

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

Korrelation von Riechvermögen und zirkadianer Rhythmik

Dissertationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von
Mona Rosbach
aus Heidelberg

Dresden 2023

1. Gutachter:
2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung: (Verteidigungstermin):

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

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.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	2
1.1. Motivation, Fragestellungen und Hypothesen	5
2. Wissenschaftliche Grundlagen	6
2.1. Der Geruchssinn	6
2.2. Der Zirkadiane Rhythmus.....	9
2.2.3. Chronotypen.....	12
2.3. Zusammenhang - Zirkadianer Rhythmus und die Sinne	13
2.4. Zusammenhang - Zirkadianer Rhythmus und das Riechen.....	15
3. Material und Methoden.....	18
3.1. Teilnehmende und Teilnahmekriterien	18
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.3. Fallzahlschätzung.....	19
3.2. Studiendesign.....	19
3.3. Methoden	21
3.3.1. Olfaktorische Testung (Sniffin' Sticks).....	21
3.3.2. Weitere Testverfahren.....	24
3.3.3. Fragebögen	26
3.4. Studienablauf	29
3.5. Datenverarbeitung und Statistik	30
4. Ergebnisse	32
4.1. Deskriptive Statistik	32
4.1.1. Basisdaten der Testpersonen	32
4.1.2. Untersuchungsergebnisse der vier Testzeitpunkte	33
4.2. Veränderung des Riechvermögens.....	34
4.2.1. Objektive Messungen.....	34
4.2.2. Subjektive Messungen	37
4.3. Potenzielle Einflussfaktoren	38

4.3.1. rmANOVA.....	38
4.3.2. Generalized Linear Mixed Model (GLMM)	43
4.4. Ergebnisse der Zusatzgruppe	45
4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	45
5. Diskussion.....	47
5.1. Diskussion der Ergebnisse.....	47
5.2. Diskussion der Methoden.....	51
5.2.1. Basisdaten.....	51
5.2.2. Olfaktorische Testung	53
5.2.3. Weitere Testverfahren.....	53
5.3. Limitationen.....	53
5.4. Schlussfolgerung und Ausblick	54
6. Zusammenfassung.....	57
7. Summary	59
8. Abbildungsverzeichnis.....	61
9. Tabellenverzeichnis.....	62
10. Wissenschaftliche Veröffentlichung.....	63
11. Literaturverzeichnis	64
12. Danksagung	75
13. Anhang.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
BMAL-1	Brain and muscle ARNT-like 1
bspw.	beispielsweise
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CLOCK	Circadian locomotor output cycles kaput
CREB	Calcium response element binding protein
CRY	Cryptochrome
DBP	Diastolic blood pressure/ diastolischer Blutdruck
d.h.	das heißt
G _{olf}	Spezifisches olfaktorisches G-Protein
M	Mittelwert
MD	Mittlere Differenz
NC	Nasal Cycle
OB	olfactory bulb/ Bulbus olfactorius
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
OT	Olfactory threshold
PC	Cortex piriformis
PER	Period-Protein
PNIF	Peak nasal inspiratory flow
PSQI	Pittsburgh sleep quality index
s.	siehe
SBP	Systolic blood pressure/ systolischer Blutdruck
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation
SNOT	Sinunasal-Outcome-Test
u.a.	unter anderem
VAS	Visual Analog Scale
z. B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
zw.	zwischen

1. Einleitung

Der Geruchssinn ist wohl der Sinn, dem im Laufe eines Tages am wenigsten Aufmerksamkeit geschenkt wird. Trotzdem begleitet er uns konstant, empfängt und verarbeitet durchgehend Informationen aus der Umwelt und hilft uns diese, bewusst und unbewusst, einzuordnen.

Die Bedeutung des Riechens ist bei Tieren unumstritten. Riechen ist unabkömmlich für die Orientierung in der Umwelt, die Nahrungssuche, die soziale Organisation und die Partnersuche. Beim Menschen hingegen wird der Geruchssinn häufig unterschätzt, obwohl sich viele der oben genannten Funktionen im Menschen wiederfinden.

Die Bedeutung des Riechens beim Menschen lässt sich grob in drei wichtigen Aufgabenfelder einteilen: soziale Interaktion, Nahrungsaufnahme und Vermeidung von Gefahren (Stevenson, 2010).

Riechen ist bis heute entscheidend in der Essensauswahl und dem Genuss von Nahrung. Gerüche machen uns aufmerksam auf Nahrung in der Ferne, auch wenn diese Funktion in der heutigen Gesellschaft kaum genutzt wird. Sie entscheiden maßgeblich darüber, ob wir Essen als essbar oder ungenießbar einstufen (Fallon & Rozin, 1983). Riechen kann uns vor dem Verzehr von giftigen oder schlechten Lebensmitteln warnen. Beim Kauen oder Schlucken von Lebensmitteln werden über den retronasalen Geruchssinn flüchtige Stoffe wahrgenommen und die Nahrungsaufnahme kann bei Ablehnung unterbrochen und Kontamination oder Vergiftung verhindert werden. Des Weiteren wird vermutet, dass Gerüche vor und nach dem Essen eine Rolle in der Regulation des Appetits spielen und Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme wurden bei Patient:innen nach Einsetzen einer Anosmie dokumentiert (Aschenbrenner et al., 2008).

Bei Säuglingen ist Riechen vermutlich wichtig beim Stillen (Raimbault et al., 2007; Varendi & Porter, 2001). Riechen findet eine besondere Bedeutung bei der Erkennung von Gefahren. Die Fähigkeit Geruchssignale, die auf Gefahren hinweisen, zu erkennen und angemessen zu reagieren, ist in Menschen gut entwickelt. Dies zeigt beispielsweise die Verwendung von Geruchsstoffen zur Signalisierung der Verbreitung von geruchlosen Gefahren in der Luft (Cain & Turk, 1985; Caina et al., 1987).

Studien zeigten, dass Personen mit Riechstörungen deutliche Schwierigkeiten haben Geruchssignale zu erkennen, die vor Gefahren warnen. Anosmische und hyposmische¹ Patient:innen berichteten über Probleme bei der Identifizierung von verbranntem Essen (Temmel et al., 2002), Rauch bei Feuer oder Gaslecks (Bonfils et al., 2008; Miwa et al., 2001; Santos et al., 2004).

¹ Anosmie: kompletter Verlust des Riechvermögens, Hypsomie: partieller Verlust des Riechvermögens (Hummel et al., 2009)

Man geht davon aus, dass Gerüche auch auf mikrobiologische Gefahren hinweisen und in diesem Zuge Ekel und Abneigung auslösen (Fäkalien, organischer Zerfall, Erbrochenes). Geruchsbeeinträchtigte Personen berichteten über Sorgen bezüglich des eigenen Körpergeruchs und achten besonders auf intensive Hygiene (Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002). Dies kann zu Unsicherheit in sozialen Situationen führen.

In sozialen Interaktionen spielt Riechen ebenfalls eine große Rolle. Man geht davon aus, dass Geruch ein wichtiger Faktor bei der Partnerwahl ist. In verschiedenen Studien wurde dokumentiert, dass Frauen den Geruch eines potenziellen Partners als extrem wichtig empfinden (Herz & Cahill, 1997; Herz & Inzlicht, 2002).

Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Riechen und Emotion: Das korrekte Erkennen von Angst anhand einer Schweißprobe (Ackerl et al., 2002), ein beruhigender Effekt des Geruchs der Mutter auf das Kind (Schaal, 1986), und die Suche des Geruchs des Partners, an bspw. Kleidungsstücken, in dessen Abwesenheit (McBurney et al., 2006).

Wie wichtig Riechen ist, wird auch dann deutlich, wenn man sich neben den oben genannten Funktionen und Aufgaben des Geruchssinns auch Störungen und Verlust eben dieser betrachtet. Wie zuvor dargelegt, spielt Riechen in vielen alltäglichen Situationen eine Rolle und Riechstörungen beeinflussen die Lebensqualität betroffener Personen maßgeblich (Frasnelli & Hummel, 2005). So leiden Patient:innen häufiger unter leichten bis schweren Depressionen als die Allgemeinbevölkerung (Deems et al., 1991). Laut einer Studie von Croy & Hummel (2017) kann Riechverlust als „marker for depression“ gelten.

Riechstörungen sind sehr häufig (Landis & Hummel, 2006). Klassischerweise beschäftigen sich die Fachbereiche Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO) und Neurologie mit olfaktorischen Funktionsstörungen. In der HNO findet man am häufigsten Riechstörungen mit sinusalen und postviralen Ursachen, idiopathische Funktionsverluste (Ausschlussdiagnose) und Riechverluste nach Schädel-Hirn-Trauma (Damm et al., 2004). Ferner dienen Riechstörungen bei COVID-19-Infektionen als diagnostischer Marker und rücken daher seit 2020 auch in anderen medizinischen Fachbereichen weiter in den Fokus.

Bei einigen neurologischen Erkrankungen stellt Riechverlust ein Frühsymptom dar und spielt daher in Kliniken, vor allem in der Diagnostik, eine große Rolle. Bei einem Großteil von Patient:innen mit Parkinson wird ein deutlicher Funktionsverlust des Riechvermögens beobachtet (Tests mit Sniffin' Sticks) (Haehner et al., 2009). Sowohl bei Patient:innen mit Parkinson als auch bei Patient:innen mit Alzheimer wurde dokumentiert, dass Riechverlust nahezu universell und früh im Krankheitsverlauf auftritt und häufig schwerwiegend ist (Hawkes, 2006).

Riechstörungen betreffen also viele Menschen und daher ist es besonders wichtig, den Geruchssinn weiterhin zu erforschen und zu verstehen.

Wie bereits oben erwähnt: Unser Geruchssinn begleitet uns den ganzen Tag, obwohl er nur selten bewusst wahrgenommen wird. Wie gut funktioniert der Geruchssinn daher in Momenten in denen wir ihm keine Aufmerksamkeit schenken?

Lange ging die Wissenschaft davon aus, dass Riechen ein konstantes Merkmal ist. Man wusste, dass Variabilität zwischen Individuen und, wie oben geschildert, bei Krankheit existiert, aber beschäftigte sich nicht damit, dass Schwankungen innerhalb eines Tages auftreten könnten. Mittlerweile geht man davon aus, dass die Geruchsempfindlichkeit durch innere und äußere Einflüsse verändert wird.

Studien zeigten, dass Änderungen des Geruchs- und Geschmackssinns, sowie der Geruchsintensität, beispielsweise bei Hunger und Nahrungsaufnahme auftreten (Koelega, 1994), sowie beim Erleben starker Emotionen und Affektivität (Noel & Dando, 2015; Pollatos et al., 2007). Man beobachtete eine Herabsetzung der Geruchsempfindlichkeit während der Schwangerschaft (Hansen & Glass, 1936) und eine Änderung der olfaktorischen Sensitivität während des Menstruationszyklus, Spitzenwerte in der Geruchsempfindlichkeit wurden während der zweiten Hälfte der Menstruation und in der Mitte des Zyklus dokumentiert (Mairet et al. 1978, Doty et al., 1981).

Einzelne neuere Studien vermuteten einen Zusammenhang zwischen Geruchssinn und zirkadianer Rhythmik. Krishnan et al. (1999) beobachteten in Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*) zeitliche Muster in der Geruchsempfindlichkeit, in Form von Veränderungen der elektrophysiologischen Reaktionen auf olfaktorische Stimuli, die auf eine endogene zirkadiane Kontrolle hinwiesen. In einer Studie von Nordin et al. (2003) wurde bei fünf gesunden Männern beobachtet, dass die Amplituden olfaktorisch und trigeminal evozierter Potenziale (ERPs)² einem zirkadianen Rhythmus folgen, der nachmittags seinen Höhepunkt erreicht, und sich entgegengesetzt zur Schläfrigkeit verhielt.

In einer Studie von 2018 versuchten Herz et al. äußere Einflüsse abzuschirmen und untersuchten die Geruchsempfindlichkeit von 37 Jugendlichen mehrfach in einem streng kontrollierten Setting mit minimaler Lichtexposition, fest vorgegebenen Schlafenszeiten und Tagesaktivitäten, sowie fehlendem Zugang zu Zeitangaben. Es wurde ein 28-Stunden-„Forced-Desynchrony“³-Protokoll eingeführt, mit dem zirkadiane Rhythmik und Organfunktionen unabhängig vom Tageszeitpunkt („time-of-day“) beobachtet werden konnten. Man dokumentierte Schwankungen der olfaktorischen Sensitivität trotz Ausschluss vieler potenzieller Störfaktoren. Bestwerte wurden abends um ca. 21 Uhr dokumentiert. Es wurde vermutet, dass die sogenannte „innere Uhr“ einen Einfluss auf das Riechvermögen hat.

² ERPs (ereigniskorrelierte Potenziale) sind elektrische Gehirnaktivitäten, die als Reaktion auf spezifische Reize auftreten. Sie werden mittels Elektroenzephalographie (EEG) gemessen und helfen, die zeitliche Verarbeitung von Informationen im Gehirn zu verstehen.

³ Forced desynchrony (FD) protocol (Dijk & Czeisler, 1994) ist ein non-24-h Zeitplan, um die zirkadiane Rhythmik und Physiologie unabhängig vom Tageszeitpunkt zu betrachten.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob und in welchem Maß sich Tageszeitpunkt und zirkadiane Rhythmik auf den Geruchssinn des Menschen auswirken. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass es zu diesem Thema immer noch wenige Studien gibt. Abläufe im Hauptschrittmacher des Körpers (Nucleus suprachiasmaticus) und seine Regulation des Licht-Dunkel-Rhythmus sind gut erforscht, wohingegen periphere Schrittmacher und zirkadiane Rhythmen außerhalb des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) ein neueres Forschungsgebiet darstellen. Des Weiteren wurden die meisten Studien zu Geruchssinn und „innerer Uhr“ an Tieren durchgeführt und kaum am Menschen untersucht. Riechen spielt im Alltag des Menschen eine bedeutende Rolle, ist aber auch in vielen medizinischen Bereichen nicht zu unterschätzen. Riechtests finden ihre Anwendung nicht nur bei Riechstörungen und Infekten (z.B. Covid-19), sondern auch bei chronischen neurologischen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer.

Das Riechvermögen und potenzielle Tagesschwankungen weiter zu erforschen um optimale Tests und eine gute Diagnostik durchzuführen ist daher von großer Bedeutung. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zum besseren Verständnis der olfaktorischen Wahrnehmung leisten.

1.1. Motivation, Fragestellungen und Hypothesen

Das Änderungspotenzial des Geruchssinns und seine Schwankungen sind bis heute ein wenig erforschtes Gebiet. Die Recherchen zu dem Thema zeigten auf, dass der Geruchssinn auch in Bezug auf seine Stabilität und Flexibilität bisher falsch eingeschätzt und unterschätzt wurde. Um die Korrelation von Geruchssinn und zirkadianer Rhythmik weiter zu untersuchen, wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Der Geruchssinn, gemessen mittels Schwellentest, ist kein stabiles Merkmal und variiert im Tagesverlauf. Bestwerte werden, mit Blick auf vorangegangene Studien, zum Zeitpunkt am Abend (zw. 20 und 22 Uhr) erwartet.

Hypothese 2: Das Ergebnis im Schwellentest korreliert mit dem Chronotyp der Testperson (z.B. Morgentyp – bestes Ergebnis morgens)

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1. Der Geruchssinn

Der folgende Abschnitt soll einen groben Überblick über den Riechvorgang und wichtige teilhabende Strukturen geben.

Beim Riechen treten Duftmoleküle durch die Nasenlöcher ein und binden an die Rezeptoren der Geruchssinneszellen (1. Neuron) des Riechepithels an der oberen Nasenmuschel. Das chemische Signal wird von den olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) zum Bulbus olfactorius weitergeleitet und dort an Mitralzellen verschaltet (2. Neuron). Von hier erfolgt die Informationsweitergabe zu den sekundären und tertiären olfaktorischen Strukturen.

