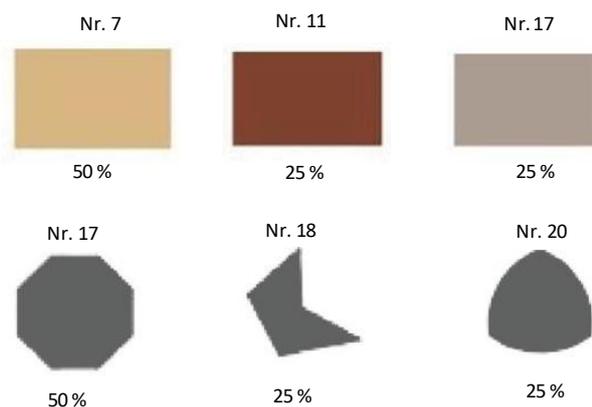
Die Patienten mit starker Parosmie waren durchschnittlich 6,5 Jahre jünger, als Patienten mit weniger starker Parosmie ( $t(206) = 2,06$ ,  $p = 0,04$ ). Außerdem bewerteten sie die Parosmie mit durchschnittlich 0,98 Punkten intensiver ( $t(206) = 2,31$ ,  $p = 0,02$ ) und mit 0,92 Punkten unangenehmer ( $t(205) = 2,2$ ,  $p = 0,03$ ), als Patienten mit weniger starker Parosmie.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein mittlerer positiver Zusammenhang zwischen Parosmiegrad und Intensität der Parosmie auf einer Skala von 0-10 ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,02$ ,  $N = 32$ ), der sich als statistisch signifikant herausstellte. Außerdem ergab sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Intensität der Parosmie und dem Empfinden als angenehm bzw. unangenehm ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,001$ ,  $N = 204$ ). Das heißt, je stärker die Intensität der Parosmie war, desto intensiver und unangenehmer wurde sie empfunden.

#### 5.4.5. Farben- und Formenauswahl zwischen den Parosmiegraden

4 Patienten ergab sich ein Parosmiegrad 0. Hierbei wählten 50% Farbe Nr. 7 und 25% die Nr. 1 und Nr. 17. Bezüglich der Form wählten 50% Form 17 aus.

Abbildung 28: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 0, N= 4



Ein Parosmiegrad 1 errechnete sich bei 24 Patienten. Die Farbauswahl war hier

sehr heterogen. 12,5 % wählten Nr. 16. Bezüglich der Form wählten 12,5 % Form Nr. 1; 20,8 % Form Nr. 18; 16,7% jeweils Form Nr. 19 und 20.

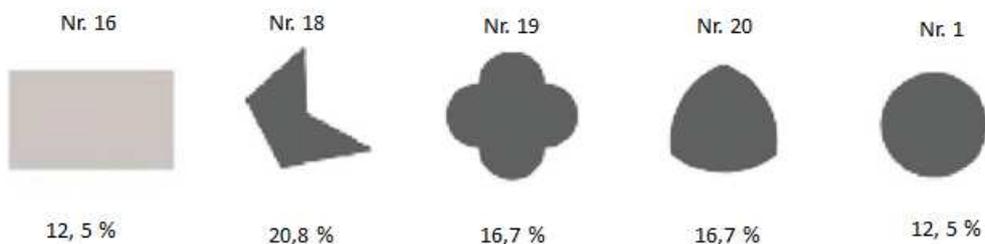


Abbildung 29: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 1, N= 24

Bei Parosmiegrad 2 mit 97 Patienten war die Farbauswahl aufgrund der größeren Stichprobenanzahl sehr heterogen. Am häufigsten wurde mit 8,2 % Nr. 13 und 19 angegeben. Bei der Form wurde mit 10,3 % Nr. 9 und 19; am häufigsten mit 23,7 % Form Nr. 18 und mit 9,3 % Form Nr. 9 angegeben.

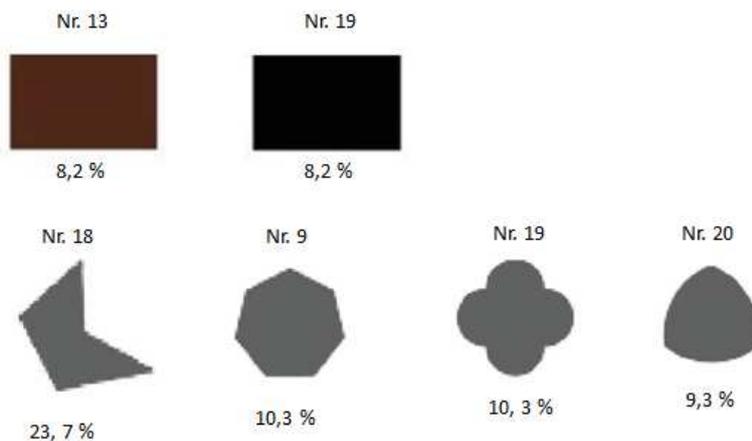
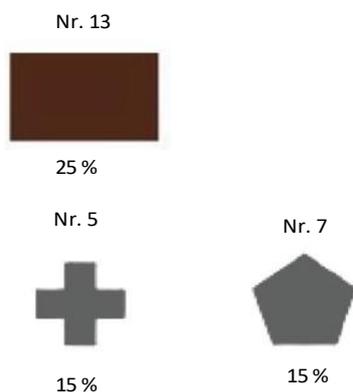


Abbildung 30: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 2, N= 97



Bei den Patienten mit Parosmie Grad 3 wurde farblich die Nr. 13 mit 25% am häufigsten ausgewählt. Bei der Form wurde sich 15% jeweils für die Nr. 5 und 7 entschieden.

Abbildung 31: Farb- und Formauswahl bei Parosmie Grad 3, N= 20

## 5.5. Auswertung der Phantosmie

Patienten mit Phantosmie klagten seit durchschnittlich ca. 27,5 Monaten (N = 98, SD ± 39,7 Monate) über eine Riechstörung. Die Phantosmie hingegen bestünde im Mittel seit 9,8 Monaten (N = 98, SD ± 22,87 Monaten). Durchschnittlich halte die Phantosmie 909,67 Minuten (d.h. ca. 15 Stunden) (N = 104, SD ± 2791,6 Monate) an.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Phantosmie war ca. 54,6 Jahre (SD± 14,98).

Zur Frage, ob die Phantosmie abschaltbar sei, machte die Mehrheit (72%) keine Aussage. Bei 15% der Betroffenen sei die Phantosmie abschaltbar. Lediglich ein kleiner Teil (12,5 %) berichtete, dass die Phantosmie durch Essenzufuhr, durch andere Duftzufuhr (z.B. Pfefferminz), durch Nase zuhalten oder durch frische Luft bzw. einen Windstoß verschwinden würde.

Die durchschnittliche Beeinträchtigung im alltäglichen Leben wurde bei einer Skala von 0-10 mit 2,5 (N = 104, SD  $\pm$  2,9) angegeben.

Die Verteilung des Phantomiegrades innerhalb der Studienpopulation, der sich ebenfalls aus der Intensität, der Erscheinungsfrequenz und der Konsequenzen, wie Gewichtsabnahme/-verlust, zusammensetzt, kann der nebenstehenden Tabelle entnommen werden.

Grad der Phantomie	Anzahl (N = 100)
0	30
1	47
2	22
3	1

Tabelle 15: Schweregrad der Phantomie (Grad 0-3) mit der Anzahl der betroffenen Personen (N = 100)

Die durchschnittliche Intensität der Phantomie wurde auf einer Skala von 0-10 mit 5,9 (N = 98, SD  $\pm$  2,06) angegeben. Bei der Empfindungs-Skala wurde im Schnitt -1,93 (N = 98, SD  $\pm$  2,5) angegeben.

Um die Qualität der Phantomie zu beschreiben, konnten die Betroffenen verschiedene Adjektive oder beschreibende Nomen verwenden. Die Phantomie wurde am häufigsten als verbrannt (17,6%) beschrieben. Danach wurden Adjektive, wie rauchig, beißend, stechend, chemisch und alkoholisch genannt. 13,2% beschrieben die Phantomie als süßlich bzw. angenehm.

	Qualität	Phantomie (N=91)
1	Verbrannt	16 (17,6%)
2	Beißend, stechend (Essig, Terpentin)	14 (15,4%)
3	Rauchig (v.a. Zigarettenrauch)	14 (15,4%)
4	Chemisch, alkoholisch (Sagrotan)	12 (13,2%)
5	Süßlich (angenehm, weich, seifig, Vanille, Apfelsine, Erdbeere)	12 (13,2%)
6	unbekannt, anders	8 (8,8%)
7	Ekelig, ekelhaft	7 (7,7%)
8	Muffig, ranzig	7 (7,7%)
9	Fäkal, kloakig, Gülle	6 (6,6%)
10	Unangenehm	5 (5,5%)

11	Faulig, verdorben (Kompost)	3 (3,3%)
12	Verwesung, modrig	3 (3,3%)
13	Metallisch	3 (3,3%)
14	Zwiebel, Knoblauch	2 (2,2 %)
15	Schwefel, Ammoniak	1 (1,1%)
16	Kaffee (meist verändert: modrig, verbrannt)	1 (1,1%)

Tabelle 16: qualitative Beschreibung der Phantasmie (N=91; 7 haben keine Aussage getroffen): die häufigsten genannten Adjektive in 16 Kategorien eingeteilt, nach Häufigkeit von oben nach unten absteigend

Die farbliche Beschreibung der Phantasmie fiel sehr heterogen aus. Am häufigsten wurde die Farbe Nr. 17 mit 7 % ausgewählt. Gefolgt von Nr. 10 (6%) und Nr. 27 (5%). Bei der Form waren Nr. 19 (17%), Nr. 20 (14%) und Nr. 9 (10%), die Formen, die am häufigsten ausgewählt wurden.

#### Farbe der Phantasmie

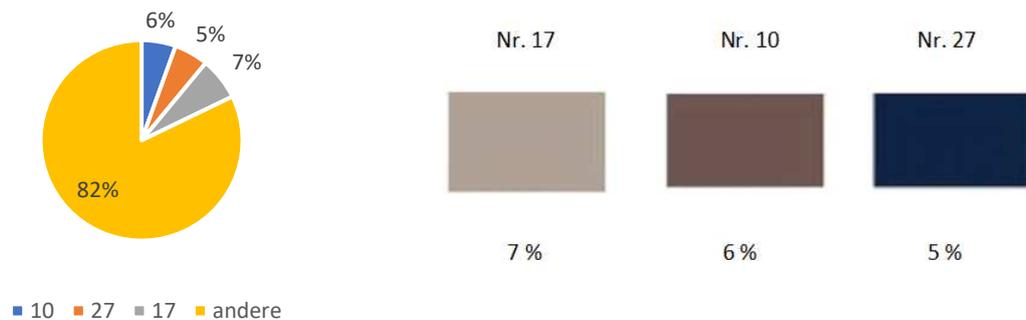


Abbildung 32: Farben, die im Fragebogen zur Beschreibung der Phantasmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Farbauswahl innerhalb der Phantasmie-Population

#### Form der Phantasmie

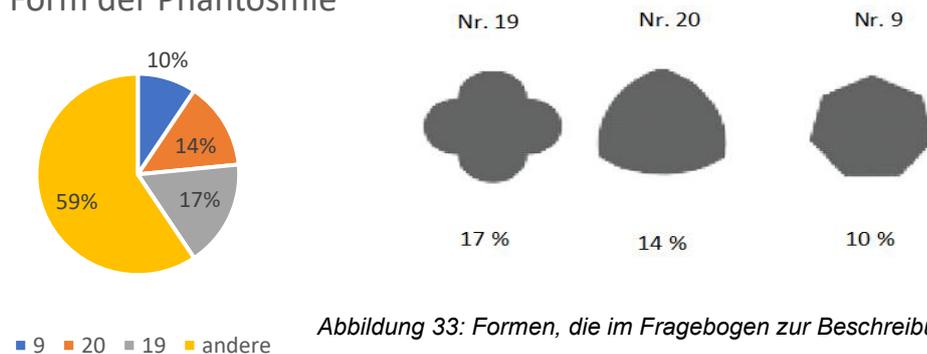


Abbildung 33: Formen, die im Fragebogen zur Beschreibung der Phantasmie am häufigsten ausgewählt wurden; inklusive Verteilung der Formauswahl innerhalb der Phantasmie-Population

## 5.6. Erneute Befragung der Parosmiegruppe nach 3-15 Monaten im Verlauf

Als Ergänzung zu der Datenerhebungen wurden die Patienten mit Parosmie nach ca. 3-15 Monaten telefonisch erneut befragt. Zur Verlaufskontrolle wurde der gleiche Parosmie-Fragebogen von der ersten Vorstellung verwendet. 36 von 53 Patienten waren erreichbar und bereit an der Befragung teilzunehmen.