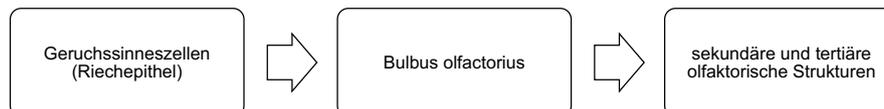


Abbildung 1: **Überblick der olfaktorischen Wahrnehmung.**

Der Riechprozess beginnt mit dem Einatmen kleinster Duftmoleküle durch die Nasenlöcher. Die Moleküle können orthonasal über die Nase oder retronasal (Heilmann & Hummel, 2004), beim Essen, zum Riechepithel gelangen. Durch „Schnüffeln“ kann der nasale Luftstrom verstärkt werden und mehr Duftstoffe gelangen zur oberen Nasenmuschel. Hier befindet sich die Regio olfactoria, die Riechschleimhaut. Das Riechepithel der Regio olfactoria ist ein mehrreihiges Epithel in dem sich unter anderem die Riechzellen befinden. Dies sind primäre Sinneszellen, deren Axone zum Bulbus olfactorius ziehen. Die Riechzellen weisen eine bipolare Struktur auf. Alle 30-60 Tage teilen sich die Basalzellen und sorgen für die Regeneration. Dies ist eine Besonderheit, da andere Neuronen des reifen Nervensystems nicht die Fähigkeit besitzen sich stetig zu erneuern (Huppelsberg & Walter, 2013).

Schätzungsweise 10 bis 30 Millionen Geruchssinneszellen (Hatt, 2004) sind an der apikalen ziliaren Membran mit insgesamt 350-400 verschiedenen Rezeptortypen bestückt (Gilad & Lancet, 2003). In der Regel stellt eine Riechzelle nur einen Rezeptorproteintyp her (Malnic et al., 1999). Einzelne Geruchsstoffe weisen mehrere chemische Strukturen auf und sprechen meist mehrere verschiedene Riechzellen, d.h. mehrere Rezeptortypen einer funktionellen Gruppe an (Axel & Buck, 1991). Funktionelle Gruppen von Rezeptortypen können durch verschiedene Duftstoffe aktiviert werden (Hummel et al., 2013). Durch diese Form der

Selektivität können tausende Gerüche erkannt werden, deutlich mehr als es Rezeptortypen gibt.

Bei der Bindung eines Geruchsmoleküls an den passenden Rezeptor wird ein spezifisches transmembranöses G-Protein (G_{olf}) aktiviert, cAMP (zyklisches Monophosphat) wird vermehrt gebildet und bindet an Ionenkanäle. Diese öffnen sich und der Einstrom von Natrium- und Calciumionen führt zu Depolarisierung der Zelle (Spehr & Munger, 2009). Bei Überschreitung des Schwellenpotentials (-50 mV) wird ein Aktionspotential ausgelöst und wandert entlang des Axons der Riechzelle zum Bulbus olfactorius (Witt & Hansen, 2009).

Wenn ein Duftstoff länger präsent ist, kommt es zur Adaptation und der Duft wird weniger oder kaum noch wahrgenommen. Bei diesem Prozess ist das Protein Calmodulin von Bedeutung. Es bildet mit eingeströmtem Calcium einen Komplex und bindet an die Ionenkanäle. Sie reagieren anschließend weniger auf cAMP und bleiben trotz Liganden-Rezeptorbindung geschlossen. Die Erregbarkeit der Zelle nimmt ab obwohl der Stimulus weiterhin vorhanden ist (Dougherty et al., 2005).

Die Axone der olfaktorischen Rezeptorneuronen bilden die Filae olfactoria und ziehen durch die Perforationen im Knochen durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum Bulbus olfactorius (Schünke et al., 2007). Die Summe der Filae olfactoriae bilden den N. olfactorius (N.I).

Des Weiteren wird die Nasenschleimhaut vom N. trigeminus (N.V) sensibel innerviert. Über den fünften Hirnnerv nimmt der Mensch über freie Nervenendigungen chemische und mechanische Reizungen wahr. Diese können auch wahrgenommen werden, wenn die Riechzellen zerstört sind (Huppelsberg & Walter, 2013). Die Sinneseindrücke fließen in die Geruchsempfindung ein. Beispielweise fühlt man Kälte beim Geruch von Pfefferminze oder ein Stechen beim nasalen Einatmen von Ammoniak (Doty et al., 1978).

Periphere und zentrale olfaktorische Verarbeitung

Der Bulbus olfactorius ist das primäre Riechzentrum und liegt in der Fossa olfactoria. Im Riechkolben endet das 1. Neuron der Riechbahn und verschaltet über Synapsen auf Mitralzellen (Linster, Cleland, 2003). Benachbarte periglomeruläre Zellen und Körnerzellen sind über inhibitorische Synapsen (Transmitter: GABA, Dopamin) mit den Mitralzellen verbunden und hemmen die ankommenden Signale (Maresh et al., 2008). Dieser Schritt wird laterale Inhibition genannt und sorgt für die Verringerung der Informationen, die zentral weitergeleitet werden. Dies dient der Kontrastverstärkung.

Die Axone mehrerer Riechzellen gleicher Selektivität bilden mit Dendriten mehrerer Mitralzellen Glomeruli und bilden hier exzitatorische synaptische Verbindungen (Transmitter: Glutamat) (Asan et al., 2004).

Die Axone der Mitralzellen ergeben zusammen den Tractus olfactorius, der zu Teilen des basalen Vorderhirns zieht. Hier befindet sich der olfaktorische Cortex.

Dieser Teil der Hirnrinde umfasst sekundäre olfaktorische Strukturen und beinhaltet unter anderem den Cortex piriformis, die wichtigste Region des sekundären Riechzentrums. Des Weiteren zählen hierzu der Nucleus olfactorius anterior, die Amygdala (der Mandelkern) und Teile des Cortex entorhinalis (Wiesmann et. al, 2004).

Zwischen Nucleus olfactorius anterior und Bulbus olfactorius existieren Feedback-Verbindungen und Axone ziehen zum kontralateralen Bulbus.

Vom olfaktorischen Cortex ziehen Projektionen zu Teilen des Hypothalamus, Thalamus, Hippocampus, Gyrus cinguli, Cortex orbitofrontalis und zur Inselrinde (Weismann et al., 2001). Diese Bereiche werden häufig auch als tertiäre olfaktorische Strukturen bezeichnet.

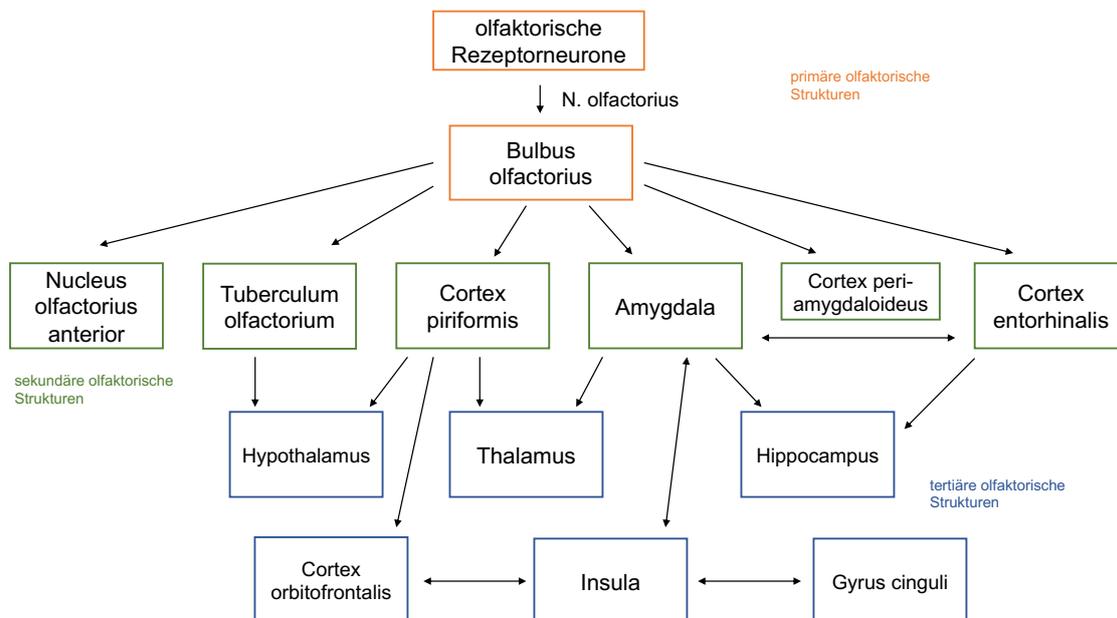


Abbildung 2: Überblick der zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Rezeptorneurone (modifiziert nach "Das olfaktorische System des Menschen" (J. Albrecht & M. Wiesemann, 2006)). Duftmoleküle binden an olfaktorische Rezeptorneurone (ORN). Die Axone der ORN bilden die Filae olfactoriae und ziehen als N. olfactorius zum Bulbus olfactorius. Von hier erfolgt die Informationsweitergabe an sekundäre (grün) und tertiäre olfaktorische Strukturen (blau).

2.2. Der Zirkadiane Rhythmus

Die innere Uhr ist ein endogener biologischer Rhythmus, der zahlreiche Funktionen und Prozesse in menschlichen Körper steuert und beeinflusst. Der zirkadiane Rhythmus hat eine Periodik von etwa 24 Stunden und bekam daher 1959 von Frank Halberg seine Bezeichnung, die sich aus dem Lateinischen ableitet: circa – ungefähr, dies – Tag.

Der zirkadiane Rhythmus wirkt sich u.a. auf Herz-Kreislauffunktionen, Körpertemperatur, Nahrungsaufnahme, Hormonhaushalt und den Schlaf-Wach-Rhythmus aus. Biologische Uhren erkennt man daran, dass sie auch unter konstanten äußeren Bedingungen ihren Rhythmus beibehalten. Sie können jedoch mit äußeren Reizen, sogenannten Zeitgebern, an die Umwelt angepasst werden (Born & Birbaumer, 2019). Dieser Vorgang wird als Synchronisation bezeichnet. Häufig wird diese durch Lichtreize vermittelt. Außerdem spielt bei einigen Tierarten die Umgebungstemperatur eine Rolle. Soziale Reize, wie z.B. das Klingeln eines Weckers oder geregelte Zeitpunkte der Nahrungsaufnahme, beeinflussen ebenfalls den inneren Rhythmus (Damiola et al., 2000).

Menschen leben häufig nicht im Einklang mit ihrem inneren Rhythmus. Sie arbeiten im Schichtdienst, sind seltener draußen im Tageslicht, wechseln zwischen Zeitzonen und sind auch nachts künstlichen Lichtreizen (z.B. Bildschirme elektrischer Geräte) ausgesetzt. Hier ist die Synchronisation von großer Bedeutung.

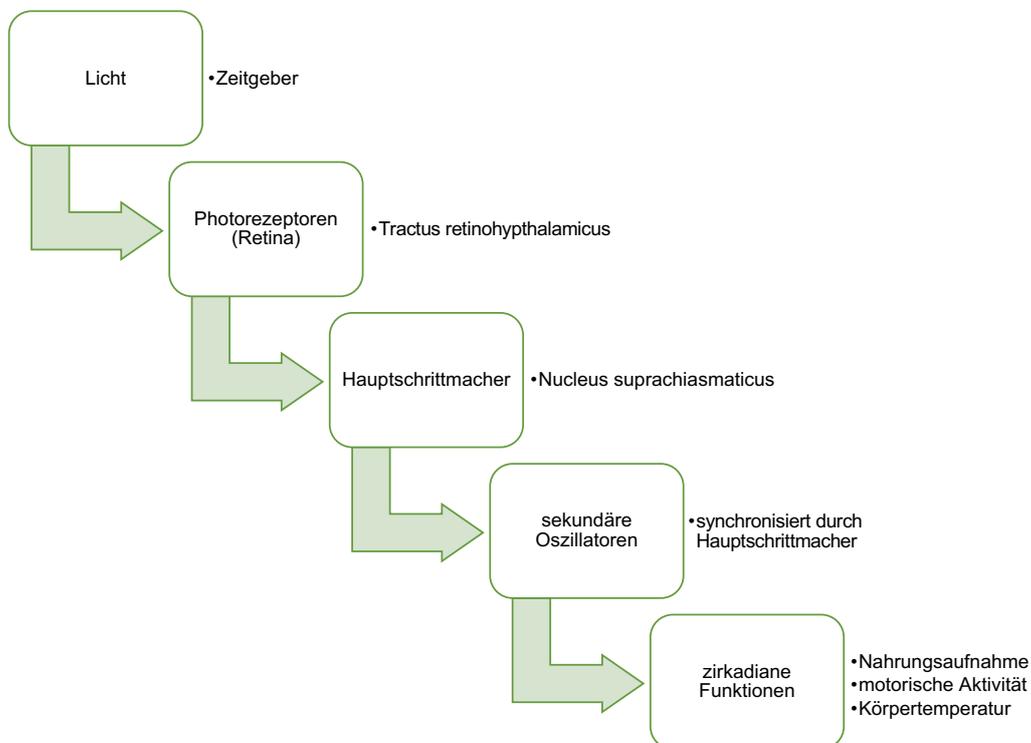


Abbildung 3: **Das zirkadiane Schrittmachersystem (modifiziert nach "Zirkadiane Rhythmik und Schlaf" (J. Born & N. Birbaumer, 2019)).** Licht wirkt als Zeitgeber über die Photorezeptoren in der Retina. Das Lichtsignal

wird über den Tractus retinohypothalamicus an den Hauptschrittmacher (Nucl. Suprachiasmaticus) weitergeleitet. Dieser synchronisiert sekundäre Oszillatoren im Organismus und zirkadiane Funktionen, z.B. motorische Aktivität, werden periodisch beeinflusst.

Der stärkste Zeitgeber ist Licht. Lichtreize werden über photosensitive, melanopsinhaltige Ganglienzellen in der inneren Retina des Auges registriert und sorgen dafür, dass der Organismus an den 24-Stunden-Sonnenzyklus angepasst wird (Cermakian & Sassone-Corsi, 2002; Lucas et al., 2001; Provencio et al., 2000). Das Licht wirkt über die Melanopsinzellen und den Tractus retinohypothalamicus direkt auf den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) (Dibner et al., 2010). Der SCN liegt bilateral im anteroventralen Teil des Hypothalamus, seitlich des dritten Ventrikels, oberhalb des Chiasma opticum (Richter, 1967).

Tagsüber wird hier die neuronale Aktivität gesteigert und Signale an andere Hirnareale und sekundäre Oszillatoren weitergeleitet, die zirkadiane Funktionen wie motorische Aktivität, Nahrungsaufnahme, Körpertemperatur und Kreislaufparameter periodisch beeinflussen (Born & Birbaumer, 2019; Colwell, 2011). Bei Licht kommt es außerdem zur Hemmung der Sekretion des Neurohormon Melatonin in der Epiphyse (Klein et al., 1983). Melatonin hat eine schlaffördernde Wirkung (Brzezinski, 1997; Dollins et al., 1994). Wichtige Efferenzen des SCN ziehen zu Strukturen des Hirnstammes, die an der Schlaf-Wach-Regulation teilnehmen (Kalsbeek & Buijs, 2002).

Viele endokrine Achsen zeigen eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik. Beispielweise die Freisetzung von Hormonen wie Cortisol im Hypophysen-Nebennierenrinden-System (Bailey & Heitkemper, 2001; Holmes et al., 1995; Moore-Ede et al., 1982). Efferenzen ziehen vom SCN zu endokrinen Neuronen im Hypothalamus.