Drei Patienten berichteten, dass die Parosmie 7-60 Monaten nach dem Erstaufreten vollständig verschwunden sei. Dafür klagten die drei Betroffenen jetzt über eine komplette Anosmie. Von den restlichen 33 Patienten beschrieben 26 Personen weiterhin eine unverändert bestehende Parosmie. 6 Patienten berichteten, dass die Parosmien weniger intensiv wahrgenommen werden, jedoch seien die Qualität und die parosmie-auslösenden Reize unverändert.

67 % der Betroffenen gaben an, dass weniger Düfte und 8 %, dass mehr Düfte verändert seien. Bei den restlichen 25 % hatte sich keine Veränderung gezeigt. Der Parosmiegrad blieb bei 47 % der Befragten gleich, wohingegen er bei 39 % weniger und nur bei einer Person stärker wurde. Das lag vor allem daran, dass die Intensität der Parosmie mit einem geringeren Schweregrad angegeben wurde. Außerdem traten viele Parosmien im Verlauf nicht mehr täglich auf.

	<b>Intensität</b>	<b>Veränderte Düfte (in %)</b>
<b>Vor WV</b>	MW= 6,9, SD= 2	MW= 64%, SD=0,3
<b>Nach WV</b>	MW= 5,6, SD= 2,6	MV= 45%, SD= 0,3

*Tabelle 17: Vergleich der Intensität und Anzahl der veränderten Düfte in % vor und nach der WV (Wiedervorstellung) mit MW und SD; vor WV: N= 208 (Intensität), N= 175 (veränderte Düfte), bei WV: N=33*

Den Patienten wurde bei ihrer Erstvorstellung ein Riechtraining für mindestens 3 Monate mit einer Kombination von Nasenspray Coldastop, Omega-3-Kapseln oder Vitamin-A-Nasenöl empfohlen. Die meisten Patienten berichteten, dies regelmäßig durchgeführt zu haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ca. 3 bis 29 Monate nach Erstaufreten der Parosmie (MW = 16,3 ± 17,02 Monate) keine Veränderungen bezüglich der Qualität und der auslösenden Reize der Parosmie beschrieben worden sind. Vereinzelt hat die Parosmie an Intensität und Erscheinungsfrequenz abgenommen, wodurch sich z.B. eine Parosmie Grad 2 zu Grad 1 entwickelte.

## 5.7. Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potenziale (OEP)

Seit den 80er Jahren werden chemosensorisch ereigniskorreliert Potenziale als elektrophysiologisches Korrelat der menschlichen Riechfunktion gemessen. Es stellt eine gute Methode dar, um neben dem psychometrischen Test der bekannten Sniffin-Sticks, die Funktion des Nervus olfactorius und Nervus trigeminus zu objektivieren. Die bisher durchgeführten Studien beschränkten sich auf Potenzialmessungen von Patienten mit quantitativen Riechstörungen und wurden meist mit Normalriechenden oder mit anderen Testmethoden verglichen. Hierbei zeigte sich meist eine signifikante Korrelation zwischen dem ortho- und retronasalen Riechvermögen und den OEP-Amplituden (Murphy et al., 1994; Rombaux, Weitz, et al., 2006; Rombaux et al., 2008; Brämerson et al., 2008; J. Liu et al., 2018). Frühere Studien haben demzufolge gezeigt, dass Patienten mit postinfektiösen (Rombaux et al., 2006b; Guo et al., 2021), posttraumatischen (Rombaux et al., 2006b) oder idiopathischen (Liu et al., 2018) Riechstörungen längere Latenzzeiten und kleiner Amplitudenhöhen haben, als Gesunde.

Aufgrund von technischen Störungen des Olfaktometer, die während den Messungen immer wieder auftraten und nicht behoben werden konnten, konnten von den insgesamt 75 durchgeführten OEPs nur 24 ausgewertet werden.

Trotz der geringen Stichproben-Anzahl konnten die Messungen die früheren Ergebnisse aus den oben genannten früheren Studien bekräftigen. Patienten mit Parosmie besaßen kleinere Amplitudenhöhen und längere Latenzzeiten, v.a. auch bei trigeminalen Antworten, als Gesunde. Die Ergebnisse waren nur teilweise statistisch signifikant.

Sowohl zwischen den einzelnen Elektrodenpositionen (Fz, Cz und Pz), als auch zwischen den Nasenlöchern, in denen die Reize gesetzt wurde, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

### 5.7.1. OEP-Amplituden im Vergleich

Es wurden die OEP-Amplituden P1, N1 und P2 bei den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz als Reizantworten auf PEA, H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub> gemessen. Bei allen drei Stimuli wiesen die Patienten mit Parosmie eine niedrigere Amplitudenhöhe als die gesunde Kontrollgruppe auf.

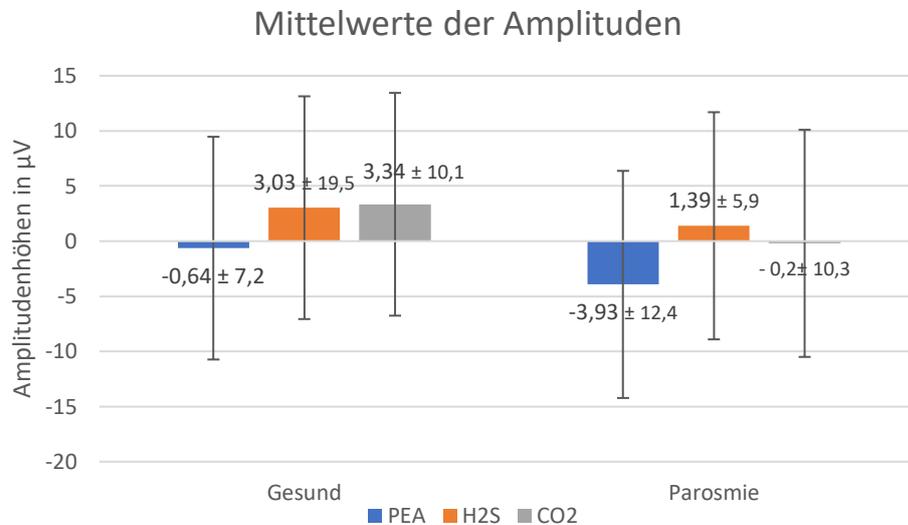


Abbildung 34: Balkengrafik: Mittelwerte und Standardabweichung inklusive Streuungsmaß der Amplituden P1, N1 & P2 in µV (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau), H2S (orange) & CO2 (grau)

in µV	Gesund			Parosmie		
	P1	N1	P2	P1	N1	P2
PEA	-0,51 ± 7,0	-5,15 ± 7,0	3,75 ± 7,6	-3,55 ± 11,0	-9,16 ± 14,0	0,93 ± 12,0
H2S	4,13 ± 19,0	-6,54 ± 10,5	11,54 ± 29,0	2,1 ± 6,3	-3,03 ± 6,2	5,11 ± 5,5
CO2	1,84 ± 8,3	-6,45 ± 8,0	14,64 ± 14,0	0,32 ± 9,0	-4,88 ± 9,8	3,96 ± 12,0

Tabelle 18: MW und SD der Amplitudenhöhe bei P1, N1 & P2 in µV bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H2S & CO2

Der größte Unterschied zeigte sich bei den Reizantworten auf den trigeminalen Duftstoff CO<sub>2</sub>, auf den die gesunde Kontrollgruppe mit einer Amplitude von durchschnittlich 3,34 µV (SD ±

10,1) reagierte und die Patienten mit Parosmie durchschnittlich eine Amplitude von  $-0,2 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} \pm 10,3$ ) aufzeigten. Sowohl bei der Amplitude P2, gemessen an der Fz-Elektrode ( $t(13) = -2,83$ ,  $p = 0,01$ ), als auch bei der Amplitude N1, gemessen an der Pz-Elektrode ( $t(5,62) = 3,06$ ,  $p = 0,02$ ) reagierten Parosmiker mit einer niedrigeren Amplitude als gesunde Probanden, was sich als ein statistisch signifikanter Unterschied erwies.

Auf die Stimulation mit  $\text{H}_2\text{S}$  reagierten die Patienten mit Parosmie ( $\text{MW} = 1,39 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 5,9$ ) mit einer durchschnittlich  $1,64 \mu\text{V}$  niedrigeren Amplitudenhöhe als die Gesunden ( $\text{MW} = 3,03 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 19,5$ ). Außerdem zeigte sich bei  $\text{H}_2\text{S}$  ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Amplitude N1, gemessen an der Fz-Elektrode ( $t(14) = 2,52$ ,  $p = 0,02$ ).

Auch bei der Stimulation mit PEA zeigten sich bei Patienten mit Parosmie ebenfalls Reizantworten mit niedrigeren Amplitudenhöhe ( $\text{MW} = -3,93 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 12,4$ ) als bei Gesunden ( $\text{MW} = -0,64 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 7,2$ ), jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede.

### 5.7.2. OEP-Signalamplituden im Vergleich

Durch die Summation der Amplituden P1 und N1 bzw. N1 und P2 erhält man die sogenannten Peak-to-Peak-Amplituden. Diese Amplituden wurden ebenfalls bei den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz als Reizantworten auf PEA,  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{CO}_2$  gemessen. Bei den Reizantworten auf  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{S}$  reagierten die Patienten mit Parosmie mit niedrigeren Signalamplituden ( $\text{CO}_2$ :  $\text{MW} = 9,04 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 7,5$ ;  $\text{H}_2\text{S}$ :  $\text{MW} = 6,63 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 4,5$ ) als die gesunde Kontrollgruppe ( $\text{CO}_2$ :  $\text{MW} = 13,26 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 8,3$ ;  $\text{H}_2\text{S}$ :  $\text{MW} = 13,46 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD} \pm 16$ ).