Zerstörung des SCN führt zu Verlust der biologischen Rhythmen. In älteren Studien zeigten Tiere mit SCN-Läsion Schlaf- und Wachphasen ohne regelmäßiges Muster (Edgar et al., 1993; Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972). In neueren Studien, bei denen der SCN nicht verletzt, sondern genetisch ausgeschaltet wurde, beobachtete man, dass Rhythmen in der Genexpression und Corticosteroidsekretion einige Zeit fortbestanden (Husse et al., 2014). Dies deutete auf autonome zirkadiane Rhythmen außerhalb des SCN hin, die den Takt ohne den Hauptschrittmacher aufrechterhalten können.

Treibende Kraft des zirkadianen Rhythmus sind konstant laufende Rückkopplungsprozesse in der Proteinbiosynthese (Transcription Translation Oscillation Loops, TTOL). Ein Heterodimer im Zellkern aus den Proteinen CLOCK und BMAL1 bindet an die DNA und induziert die Transkription der Gene für die Proteine PER und CRY (Gekakis et al., 1998; Vitaterna et al., 1999). PER und CRY bilden ein Komplex. Dieser Komplex wandert in den Kern und hemmt dort das Heterodimer CLOCK-BMAL1 und damit schlussendlich die eigene Produktion. Erst wenn PER und CRY abgebaut sind, kann das Heterodimer wieder an die DNA binden. Die

Transkription kann ungehindert induziert werden und der Zyklus beginnt erneut (Shearman et al., 2000).

Die Synchronisation des geschilderten Prozesses wird durch Licht vermittelt. Glutamat wird aus den Neuronen des retinohypothalamischen Trakts freigesetzt und stimuliert über NMDA-Rezeptoren an den Zellen des SCN einen Calcium-Einstrom. Dadurch kommt es zu einem cAMP-Anstieg und die anschließende Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB (calcium/cAMP response element binding protein). CREB aktiviert die Transkription der PER-Gene, d.h. die Bildung des Proteins PER (Hinoi et al., 2006; Tischkau et al., 2003).

Auf zellulärer Ebene wird die zirkadiane Rhythmik daher maßgeblich durch Auf- und Abbaugeschwindigkeit der Clock-Proteine (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) bestimmt.

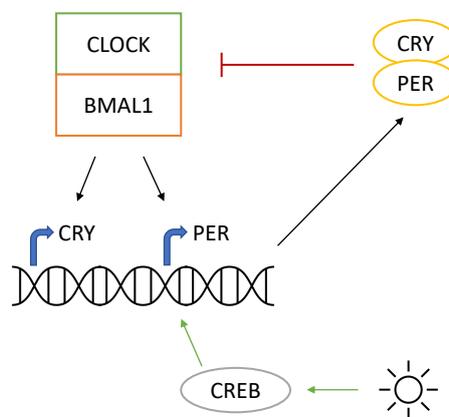


Abbildung 4: **Eigene Darstellung der intrazellulären Grundlagen der zirkadianen Feedback-Loops.** Die Proteine CLOCK und BMAL1 bilden ein Heterodimer und binden an die DNA im Zellkern. Die Transkription der Gene für die Proteine CRY und PER wird induziert. Diese bilden einen Komplex und hemmen das Heterodimer aus CLOCK und BMAL1 und damit die eigene Transkription. Licht aktiviert über mehrere Zwischenschritte den Transkriptionsfaktor CREB, welcher die Transkription der Gene für die Bildung von PER induziert. CLOCK=circadian locomotor output cycles kaput, BMAL1=brain and muscle ARNT-like 1, CRY=Cryptochrome, PER=period-protein, CREB=calcium/cAMP response element binding protein

Die Entdeckung der Clock-Proteine erlaubte es Hirnabschnitte, außerhalb des SCN, zu identifizieren, die die erforderliche zelluläre Ausstattung für die Erzeugung einer zirkadianen Rhythmik enthalten. Des Weiteren entdeckte Langer et al. (1972), eine zirkadiane Rhythmik beim Sauerstoffverbrauch von Rattenlebern in Suspensionskulturen. Man schloss daraus, dass autonome Zeitgeber in der Peripherie, unabhängig des SCN, existieren. Mittlerweile geht man davon aus, dass viele neuronale und nicht-neuronale Gewebe „innere Uhren“ und autonome Rhythmen aufweisen.

Der SCN wird nach dieser Vorstellung als „Master-Clock“ aller Rhythmen gesehen, der die „Uhren“ des Körpers synchronisiert und Informationen aus der Peripherie integriert (Dibner et al., 2010). Ein beliebtes Beispiel ist das des Dirigenten und seines Orchesters. Die einzelnen

Musiker können auch allein spielen, doch um im Einklang mit den anderen Musikern zu musizieren braucht es einen Leiter, der den Takt vorgibt.

In der Peripherie des menschlichen Körpers existieren zahlreiche Organfunktionen und physiologische Abläufe, die täglichen Schwankungen unterliegen. Dazu gehören unter anderem die Entgiftung durch Leber, Niere und Darm (Gachon et al., 2006), die Urinproduktion, der Kohlenhydrat- (Lamia et al., 2008) und Fettstoffwechsel (Le Martelot et al., 2009) der Leber, des Muskel- und des Fettgewebes, sowie Herz-Kreislauf-Funktionen wie Blutdruck und Herzfrequenz (Gachon et al., 2004). Die letztgenannten eignen sich gut zur einfachen Überwachung in der Praxis (siehe Studiendesign). Peripheren Funktionen werden gesteuert durch Signale des SCN, durch zirkulierende Hormone und Metabolite, oder durch lokale Schrittmacher, die der Regulation durch den SCN unterliegen.

Eine Periodizität in der Expression von „Clock-genes“ wurden unter anderem auch im Bulbus olfactorius entdeckt (Abe et al., 2002). Daher ist es besonders interessant zu untersuchen, ob Riechen und Geruchsempfindlichkeit Tagesschwankungen unterliegt.

2.2.3. Chronotypen

Wie bereits erwähnt unterliegen zahlreiche biologische Funktionen des menschlichen Körpers einer zirkadianen Rhythmik von etwa 24 Stunden. Entfernt sich der Lebensstil zu sehr von den Rhythmen, die der Körper vorgibt und präferiert, kann dies zu Schlafproblemen, Stoffwechselstörungen und weiteren Gesundheitsrisiken führen.

Jeder Mensch besitzt eine innere Uhr, doch nicht bei jedem tickt diese im selben Takt. Woran liegt es, dass manche lieber früh morgens aktiv werden, während andere bis spät in die Nacht arbeiten? Chronobiolog:innen unterscheiden drei Chronotypen: Den Morgen-, den Abend- und den häufigen Mischtyp.

Der Morgentyp steht selbstständig früher auf, ist in den frühen Tagesstunden am aktivsten und leistungsfähigsten. Der Abendtyp erlebt sein Leistungshoch erst nachmittags oder abends, steht ohne äußere Einflüsse später auf und geht deutlich später ins Bett. Seine Phasenlänge, d.h. der Rhythmus, den die innere Uhr vorgibt und der eine individuelle Tageslänge bestimmt, ist länger als 24 Stunden. Arbeiten abends wird subjektiv besser geduldet. Die meisten Menschen werden dem Mischtyp zugeordnet. Sie werden selbstständig weder besonders früh noch sehr spät wach. Sie erleben ihr Leistungshoch am späten Vormittag und ein Tief am frühen Nachmittag (Adan et al., 2012).

Der Chronotyp beeinflusst das Schlaf-Wach-Verhalten kann sich aber auch auf andere Prozesse im Körper, z.B. Stoffwechsel, Hormonhaushalt, Körpertemperatur (Bailey &

Heitkemper, 2001) und Konzentrationsfähigkeit, auswirken (Duffy et al., 1999; Hidalgo et al., 2004).

Bei einigen Studien wurde Konzentrationsabfall und Fehlerzunahme dokumentiert, wenn Tätigkeiten außerhalb der chronobiologischen Leistungsphase ausgeübt werden sollten (Behrens et al., 2019; Bonnefond et al., 2006; Del Rio-Bermudez et al., 2014).

Überlegungen zum Thema Chronobiologie sind vor allem in Bezug auf Arbeitsschutz und Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Qualität der Arbeit, sowie Gesundheit der Arbeitenden interessant. In neueren Studien wurden die Auswirkungen von Schichtarbeit auf die Gesundheit untersucht (Geiger-Brown et al., 2012).

In der im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Studie wurde untersucht, ob eine Berücksichtigung des individuellen Chronotyps auch im Hinblick auf Riechvermögen und Diagnostik der Riechfunktion sinnvoll sein könnte.

2.3. Zusammenhang - Zirkadianer Rhythmus und die Sinne

Befasst man sich mit dem Zusammenhang der zirkadianen Rhythmik und dem Geruchssinn, stellt sich unweigerlich die Frage, ob andere Sinne durch die „innere Uhr“ beeinflusst werden. Der Mensch, und viele andere Lebewesen, besitzt fünf grundlegende Sinne, die er nutzt, um die Umwelt wahrzunehmen: Hörsinn, Sehsinn, Tastsinn, Geschmackssinn und Geruchssinn. Im Folgenden wird ein Einblick in die Erkenntnisse im Bereich der zirkadianen Rhythmik und deren Zusammenhang mit den fünf Sinne gegeben.

In einer Studie zu Hören und zirkadianer Rhythmik wurden normalhörende Personen mithilfe des Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) in Morgen-, Neutral- und Abendtyp eingeteilt und absolvierten anschließend psychoakustische Tests. Es wurde ein signifikanter tageszeitlicher Effekt dokumentiert und beobachtet, dass Teilnehmende aus der Morgentyp-Gruppe morgens und Teilnehmende aus der Abendtyp-Gruppe abends besser abschnitten (Nikhil et al., 2018). Dies könnte daran liegen, dass eine gute kognitive Leistung nötig ist, um irrelevante Hörinformationen auszusortieren, bzw. relevante Informationen zu erkennen und daher die beste Testleistung während den „peak hours“ der jeweiligen Chronotypen erbracht wird (Veneman et al., 2013). Eine Studie von Kerkhof et al. (1980) ergab, dass eine höhere Amplitude der auditiven und visuellen evozierten Potenzialen am Morgen als am Abend in der Morgentyp-Gruppe gemessen wurde. Personen aus der Abendtyp-Gruppe zeigten ein umgekehrtes Muster mit höheren Amplituden am Abend.

Zum Zusammenhang zwischen zirkadianer Rhythmik und dem Sehsinn gibt es aktuell kaum Studien. Es wurden Studien mit Personen mit Erkrankungen, die sich negativ auf das Sehvermögen auswirken, durchgeführt. Sandyk beobachtete 1995 bei einem Mann mit Multipler Sklerose, dass die Sehschärfe im Laufe des Tages abnahm und nachts wieder

anstieg. Erklärt wurde dies durch die zirkadiane Sekretion von Melatonin, welche an zirkadiane Temperaturrehythmen gekoppelt ist. Diese Hypothese wurde durch eine Verbesserung des Sehvermögens nach Verabreichung von Melatonin bekräftigt. Ayaki et al. (2010) dokumentierten drastische tageszeitliche Schwankungen des Sehvermögens bei Patient:innen mit Optikusneuritis. In Hinblick auf die oben genannten Studien erscheint es daher vorstellbar, dass die „innere Uhr“ bei gesunden Personen Einfluss auf das Sehvermögen nimmt.

Studien zum Thema zirkadiane Rhythmik und Tastsinn beziehen sich häufig auf die Schmerzwahrnehmung. Milidot (1972) dokumentierte Schwankungen im Laufe des Tages bei postoperativen Schmerzen. Glynn et al. verzeichneten in einer Studie von 1976 tageszeitliche Variationen des Schmerzempfindens. In einer umfassenden Übersichtsarbeit von Hu et al. (2022) wurden Studien einbezogen, die tageszeitliche Schwankungen der Intensität neuropathischer Schmerzen erfassten. Es gibt eine Reihe von Hypothesen, die die beobachteten Rhythmen der Schmerzempfindlichkeit zu erklären versuchen. Schwankungen endogener Opioidaktivität sowie zirkadiane Rhythmen der endogenen Melatoninspiegel könnten sich auf die veränderte Schmerzwahrnehmung auswirken (Bruguerolle & Labrecque, 2007). Sowohl in Tier- als auch in Humanstudien wurde eine analgetische Wirkung von Melatonin festgestellt (Andersen, 2016). Da Melatonin ein wichtiger Regulator des Schlafes ist besteht ebenso ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Schmerzempfindlichkeit. Des Weiteren zeigten Studien, dass das weibliche Geschlecht und bestimmte Schmerzursachen (z.B. diabetische Neuropathie) tageszeitliche Unterschiede im Schmerzempfinden, bspw. größere Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen Morgen und Nacht, bedingten (Gilron et al., 2013).

Goetzl et al. beobachteten 1950 tageszeitliche Schwankungen der Geschmacksempfindlichkeit sowohl für süß (Saccharose) als auch für salzig (Natriumchlorid). Es wurde festgestellt, dass die Geschmacksempfindlichkeit vor Mahlzeiten zunahm und nach Mahlzeiten abnahm. Es wird angenommen, dass Schwankungen beim Empfinden von Geschmäckern auf eine Veränderung der Expression der Geschmacksrezeptoren nach Nahrungsaufnahme zurückzuführen sind (Martin et al., 2011, 2012). Ob dies ausschließlich durch Umweltreize oder auch durch endogene Rhythmen beeinflusst wird ist bisher weitgehend unerforscht. Die Wahrnehmung für süßen Geschmack zeigte in einer Studie von 2008 tageszeitliche Schwankungen, die mit dem Leptin-Plasmaspiegel korrelierten (Nakamura et al., 2008). Das Hormon Leptin wird hauptsächlich in den Adipozyten produziert und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes, indem es Appetit und Stoffwechsel beeinflusst (Ahima et al., 2000). In einer Studie von 2018 wurde bei adipösen Teilnehmenden keine signifikante tageszeitliche Schwankung der Erkennungsschwelle für süße Reize beobachtet. Stattdessen zeigte sich eine negative Assoziation zwischen der

Leptin- und Süßerkennungsschwelle und der Insulinresistenz (Sanematsu et al., 2018). Erste Tierstudien deuten darauf hin, dass Geschmack für „fett“ durch tägliche Muster reguliert wird und sich diese Muster bei adipösen und schlanken Mäusen unterscheiden (Bernard et al., 2020).

In einer Übersichtsstudie von 2023 wurden Ergebnisse von Studien zusammengetragen, die dokumentierten, dass zyklische Muster verschiedener Modalitäten der Geschmacksempfindungen sowohl über Stunden, d.h. im Laufe eines Tages, aber auch über Wochen und Monate hinweg auftraten (Costanzo, 2023). In einigen Studien wurden Schwankungen der Empfindlichkeit für süßen Geschmack zusammenhängend mit dem Menstruationszyklus beobachtet (Alberti-Fidanza et al., 1998; Stanić et al., 2021; Than et al., 1994), während andere Studien keine solche Muster dokumentierten (Kuga et al., 1999). Bei Empfindung von „salzig“ zeigt sich ebenfalls eine unklare Studienlage. Manche Studien beobachteten monatliche Muster der Geschmackswahrnehmung (Alberti-Fidanza et al. 1996; Byunetal, 2001; Rahuletal, 2014; Stanicetal, 2021), jedoch waren die Muster nicht miteinander vereinbar und genaue Aussagen gestalten sich angesichts der verfügbaren Daten als schwierig.

Muster in der Geschmackswahrnehmung im Laufe eines Jahres sind am schlechtesten erforscht, jedoch gibt es auch hier schwache Hinweise dafür, dass es möglicherweise saisonale Veränderungen gibt (Arbisi et al., 1996).

Oben genannte Studien und die aufgezeigten Zusammenhänge verdeutlichen erneut die Komplexität des Zusammenspiels von zirkadianer Rhythmik, den physiologischen Prozessen des Organismus, externen Einflüssen und den Sinnen. Die vielschichtige Interaktion von endogenen biologischen Rhythmen mit der Wahrnehmung der Umwelt durch die Sinne ist nicht abschließend geklärt und erfordert weitergehende Untersuchungen. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführten Studie soll hierbei einen Beitrag leisten.

2.4. Zusammenhang - Zirkadianer Rhythmus und das Riechen

Wie in der Einleitung dargelegt, gibt es bereits einige Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Riechen und dem zirkadianen Rhythmus andeuten. Untersuchungen auf zellulärer Ebene legen nahe, dass der Bulbus olfactorius über die Ausstattung verfügt, bestimmte Prozesse in zirkadianen Rhythmen auszuführen.

Krishnan et al. (1999) entfernten „Clock-genes“ in Fruchtfliegen und beobachteten einen Wegfall der rhythmischen Schwankungen der Geruchsempfindlichkeit und einen Abfall der Reaktionen auf olfaktorische Stimuli, die im Wildtyp beobachtet wurde.

In einer Studie von Granados-Fuentes et al. wurde der Proteinmarker c-Fos, ein Marker für zelluläre Erregung, im Bulbus olfactorius (olfactory bulb, OB) beobachtet. c-Fos wird den „immediate early genes“ zugeordnet. Dies sind Gene, die direkt nach einem Reiz exprimiert werden und als schnelle genetische Antwort dienen. Der Transkriptionsfaktor c-Fos befindet sich in mitralen und granulären Schichten des OB und im piriformen Cortex (PC) und es ist bekannt, dass Fos-Expression im OB und im PC durch Präsentation von Gerüchen stimuliert werden kann (Amir et al., 1999). Läsionen des SCN hemmten zirkadiane Bewegungsrhythmen in Mäusen. Durch Gerüche ausgelöste c-Fos-Rhythmen im OB und PC blieben bestehen. Die Entfernung des OB beidseits hob die spontanen circadianen Rhythmen von c-Fos im PC auf. Stimulation oder Entfernung des OB riefen Veränderungen im c-Fos-Muster des SCN hervor. War jedoch der SCN defekt (z. B. nach Ablation), oszillierte der OB weiterhin rhythmisch.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass der OB ein zirkadianer Hauptschrittmacher ist, der die Geruchsempfindlichkeit bei Mäusen steuert, die Rhythmen im PC vorgibt und mit dem SCN interagiert, um andere tägliche Verhaltensweisen zu koordinieren (Granados-Fuentes et al., 2006).

Die Fos-Expression nach Geruchsdarbietung war bei den nachtaktiven Nagetieren, die in der Studie untersucht wurden, nachts in allen Strukturen am stärksten erhöht. Dies unterstützt die Annahme, dass geruchsinduzierte Aktivierung in den Geruchsbahnen durch die zirkadiane Uhr moduliert wird (Amir et al., 1999).

Riechen spielt bei vielen Säugetieren vor allem deshalb eine große Rolle, da sie prävisuelle Entwicklungsstadien durchlaufen und sich zum Überleben auf ihren Geruchssinn und ihre innere Uhr verlassen müssen. Neugeborene Hasen werden bspw. zunächst in Dunkelheit im Bau aufgezogen und das Muttertier kommt ca. alle 24 Stunden zum Füttern vorbei. Unter diesen Bedingungen verlassen sich die Jungtiere auf ein inneres zirkadianes System, um die Ankunft der Mutter zu antizipieren und auf ihren Geruchssinn, um die Brustwarzen zu finden und sich effizient zu ernähren (Montúfar-Chaveznava et al., 2012). In der genannten Studie wurden die Bulbi der Hasen untersucht. Man fand Clockgene und stellte fest, dass tageszeitliche Muster in der Expression dieser Gene während der Entwicklung im OB früher als im SCN auftreten. Dies deutet auf die Wichtigkeit des OB als peripheren Schrittmacher hin. Pheromone sind Lock- und Signalstoffe, welche von Insekten zur Kommunikation, z.B. zur Warnung und Paarung, genutzt werden. Freisetzung und Produktion weiblicher Pheromone und die Reaktion der Männchen schwankt bei vielen Arten im Tagesverlauf. Beim männlichen Baumwoll-Laubwurm zeigte die Reaktion auf Sexualpheromone im Olfaktometertest einen Tagesrhythmus (Silvegren et al., 2005). Man beobachtete, dass Weibchen und Männchen sich seltener paarten, wenn sie in unterschiedlichen und verschobenen Hell-Dunkel-Zyklen

gehalten wurden. Auch dies legt nahe, dass der Geruchsempfindlichkeit eine innere Rhythmik zugrunde liegt.

Die oben erläuterten Studien haben gezeigt, dass bei einigen Tierarten ein Zusammenhang des Geruchssinns und der inneren Uhr besteht. Dem Riechen, einer überlebenswichtigen Funktion vieler Lebewesen, liegt eine Tagesrhythmik zugrunde, die sowohl autonom ist als auch zentrale und periphere Einflüsse verarbeitet.

Beim Menschen sind periphere Schrittmacher immer noch wenig erforscht und es gibt bisher wenige Studien zum Zusammenspiel von innerer Uhr und Geruchsempfindlichkeit (s. Einleitung).

Die vorliegende Studie hatte daher das Ziel, mehr über den Zusammenhang von zirkadianer Rhythmik und Geruchssinn bei Menschen erfahren. Dazu wurde bei 60 Proband:innen getestet, wie sich das Riechen innerhalb eines Tages verändert.

3. Material und Methoden

3.1. Teilnehmende und Teilnahmebedingungen

Die Testpersonen wurden über Aushänge, über das online Netzwerk nebenan.de und aus dem Bekanntenkreis akquiriert.

Es haben 26 männliche und 34 weibliche Personen im Alter von 18-68 Jahren teilgenommen. Die Teilnahme war freiwillig und erst ab einem Alter von 18 Jahren möglich. Alle Teilnehmenden gaben ein normales Riechvermögen an und verneinten Schlafstörungen und das Arbeiten im Schichtdienst.

Zu Beginn des Studienablaufes wurden die Testpersonen ausführlich mündlich aufgeklärt und über die Anonymisierung der Daten und ihr Widerspruchsrecht informiert. Die Einwilligung wurde schriftlich festgehalten. Ein Abbruch der Studie war für Teilnehmende jederzeit möglich. Die Datenerhebung begann im April 2021 und wurde bis Mai 2022 im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Uniklinik Dresden durchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikantrag (EK-71022021) an die Ethik-Kommission der Technischen Universität Dresden gestellt und bewilligt.

In allen Vorgängen wurden die Vorgaben der Deklaration von Helsinki eingehalten.

Die Teilnehmenden erhielten für ihre Teilnahme eine angemessene finanzielle Vergütung.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Gesunde Proband:innen
- Freiwillige Teilnahme
- Subjektiv normales Riechvermögen

Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Arbeit im Schichtdienst
- Schlafstörung
- Akute oder chronische Entzündungen der Nase

Schlafstörungen und Arbeit im Schichtdienst wirken sich möglicherweise auf innere Rhythmik und Tag-Nacht- bzw. Hell-Dunkel-Rhythmus aus. Der Ausschluss dieser Kriterien half dabei Störfaktoren zu reduzieren.

3.1.3. Fallzahlschätzung

Zur Bestimmung des Stichprobenumfangs wurde mit der Software GPower 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland) eine Power-Analyse durchgeführt. Dabei wurde der statistische Test „ANOVA“ und der Analysetyp „A-priori“ verwendet. Eine Effektgröße (f) von 0,25, ein Signifikanzniveau (α) von 0,05 und eine gewünschte Teststärke ($1-\beta$) von 0,95 wurden festgelegt. Die Anzahl der Gruppen betrug 1 und die Anzahl der Messungen 4. Die geschätzte Mindestgesamstichprobengröße, die sich aus der Analyse ergab, betrug 36 Teilnehmende. Um ein höheres Maß an Sicherheit bei der Interpretation der Daten zu gewährleisten, wurden insgesamt 60 Teilnehmende in die Studie aufgenommen.

3.2. Studiendesign

In der durchgeführten Studie wurden gesunde Proband:innen im Verlauf eines Tages viermal verschiedenen Testungen, allen voran der vierfachen Reevaluation der Riechschwelle mit Sniffin' Sticks, unterzogen. Die Messungen wurden morgens, mittags, nachmittags und abends durchgeführt.

Die vier Termine wurden in folgenden Zeiträumen wahrgenommen:

- 1. Termin: zwischen 8 und 10 Uhr
- 2. Termin: zwischen 12 und 14 Uhr
- 3. Termin: zwischen 16 und 18 Uhr
- 4. Termin: zwischen 20 und 22 Uhr

Bei vier von 60 Testpersonen wurden die vier Termine zufällig auf vier verschiedene Tage verteilt.

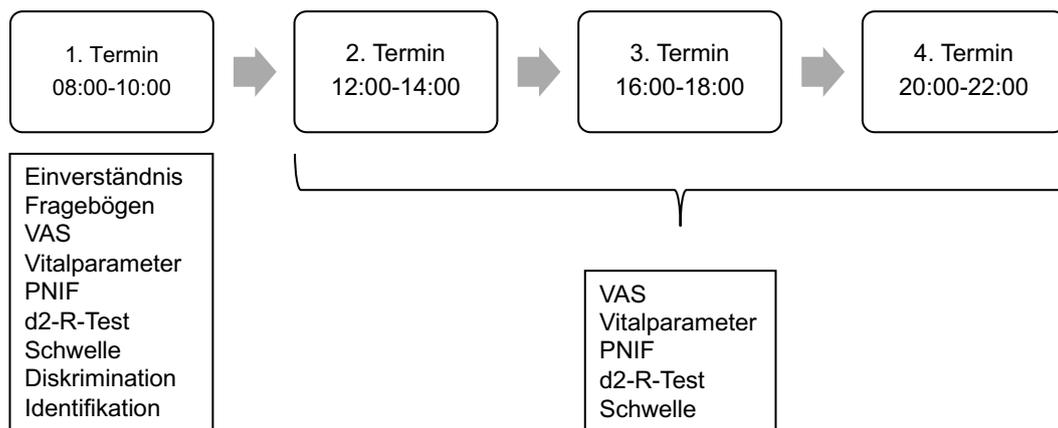


Abbildung 5: **Ablauf der Studie.** Die Testpersonen erschienen im Laufe eines Tages, zwischen 8:00 und 22:00 Uhr, zu vier Terminen. Der Riechschwellentest und weitere Tests wurden vierfach durchgeführt. VAS = Visuelle Analogskala, PNIF = Peak Nasal Inspiratory Flow

Die Erstuntersuchung beinhaltete bei jedem Teilnehmenden eine Bestimmung der Schwelle, Diskrimination und Identifikation mittels Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997), sowie die Beantwortung von Fragebögen mit Fragen zu Anamnese, Nasensymptomatik, depressiver Symptomatik, Schlafqualität, Händigkeit und Chronotyp. Bei jedem Teilnehmenden erfolgte die Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF), der Vitalparameter Blutdruck und Puls und die Bearbeitung eines Konzentrationstests (d2-R-test).

Bei jedem weiteren Termin (Termin 2, 3 und 4) wurde ausschließlich die Riechschwelle bestimmt, der Konzentrationstest erneut absolviert, die Messung des PNIF, die Erhebung der oben genannten Vitalparameter und die Selbsteinschätzung wiederholt.

Bei jedem Termin erfolgte die Selbsteinschätzung mithilfe der Visuellen Analogskala (VAS). Für den ersten Termin wurden 45-60 Minuten pro Testperson angesetzt, jeder weitere Termin dauerte 20-30 Minuten.

3.3. Methoden

3.3.1. Olfaktorische Testung (Sniffin' Sticks)

Die Messung des Riechvermögens erfolgte durch ein psychophysisches Verfahren mittels der Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel) und beinhaltete die Erfassung der Riechschwelle (S), der Diskrimination (D) und der Identifikation (I) (Hummel et al., 1997).

Die Sniffin' Sticks sind ein häufig verwendetes diagnostisches Messinstrument, dessen Anwendung wenig Zeit in Anspruch nimmt, von untersuchenden Personen schnell erlernt werden kann und kostengünstig ist. Der Riechtest ist vielfach validiert und seine Ergebnisse sind reproduzierbar (Albrecht et al., 2008; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Daher ist er in Studien und für Verlaufsbeobachtungen gut einsetzbar.

Die Sniffin' Sticks ähneln optisch Filzstiften und enthalten gelöste Geruchsstoffe. Die Stifte wurden mit geöffneter Kappe ungefähr zwei Zentimeter vor der Nase der Testperson präsentiert. Diese wurden angewiesen durch die Nase einzusatmen. Antworten erfolgten nach der „Forced-Choice“ Methode, d.h. die Testperson sollte immer eine Antwort geben und durfte sich nicht für die Aussage „nichts gerochen“ entscheiden. Sie musste sich dadurch intensiv mit den Düften auseinandersetzen. Dies steigerte die Test-Reliabilität (Hummel et al., 2012). Während des Schwellen- und Diskriminationstests sollte die Testperson die Augen geschlossen halten. Die untersuchende Person trug geruchsneutrale Handschuhe und gab der Testperson während der Messung keine Rückmeldung über die Richtigkeit der Antworten. Der Test erforderte die Mitarbeit der Untersuchten.

(1)



(2)



Abbildung 6: (1) **Sniffin' Sticks** - Testatterie aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. (2) **Peak Nasal Inspiratory Flow** - Messgerät zur Messung des maximalen inspiratorischen Lufteinstroms durch die Nase \approx nasale Durchgängigkeit.

Schwellentest

Der dreiteilige Test begann mit der Messung der Riechschwelle. Diese beschreibt die minimale Konzentration eines Duftes, die eine Person wahrnehmen kann. Der Test umfasste dreimal 16 Sniffin' Sticks. Die Triplets setzten sich zusammen aus zwei geruchlosen „Stiften“, gefüllt mit geruchsneutralem Propylenglykol und jeweils einem Sniffin' Stick gefüllt mit verschiedenen Konzentrationsstufen des blumigen Duftstoffes Phenylethylalkohol (PEA, riecht wie Rose). Man begann mit einer niedrigen Konzentrationsstufe und präsentierte in zufälliger Reihenfolge die zwei Negativkontrollen und den Stift mit Duftstoff. Die Testperson hatte hierbei die Augen geschlossen und die untersuchende Person kündigte die Stifte laut mit „1, 2 und 3“ an. Die Testperson musste anschließend angeben, bei welchem Stift sie einen Duft wahrgenommen hatte. War die Antwort falsch, wurde die Konzentration schrittweise erhöht. War die Antwort richtig, wurden alle drei Stifte erneut präsentiert. Bei wiederholter korrekter Angabe war der erste Umkehrpunkt erreicht und es wurde im nächsten Schritt eine niedrigere Konzentration, d.h. eine höhere Verdünnungsstufe, dargeboten. Solange bis die Testperson eine falsche Angabe machte (2. Umkehrpunkt). Hier erfolgte keine Wiederholung. Stattdessen wurde direkt die nächsthöhere Konzentration angeboten. Die Triplets wurden in auf- bzw. absteigenden Konzentrationen angeboten, bis sieben Wendepunkte durchlaufen waren. Die letzten vier Werte wurden verrechnet und bildeten die Riechschwelle.