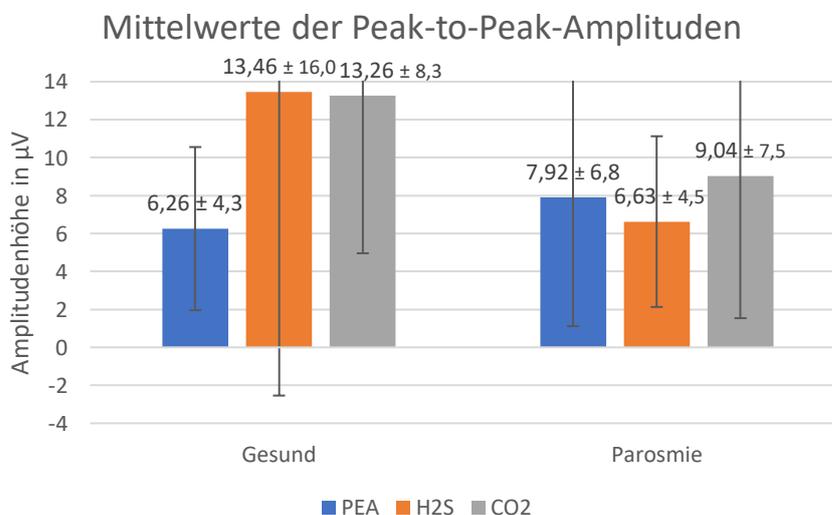


Abbildung 35: Balkengrafik: Mittelwerte mit SD und Streuungsmaß der Peak-to-Peak-Amplituden P1N1 und N1P2 in  $\mu\text{V}$  (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau),  $\text{H}_2\text{S}$  (orange) &  $\text{CO}_2$  (grau)

Bei der Signalamplitude P1N1, bestehend aus der Summation von Amplitude P1 und N1, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei linksseitiger Stimulation mit CO<sub>2</sub>, sowohl bei Fz ( $t(13) = 3,04$ ,  $p = 0,01$ ), als auch bei Pz ( $t(12) = 2,76$ ,  $p = 0,02$ ). Ebenso auch bei linksseitiger Stimulation mit H<sub>2</sub>S, hier jedoch bei Cz-Elektrode ( $t(5,33) = 2,7$ ,  $p = 0,04$ ).

Bei der Signalamplitude N1P2 (Summe aus Amplitude N1 und P2), zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen an der Fz-Elektrode bei der linksseitigen Stimulation mit CO<sub>2</sub> ( $t(13) = 3,04$ ,  $p = 0,01$ ).

In $\mu\text{V}$	Gesund		Parosmie	
	P1N1	N1P2	P1N1	N1P2
PEA	4,64 $\pm$ 3	7,88 $\pm$ 5,2	5,61 $\pm$ 5	10,23 $\pm$ 8
H <sub>2</sub> S	10,67 $\pm$ 11	16,25 $\pm$ 21	5,12 $\pm$ 4	8,14 $\pm$ 5
CO <sub>2</sub>	8,29 $\pm$ 4,3	18,3 $\pm$ 12,3	5,2 $\pm$ 3,5	12,87 $\pm$ 11,5

Tabelle 19: MW und SD der Peak-to-Peak-Amplituden P1N1 & N1P2 in  $\mu\text{V}$  bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H<sub>2</sub>S & CO<sub>2</sub>

### 5.7.3. Latenzzeiten im Vergleich

In Ergänzung zu den OEP-Amplitudenmessungen wurden die Latenzzeiten Lp1, Ln1 und Lp2 bei den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz als Reizantworten auf PEA, H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub> gemessen. Bei allen drei Duftstoffen wiesen die Patienten mit Parosmie längere Latenzzeiten auf.

Die längsten Latenzzeiten zeigten sich bei beiden Gruppen bei der Stimulation mit H<sub>2</sub>S, gefolgt von PEA. Im Vergleich zu den Gesunden (PEA: MW = 568,5 ms, SD  $\pm$  108; H<sub>2</sub>S: MW = 582,6, SD  $\pm$  84) reagierten die Patienten mit Parosmie verzögert (PEA: MW = 655,8 ms, SD  $\pm$  232; H<sub>2</sub>S: MW = 656 ms, SD  $\pm$  171) auf die Stimuli. Bei beiden Gruppen wurden die Reizantworten auf den trigeminalen Duftstoff CO<sub>2</sub> mit einer kürzeren Latenzzeit als bei der Stimulation mit PEA und H<sub>2</sub>S gemessen. Parosmiker zeigten bei CO<sub>2</sub> durchschnittlich eine Latenzzeit von 587,5 ms  $\pm$  211 im Vergleich zu Gesunden mit durchschnittlich 496 ms  $\pm$  135.

Bei dem Vergleich der einzelnen Latenzzeiten Lp1, Ln1 und Lp2, zeigte die Lp2 (Latenzzeit der P2-Amplitude) die längsten Latenzzeiten bei allen drei Stimulationen, PEA, H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub>, sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Parosmie.

	Gesund			Parosmie		
	Lp1	Ln1	Lp2	Lp1	Ln1	Lp2
PEA	438 ± 107	523 ± 96	744 ± 120	487 ± 170	582 ± 172	899 ± 353
H2S	441 ± 71	538 ± 85	784 ± 96	498 ± 118	600 ± 126	871 ± 270
CO2	376 ± 13	454 ± 136	658 ± 144	437 ± 146	512 ± 155	813 ± 334

Tabelle 20: MW und SD der Latenzzeiten Lp1, Ln1 und Lp2 in ms bei Patienten mit Parosmie und Gesunden bei Stimulation mit PEA, H<sub>2</sub>S & CO<sub>2</sub>

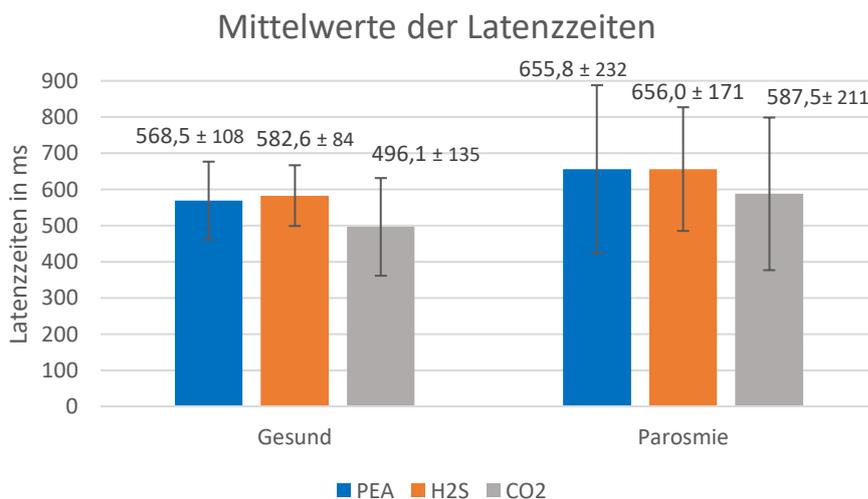


Abbildung 36: Balkengrafik: Mittelwerte und SD inklusive Streuungsmaß der Latenzzeiten in ms (y-Achse) bei Patienten mit Parosmie (rechts) und Gesunden (links) bei Stimulation mit PEA (blau), H<sub>2</sub>S (orange) & CO<sub>2</sub> (grau)

## 5.8. Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass Kaffee der Geruch ist, der am häufigsten (ca. 50 %) als Auslöser einer Parosmie genannt wird, gefolgt von Zwiebeln (17,9 %), Schweißgeruch (16,4 %) und Fleisch (14,3 %). Die Qualität der Parosmie wurde hauptsächlich mit unangenehmen, schlechten Adjektiven (beißend, stechend, faulig, verdorben, etc.) beschrieben. Seltener wurde sie als angenehm, süßlich charakterisiert. Häufig qualitativ veränderte Gerüche sind v.a. starke Gerüche, wie Kaffee, Knoblauch, Fäkalien und Parfüm. Insgesamt wurden ca. 64 % der Düfte als verändert beschrieben. Die am häufigsten parosmie - beschreibenden Farben waren zwei dunkle Farben (Nr. 13 und 19).

Durchschnittlich trat die Parosmie 2,9 Monate nach einem Riechverlust auf und bestand bei der Vorstellung bereits seit ca. 7,9 Monaten. Die Intensität wurde im Mittel mit 6,9 (Skala 0-10) und das Empfinden mit -2,8 (Skala -5 bis +5) angegeben. Es ergab sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Empfinden und der Intensität, genauso wie der alltäglichen Beeinträchtigung durch die Parosmie. Je intensiver und unangenehmer die Parosmie empfunden wurde, desto stärker fühlten sich die Betroffenen im alltäglichen Leben eingeschränkt.

Im Vergleich von Patienten mit und ohne Parosmie zeigte sich, dass Parosmiker durchschnittlich 5,25 Jahre jünger sind als Nicht-Parosmiker, was sich als statistisch signifikantes Ergebnis herausstellte. Außerdem besitzen Parosmiker ein besseres Riechvermögen als Nicht-Parosmiker. Das lässt sich aus dem SDI-Wert schließen, der bei Parosmikern im Schnitt bei 23,48 und bei Nicht-Parosmikern bei 22,34 lag. Patienten mit Parosmie erreichen beim ADS-L-Fragebogen höhere Werte von durchschnittlich 4,9 Punkte. Das entspricht einem statistisch signifikanten höheren Depressionswert. Bei der Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, worauf man schließen kann, dass Patienten mit Parosmie der Wahrnehmung von Gerüchen eine größere Bedeutung zusprechen. Außerdem war die Dauer des Riechverlustes als sie vorstellig wurden, bei den Patienten mit Parosmie kürzer als Patienten ohne Parosmie.

In der lateralisierten Schwellentestung mit PEA zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Parosmie.

In der spezifischen Schwellentestung von furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial gab es ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Parosmikern und Nicht-Parosmikern.

Bei dem Vergleich der Schweregrade der Parosmie zeigte sich, dass der Depressionsscore unabhängig von dem Grad der Parosmie ist, sondern nur davon abhängt, ob eine Parosmie vorhanden ist oder nicht. Die Patienten mit starker Parosmie (Grad 2 und 3) waren durchschnittlich 7,6 Jahre jünger, gaben bei der Intensität 3,24 Punkte mehr an und empfanden die Parosmie um 2,02 Punkte unangenehmer als die Patienten mit schwacher Parosmie (Grad 0 und 1). Die Korrelationsanalyse stellte einen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen Intensität und Grad der Parosmie fest.

Bei einer erneuten telefonischen Befragung berichteten die Patienten mit Parosmie ca. 3-29 Monaten nach dem Erstauftreten der Parosmie keine Veränderung bezüglich der Qualität und der auslösenden Reize. Vereinzelt habe die Parosmie an Intensität und Erscheinungsfrequenz abgenommen, wodurch der Schweregrad reduziert wurde.

Die Phantosmie wurde vorwiegend als verbrannt, rauchig, beißend, stechend, chemisch und alkoholisch beschrieben. Wie auch bei der Parosmie wurde sie weniger als süßlich bzw. angenehm charakterisiert. Die Phantosmie bestand seit 9,8 Monaten. Die durchschnittlich angegebene Intensität lag bei 5,9 und bei der Empfindung wurde der Phantosmie im Mittel eine -1,93 gegeben. Um die Phantosmie farblich zu beschreiben, wurden am häufigsten dunkle Farben ausgewählt.

Die Messung der chemosensorisch ereigniskorrelierten Potenziale zeigte, dass Patienten mit Parosmie niedrigere Amplituden und längere Latenzzeiten, als Patienten ohne Parosmie aufweisen. Diese statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich v.a. bei olfaktorischen Reizantworten auf H<sub>2</sub>S und trigeminalen Reizantworten auf CO<sub>2</sub>. Bei der Stimulation mit PEA ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, ebenfalls nicht bei den Latenzzeiten.