Diskriminationstest

Im nächsten Schritt wurde die Geruchsdiskrimination erfasst. Diese beschreibt die Fähigkeit, verschiedene Gerüche zu erkennen und voneinander zu unterscheiden. Hierbei wurden 16 Triplets mit Geruchstoff in überschwelliger Konzentration angeboten. Zwei von drei Stiften in jedem Durchgang rochen identisch und enthielten dieselbe Riechsubstanz, der dritte Stift enthielt einen anderen Duftstoff. Dieser unterschiedliche Duft sollte von der Testperson erkannt und die Nummer des Stiftes (1, 2, 3) benannt werden. Es wurde dokumentiert wie viele Düfte die Testperson korrekt unterscheiden konnte.

Identifikationstest

Beim Identifikationstest wurden hintereinander 16 verschiedene Gerüche angeboten, die jeweils von der Testperson erkannt werden sollten. Bei diesem Test handelte es sich ebenfalls um überschwellige Konzentration und die Verblindung der Testperson wurde aufgehoben (Augen geöffnet). Als Hilfsmittel bekam die Testperson eine Mehrfachauswahl aus vier Antwortmöglichkeiten, z.B. „Orange“, „Brombeere“, „Erdbeere“ und „Ananas“, mit passenden Bildern angeboten und sollte wählen. Das Endergebnis wurde aus der Summe der richtig identifizierten Gerüche gebildet. Voraussetzung war, dass die Person die Gerüche aus dem alltäglichen Leben kennt. Daher müssen Identifikationstests an Region und Kultur angepasst sein (Oleszkiewicz et al., 2016).

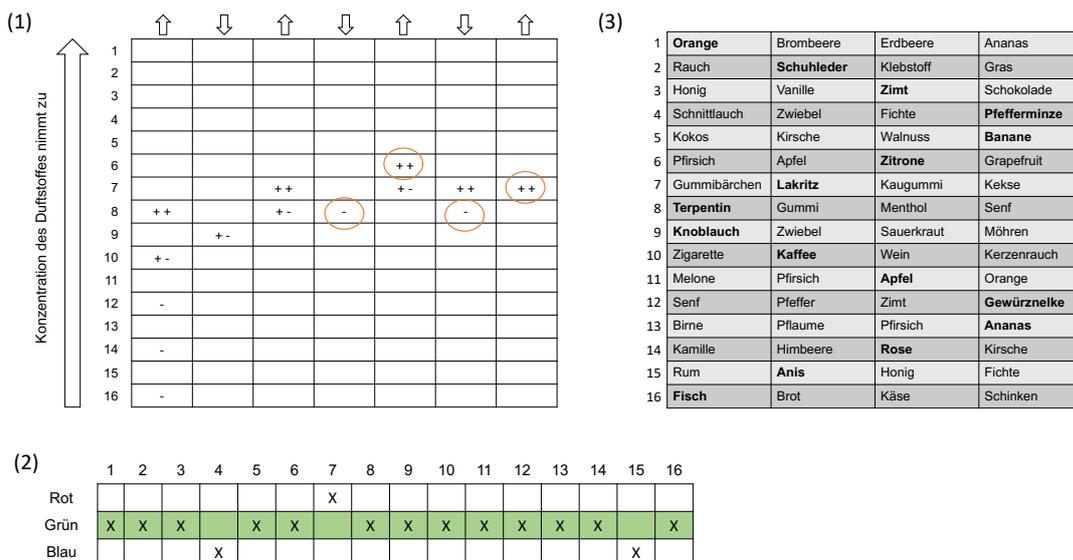


Abbildung 7: (1) Beispiel eines Schwellentest-Protokolls. Minus (-) wird eingetragen, wenn eine falsche Aussage getroffen wird, Plus (+) wird eingetragen, wenn der richtige Stift (Sniffin' Stick) erkannt

wird. Bei zweifacher richtiger Antwort (++) wird eine niedrigere Konzentration angeboten bis sieben Wendepunkte durchlaufen sind. Die letzten vier Werte (s. Kreise) werden verrechnet und ergeben den Schwellenwert → Beispielrechnung: $(8 + 6 + 8 + 7) / 4 = 7,25$. **(2) Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls.** Summieren der richtig erkannten Stifte (grün) ergibt den Diskriminationswert: 14. **(3) Identifikationstest-Protokoll.** Fett gedruckte Wörter kennzeichnen die richtige Antwort.

3.3.2. Weitere Testverfahren

PNIF

Zur Messung der nasalen Durchlässigkeit wurde ein Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF ATS 97, GM Instruments, Irvine USA) verwendet. Dies ist ein tragbares Messgerät, welches den Inspirationsfluss im Bereich 30 und 370 L/min misst. Es ist durch die kleine Größe und einfache Anwendung flexibler und kostengünstiger einsetzbar als die aufwendigere klassische Rhinomanometrie und erlaubt ebenfalls eine verlässliche Aussage über den Grad der nasalen Obstruktion. Vor der Messung wurde das PNIF-Meter mithilfe eines Magneten eingestellt. Bei der Messung wurden die Testpersonen angewiesen die Gummimaske luftdicht über Mund und Nase festzuhalten und maximal stark und tief durch die Maske einzuzatmen. Hierbei wurde mit dem entstehenden Luftstrom ein Zeiger bewegt und der Inspirationsfluss (L/min) konnte auf der Messskala abgelesen werden. Die Maske wurde nach jeder Benutzung gesäubert und desinfiziert.

Die Erfassung der PNIF-Werte erlaubte es später einen potenziellen Zusammenhang zwischen schwankenden Riechschwellen-Werten und einer veränderten nasalen Durchgängigkeit zu untersuchen.

Vitalparameter

Herz-Kreislauf-Funktionen des Organismus liegen einer zirkadianen Rhythmik zugrunde (Gachon et al., 2004). Die Erfassung der Kreislaufparameter eignet sich daher zur einfachen Überwachung in der Praxis.

Die Messung der Vitalparameter Blutdruck und Puls erfolgte zu den vier Testzeitpunkten mittels eines elektronischen Blutdruckmessgerätes (Boso Medicus Exclusive, BOSCH + SOHN, Jungingen, Deutschland). Die Manschette wurde am Oberarm der Testperson angebracht. Diese wurde angewiesen, den Arm in Herzhöhe auf dem Tisch abzulegen und sich dann nicht mehr zu bewegen. Während der Messung sollte nicht gesprochen werden. Blutdruckwerte wurden in der Druckeinheit mmHg (Millimeter-Quecksilbersäule) angegeben. Die Herzfrequenz wurde in Schlägen pro Minute dokumentiert.

Konzentrationsfähigkeit

Die erfolgreiche Durchführung der psychophysischen Riechtestung mittels Sniffin' Sticks ist entscheidend von der Mitarbeit und Konzentrationsfähigkeit der Testpersonen abhängig. Um den Einfluss der Aufmerksamkeit zu jedem Zeitpunkt später nachvollziehen zu können, wurde ein Konzentrationstest durchgeführt. Außerdem wurde untersucht, ob sich der Tageszeitpunkt auf die Konzentration der Testpersonen auswirkte.

Die Konzentrationsfähigkeit zum jeweiligen Testzeitpunkt wurde mithilfe des d2-Revisions-Testes (Schmidt-Atzer, Brickenkamp & Liepmann, 2010), eine überarbeitete Version des d2-Testes (Brickenkamp, 1962), eine standardisierte Weiterentwicklung des Durchstreichtests, erfasst. Der Test stellt ein etabliertes Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen dar. Die Testpersonen erhielten zu jedem Untersuchungszeitpunkt ein DIN-A4-Blatt, auf welchem in mehrere Reihen die Buchstaben „d“ und „p“ gedruckt waren. Diese waren oben oder unten oder oben und unten mit ein bis vier Strichen markiert. Die Teilnehmenden wurden angewiesen jedes „d“ mit zwei Strichen (2 oben, 2 unten, 1 oben und 1 unten) wegzustreichen. Ein „p“ durfte nicht weggestrichen werden, unabhängig von der Anzahl der Striche. Vor Beginn des Testes wurde auf einem separaten Blatt eine Zeile zur Übung bearbeitet.

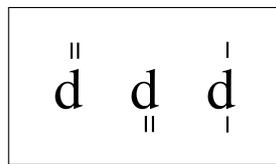


Abbildung 8: d2-R-Test, Zielobjekte

Zur Anpassung des Testes an den zeitlichen Rahmen und Verminderung von Störanfälligkeit wurde die vorgegebene Zeit auf zwei Minuten reduziert. Nach zwei Minuten wurde die Testperson gestoppt und es wurde dokumentiert, wie weit die Person gekommen war, wie viele Zielobjekte erkannt und wie viele Auslass- und Verwechslungsfehler produziert wurden. Anhand dieser Daten ließen sich anschließend die Geschwindigkeit (BZO: Anzahl bearbeiteter Zielobjekte), die Konzentrationsleistung (BZO – AF – VF) und die Genauigkeit, d.h. der Fehleranteil (F%) zum jeweiligen Tageszeitpunkt, berechnen.

Wie oben bereits erwähnt sollte die Aufmerksamkeit zum jeweiligen Testzeitpunkt erfasst werden, um sie später mit der jeweilige Riechschwelle abgleichen zu können. Ebenfalls sollte geprüft werden, ob Personen, die konzentrierter waren (d.h. ein besseres Ergebnis im d2-R-Test erreichten) eine bessere Leistung im Riechschwellentest erbrachten.

3.3.3. Fragebögen

Zusätzliche zu den Untersuchungsmethoden in der Klinik erhielten alle Teilnehmenden zum Beginn der Erstuntersuchung eine Reihe von Fragebögen. Dies erlaubte, unter anderem, Faktoren zu dokumentieren und später zu analysieren, die sich potenziell auf das Riechvermögen im Tagesverlauf auswirken könnten.

Anamnese-Fragebogen

Der Anamnese-Fragebogen erfasste allgemeine Informationen zu Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter sowie Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus. Zusätzlich beinhaltete der Fragebogen speziellere Fragen zu Riechvermögen (gesund?), vergangene Nasenoperation, Polypen und weiteren gesundheitlichen Einschränkungen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Asthma), sowie gezielte Fragen zu Medikamentengebrauch und der Familienanamnese. Hierbei wurde vor allem Wert auf chronische neuropsychiatrische Erkrankungen gelegt, die sich häufig auf das Riechvermögen auswirken können (z.B. Alzheimer, Parkinson, Depression). Die Teilnehmenden wurden zu Schlafstörungen und Teilhabe am Schichtdienst befragt (Ausschlusskriterien).

Sino-Nasal-Outcome-Test (SNOT)

Erfragung der Nasensymptomatik der Teilnehmenden erfolgte mithilfe des Sino-Nasal-Outcome-Tests (SNOT-20 GAV (German Adapted Version)). Dieser umfasste 20 Fragen zu Betroffenheit und Umgang mit Nasen-, Sinussyndromatik und generellen Symptomen, z.B. Nasenatmungsbehinderung und Niesreiz. Jede Frage wurde bewertet mit *kein Problem (0)*, *sehr geringes Problem (1)*, *kleines Problem (2)*, *mittelgradiges Problem (3)*, *hochgradiges Problem (4)* oder *schlechter kann es nicht mehr werden (5)*. Dies ergab einen Summenwert zwischen 0 und 100. Im klinischen Alltag wird der Fragebogen eingesetzt, um Patient:innen mit Rhinosinusitis anhand ihrer Gesundheitsbelastung einzuschätzen.

Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L)

Neurodegenerative Erkrankungen (Hähner & Welge-Lüssen, 2010) und Depression (Negoiias et al. 2010) können einen Einfluss auf das Riechvermögen haben und wurden daher mit dem oben genannten Anamnesefragebogen und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) erfragt.

Die Teilnehmenden beantworteten 20 Fragen zu ihrem Befinden in den Wochen vor der Erstuntersuchung. Das Selbstbeurteilungsinstrument beinhaltete Fragen zu emotionalen, motivationalen, kognitiven und somatischen Beschwerden. ADS-L wird in der S3-Leitlinie für Unipolare Depression von 2020 als einfaches Instrument bei Verdachtsdiagnostik angegeben.

Der Cut-Off-Wert beträgt ≥ 22 . Es musste darauf geachtet werden, dass der Fragebogen inverse Fragen beinhaltet, die bei unkonzentriertem Arbeiten einen falsch-hohen Wert produzieren können.

Wurden hohe Werte berechnet, wurden die Testpersonen diskret darauf angesprochen und unter anderem auf Selbsthilfeeinstrumente hingewiesen.

Morningness-Eveningness Questionnaire

Zur Erfassung des Chronotyp kam der Morningness-Eveningness Questionnaire in deutscher Sprache (D-MEQ, Horne & Östberg, 1976) zum Einsatz. Die Teilnehmenden beantworteten Fragen, die aufzeigten, zu welcher Tageszeit sie am ehesten von sich aus aktiv wären. Dadurch konnten sie in moderater und definitiver Morgen-, Intermediär- und moderater und definitiver Abendtyp eingeteilt werden.

Händigkeitsfragebogen

Mit dem Händigkeitsfragebogen wurde eingeschätzt, ob die Teilnehmenden Links- oder Rechtshänder oder beidhändig waren. In einer Studie von Propper et al. (2004) wurde beobachtet, dass Beidhänder eine kürzere Schlaflatenz aufweisen und größere Teile der Schlafperiode schlafend und weniger wach verbringen.

Pittsburgh sleep quality index (PSQI)

Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird maßgeblich von der „inneren Uhr“ bestimmt und durch verschiedene innere und äußere Faktoren beeinflusst. Es war daher wichtig, die Schlafgewohnheiten der Teilnehmenden zu dokumentieren.

Einschätzung der Schlafqualität der Testpersonen erfolgte mithilfe des PSQI (Pittsburgh sleep quality index, Buysse et al. 1989). In diesem wurden Fragen zu Schlafgewohnheiten und Schlafqualität, in Bezug auf die letzten vier Wochen vor der Erstuntersuchung, gestellt. Für die Antworten wurden Punkte vergeben. Gesamtwerte betragen zwischen null und 21 Punkten. Der Gesamtwert wurde aus den sieben Komponentenwerten berechnet: subjektive Einschätzung der Schlafqualität, Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlafeffizienz, schlafstörende Ereignisse, sowie Einnahme von Schlafmedikation und Tagesmüdigkeit. Die Auswertung erfolgte mittels eines gesonderten Auswertungsblatts. Gesunde Schläfer weisen in der Regel einen Wert von nicht mehr als fünf Punkten auf.

Der PSQI zeigte in verschiedenen Studien eine Reliabilität und diagnostische Validität und konnte in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zuverlässig verwendet werden (Carpenter & Andrykowski, 1998).

Visuelle Analogskalen (VAS)

Zu jedem der vier Testzeitpunkte wurden den Teilnehmenden vier visuelle Analogskalen (VAS) vorgelegt, auf denen sie in Selbsteinschätzung ihre Wachheit, Konzentrationsfähigkeit, Riechvermögen und Nasenatmung zum aktuellen Zeitpunkt bewerten sollten. Die VAS ist ein Messinstrument zur Erfassung von subjektiv empfundenen Symptomen.

Die Skala bildete einen Bereich von maximal vorstellbarer Symptomstärke (100%) bis keine Symptomatik (0%) ab und wurde an den Enden mit konträren Begriffen wie beispielsweise „kein Riechvermögen – extrem gutes Riechvermögen“ beschriftet.

1) Wie würden Sie ihr Riechvermögen bewerten?
Kein Riechvermögen Extrem gutes Riechvermögen

Wie würden Sie ihre Nasenatmung bewerten?
Total verstopft Extrem gut

Wie würden Sie ihre Wachheit bewerten?
Extrem schläfrig Nicht schläfrig

Wie würden Sie ihre Konzentrationsfähigkeit bewerten?
Nicht konzentrationsfähig Sehr konzentrationsfähig

Abbildung 9: **Visuelle Analogskalen (VAS) zur Selbsteinschätzung von Riechvermögen, Nasenatmung, Wachheit und Konzentrationsfähigkeit (0-10).** Teilnehmende kennzeichneten auf der 10 cm langen Skala mit einem Strich oder Kreuz ihre Antwort. Diese kann dann mithilfe eines Lineals abgelesen werden und ergibt einen Punktwert zwischen 0 und 10 Punkten.