## 6. Diskussion

Ziel dieser Studie war es relevante Informationen und Daten über das Bedingungsgefüge der Parosmie zu erlangen. Hierzu wurden verschiedene olfaktorische Parameter zwischen Parosmikern, Phantosmikern, Patienten mit quantitativen Riechstörungen, v.a. Hyposmien, und einer gesunden Kontrollgruppe, verglichen. Es handelte sich um eine prospektive Vergleichsstudie mit einem retrospektiven Anteil von Fragebögen.

### 6.1. Bewertung der Hypothesen

Zum Anfang der Studie wurden zwei Hypothesen aufgestellt. Diese sollten überprüft werden.

#### 1. Patienten mit Parosmie sind jünger, haben dementsprechend ein besseres Riechvermögen, sind aber depressiver als Patienten ohne Parosmie

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit Parosmie jünger sind (48 Jahre  $\pm$  15) und ein besseres Riechvermögen (23,5  $\pm$  6,8) besitzen als Patienten mit quantitativen Riechstörungen (20,5  $\pm$  5,34). In Anbetracht dessen, dass das Auftreten von Parosmien möglicherweise ein Regenerationszeichen der Riechsinneszellen ist (Leopold, 2002; Frasnelli et al., 2004; Hummel & Lotsch, 2010), ist es nachvollziehbar, dass jüngere Patienten eher Parosmien entwickeln, da sie eine bessere und schnellere Regenerationsfähigkeit besitzen als ältere Patienten (Hummel & Lotsch, 2010). Ebenso besitzen jüngere Personen ein besseres Riechvermögen (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002), wodurch sie empfindlicher gegenüber Geruchsverzerrungen, wie Parosmien sind. Ältere Patienten hingegen besitzen ein schlechteres Riechvermögen, wodurch diese qualitativen Geruchsveränderungen seltener beobachtet werden.

In vergangenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Patienten mit qualitativen Riechstörungen stärker in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind als Patienten mit quantitativen Riechstörungen (Deems et al., 1991; Miwa et al., 2001; Frasnelli et al., 2004; Frasnelli & Hummel, 2005). Diese Einschränkungen betreffen alltägliche Aktivitäten, wie z.B. das reduzierte Vergnügen am Kochen, Essen oder Blumen kaufen, sozialer Rückzug aufgrund von Ängsten, den eigenen Körperschweiß nicht mehr riechen zu können, und vieles Weitere. Die psychischen Folgen schwanken entsprechend zwischen leichten Stimmungsschwankungen bis hin zu schweren Depressionen. In der vorliegenden Arbeit konnte dies mit einem statistisch signifikanten Ergebnis bestätigt werden ( $p = 0,003$ ), Parosmiker erreichten in dem ASD-L-Wert einen höheren Punktwert ( $17,3 \pm 8,5$ ) als Patienten ohne Parosmie ( $12,4 \pm 9$ ). Wenn man den von Hautzinger et al. festgelegten Grenzwert von  $>22$ , verwendet, entspricht der Wert von  $17,3$  keiner Depression (Meyer & Hautzinger, 2001). Wohingegen nach Radloffs Grenzwert von  $>16$  ein Wert von  $17,3$  einer leichten Depression entsprechen würde (Radloff, 1977). Je nach Literaturquelle muss hier die Entscheidung bezüglich Depressivität der Parosmie-Patienten getroffen werden.

Letztendlich konnte bestätigt werden, dass Patienten mit Parosmie jünger sind und ein besseres Riechvermögen besitzen. Außerdem weisen sie höhere Werte im ADS-L-Fragebogen auf, wodurch sie anfälliger für Depressionen sind.

2. Aufbauend auf einer Studie von Parker (Parker et al., 2021a) gingen wir davon aus, dass Patienten mit Parosmie empfindlicher gegenüber spezifischen Geruchsstoffen sind, die nachweislich eine Parosmie auslösen können (furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadial).

Die Schwellenmessungen haben gezeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Identifikationsschwelle der Geruchsstoffe trans-2, cis-6-nonadial ( $p = 0,85$ ) und FFT ( $p = 0,73$ ) zwischen Parosmikern und Nicht-Parosmikern gibt, ebenso nicht im Vergleich zwischen den einzelnen Parosmiegraden. Somit sind Parosmiker nicht sensibler für diese spezifischen Stoffe. Viele Parosmiker haben zwar beschrieben, dass der gerochene Stoff ähnlich dem veränderten Geruch sei, aber das war nicht bei allen der Fall. Somit konnte die Hypothese von Parker, dass die Geruchsmoleküle alleine für das Auslösen einer Parosmie verantwortlich seien (Parker et al., 2021 a) in dieser Studie nicht bestätigt werden. In weiteren Studien sollte man die Schwellentestung mit weiteren Betroffenen durchführen und genau dokumentieren, inwiefern die Geruchsstoffe der Parosmie ähneln, ob eine Parosmie, wie gewohnt ausgelöst wird und wie die Stoffe charakterisiert werden. In dieser Arbeit konnte dies aus Zeitgründen nicht verwirklicht werden.

Letztendlich konnte in diesen Messungen die Hypothese, dass Patienten mit Parosmie empfindlicher gegenüber spezifischen Geruchsstoffen sind, die nachweislich eine Parosmie auslösen können (furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadial), nicht bestätigt werden.

Die Erkenntnisse der zwei Hypothesen, dass erstens Patienten mit Parosmie ein besseres Riechvermögen als Patienten mit quantitativen Riechstörungen und zweitens, aber beide eine gleiche Riechschwelle für furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial besitzen, könnten als Basismethodik zur Erfassung von Parosmien verwendet werden. Folglich wäre ein Kennzeichen der Parosmie, dass sie generell eine bessere Riechschwelle als Patienten mit quantitativen Riechstörungen besitzen. Jedoch keine Unterschiede in der Identifikationsschwelle von den zwei Stoffen, furfuryl-mercaptan und trans-2, cis-6-nonadial, im Vergleich zu den Patienten mit quantitativen Riechstörungen. Um dieses Merkmal generalisieren zu können, müssten die Untersuchungen zur Vergleichbarkeit jedoch an noch größeren Studienpopulationen durchgeführt werden.

## 6.2. Darstellung der Parosmie

Bei früher durchgeführten Studien waren Kaffee, Fleisch und Zwiebeln die am häufigsten verzerrten Gerüche. Als charakterisierende Eigenschaften wurden Adjektive, verrottet, chemisch und verbrannt genannt. Kaffee wurde besonders häufig als verbrannt, Fleisch und Zwiebeln meist als verrottet beschrieben. Ein süßlicher Geruch wurde für fäkalische Düfte verwendet. Viele Parosmien wurden als unbekannt und verrottet charakterisiert (Bonfils et al., 2005; Parker et al., 2022).

Mit den durchgeführten Untersuchungen konnten wir diese Informationen bekräftigen. In den vorliegenden Ergebnissen waren Parosmie-auslösende Stoffe hauptsächlich Kaffee und Zwiebel, gefolgt von Schweißgeruch und Fleisch. Die Qualität der Parosmie wurde meist mit negativen Adjektiven, u.a. beißend, stechend, faulig, verdorben und chemisch charakterisiert. Jedoch empfanden nicht alle Betroffenen die Parosmie als unangenehm. Ca. 32% der Gefragten beschrieben die Parosmie als süßlich angenehm.

Bei der Dauer der Parosmie zeigten sich in der vorliegenden Studie ähnliche Ergebnisse, wie sie in der Literatur beschrieben sind. Die Parosmie bestand durchschnittlich seit ca. 7,9 Monaten ( $SD \pm 9,93$ ) und seit 2,9 Monaten ( $SD \pm 3,32$ ) nach dem Riechverlust aufgetreten. Bei Bonfils et al. Untersuchungen begann die Parosmie meist innerhalb von 3 Monaten nach dem quantitativen Riechverlust. Bei einer geringeren Anzahl trat die Parosmie nach 3 Monaten auf. Jedoch lag die durchschnittliche Dauer der Parosmie bei 63 Monaten (Bonfils et al., 2005). Da die vorliegende Studie nur eine Momentaufnahme ist und man die Patienten nicht weiterhin z.B. bis zum Schluss der Parosmie begleitete, könnte so die kürzere Dauer der Parosmie in den vorliegenden Ergebnissen erklärt werden.

### 6.3. Bewertung des Parosmie/Phantosmie-Fragebogens

Der Parosmie/Phantosmie-Fragebogen enthielt viele Fragen, die von den Betroffenen nicht beantwortet werden konnten. Viele Fragen, wie z.B.: „Ist die Parosmie/Phantosmie anschaltbar? (durch Düfte (welche?) /Bewegungen/trigeminale Reize/Luftfluss); Ist die Parosmie/Phantosmie abschaltbar? Wodurch?“ wurden aus der Auswertung herausgenommen, da nur wenige Patienten diese adäquat beantworten konnte. Ursächlich dafür ist, dass die qualitativen Riechstörungen schwer zu beschreiben sind und bei jedem Betroffenen sehr individuelle Erscheinungsbilder aufweisen. Ebenso wurde sich mit vielen Fragen auch noch nicht auseinandergesetzt, wie z.B., ob die Parosmie bei zugehaltener Nase auch vorhanden sei. Es ist also in der Anamneseerhebung wichtig, geschlossene und spezifische Fragen zu stellen, auf die adäquat geantwortet werden kann.

Bei der Auswertung der Farb- und Formauswahl, ebenso wie bei der Beschreibung der Parosmie bzw. Phantosmie mit selbstausgewählten Adjektiven, zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse. Der Grund dafür könnte gewesen sein, dass den Patienten keine Adjektive zur Auswahl vorgegeben wurden und sie bei der Farb- und Formauswahl eine große Anzahl an Antwortmöglichkeiten besaßen. Außerdem konnten viele der Betroffenen keine Aussage dazu machen. Dementsprechend formte sich ein sehr gemischtes Bild aus verschiedenen, aber auch einheitlichen Aussagen zur Form und Farbe der qualitativen Riechstörung. Nichtsdestotrotz repräsentiert diese heterogene Auswahl an Farben und Formen das sehr individuelle Erscheinungsbild der Parosmie, welches schwer zu vereinheitlichen und kategorisieren ist. Trotzdem sollte bei zukünftigen Fragebögen zur generellen Vergleichbarkeit nur eine bestimmte Anzahl an Adjektiven zur Beschreibung der Qualität und weniger Auswahlmöglichkeiten bei Form und Farbe, den Betroffenen zur Verfügung gestellt werden. Die Befragung nach Farbe- und Form wurde zum ersten Mal durchgeführt. Letztendlich ließen sich hieraus, abgesehen davon, dass die ausgewählten Farben eher dunkle Farben waren, keine erheblichen Schlussfolgerungen ziehen.

Der verwendete Fragebogen ist trotzdem eine gute Methode, um die qualitativen Riechstörungen besser zu charakterisieren, einzuteilen und zu vergleichen. Außerdem ist es für die Betroffenen eine gute Möglichkeit sich vertiefend mit der eigenen Riechstörung und dem Problem auseinanderzusetzen.

Als Ergänzung zu der Datenerhebungen wurden die Patienten mit Parosmie nach ca. 3-15 Monaten telefonisch erneut befragt. Trotz empfohlener Durchführung von Riechtraining für mind. 3 Monate mit kombinierter Anwendung von Vitamin-A-Nasenöl, Nasenspray Coldastop oder Omega-3-Kapseln, berichteten die Betroffenen nach ca. 3 bis 29 Monaten nach Erstauftreten der Parosmie keine Veränderungen bezüglich der Qualität und der auslösenden Reize der Parosmie. Vereinzelt wurde eine Reduktion des Parosmie-Schweregrades beobachtet.