3.4. Studienablauf

Mit interessierten Testpersonen wurde ein geeigneter Testtag gewählt, an dem es den Personen möglich war, innerhalb eines Tages viermal zu den Messungen am Uniklinikum Dresden im Haus 5 zu erscheinen. Die vier Zeitpunkte der Messungen wurden im Voraus vereinbart und Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. An einem Tag konnten aufgrund der gewählten Zeitintervalle und des Arbeitsaufwandes maximal drei bis vier Personen getestet werden.

Zum ersten Termin erschienen die Testpersonen im Zeitraum zwischen 8 und 10 Uhr und wurden zunächst mündlich ausführlich aufgeklärt und ihr Einverständnis schriftlich dokumentiert. Die Messungen fanden in der Zeit der Coronapandemie statt und aufgrund von Covid-19 wurden je nach aktueller Lage der Pandemie und Vorgaben des UKD besondere Maßnahmen ergriffen. Testpersonen mussten einen Coronafragebogen ausfüllen und es wurde sichergestellt, dass die Personen symptomfrei waren und keinen Kontakt zu Coronainfizierten hatten. Entsprechend der Vorgaben des Uniklinikums trugen die testenden Personen eine FFP2-Maske und ein Visier sowie Einweghandschuhe. Alle Utensilien und Oberflächen wurden regelmäßig desinfiziert, vor allem wenn eine neue Testperson getestet wurde. Alle testenden Personen waren mehrfach geimpft und ließen sich regelmäßig auf das Covid-19-Virus testen.

Der erste Termin des Tages war der umfangreichste und begann mit dem Ausfüllen der oben genannten Fragebögen durch die Testpersonen. Anschließend erfolgte die Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) und der Vitalparameter Blutdruck und Puls. Im nächsten Schritt wurden den Teilnehmenden vier visuelle Analogskalen zur Selbsteinschätzung von Wachheit, Konzentrationsfähigkeit, Riechvermögen und Nasenatmung vorgelegt. Anschließend wurde der d2-R-Test durchgeführt. Die Testpersonen konnten zu jedem Zeitpunkt bei Unklarheit Fragen stellen.

Zum Abschluss wurde mit den Proband:innen ein Riechtest bestehend aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mit den Sniffin' Sticks durchgeführt. Hierbei wurde bestimmt, wie niedrige Konzentrationen eines Geruches Teilnehmende gerade noch wahrnehmen, wie gut die Teilnehmenden Gerüche voneinander unterscheiden und wie gut sie Gerüche identifizieren und benennen konnten.

Zur zweiten Messung am Mittag erschienen die Testpersonen zwischen 12 und 14 Uhr. Zu diesem Zeitpunkt wurde erneut die Selbsteinschätzung erfragt und an den VAS festgehalten. Die Messung des PNIF und der Vitalparameter wurde ebenfalls wiederholt. Anschließend folgten der zweiminütige Konzentrationstest und die Reevaluation der Riechschwelle mittels Sniffin' Sticks.

Die Termine am Nachmittag (zw. 16 und 18 Uhr) und am Abend (zw. 20 und 22 Uhr) umfassten dieselben Messungen und Dokumentationen.

Am Ende eines Messtages hatte man von jeder teilnehmenden Person vier Riechschwellen dokumentiert und konnte diese im Tagesverlauf betrachten. Des Weiteren wurden Daten zur subjektiven und objektiven Einschätzung des Konzentrationsvermögens zu allen vier Testpunkten gesammelt und konnten anschließend dem jeweiligen Schwellenwert zugeordnet werden, ebenso wie die jeweiligen Vitalparameter und PNIF-Werte.

Bei vier von den 60 Proband:innen wurden die vier Termine zufällig auf vier verschiedene Tage verteilt. Die einzelnen Termine beinhalteten dieselben Tests und Messungen.

3.5. Datenverarbeitung und Statistik

Es wurden Daten von 60 Proband:innen erhoben. Einzelne Werte lagen nicht bei allen Teilnehmenden vor. Ein Großteil der statistischen Tests wurde aufgrund besserer Vergleichbarkeit nur mit den Daten der 56 Proband:innen durchgeführt, die alle Testzeitpunkte innerhalb eines Tages absolvierten.

Zunächst wurden die Daten mithilfe von Versuchsprotokollen und Fragebögen dokumentiert. Den Testpersonen wurden anonymisierte Probanden-IDs (Identifications) zugeschrieben und eine Namensliste mit Zuordnung der anonymisierten IDs wurde separat von den Dokumentationsbögen am Uniklinikum Dresden aufbewahrt.

Anschließend wurden die Daten in eine Tabelle übertragen. Diese wurde mit dem Programm *Microsoft Excel 16.67* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt. Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware *SPSS 27.0* (Statistical Packages for Social Sciences, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet. Zunächst wurde die deskriptive Statistik durchgeführt, um die demografischen und anamnestischen Daten und die Ergebnisse der Messungen der Haupt- und Zusatzgruppe zu beschreiben. Kategorische Variablen wurden in Zahlen und Prozent und kontinuierliche Variablen in Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (repeated measurement ANOVA) wurde durchgeführt, um zu untersuchen ob Riechschwelle, PNIF, sowie subjektives Riechvermögen und subjektive Nasenatmung sich im Laufe eines Tages veränderten. Zusätzlich wurde die rmANOVA verwendet, um potenzielle interaktive Effekte von kategorialen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Chronotyp und Hyp-/Normosmie zu untersuchen. Die eben genannten Faktoren dienten als „between-subject factors“ und die vier Testzeitpunkte als „within-subject factors“.

Um Faktoren, die potenziell die zirkadiane Schwankung der Riechschwelle (Zielfaktor) beeinflussen zu identifizieren, wurde ein Generalized Linear Mixed Model (GLMM) verwendet.

Um eine Verzerrung aufgrund signifikanter Korrelation zwischen den Faktoren zu vermeiden, wurde vor der Durchführung des GLMM die Multikollinearität untersucht. Nur wenn ein Prädiktor die Bedingung Varianzinflationsfaktor < 5 erfüllte, wurde er in das GLM-Modell aufgenommen.

In der Datenanalyse wurden alle statistischen Tests als zweiseitige Tests durchgeführt und ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Basisdaten der Testpersonen

An der Hauptstudie nahmen 56 Testpersonen (32 Frauen, 24 Männer) im Alter von 18 bis 68 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 31 ± 12 Jahren teil, die alle Tests innerhalb eines Tages absolvierten. Außerdem wurden vier Teilnehmende (2 Frauen, 2 Männer) im Alter von 23 bis 50 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 37 ± 11 Jahren in die Untersuchungen aufgenommen, die vier Tests an vier verschiedenen Tagen absolvierten.

Alle Teilnehmenden gaben an, gesund zu sein. Die demografischen Daten und die klinische Anamnese der Hauptgruppe und der Zusatzgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: **Demografische Daten und klinische Anamnese der Testpersonen**

	Hauptgruppe N=56		Zusatzgruppe N=4	
	Mittelwert/Anzahl	SD/Prozent	Mittelwert/Anzahl	SD/Prozent
Alter (Jahre)	31.05	12.18	37.25	11.06
BMI (kg/m²)	22.91	3.24	24.84	2.55
Geschlecht				
Männlich	24	42.9%	2	50.0%
Weiblich	32	57.2%	2	50.0%
Rauchen				
Ja	4	7.1%	0	0.0%
Nein	52	92.9%	4	100.0%
Alkohol				
Ja	34	60.7%	3	75.0%
Nein	22	39.3%	1	25.0%
Medikamente				
Ja	13	23.2%	1	25.0%
Nein	41	73.2%	3	75.0%
Nasen-OPs				
Ja	4	7.1%	1	25.0%
Nein	52	92.9%	3	75.0%
Polypen				
Ja	2	3.6%	0	0.0%
Nein	53	94.6%	4	100.0%
Chronotyp				
Abendtyp	9	16.1%	0	0.0%
Neutraltyp	32	57.1%	3	75.0%
Morgentyp	14	25%	1	25%

SNOT	12.93	8.51	10.25	2.75
SDI	33.02	4.54	31.08	5.59
Riechvermögen				
Normosmie	40	71.4%	2	50.0%
Hyposmie/Anosmie	16	28.6%	1	25.0%
PSQI	5.39	3.04	4.25	2.50

BMI = Body Mass Index; SDI = Summe aus Schwelle, Diskrimination und Identifikation; SNOT = Sinu-Nasal-Outcome-Test; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SD = Standardabweichung

4.1.2. Untersuchungsergebnisse der vier Testzeitpunkte

In Tabelle 2 werden die Untersuchungsergebnisse der Tests aufgezeigt, die vierfach, zu verschiedenen Testzeitpunkten, durchgeführt wurden.

Dazu gehören der Schwellentest (Sniffin' Sticks), der PNIF, der d2-R-Test, die Selbsteinschätzung mittels visueller Analogskalen und die Vitalparameter Blutdruck und Puls. Nach der Bearbeitung des d2-R-Test wurden Tempo, Auslass- und Verwechslungsfehler notiert. Daraus ließ sich die Konzentrationsleistung berechnen. Diese wurde in folgender Tabelle notiert.

Tabelle 2: Daten der Messungen zu den vier Testzeitpunkten

	Hauptgruppe (N=56)				Zusatzgruppe (N=4)			
	Morgen	Mittag	Nachmittag	Abend	Morgen	Mittag	Nachmittag	Abend
Riechschwelle (1-16)								
M	6.68	7.33	7.10	7.63	6.42	7.81	5.50	5.31
SD	3.17	3.39	3.13	3.08	1.23	3.58	2.84	1.89
PNIF (L/min)								
M	72.55	76.61	84.73	90.41	81.67	72.50	67.50	72.50
SD	24.58	29.11	33.55	38.60	27.54	26.30	28.43	29.58
d2-R-Test (KL)								
M	88.09	99.04	100.23	105.32	89.00	91.00	91.50	96.75
SD	21.61	22.88	26.39	24.40	11.53	14.31	12.37	8.30
Selbsteinschätzung Riechvermögen (VAS: 0-10)								
M	6.61	6.58	6.52	6.24	7.33	6.85	7.00	5.50
SD	1.53	1.37	1.56	1.69	1.70	2.21	2.21	2.04
Selbsteinschätzung Nasenatmung (VAS: 0-10)								
M	6.50	6.50	6.84	6.61	7.13	7.05	6.95	5.33
SD	2.02	1.83	1.66	1.83	1.68	2.44	2.25	2.12
Selbsteinschätzung Wachheit (VAS: 0-10)								
M	6.14	6.55	6.40	5.45	9.43	8.30	5.80	5.50
SD	2.50	2.00	1.87	2.41	0.74	1.36	2.04	1.63
Selbsteinschätzung Konzentration (VAS: 0-10)								
M	6.50	6.39	6.00	5.43	8.90	8.10	5.43	5.10
SD	1.86	1.77	2.06	2.15	1.65	1.52	1.74	1.68
SBP (mmHg)								
M	130.89	132.00	131.34	132.39	126.67	129.75	126.25	134.50
SD	16.30	15.92	17.64	15.24	8.14	2.63	9.25	12.01

DBP (mmHg)									
M	80.96	82.77	81.11	81.68	78.00	77.25	78.25	83.75	
SD	11.67	14.27	11.41	11.68	12.00	6.85	9.84	8.06	
Pulsdruck (mmHg)									
M	49.93	49.23	50.23	50.71	48.67	52.50	48.00	50.75	
SD	12.85	12.96	13.29	9.18	5.51	5.45	5.48	14.73	
Puls (Schläge/Minute)									
M	72.15	75.96	73.95	74.07	61.67	72.75	70.00	78.00	
SD	12.19	14.24	11.64	11.79	8.08	7.93	12.88	14.58	

PNIF = Peak Nasal Inspiratory Flow; KL = Konzentrationsleistung; VAS = Visuelle Analogskala; SBP = Systolischer Blutdruck; DBP = Diastolischer Blutdruck; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

4.2. Veränderung des Riechvermögens

Folgende statistische Tests und Untersuchungsauswertungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit ausschließlich mit den Testpersonen der Hauptgruppe (N=56) durchgeführt. Bei der Zusatzgruppe (N=4) wurde sich aufgrund der kleinen Stichprobenzahl auf die deskriptive Statistik beschränkt.

4.2.1. Objektive Messungen

Riechschwelle (Sniffin' Sticks)

Es wurde zu vier Testzeitpunkten mittels Sniffin' Sticks die niedrigste wahrnehmbare Konzentration eines Duftstoffes, die Riechschwelle, gemessen.

Die repeated measurement ANOVA (rmANOVA) zeigte, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Riechschwellenwerten zu den vier Testzeitpunkten morgens ($6,68 \pm 3,17$), mittags ($7,33 \pm 3,39$), nachmittags ($7,10 \pm 3,13$) und abends ($7,63 \pm 3,08$) im Laufe eines Tages gab ($F = 2,70$, $p = 0,047$). Post-hoc-Tests zeigten außerdem, dass der Riechschwellenwert am Abend am höchsten und signifikant höher war als der Riechschwellenwert am Morgen (mittlere Differenz [MD] = 0,95, $p < 0,01$). Während die Riechschwellenwerte am Mittag und am Nachmittag höher waren als die Riechschwellenwerte am Morgen (MD[Mittag] = 0,64, p [Mittag] = 0,09; MD[Nachmittag] = 0,42, p [Nachmittag] = 0,24) und niedriger als die Riechwellen-Werte am Abend (MD[Mittag] = 0,30, p [Mittag] = 0,37; MD[Nachmittag] = 0,53, p [Nachmittag] = 0,90), erreichte keiner der einzelnen Vergleiche das Niveau der statistischen Signifikanz.

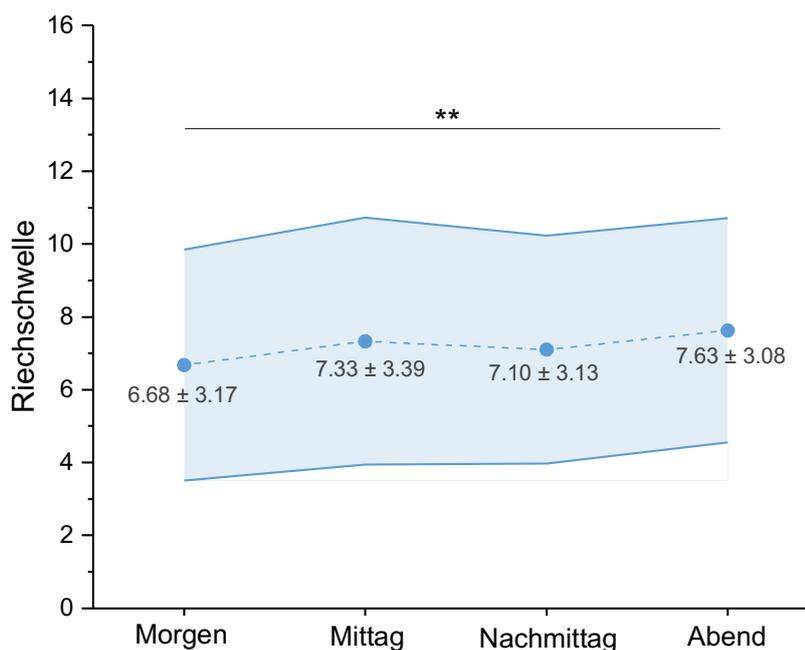


Abbildung 10: **Liniendiagramm der Rieschschwelle zu vier Testzeitpunkten.** Mittelwerte und Standardabweichungen für vier Testzeitpunkte sind als Punkte und untere/obere durchgezogene Linien dargestellt. Gestrichelte Linien, die die Mittelwerte miteinander verbinden, zeigen eine Schätzung der Schwankungen der Riechfunktion im Laufe eines Tages an. Sternchen kennzeichnen signifikante Ergebnisse (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Mit Hilfe einer MCID-Analyse wurde untersucht wie viele Testpersonen zwischen dem Zeitpunkt morgens und dem Zeitpunkt abends einen Rieschschwellenwertunterschied von $\geq 2,5$ Schwellenpunkten ($\text{Schwelle}_{\text{Abend}} - \text{Schwelle}_{\text{Morgen}} \geq 2,5$ bzw. $\leq -2,5$) erreichten. Diese Untersuchung zeigte, dass 20 (35,7 %) der Teilnehmenden einen absoluten Rieschschwellenwertunterschied von $\geq 2,5$ Schwellenpunkten hatten.