Obwohl Riechtraining sowohl bei quantitativen als auch bei qualitativen Riechstörungen als effektiv bewertet wurde (Hummel et al., 2009; D. T. Liu et al., 2020), scheint dies bei der vorliegenden Studienpopulation keine signifikante Verbesserung zu bewirken. Limitationen waren hier jedoch, dass die Befragung nur telefonisch stattfand. Eine objektive psychometrische Testung der Riechfunktion konnte aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden. Somit musste auf das subjektive Empfinden der Probanden, genauso wie auf die konsequente Durchführung von Riechtraining und medikamentöser Begleittherapie vertraut werden.

#### 6.4. Bewertung der chemosensorisch ereigniskorrelierten Potenziale

Um auch auf elektrophysiologischer Ebene mehr über parosmische Bedingungen herauszufinden, wurden in der Studie sowohl olfaktorisch als auch trigeminal ereigniskorrelierte Potenziale bei Patienten mit Parosmie und bei Gesunden gemessen und verglichen. Wie in den vergangenen Studien wiesen Patienten mit Parosmie bei allen drei Reizen eine niedrigere Amplitudenhöhe (CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>S signifikanter Unterschied) als die gesunde Kontrollgruppe auf. Der größte Unterschied zeigte sich bei der Stimulation mit dem trigeminalen Duftstoff CO<sub>2</sub>. Es zeigte sich zudem eine Verlängerung der Latenzzeiten bei Patienten mit Parosmie, die bei den mit CO<sub>2</sub> trigeminal ereigniskorreliertem Potenzial länger war als mit H<sub>2</sub>S oder PEA. Um Unterschiede der Potenzialveränderungen zwischen den Ursachen der Parosmie zu erkennen, müsste man in zukünftigen Messungen die Patienten mit Parosmie nach der Ursache einteilen. So könnte man gegebenenfalls (ggf.) Rückschlüsse auf unterschiedliche Entstehungsursachen ziehen.

Lötsch und Hummel stellten die Hypothese auf, dass je besser die Riechfunktion bzw. je geringer die Hyposmie sei, desto größer wäre die Wahrscheinlichkeit, OEPs bei den Betroffenen zu detektieren. Ab einem SDI-Wert von > 22,6 Punkten, läge die Wahrscheinlichkeit OEPs zu detektieren über 50 %. Folglich könnten vorhandene OEPs das Level der Riechfunktion widerspiegeln. Dementsprechend sei eine bessere Riechfunktion mit einer erhöhten N1- Amplitude assoziiert (Lötsch & Hummel, 2006). Da der durchschnittliche SDI-Wert der Parosmiker bei 23 Punkten ging man davon aus, OEPs detektieren zu können. In den vorliegenden Messungen zeigten sich statistisch signifikant höhere N1-Amplituden bei Probanden ohne Parosmie (CO<sub>2</sub>: -6,45 ± 8 µV, p = 0,02; H<sub>2</sub>S: -6,54 ± 10,5 µV, p = 0,02) im Vergleich zu Probanden mit Parosmie (CO<sub>2</sub>: -4,88 ± 9,8 µV; H<sub>2</sub>S: -3,03 ± 6,2 µV) bei CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>S. Basierend auf der Studie von Lötsch und Hummel hätten die Patienten mit Parosmie eine schlechtere Riechfunktion als Patienten ohne Parosmie. Die vorliegenden niedrigeren SDI-Werte mit 23 Punkten bei Parosmikern, im Gegensatz zu 30,4 Punkten bei Gesunden, bekräftigen diese Aussage. In zukünftigen Studien wäre zudem interessant zu untersuchen, ob die Detektion von olfaktorischen

Potenzialen, genauso wie die Amplitudenhöhe und Latenzzeiten, ebenfalls anhängig vom Schweregrad der Parosmie ist.

Wenn man der Hypothese von Yang et al. folgt, dass die Amplitude der ereigniskorrelierten Potenziale die Anzahl der Neuronen, die in den elektrischen Vorgängen der Riechverarbeitung mitwirken, reflektiert und die Latenzen die Geschwindigkeit der Riechverarbeitung widerspiegeln (Yang et al., 2010), dann zeigen unsere Messungen, dass Patienten mit Parosmie eine verringerte Anzahl an funktionierenden Neuronen besitzen und demzufolge die Geschwindigkeit der Riechverarbeitung reduziert ist. Diese Erklärung stimmt mit der vorher erläuterten peripheren Hypothese der Pathogenese der Parosmie überein. Hier wird gesagt, dass eine Parosmie durch einen Verlust von ORN entsteht und man so nicht mehr in der Lage sei, den kompletten Riecheindruck zu formen (Leopold, 2002; Frasnelli et al., 2004).

Laut einer Studie von Guo et al. besitzen Patienten mit einer kürzeren Latenzzeit bei N1 eine bessere Prognose für die Regeneration der Riechfunktion (Guo et al., 2021). Da in den vorliegenden Messungen die Gruppe mit Parosmie längere Latenzzeiten bei N1 ( $Ln1$ : PEA:  $582 \pm 172$ ,  $H_2S$ :  $600 \pm 126$ ,  $CO_2$ :  $512 \pm 155$ ) als die Probanden ohne Parosmie ( $Ln1$ : PEA:  $523 \pm 96$ ,  $H_2S$ :  $538 \pm 85$ ,  $CO_2$ :  $454 \pm 136$ ) besaßen, würde das nach Guo et al. bedeuten, dass Patienten mit Parosmien eine schlechtere Prognose bezüglich der Erholung ihres Riechvermögens besäßen als Patienten ohne Parosmien. Dies widerspricht früheren Studien, in denen angenommen wurde, dass Parosmien möglicherweise Regenerationszeichen sein könne (Seiden & Duncan, 2001; Frasnelli, Landis, Heilmann, Hauswald, Hüttenbrink, et al., 2004; Reden et al., 2007; Hummel & Lotsch, 2010; Cavazzana et al., 2018). Deshalb sollte man in zukünftigen Studien überprüfen, ob eine verlängerte Latenzzeit bei N1 mit einer schlechteren Prognose bezüglich der Regeneration der Riechfunktion einhergeht.

Technische Herausforderungen bei der Gewinnung der OEPs führten zu Limitationen in der Probandenzahl. Zudem war die Interpretation der OEPs teilweise erschwert, da die OEPs einzelner Probanden schwankten und die OEP-Antworten bei Patienten mit Riechstörungen manchmal ähnlich groß waren, wie das Hintergrund-Rauschen.

## 6.5. Parosmie und Covid-19

Schon länger ist bekannt, dass sich eine Parosmie häufig als späte Komplikation einer postviralen Anosmie entwickelt. Gerade zu den Zeiten der derzeitigen Covid-Pandemie wird die Parosmie als häufiges Symptom einer Covid-Infektion und auch persistierender Spätfolge immer präsenter in der Gesellschaft. Laut Coelho, 2021, berichten mehr als ca. 100 Millionen Menschen von Covid-assoziierten Riechstörungen betroffen oder betroffen gewesen zu sein

(Coelho et al., 2022). Ca. ein Viertel der Patienten, die sich von einer Coronainfektion erholen, klagten über persistierende qualitative Riechstörungen (Ercoli et al., 2021).

Die Prävalenz der qualitativen Riechstörungen, wie Parosmien oder Phantosmien, die durch eine Corona-Infektion hervorgerufen wurden, berechnete sich mit 35,3%, davon 11,8% der Betroffenen mit einer Phantasmie und 23,6% mit einer Parosmie (Ercoli et al., 2021). Die Häufigkeit der quantitativen Riechstörungen unterscheidet sich zwischen verschiedenen Forschungsarbeiten. Eine Studie aus Europa gab eine Hyposmie oder Anosmie in 85% der Fälle an (Lechien et al., 2020). Glücklicherweise erlebten viele Institute eine hohe Regenerationsrate an Riech- und Geschmacksverlusten. Petrocelli et al. gehen davon aus, dass Menschen unter 50 Jahren und einer bestehenden Parosmie eine gute Voraussetzung haben, sich in den nächsten 6 Monaten nach einer Erkrankung bezüglich des Riechvermögens zu erholen (Petrocelli et al., 2021).

In den vorliegenden Daten wurde der Zusammenhang von Parosmien mit einer Covid-Infektion nicht primär untersucht. Als die Datenerhebung im Mai 2020 begann, war das Ausmaß der Covid-assoziierten Riechstörungen, vor allem Parosmien, nicht bekannt. Das Ziel der Studie war ein Vergleich von olfaktorischen Parametern bei Patienten mit und ohne Parosmien und wurde schon vor der Covid-Pandemie geplant. Die Ergebnisse der Studie stellen demzufolge nur allgemeine Charakteristika der Parosmie dar. Sie gibt somit keine Hinweise auf Verlauf, Dauer und Charakteristika einer Covid-assoziierten Riechstörung. Da eine Parosmie größtenteils als eine späte Komplikation einer Covid-Infektion auftritt und man zu Beginn der Datenerhebung noch am Beginn der Corona-Pandemie stand, wurden nur wenige Probanden mit Covid-assoziierten Riechstörungen in die Studie eingeschlossen. Im Laufe der Datenerhebung stieg die Anzahl der post-covid-Parosmien. Trotzdem wäre es zukünftig interessant, einen wissenschaftlichen Vergleich zwischen covid-assoziierten Parosmien und anderen postviralen Parosmien durchzuführen.

## **7. Schlussfolgerung und Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden viele Eigenschaften und Hypothesen der Parosmie untersucht.

Die Hypothese, dass Parosmien vor allem jüngere Patienten mit einem besseren Riechvermögen als andere Patienten betreffen, bestätigte sich. Außerdem klagten die Patienten über starke Einschränkungen in der Lebensqualität und sind aufgrund dessen anfälliger für Depressionen.

Die zweite Hypothese wurde mit der Testung der Identifikationsschwelle bei parosmieauslösenden Gerüchen widerlegt. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Parosmie und quantitativen Riechstörungen. Dies ist zusammen mit dem besseren Riechvermögen bei den Parosmikern eine wichtige Erkenntnis für die Entwicklung von Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten und würde weitere Untersuchungen diesbezüglich erforderlich machen.

Auf elektrophysiologischer Ebene wiesen Patienten mit Parosmie niedrigere Amplitudenhöhen und längere Latenzzeiten bei den olfaktorisch ereigniskorrelierten Potenzialen auf. Da es sich hierbei um eine niedrige Stichprobenanzahl handelte, sollte dies in nachfolgenden Studien weiter untersucht werden.

Trotz zahlreicher Untersuchungen bleibt die Parosmie ein unklares Bedingungsgefüge. Obwohl oder gerade, weil eine Parosmie sehr individuell, bezüglich Stärke, Intensität und Qualität von den Betroffenen empfunden wird, ist es wichtig, spezifische Fragen zu stellen und eine umfangreiche Anamnese durchzuführen. Die Art und Abfolge der Untersuchungen sollte für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einheitlich erfolgen. Letztlich gilt es, den Patienten zuzuhören und die Probleme ernst zu nehmen.