Nasale Durchgängigkeit (Peak Nasal Inspiratory Flow, PNIF)

Es wurde zu vier Testzeitpunkten mittels PNIF-Meter der maximale inspiratorische Atemstrom durch die Nase, d.h. der Grad der nasalen Obstruktion, gemessen. Es gab einen signifikanten Unterschied der PNIF-Werte zwischen den vier Zeitpunkten am Morgen ($72,55 \pm 3,29$), Mittag ($76,61 \pm 3,89$), Nachmittag ($84,73 \pm 4,48$) und Abend ($90,41 \pm 5,16$) im Laufe eines Tages ($F = 14,38$, $p < 0,01$). Post-hoc-Tests zeigten außerdem, dass die PNIF-Werte am Mittag ($MD = 4,05$, $p = 0,045$), am Nachmittag ($MD = 12,18$, $p < 0,01$) und am Abend ($MD = 17,86$, $p < 0,01$) signifikant höher waren als der Wert am Morgen. Der PNIF-Wert am Nachmittag ($MD = 8,13$, $p = 0,02$) und am Abend ($MD = 13,80$, $p < 0,01$) war signifikant höher als der Wert am Mittag.

Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den PNIF-Werten am Nachmittag und am Abend (MD = 5,68, $p = 0,69$).

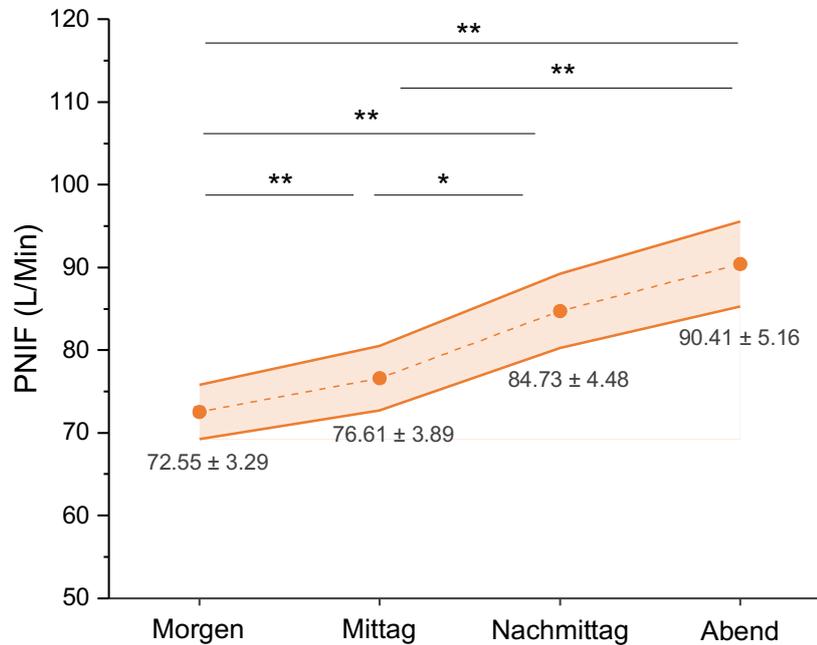


Abbildung 11: **Liniendiagramm der PNIF-Werte zu vier Testzeitpunkten.** PNIF = Peak nasal inspiratory flow. Mittelwerte und Standardabweichungen für vier Testzeitpunkte sind als Punkte und untere/obere durchgezogene Linien dargestellt. Gestrichelte Linien, die die Mittelwerte miteinander verbinden, zeigen eine Schätzung der Schwankungen der Riechfunktion im Laufe eines Tages an. Sternchen kennzeichnen signifikante Ergebnisse (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Aufgrund der engen Beziehung zwischen nasalem Luftstrom und der Riechfunktion, die in früheren Studien festgestellt wurde, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Veränderungen der beiden Variablen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Schwellen- und PNIF-Wert zu den vier Testzeitpunkten gab ($r_{\text{Morgen}} = 0,23$, $p = 0,09$; $r_{\text{Mittag}} = -0,02$, $p = 0,87$; $r_{\text{Nachmittag}} = -0,03$, $p = 0,85$; $r_{\text{Abend}} = -0,02$, $p = 0,89$). Darüber hinaus wurde die Korrelation zwischen der Differenz der Schwellenwerte zwischen Morgen und Abend ($\text{Schwelle}_{\text{Abend}} - \text{Schwelle}_{\text{Morgen}}$) und der Differenz der PNIF-Werte zwischen Morgen und Abend ($\text{PNIF}_{\text{Abend}} - \text{PNIF}_{\text{Morgen}}$) untersucht. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen [$\text{Schwelle}_{\text{Abend}} - \text{Schwelle}_{\text{Morgen}}$] und [$\text{PNIF}_{\text{Abend}} - \text{PNIF}_{\text{Morgen}}$] ($r = 0,02$, $p = 0,87$).

4.2.2. Subjektive Messungen

Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Die Testpersonen bewerteten selbst ihr Riechvermögen zu jedem Zeitpunkt von 0 bis 10 mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS).

Es gab keinen signifikanten Unterschied der bewerteten Geruchsfähigkeit zwischen den vier Testzeitpunkten morgens ($6,61 \pm 1,53$), mittags ($6,58 \pm 1,37$), nachmittags ($6,52 \pm 1,56$) und abends ($6,24 \pm 1,69$) während eines Tages ($F = 2,41$, $p = 0,68$).

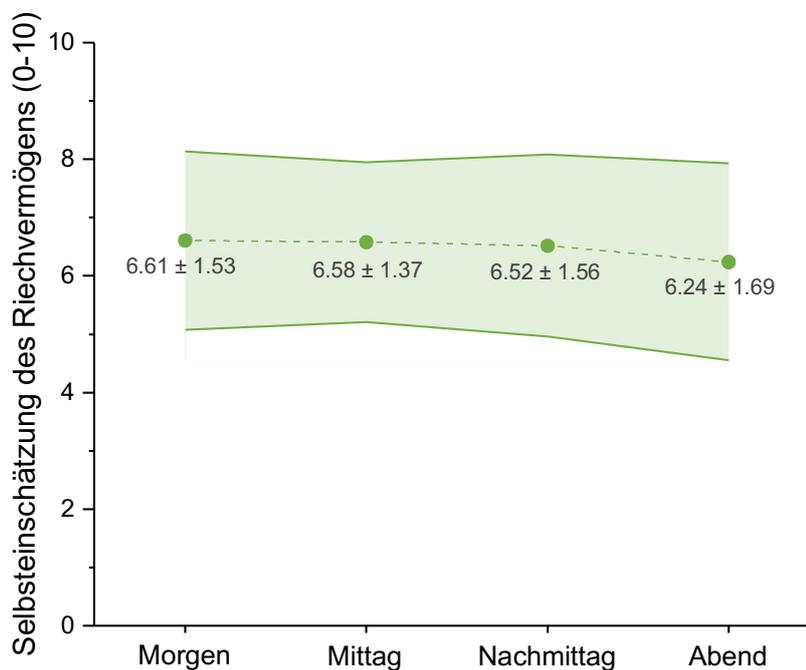


Abbildung 12: Liniendiagramm der Selbsteinschätzung des Riechvermögens zu vier Testzeitpunkten.

Mittelwerte und Standardabweichungen für vier Testzeitpunkte sind als Punkte und untere/obere durchgezogene Linien dargestellt. Gestrichelte Linien, die die Mittelwerte miteinander verbinden, zeigen eine Schätzung der Schwankungen der Riechfunktion im Laufe eines Tages an. Sternchen kennzeichnen signifikante Ergebnisse (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Selbsteinschätzung der nasalen Durchgängigkeit

Die Testpersonen bewerteten selbst ihre nasale Durchgängigkeit/ Nasenatmung zu jedem Zeitpunkt von 0 bis 10 mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS).

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der bewerteten nasalen Durchgängigkeit zwischen den vier Testzeitpunkten morgens ($6,50 \pm 2,02$), mittags ($6,50 \pm 1,83$), nachmittags ($6,84 \pm 1,66$) und abends ($6,61 \pm 1,83$) im Laufe eines Tages ($F = 1,73$, $p = 0,16$).

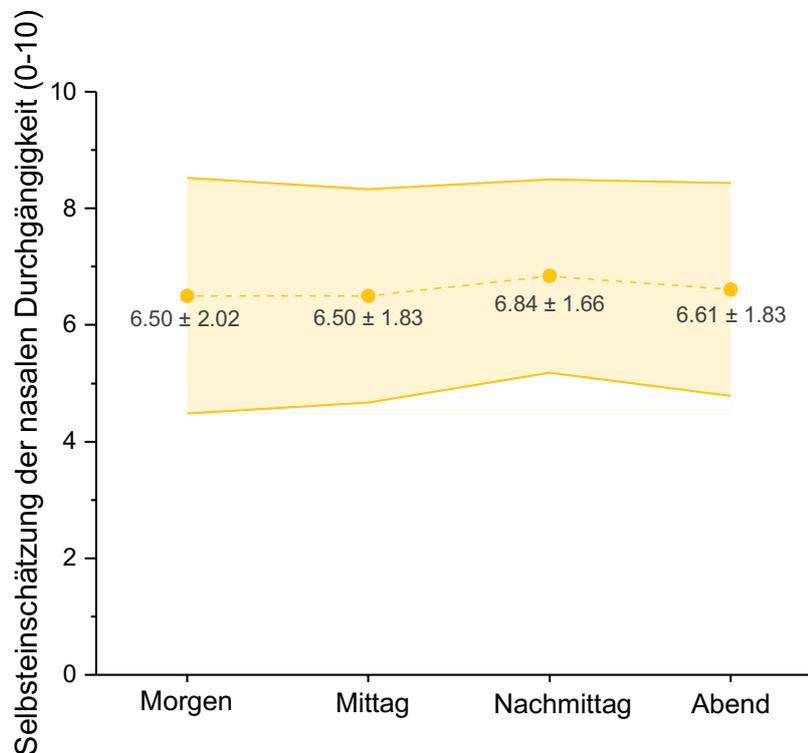


Abbildung 13: Liniendiagramm der Selbsteinschätzung der nasalen Durchgängigkeit zu vier Testzeitpunkten.

Mittelwerte und Standardabweichungen für vier Testzeitpunkte sind als Punkte und untere/obere durchgezogene Linien dargestellt. Gestrichelte Linien, die die Mittelwerte miteinander verbinden, zeigen eine Schätzung der Schwankungen der Riechfunktion im Laufe eines Tages an. Sternchen kennzeichnen signifikante Ergebnisse (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

4.3. Potenzielle Einflussfaktoren

4.3.1. rmANOVA

Mehrere Kategorien (Geschlecht, Altersgruppe, Chronotyp und Riechstörung), die in engem Zusammenhang mit der Studie standen, wurden explorativ in die repeated measurement ANOVA-Modelle aufgenommen, um mögliche interaktive Effekte im Zusammenhang mit der Zeit zu untersuchen.

Geschlecht

Die rmANOVA hat gezeigt, dass es keinen signifikanten interaktiven Effekt von Geschlecht \times Zeit ($F = 1,99$, $p = 0,12$) gab. Das bedeutet, dass es keinen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Veränderung im Laufe des Tages gab. Es gab zudem keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern im Allgemeinen ($F = 0,65$, $p = 0,42$). Allerdings gab es einen Hinweis darauf, dass sich der Haupteffekt der Zeit auf die Ergebnisse auswirkte. Dieser Effekt zeigte eine Tendenz in Richtung Signifikanz ($F = 2,61$, $p = 0,053$).

Alter

Das Alter der Teilnehmenden wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Eine ältere Gruppe mit einem Alter von mehr als 40 Jahren (> 40 Jahre) und eine jüngere Gruppe mit einem Alter von nicht mehr als 40 Jahren (≤ 40 Jahre). Es gab keinen signifikanten interaktiven Effekt von Alter \times Zeit ($F = 0,78$, $p = 0,51$), und keinen Haupteffekt von Zeit ($F = 2,21$, $p = 0,09$) und Alter ($F = 0,83$, $p = 0,37$).

Chronotyp

Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße in einigen Chronotyp-Gruppen wurde der definitiven Abendtyp ($n = 2$) und der moderaten Abendtyp ($n = 7$) zum Abendtyp ($n = 9$) kombiniert, und der moderate Morgentyp ($n = 13$) und der definitiven Morgentyp ($n = 1$) zum Morgentyp ($n = 14$) kombiniert, bevor eine rmANOVA durchgeführt wurde. Der neutrale Typ blieb gleich ($n = 32$). Es gab keinen signifikanten interaktiven Effekt von Chronotyp \times Zeit ($F = 1,43$, $p = 0,21$) und keinen Haupteffekt des Chronotyps ($F = 0,84$, $p = 0,44$). Der Haupteffekt der Zeit war ebenfalls nicht signifikant ($F = 1,23$, $p = 0,30$).

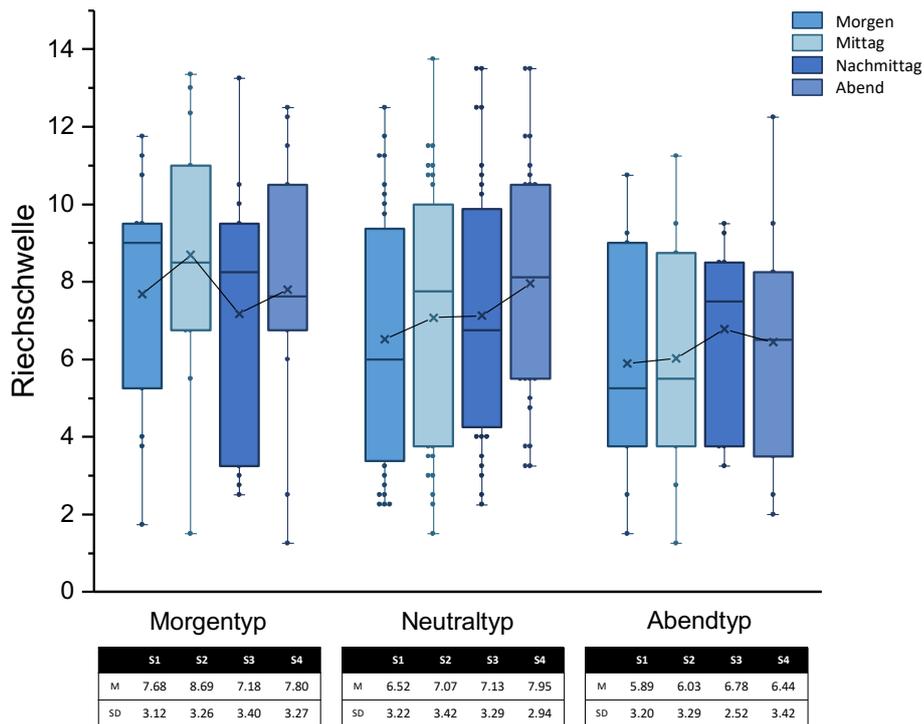


Abbildung 14: **Rieschschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit unterschiedlichen Chronotypen.** Die Boxplots zeigen die Rieschschwellenwerte für verschiedene Chronotyp-Gruppen über vier Zeitpunkte hinweg. Die Kästchen geben den Interquartilabstand an, wobei eine horizontale Linie den Medianwert und ein Kreuz den Mittelwert darstellt. Die Werte innerhalb der oberen und unteren Antennen (Whisker) sind die höchsten und niedrigsten Datenpunkte des Datensatzes unter Ausschluss von Ausreißern. Die Daten der einzelnen Testpersonen sind als Punkte dargestellt. S1, 2, 3 und 4 bezeichnen die Schwellenwerte am Morgen, Mittag, Nachmittag und Abend. Die Abkürzungen M und SD bezeichnen Mittelwert und Standardabweichung.