## 8. Zusammenfassung

Zielsetzung: In dieser Studie wurden verschiedene olfaktorische Parameter bei Patienten mit Parosmie, einer qualitativen Riechstörung, bestimmt und mit anderen Patienten, die in der Riechprechstunde vorstellig wurden, sowie einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Ziel war es, weitere Erkenntnisse über das bisher unzureichend verstandene Bedingungsgefüge der Parosmie zu erlangen. Dafür wurden zwei Hypothesen aufgestellt:

*1. Patienten mit Parosmie sind jünger, haben dementsprechend ein besseres Riechvermögen, sind aber depressiver als Patienten ohne Parosmie.*

*2. Aufbauend auf einer Studie von Parker (Parker et al., 2021a), gehen wir davon aus, dass Patienten mit Parosmie empfindlicher gegenüber spezifischen Geruchsstoffen (furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadenial) sind, die nachweislich eine Parosmie auslösen können.*

Methodik: Es wurde eine prospektive Vergleichsstudie mit einer Studienpopulation, bestehend aus 120 Teilnehmern, eingeteilt in 3 Gruppen, durchgeführt. Die erste Gruppe bestand aus 61 Patienten (53 davon mit Parosmie und 8 mit Phantosmie), die zweite Gruppe aus 31 Patienten mit quantitativen Riechstörungen (vorzugsweise einer Hyposmie) und zuletzt gab es eine Kontrollgruppe mit 28 gesunde Probanden. Außerdem wurden retrospektive Daten aus 257 Fragebögen mit Patienten mit Parosmie (N= 167) und Phantosmie (N= 90) verwendet. Insgesamt wurden Daten von 377 Patienten (M:F = 144:233, Altersdurchschnitt  $50,6 \pm 14,98$  Jahre) ausgewertet. Mithilfe einer endoskopischen Untersuchung wurden Anomalien oder pathologische Veränderungen, die die Riechfunktion beeinflussen, ausgeschlossen. Die bilaterale und unilaterale orthonasale Riechfunktion wurde anhand des SDI-Wertes unter Verwendung der „Sniffin-Sticks“ bestimmt. Außerdem wurde eine spezifische Schwellentestung für furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadenial durchgeführt. Zum Schluss wurde bei allen Patienten eine Messung der olfaktorischen Potenziale unter Stimulation mit PEA, H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub> mithilfe eines Olfaktometers durchgeführt. Die anamnestische und psychische Beurteilung, genauso wie die Bewertung der individuellen Geruchswahrnehmung, erfolgte unter Hinzunahme von Fragebögen.

Ergebnisse: In der Untersuchung hat sich gezeigt, dass Patienten mit Parosmie durchschnittlich jünger, depressiver sind und eine bessere Riechfunktion aufweisen als Patienten ohne Parosmie oder gesunde Menschen. Somit kann die erste Hypothese bestätigt werden. Der häufigste Grund der Parosmie war eine virale Infektion der oberen Atemwege.

Die zweite Hypothese, aufbauend auf den Ergebnissen von Parker et al., 2021, konnten nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schwelle von furfuryl-mercaptan und Trans- 2, cis-6-nonadenial bei Patienten mit Parosmie im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Die Messungen der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potenziale zeigten, dass Patienten mit Parosmie statistisch signifikant kleinere Amplituden und längere Latenzzeiten, v.a. bei trigeminalen Antworten als Gesunde haben.

Schlussfolgerung: Die Parosmie bleibt weiterhin eine unklare Riechstörung. Die Betroffenen können mittel bis stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sein und als Folge sogar Depressionen entwickeln. Es betrifft eher junge Menschen, die generell ein besseres Riechvermögen und eine schnellere Regenerationsfähigkeit des Riechepithels besitzen, wodurch sie anfälliger für die Wahrnehmung von Geruchsverzerrungen sind. In zukünftigen Studien sollte weiterhin über die Parosmie und mögliche Therapieansätze geforscht werden, um den Betroffenen letztlich eine bessere Heilung zu ermöglichen.

## 9. Summary

**Objectives:** In this study, various olfactory parameters were determined in patients with parosmia, a qualitative olfactory disorder, and compared with other patients who were in the olfactory consultation, as well as a healthy control group. The aim of this study was to gain further insights into the insufficiently understood condition of parosmia. Two hypotheses were put forward for this:

1. Patients with parosmia are younger, accordingly have better olfactory ability, but are more depressed than patients without parosmia.
2. Building on a study by Parker (Parker et al., 2021a), we assume that patients with parosmia are more sensitive to specific odorants (furfuryl-mercaptan and trans-2, cis-6-nonadial) that have been shown to trigger parosmia.

**Methods:** We performed a prospective comparative study with a study population consisting of 120 participants, divided into 3 groups. The first group consisted of 61 patients with 53 parosmics and 8 patients with phantosmia, the second group of 31 patients with other olfactory disorders (preferably hyposmia) and finally there was a control group of 28 healthy subjects. In addition, retrospective data from 257 questionnaires with patients with parosmia (N= 167) and phantosmia (N= 90) were used. In total, data from 377 patients (M:F = 144:233, average age  $50.6 \pm 14.98$  years) was evaluated. With the help of an endoscopic examination, abnormalities or pathological changes that affect olfactory function were excluded. The TDI value which quantifies bilateral and unilateral orthonasal olfactory function was determined using the "sniffin sticks". In addition, a specific threshold test was performed for furfuryl-mercaptan and trans-2, cis-6-nonadial. Finally, measurement of olfactory potentials under stimulation with PEA, H<sub>2</sub>S, and CO<sub>2</sub> were measured for all patients using an olfactometer. The anamnestic and psychological assessment, as well as the evaluation of the individual perception of smell, was carried out with questionnaires.

**Results:** The study has shown that patients with parosmia are younger, more depressed and have a better olfactory function than patients without parosmia or healthy individuals. Thus, the first hypothesis can be confirmed. In addition, the most common cause of parosmia was viral infection of the upper respiratory tract.

The second hypothesis, based on Jane Parker, 2021, could not be confirmed. There was no statistically significant difference in the threshold of furfuryl-mercaptan (FFT) and trans-2, cis-6-nonadial in parosmics compared to the other groups.

Olfactory evoked potential measurements showed that patients with parosmia have statistically significant smaller amplitudes and longer latencies, especially for trigeminal responses, than healthy individuals.

Conclusion: Parosmia remains a not yet fully understood olfactory disorder. Affected people may be moderately to severely limited in their quality of life and even develop depression. It is more likely to affect young people who generally have a better olfactory ability and a faster regenerative capacity of the olfactory epithelium, which makes them more susceptible to olfactory distortions. In future studies, research should continue on parosmia and possible therapeutic approaches to ultimately provide a better cure for those affected people.

## 10. Literaturverzeichnis

2017—Mikrozensus—Fragen zur Gesundheit—Körpermaße d.pdf. (o. J.).

*A healthy lifestyle—WHO recommendations.* (o. J.). Abgerufen 27. Dezember 2022, von <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

Aumüller, G. (2014). *Anatomie* (3., aktualisierte Auflage). Thieme.

Baygildin, S. S., Musina, L. A., & Khismatullina, Z. R. (2021). Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. *Journal Biomed*, *17*(1), 70–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-70-81>

Bitter, T., Siegert, F., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H.-J., Hummel, T., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, *177*, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.016>

Blomqvist, E. H., Brämerson, A., Stjärne, P., & Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, *42*(4), 189–194.

Bonfils, P., Avan, P., Faulcon, P., & Malinvaud, D. (2005). Distorted Odorant Perception: Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *131*(2), 107. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.2.107>

Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, *114*(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>

Brämerson, A., Millqvist, E., Ydse, B., Larsson, C., Olofsson, J. K., & Bende, M. (2008). Event-related potentials in patients with olfactory loss. *Acta Oto-Laryngologica*, *128*(10), 1126–1131. <https://doi.org/10.1080/00016480801891702>

Buck, L. (2006). *Smell and Taste: The Chemical Senses*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Smell-and-Taste-%3A-The-Chemical-Senses-Buck/16c25b08f0b4112d2301fde2ef3d902d9b9b962f>

- Burdach, K. J., & Doty, R. L. (1987). The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiology & Behavior*, *41*(4), 353–356.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90400-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90400-8)
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science (New York, N.Y.)*, *343*(6177), 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *The Laryngoscope*, *128*(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/lary.26606>
- Chen, C., Shih, Y.-H., Yen, D.-J., Lirng, J.-F., Guo, Y.-C., Yu, H.-Y., & Yiu, C.-H. (2003). Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *44*(2), 257–260.  
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.25902.x>
- Cho, S. H. (2014). Clinical Diagnosis and Treatment of Olfactory Dysfunction. *Hanyang Medical Reviews*, *34*(3), 107. <https://doi.org/10.7599/hmr.2014.34.3.107>
- Ciurleo, R., De Salvo, S., Bonanno, L., Marino, S., Bramanti, P., & Caminiti, F. (2020). Parosmia and Neurological Disorders: A Neglected Association. *Frontiers in Neurology*, *11*, 543275. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543275>
- Coelho, D. H., Reiter, E. R., Budd, S. G., Shin, Y., Kons, Z. A., & Costanzo, R. M. (2022). Predictors of smell recovery in a nationwide prospective cohort of patients with COVID-19. *American Journal of Otolaryngology*, *43*(1), 103239.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103239>
- Coleman, E., Grosberg, B., & Robbins, M. (2011). Olfactory hallucinations in primary headache disorders: Case series and literaturereview. *Cephalalgia : an international journal of headache*, *31*, 1477–1489. <https://doi.org/10.1177/0333102411423315>
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.-S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: Development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *267*(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>

- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, *39*(3), 185–194.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Croy, I., Yarina, S., & Hummel, T. (2013). Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychological Medicine*, *43*(11), 2460–2464.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291713001773>
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C. A., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*, *67*(4), 274–281.  
<https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *117*(5), 519–528.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Di Stadio, A., D'Ascanio, L., Mantia, I., Ralli, M., & Brenner, M. (2021). Parosmia after COVID-19: Olfactory Training, Neuroinflammation and Distortions of Smell. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, *226*(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Drews, T., Hummel, T., Rochlitzer, B., Hauswald, B., & Hähner, A. (2022). Acupuncture is associated with a positive effect on odour discrimination in patients with postinfectious smell loss—A controlled prospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *279*(3), 1329–1334. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06872-9>
- Duncan, H. J., & Seiden, A. M. (1995). Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *121*(10), 1183–1187. <https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890100087015>

- Ercoli, T., Masala, C., Pinna, I., Orofino, G., Solla, P., Rocchi, L., & Defazio, G. (2021). Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute COVID-19. *Neurological Sciences*.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-021-05611-6>
- Fleiner, F., Lau, L., & Göktas, Ö. (2012). Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear, Nose, & Throat Journal*, *91*(5), 198–203, 215.  
<https://doi.org/10.1177/014556131209100508>
- d, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *262*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Gibson, A. D., & Garbers, D. L. (2000). Guanylyl Cyclases as a Family of Putative Odorant Receptors. *Annual Review of Neuroscience*, *23*(1), 417–439.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.417>
- Göktas, Ö., Fräßdorf, S., Walliczek-Dworschak, U., Han, P., & Hummel, T. (2018). Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *97*(05), 344–356. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124025>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*, *116*(10), 1858–1863.  
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Guo, Y., Wu, D., Sun, Z., Yao, L., Liu, J., & Wei, Y. (2021). Prognostic value of olfactory evoked potentials in patients with post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *278*(10), 3839–3846.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-021-06683-y>
- Harris, R., Davidson, T. M., Murphy, C., Gilbert, P. E., & Chen, M. (2006). Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: One thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *American Journal of Rhinology*, *20*(1), 101–108.

- Hautzinger, Martin, Bailer, Maja, Hofmeister, Dirk, & Keller, Ferdinand. (2012). *ADS: Allgemeine Depressionsskala* (2., überarbeitete und neu normierte Auflage). Hogrefe.
- Heimes, D., & Witt, M. (2020). Morphologie des Riechsystems. *Forum*.
- Henkin, R. I., Potolicchio, S. J., & Levy, L. M. (2011). Improvement in smell and taste dysfunction after repetitive transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Otolaryngology*, 32(1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.10.001>
- Henkin, R. I., Schecter, P. J., Friedewald, W. T., Demets, D. L., & Raff, M. (1976). A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *The American Journal of the Medical Sciences*, 272(3), 285–299. <https://doi.org/10.1097/00000441-197611000-00006>
- Holbrook, E. H., Leopold, D. A., & Schwob, J. E. (2005). Abnormalities of Axon Growth in Human Olfactory Mucosa: *The Laryngoscope*, 115(12), 2144–2154. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000181493.83661.CE>
- Hong, S.-C., Holbrook, E. H., Leopold, D. A., & Hummel, T. (2012). Distorted olfactory perception: A systematic review. *Acta Oto-Laryngologica*, 132(sup1), S27–S31. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.659759>
- Hummel, T., Heilmann, S., & Hüttenbriuk, K.-B. (2002). Lipoic Acid in the Treatment of Smell Dysfunction Following Viral Infection of the Upper Respiratory Tract. *The Laryngoscope*, 112(11), 2076–2080. <https://doi.org/10.1097/00005537-200211000-00031>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the „Sniffin’ Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Hummel, T., & Lotsch, J. (2010). Prognostic Factors of Olfactory Dysfunction. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 136(4), 347–351.  
<https://doi.org/10.1001/archoto.2010.27>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). „Sniffin“ sticks’: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2008). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. [https://www.ebook.de/de/product/14054451/thomas\\_hummel\\_antje\\_welge\\_luessen\\_riech\\_und\\_schmeckstoerungen.html](https://www.ebook.de/de/product/14054451/thomas_hummel_antje_welge_luessen_riech_und_schmeckstoerungen.html)
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehne, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, 54(26), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Iannilli, E., Leopold, D. A., Hornung, D. E., & Hummel, T. (2019). Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL*, 81(4), 185–192. <https://doi.org/10.1159/000500558>
- Kaufman, M. D., Lassiter, K. R., & Shenoy, B. V. (1988). Paroxysmal unilateral dysosmia: A cured patient. *Annals of Neurology*, 24(3), 450–451.  
<https://doi.org/10.1002/ana.41024031>
- Kleene, S. J. (1993). Origin of the chloride current in olfactory transduction. *Neuron*, 11(1), 123–132. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90276-W](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90276-W)
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical

- Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kobal, G., Van Toller, S., & Hummel, T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia*, 45(2), 130–132. <https://doi.org/10.1007/BF01954845>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Croy, I., & Hummel, T. (2010). Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope*, 120(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1002/lary.20955>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2006). Euosmia: A rare form of parosmia. *Acta Oto-Laryngologica*, 126(1), 101–103. <https://doi.org/10.1080/00016480510043954>
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764.
- Landis, B. N., Reden, J., & Haehner, A. (2010). Idiopathic Phantosmia: Outcome and Clinical Significance. *ORL*, 72(5), 252–255. <https://doi.org/10.1159/000317024>
- Landis, B. N., Stow, N. W., Lacroix, J.-S., Hugentobler, M., & Hummel, T. (2009). Olfactory disorders: The patients’ view. *Rhinology*, 47(4), 454–459. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.174>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease

- (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Lee, W. H., Wee, J. H., Kim, D.-K., Rhee, C.-S., Lee, C. H., Ahn, S., Lee, J. H., Cho, Y.-S., Lee, K. H., Kim, K. S., Kim, S. W., 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/10.1371/journal.pone.0062725>
- Leopold, D. (2002). Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chemical Senses*, 27(7), 611–615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611>
- Leopold, D. A., & Hornung, D. E. (2013). Olfactory Cocainization is Not an Effective Long-Term Treatment for Phantosmia. *Chemical Senses*, 38(9), 803–806. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt047>
- Leopold, D. A., Loehrl, T. A., & Schwob, J. E. (2002). Long-term follow-up of surgically treated phantosmia. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 128(6), 642–647. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.642>
- Leopold, D. A., Schwob, J. E., Youngentob, S. L., Hornung, D. E., Wright, H. N., & Mozell, M. M. (1991). Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 117(12), 1402–1406. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870240094016>
- Leopold, D., & Meyerrose, G. (1994). Diagnosis and Treatment of Distorted Olfactory Perception. In K. Kurihara, N. Suzuki, & H. Ogawa (Hrsg.), *Olfaction and Taste XI* (S. 618–622). Springer Japan. [https://doi.org/10.1007/978-4-431-68355-1\\_253](https://doi.org/10.1007/978-4-431-68355-1_253)
- Liu, D. T., Pellegrino, R., Sabha, M., Aytug, A., Damm, M., Poletti, S. C., Croy, I., Hähner, A., Oleszkiewicz, A., Mandy, C., & Hummel, T. (2020). Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: A retrospective study including 601 participants. *Rhinology Journal*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.262>

- Liu, J., Pinto, J., Yang, L., Yao, L., Miao, X., & Wei, Y. (2018). Evaluation of idiopathic olfactory loss with chemosensory event-related potentials and magnetic resonance imaging: Evaluation of IOL with chemosensory ERPs and MRI. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8. <https://doi.org/10.1002/alr.22144>
- Lötsch, J., Lange, C., & Hummel, T. (2004). A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chemical Senses*, 29(4), 311–317. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh034>
- Majumdar, S., Jones, N. S., McKerrow, W. S., & Scadding, G. (2003). The management of idiopathic olfactory hallucinations: A study of two patients. *The Laryngoscope*, 113(5), 879–881. <https://doi.org/10.1097/00005537-200305000-00019>
- Markert, J. M., Hartshorn, D. O., & Farhat, S. M. (1993). Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs. *Surgical Neurology*, 40(2), 160–163. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(93\)90129-o](https://doi.org/10.1016/0090-3019(93)90129-o)
- Masala, C., Käehling, C., Fall, F., & Hummel, T. (2019). Correlation between olfactory function, trigeminal sensitivity, and nasal anatomy in healthy subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(6), 1649–1654. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05367-y>
- Meister, M. (2015). On the dimensionality of odor space. *eLife*, 4, e07865. <https://doi.org/10.7554/eLife.07865>
- Meyer, T., & Hautzinger, M. (2001). Allgemeine Depressions-Skala (ADS). *Diagnostica*, 47, 208–215. <https://doi.org/10.1026//0012-1924.47.4.208>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 127(5), 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Moran, D. T., Rowley, J. C., & Jafek, B. W. (1982). Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: The microvillar cell. *Brain Research*, 253(1–2), 39–46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90671-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90671-0)

- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1990). Morphology of the human olfactory epithelium. *The Journal of Comparative Neurology*, *297*(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902970102>
- Murphy, C., Nordin, S., de Wijk, R. A., Cain, W. S., & Polich, J. (1994). Olfactory-evoked potentials: Assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold. *Chemical Senses*, *19*(1), 47–56. <https://doi.org/10.1093/chemse/19.1.47>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Nordin, S., Brämerson, A., Millqvist, E., & Bende, M. (2007). Prevalence of parosmia: The Skövde population-based studies. *Rhinology*, *45*(1), 50–53.
- Nordin, S., Murphy, C., Davidson, T. M., Quiñonez, C., Jalowayski, A. A., & Ellison, D. W. (1996). Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *The Laryngoscope*, *106*(6), 739–744. <https://doi.org/10.1097/00005537-199606000-00014>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *276*(3), 719–728.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Panagiotopoulos, G., Naxakis, S., Papavasiliou, A., Filipakis, K., Papatheodorou, G., & Goumas, P. (2005). Decreasing nasal mucus Ca<sup>++</sup> improves hyposmia. *Rhinology*, *43*, 130–134.
- Parker, J. K., Kelly, C. E., & Gane, S. B. (2021). *Molecular Mechanism of Parosmia* [Preprint]. *Otolaryngology*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251085>

- Parker, J. K., Kelly, C. E., Smith, B., Hopkins, C., & Gane, S. B. (2021). *An analysis of patients' perspectives on qualitative olfactory dysfunction using social media* [Preprint]. Public and Global Health. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249029>
- Pellegrino, R., Mainland, J. D., Kelly, C. E., Parker, J. K., & Hummel, T. (2021). Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical Senses*, *46*, bjab046. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab046>
- Petrocelli, M., Cutrupi, S., Salzano, G., Maglitto, F., Salzano, F., Lechien, J., Saussez, S., Boscolo-Rizzo, P., Riu, G., & Vaira, L. (2021). Six-month smell and taste recovery rates in coronavirus disease 2019 patients: A prospective psychophysical study. *The Journal of Laryngology & Otology*, *135*. <https://doi.org/10.1017/S002221512100116X>
- Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V., Williams, S. C. R., Bullmore, E. T., Brammer, M., & Gray, J. A. (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *265*(1408), 1809–1817. <https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0506>
- Quint, C., Temmel, A. F. P., Hummel, T., & Ehrenberger, K. (2002). The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: A proof-of-concept study. *Acta Oto-Laryngologica*, *122*(8), 877–881.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Radloff, L. S. & Locke B.Z. (2000). *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*. Docest. <https://docest.com/center-for-epidemiologic-studies-depression-scale-ces-d>
- Reden, J., Herting, B., Lill, K., Kern, R., & Hummel, T. (2011). Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*, *121*(3), 679–682. <https://doi.org/10.1002/lary.21401>

- Reden, J., Lill, K., Zahnert, T., Haehner, A., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, *122*(9), 1906–1909. <https://doi.org/10.1002/lary.23405>
- Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0157-0>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436–439.  
[Bhttps://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E](https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E)
- Rombaux, P., Mouraux, A., Keller, T., & Hummel, T. (2008). Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, *46*(3), 170–174.
- Rombaux, P., Weitz, H., Mouraux, A., Nicolas, G., Bertrand, B., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.132.12.1346>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test ®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Saltagi, M. Z., Rabbani, C. C., Ting, J. Y., & Higgins, T. S. (2018). Management of long-lasting phantosmia: A systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *8*(7), 790–796. <https://doi.org/10.1002/alr.22108>
- Seiden, A. M., & Duncan, H. J. (2001). The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, *111*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00002>
- Sjölund, S., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J., & Laukka, E. J. (2017). Phantom Smells: Prevalence and Correlates in a Population-Based Sample of Older Adults. *Chemical Senses*, *42*(4), 309–318. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx006>

- Small, D. M., Gerber, J. C., Mak, Y. E., & Hummel, T. (2005). Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*, 47(4), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.022>
- Thürauf, N., Friedel, I., Hummel, C., & Kobal, G. (1991). The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli with CO<sub>2</sub> in rats: Is it a peripheral nociceptive event? *Neuroscience Letters*, 128(2), 297–300. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90283-Y](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90283-Y)
- Trepel, M. (2006). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; mit 27 Tabellen* (3., neu bearb. Aufl., 2. Nachdr). Urban & Fischer.
- Vogalis, F., Hegg, C. C., & Lucero, M. T. (2005). Ionic conductances in sustentacular cells of the mouse olfactory epithelium. *The Journal of Physiology*, 562(3), 785–799. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.079228>
- Weiss, T., Snitz, K., Yablonka, A., Khan, R. M., Gafsou, D., Schneidman, E., & Sobel, N. (2012). Perceptual convergence of multi-component mixtures in olfaction implies an olfactory white. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(49), 19959–19964. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208110109>
- Welge-Lüssen, A. (1999). Chemosensorisch evozierte Potentiale. *HNO*, 47(5), 453–455. <https://doi.org/10.1007/s001060050403>
- Whitcroft, K. L., Gunder, N., Cuevas, M., Andrews, P., Menzel, S., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: Results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 278(8), 2891–2897. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06567-7>
- Wolfensberger, M., Schnieper, I., & Welge-Lüssen, A. (2000). Sniffin' Sticks: A new olfactory test battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 303–306. <https://doi.org/10.1080/000164800750001134>

Yang, L., Wei, Y., Yu, D., Zhang, J., & Liu, Y. (2010). Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 143(4), 554–560. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.010>

Zilstorff, K. (1965). Sense of smell alterations by cocaine and tetracain. *Archives of Otolaryngology (Chicago, Ill.: 1960)*, 82, 53–55. <https://doi.org/10.1001/archotol.1965.00760010055013>

Zilstorff, K. (1966). Parosmia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 80(11), 1102–1104. <https://doi.org/10.1017/S0022215100066457>

## 11. Anhang

### 11.1. Anamnesebögen der Studienpopulation

#### 11.1.1. Anamnesebogen der gesunden Kontrollgruppe (Gruppe 0)

Kategorie	Anzahl der Probanden	Prozent	Information
<b>Gesamt</b>	28		
<b>Weiblich</b>	17	60,7 5%	
<b>männlich</b>	11	39,28 %	
<b><u>Patientenanamnese</u></b>			

<b>Raucher</b>	1	3,57 %	2 Zig./Tag
<b>Drogenkonsum</b>	1	3,57 %	Cannabis
<b>Alkohol</b>	14	50 %	12 x gelegentlicher Konsum, 2 x regelmäßiger Konsum
<b>Regelmäßige Medikamentenanamnese</b>	12	42,85 %	1 x Ramipril, 1x Candesartan, 1x Metoprolol, 1x Xarelto, 2 x Otezla, 4 x L-Thyroxin, 1 x Antibabypille, 1x Dekristol
<b>Nasenoperation</b>	2 x	7,14 %	Korrektur der Nasenscheidewand
<b>Polypen</b>	0	0 %	
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>			
<b>Asthma</b>	0	0 %	
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	0	0 %	
<b>Chronische Erkrankungen</b>	11	39,28 %	3x Arterielle Hypertonie, 5x Schilddrüsenunterfunktion, 1x Psoriasis, Rheumatoide 1x Arthritis, 1x Morbus Bechterew
<b><u>Familienanamnese</u></b>			
<b>Morbus Parkinson</b>	2	7,14 %	1x Bruder, 1x Großmutter
<b>Morbus Alzheimer</b>	0	0 %	
<b>Andere neurologischen Erkrankungen</b>	0	0 %	
<b>Andere Erkrankungen</b>	0	0 %	

11.1.2. Anamnesebogen der Gruppe 1 mit quantitativen Riechstörungen (v.a. Hyposmie)

Quantitative Riechstörungen	Anzahl der Probanden	Prozent	Information
<b>Gesamt</b>	31		
<b>Weiblich</b>	15	48,38 %	
<b>männlich</b>	16	51,61 %	
<b><u>Patientenanamnese</u></b>			
<b>Raucher</b>	3	9,67 %	
<b>Drogenkonsum</b>	1	3,22 %	Cannabis
<b>Alkohol</b>	22	70,97 %	19 x gelegentlicher Konsum, 3x regelmäßiger Konsum
<b>Regelmäßige Medikamentenanamnese</b>	15	48,38 %	1x Betablocker, 1 x L-Thyroxin, 1 x Antibabypille, 10x Blutdrucksenker (Enalapril, Amlodipin), 1x Sertralin, 1x Metformin, 1x Budesonid
<b>Nasenoperation</b>	1	3,22 %	Nasenmuschelverkleinerung (2004)
<b>Polypen</b>	0	0 %	
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>			
<b>Asthma</b>	2	6,45 %	
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	1	3,22 %	
<b>Chronische Erkrankungen</b>	8	25,8 %	7x Arterielle Hypertonie, 5x Schilddrüsenunterfunktion, 2x Diabetes mellitus, 1x Morbus Bechterew
<b><u>Familienanamnese</u></b>			
<b>Morbus Parkinson</b>	3	9,67 %	1x Mutter
<b>Morbus Alzheimer</b>	5	16,13 %	1x Mutter und Vater, 1x Großvater, 1x Mutter
<b>Andere neurologischen Erkrankungen</b>	0	0 %	
<b>Andere Erkrankungen</b>	0	0 %	

## 11.1.3. Anamnesebogen der Gruppe 2 (Parosmie)

	<b>Parosmie (Gruppe 2)</b>		
	<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>Prozent</b>	<b>Information</b>
<b>Gesamt</b>	53		
<b>Weiblich</b>	34	64,15 %	
<b>Männlich</b>	19	35,85 %	
<b><u>Patientenanamnese</u></b>	32		
<b>Raucher</b>	3	9,38 %	2-15 Packyears
<b>Drogenkonsum</b>	1	3,13 %	Cannabis (1,5 Joints/Woche), Kokain
<b>Alkoholkonsum</b>	23	71,87 %	Gelegentlich (21x), regelmäßig (1x)
<b>Regelmäßige Medikamenteneinnahme</b>	16	50 %	L-Thyroxin (3 x), MTX (1x), Blutdrucksenker (6x), Mometason-Spray (2x), Antidepressiva (2x), Antihistaminika (2x), Antiasthmatica (2x), Mesalazin (1x), Antikonvulsiva (1x)
<b>Nasenoperation</b>	1	3,13 %	Nasenscheidewandkorrektur
<b>Polypen</b>	0	0 %	
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>			
<b>Asthma</b>	5	15,63 %	
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	2	6,25 %	In der Kindheit
<b>Chronische Erkrankungen</b>	11	34,38 %	Art. Hypertonie (5x), allerg. Asthma (4x), SD-Unterfunktion (3x), DM (1x) Colitis ulcerosa (1x), Rheumatoide Arthritis (1x)
<b><u>Familienanamnese</u></b>			
<b>Morbus Parkinson</b>	2	6,25 %	Großvater (1x), Großmutter (1x)
<b>Morbus Alzheimer</b>	4	1,25 %	Vater (2x), Großonkel (1x), Großmutter (1x)

<b>Andere neurologische Erkrankungen</b>	3	9,38 %	ADHS (1x), Z.n. Meningitis (1x), Epilepsie (1x)
<b>Andere Erkrankungen</b>	0	0 %	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	53	MW: 25,62	SD: 3,89

#### 11.1.4. Anamnesebogen der Gruppe 3 (Phantomsmie)

	<b>Phantomsmie (Gruppe 3)</b>		
	<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>Prozent</b>	<b>Information</b>
<b>Gesamt</b>	8		
<b>Weiblich</b>	5	62,5 %	
<b>Männlich</b>	3	37,5 %	
<b><u>Patientenanamnese</u></b>	6		
<b>Raucher</b>	0	0 %	
<b>Drogenkonsum</b>	0	0 %	
<b>Alkoholkonsum</b>	5	83,34 %	Gelegentlich (5x)
<b>Regelmäßige Medikamenteneinnahme</b>	3	50 %	Östrogene (1x), Metformin (1x), Dilaglutid (1x), L-Thyroxin (1x), Blutdrucksenker (1x)
<b>Nasenoperation</b>	0		
<b>Polypen</b>	0		
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>			
<b>Asthma</b>	0		
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	0		
<b>Chronische Erkrankungen</b>	2	33,34 %	DM (2x), SD-Unterfunktion (1x), art. Hypertonie (1x)
<b><u>Familienanamnese</u></b>			
<b>Morbus Parkinson</b>	0	0 %	
<b>Morbus Alzheimer</b>	2	33,34 %	Mutter (2x)
<b>Andere neurologische Erkrankungen</b>	0	0 %	

<b>Andere Erkrankungen</b>	0	0 %	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8	MW: 25,13	SD: 3,43

## 11.3. Ergebnisse: welche Düfte sind verändert

N= 50	0 (Kenne ich nicht/keine Aussage getroffen)	1 (qualitativ verändert)	2 (unverändert)	3 (riecht nicht)
Kaffee	2 (4%)	38 (76%)	5 (10%)	5 (10%)
Fäkalien	3 (6%)	36 (72%)	3 (6%)	8 (16%)
Parfüm	4 (8%)	36 (72%)	3 (6%)	7 (4%)
Körpergeruch	1 (2%)	30 (60%)	2 (4%)	17 (34%)
Knoblauch	1 (2%)	30 (60%)	13 (26%)	6 (12%)
Steak	4 (8%)	28 (56%)	6 (12%)	11 (22%)
Furz	4 (8%)	28 (56%)	3 (6%)	15 (30%)
Bratensauce	10 (20%)	26 (52%)	5 (10%)	9 (18%)
Schokolade	1 (2%)	24 (48%)	10 (20%)	15 (30%)
Minze	2 (4%)	24 (48%)	1 (2%)	6 (12%)
Käse	0 (0%)	23 (46%)	14 (28%)	13 (26%)
Eukalyptus	7 (14%)	21 (42%)	19 (38%)	3 (6%)
Vanille	6 (12%)	20 (40%)	14 (28%)	10 (20%)
Wein	7 (14%)	19 (38%)	13 (26%)	11 (22%)
Bier	10 (20%)	19 (38%)	11 (22%)	10 (20%)
Terpentin	17 (34%)	19 (38%)	6 (12%)	8 (16%)
Erdbeere	9 (18%)	19 (38%)	8 (16%)	14 (28%)
Mundgeruch	11 (22%)	18 (36%)	4 (8%)	17 (34%)
Zimt	1 (2%)	18 (36%)	21 (42%)	10 (20%)
Ingwer	8 (16%)	17 (34%)	11 (22%)	14 (28%)
Lavendel	10 (20%)	17 (34%)	16 (32%)	7 (14%)
Lebkuchen	13 (26%)	16 (32%)	12 (24%)	9 (18%)
Weihrauch	20 (40%)	16 (32%)	7 (14%)	7 (14%)
Ammoniak	20 (40%)	16 (32%)	7 (14%)	7 (14%)
Karamell	9 (28%)	15 (30%)	14 (28%)	12 (24%)
Moschus	23 (46%)	15 (30%)	4 (8%)	8 (16%)
Oregano	9 (28%)	12 (24%)	15 (30%)	14 (28%)
Erdnussbutter	22 (44%)	12 (24%)	6 (12%)	10 (20%)
Kokos	10 (20%)	12 (24%)	6 (12%)	10 (20%)
Wodka	16 (32%)	12 (24%)	5 (10%)	17 (34%)
Mottenkugeln	26 (52%)	12 (24%)	2 (4%)	10 (20%)
Schwefel	26 (52%)	11 (22%)	6 (12%)	7 (14%)
Jasmin	21 (42%)	11 (22%)	6 (12%)	12 (24%)
Aschenbecher	16 (32%)	11 (22%)	5 (10%)	18 (36%)
schwarzer Pfeffer	5 (10%)	10 (20%)	21 (42%)	14 (28%)
Whisky	21 (42%)	9 (18%)	7 (14%)	13 (26%)
Geranien	20 (40%)	8 (16%)	5 (10%)	17 (34%)
Pistazien	21 (42%)	6 (12%)	5 (10%)	18 (36%)

*Tabelle: Abfragung von 38 Düfte, die durch die Parosmie verändert sein könnten; ausgefüllt von N=50, Patienten konnten zwischen 4 Antwortmöglichkeiten auswählen: (blau)= kenne ich nicht bzw. keine Aussage getroffen, 1 (orange)= qualitativ verändert, 2 (grau)= riecht wie früher, 3 (gelb)= riecht nicht.; in Kapitel 5.2.1. ist ein Auszug dieser Tabelle dargestellt.*