Auch wenn die Ergebnisse nicht das Signifikanzniveau erreichten, zeigte sich bei den post-hoc-Gruppenvergleichen die Tendenz, dass die Morgentyp-Gruppe (Mittelwert \pm SE, $7,84 \pm 0,75$) bessere Rieschschwellenwerte zeigte als die Abendgruppe ($6,29 \pm 0,94$). In der Morgentyp-Gruppe war die Leistung im Schwellentest morgens ($7,68 \pm 0,85$) und mittags ($8,69 \pm 0,90$) relativ besser als am Nachmittag ($7,18 \pm 0,86$) und/oder am Abend ($7,80 \pm 0,83$). In der Abendtyp-Gruppe waren die Rieschschwellenwerte am Nachmittag ($6,78 \pm 1,07$) und am Abend ($6,44 \pm 1,03$) besser als am Morgen ($5,89 \pm 1,06$) und am Mittag ($6,03 \pm 1,12$).

Zur weiteren Untersuchung dieser Tendenz wurden die Schwellenwerte von morgens und mittags zu einem Wert (Morgen-Schwelle) und die Schwellenwerte von nachmittags und abends zu einem Wert (Abend-Schwelle) gemittelt. Der Datensatz wurde erneut analysiert und es ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen der Tageszeit und dem Chronotyp ($F = 3,42$, $p = 0,04$). Die einfache Effektanalyse ergab, dass bei den Abendtypen ($n = 9$) die

Schwellenwerte am Abend ($6,61 \pm 2,68$) höher waren als am Morgen ($5,96 \pm 2,74$), aber das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,27$). Neutrale Typen ($n = 32$) wiesen ebenfalls eine ähnliche Tendenz auf, wobei die Schwellenwerte am Abend ($7,54 \pm 2,89$) signifikant höher waren als am Morgen ($6,80 \pm 3,09$, $p = 0,02$). Dahingegen hatten die Morgentypen im Durchschnitt höhere Schwellenwerte am Morgen ($8,19 \pm 2,71$), als am Abend ($7,49 \pm 3,21$, $p = 0,14$).

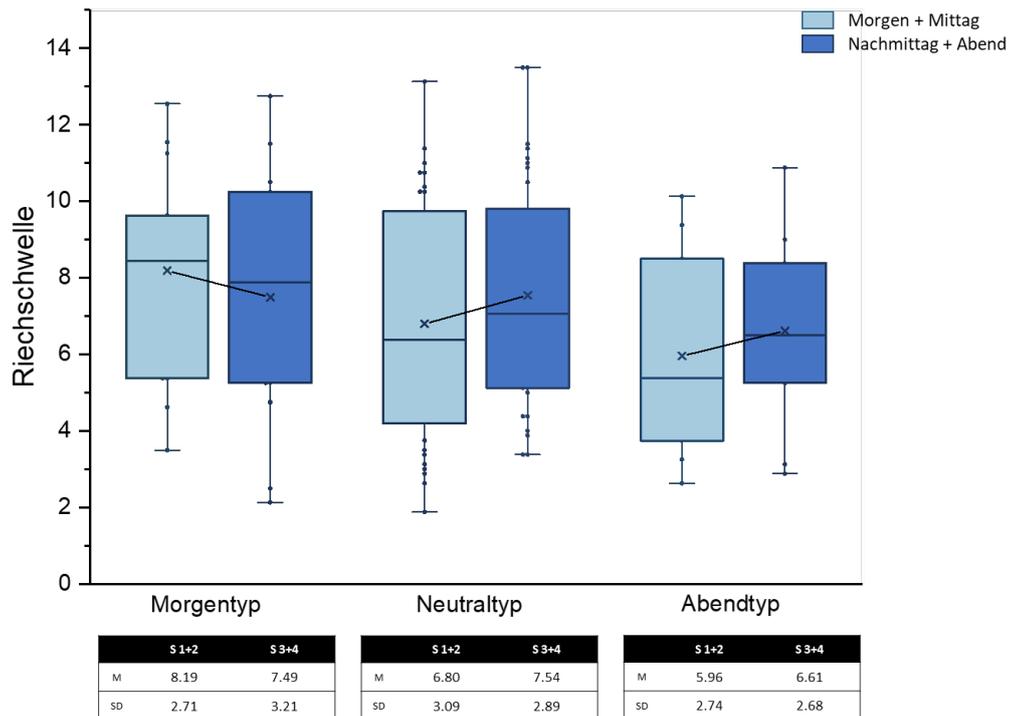


Abbildung 15: **Gemittelte Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit unterschiedlichen Chronotypen.** Die Boxplots zeigen die Riechschwellenwerte für verschiedene Chronotyp-Gruppen, wobei die Schwellenwerte von morgens und mittags (S1+2), sowie die Schwellenwerte von nachmittags und abends (S3+4) gemittelt wurden. Die Kästchen geben den Interquartilabstand an, wobei eine horizontale Linie den Medianwert und ein Kreuz den Mittelwert darstellt. Die Werte innerhalb der oberen und unteren Antennen (Whisker) sind die höchsten und niedrigsten Datenpunkte des Datensatzes unter Ausschluss von Ausreißern. Die Daten der einzelnen Testpersonen sind als Punkte dargestellt. S1, 2, 3 und 4 bezeichnen die Schwellenwerte am Morgen, Mittag, Nachmittag und Abend. Die Abkürzungen M und SD bezeichnen Mittelwert und Standardabweichung.

Hyposmie/ Anosmie vs. Normosmie

Die Testpersonen wurden für die folgende Untersuchung anhand ihrer Riechfunktion in zwei Gruppen eingeteilt: Hyposmie/Anosmie-Gruppe und Normosmie-Gruppe. Zur Einteilung

wurde der SDI-Score des Studienbeginns (1. Testzeitpunkt) verwendet. Bei einem Wert kleiner 30,75 wurden Testpersonen der Hyposmie/Anosmie-Gruppe zugeteilt. Hierbei wurde sich auf die aktualisierten normativen Daten von Oleszkiewicz et al. (2019) bezogen.

Es gab keinen signifikanten interaktiven Effekt von Riechfunktionsgruppe \times Zeit ($F = 0,59$, $p = 0,62$). Es gab jedoch einen signifikanten Haupteffekt in Bezug auf die Riechfunktionsgruppe ($F = 15,61$, $p < 0,01$) und einen signifikanten Haupteffekt der Zeit ($F = 3,15$, $p = 0,03$). Die Riechschwellenwerte waren in der Normosmie-Gruppe signifikant höher als in der Hyposmie/Anosmie-Gruppe ($MD = 2,89$, $p < 0,01$). Die Riechschwellenwerte waren am Abend signifikant höher als am Morgen ($MD = 1,16$, $p < 0,01$).

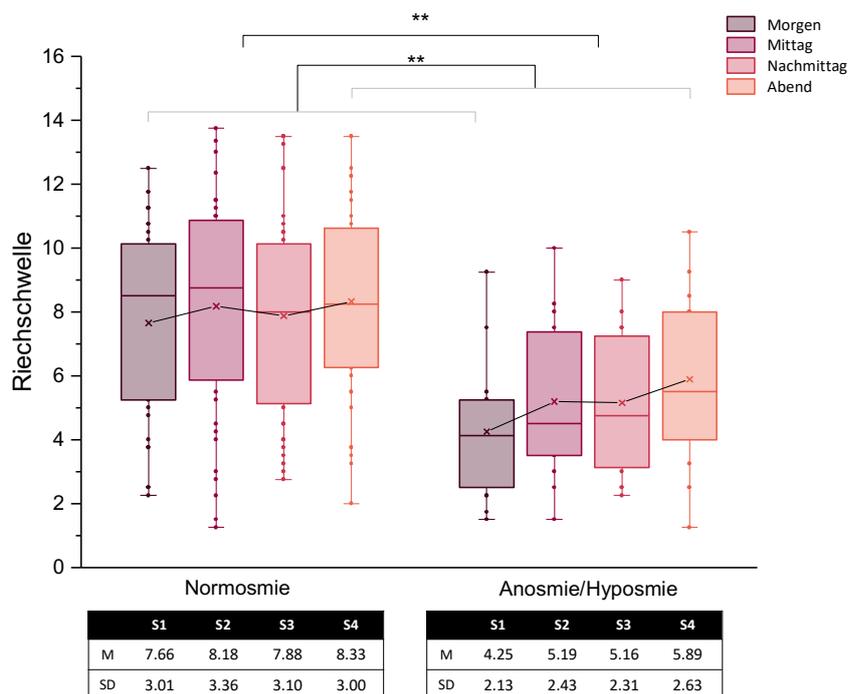


Abbildung 16: **Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit Normosmie und Hyposmie/Anosmie.** Die Boxplots zeigen die Riechschwellenwerte für verschiedene Riechfunktions-Gruppen über vier Testzeitpunkte hinweg. Die Kästchen geben den Interquartilabstand an, wobei eine horizontale Linie den Medianwert und ein Kreuz den Mittelwert darstellt. Die Werte innerhalb der oberen und unteren Antennen (Whisker) sind die höchsten und niedrigsten Datenpunkte des Datensatzes unter Ausschluss von Ausreißern. Die Daten der einzelnen Testpersonen sind als Punkte dargestellt. Sternchen kennzeichnen signifikante Ergebnisse (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$). S1, 2, 3 und 4 bezeichnen die Schwellenwerte am Morgen, Mittag, Nachmittag und Abend. Die Abkürzungen M und SD bezeichnen Mittelwert und Standardabweichung.

4.3.2. Generalized Linear Mixed Model (GLMM)

Das GLM-Modell wurde angepasst, um Faktoren zu identifizieren, die den zirkadianen Rhythmus der Riechschwelle (den Zielfaktor) möglicherweise beeinflussen könnten. Zu den festen Faktoren gehörten: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Nasenoperationen, Nasenpolypen, Chronotyp, subjektives Riechvermögen, subjektive Nasenatmung, subjektive Wachheit, subjektive Konzentrationsfähigkeit, SNOT-Score, PSQI-Score, PNIF, Blutdruck und Puls, SDI bei Studienbeginn, d2-R-Testleistung und Testzeitpunkt.

Die Testperson wurde als Zufallsfaktor einbezogen, um individuelle Unterschiede zu berücksichtigen.

Wie in Tabelle 2 dargestellt, hatten die Testpersonen morgens signifikant niedrigere Riechschwellenwerte als abends ($\beta = -1,33$, $SE = 0,48$, $p < 0,02$). Die Testpersonen mit einem Chronotyp vom Abendtyp hatten einen signifikant niedrigeren Riechschwellenwert im Vergleich zu denen mit einem Morgentyp ($\beta = -2,18$, $SE = 1,00$, $p = 0,03$). Der SDI-Wert zu Beginn der Studie sagte auch die Leistung im Schwellenwert über die Zeit signifikant voraus ($\beta = 0,40$, $SE = 0,07$, $p < 0,01$). Darüber hinaus hatten die Teilnehmenden mit steigendem BMI signifikant höhere Riechschwellenwerte ($\beta = 0,23$, $SE = 0,09$, $p = 0,02$). Testpersonen, die ihr Riechvermögen subjektiv besser einschätzten, hatten signifikant höhere Riechschwellenwerte ($\beta = 0,38$, $SE = 0,17$, $p = 0,03$). Im Gegensatz dazu hatten Testpersonen, die ihre nasale Durchgängigkeit/ Nasenatmung selbst hoch bewerteten, niedrigere Riechschwellenwerte ($\beta = -0,56$, $SE = 0,16$, $p < 0,01$).

Darüber hinaus zeigten sich bei den Probandenmerkmalen signifikante individuelle Unterschiede ($\beta = 2,16$, $SE = 0,82$, $p < 0,01$).

Tabelle 3: Faktoren, die auf der Grundlage des GLMM-Modells die Geruchsempfindlichkeit vorhersagten

Model term	β	SE	t	p	95%CI		
					Untere Grenze	Obere Grenze	
Zeit							
Morgen	-1.33	0.48	-2.77	<0.01	-2.28	-0.38	
Mittag	-0.52	0.42	-1.25	0.21	-1.34	0.30	
Nachmittag	-0.40	0.35	-1.15	0.25	-1.08	0.28	
Abend	Referenz						
Subjektives Riechvermögen (0-10)	0.38	0.17	2.24	0.03	0.05	0.72	
Subjektive Nasenatmung (0-10)	-0.56	0.16	-3.48	<0.01	-0.88	-0.24	
Chronotyp							
Abendtyp	-2.18	1.00	-2.17	0.03	-4.16	-0.19	
Neutraltyp	-0.91	0.68	-1.33	0.19	-2.26	0.44	

	Morgentyp	Referenz					
BMI		0.23	0.09	2.44	0.02	0.04	0.41
Alter		-0.03	0.03	-0.90	0.37	-0.09	0.03
Geschlecht							
	Männlich	-0.69	0.61	-1.13	0.26	-1.90	0.52
	Weiblich	Referenz					
Raucherstatus							
	Ja	2.76	1.68	1.65	0.10	-0.55	6.07
	Nein	Referenz					
Alkoholkonsum							
	Ja	0.33	0.70	0.47	0.64	-1.06	1.71
	Nein	Referenz					
Medikamente							
	Ja	-0.55	0.71	-0.78	0.44	-1.96	0.85
	Nein	Referenz					
Nasen-OPs							
	Ja	-0.74	1.40	-0.53	0.60	-5.30	2.03
	Nein	Referenz					
Polypen							
	Ja	1.20	1.93	0.62	0.54	-2.62	5.02
	Nein	Referenz					
Subjektive Wachheit (0-10)		-0.12	0.11	-1.03	0.30	-0.34	0.11
Subjektive Konzentration (0-10)		0.16	0.14	1.09	0.28	-0.13	0.44
SNOT		0.02	0.04	0.43	0.67	-0.06	0.09
SBP		-0.003	0.02	-0.20	0.85	-0.04	0.03
DBP		-0.02	0.02	-0.77	0.44	-0.06	0.03
Puls		0.01	0.02	0.40	0.69	-0.03	0.04
PNIF		-0.01	0.01	-1.66	0.10	-0.03	0.002
SDI		0.40	0.07	4.98	<0.01	0.22	0.51
KL (d2-R-Test)		-0.003	0.01	-0.20	0.85	-0.03	0.03
PSQI		-0.15	0.12	-1.32	0.18	-0.38	0.08

BMI = Body Mass Index; SDI = Summe aus Schwellen-, Diskriminations-, Identifikationswert (Sniffin' Sticks); SNOT = Sino-Nasal-Outcome-Test; PSQI = Pittsburgh sleep quality index; PNIF = Peak nasal inspiratory flow; SBP = Systolischer Blutdruck; DBP = Diastolischer Blutdruck; mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule; β = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler; CI = Konfidenzintervall

4.4. Ergebnisse der Zusatzgruppe

Die Zusatzgruppe beinhaltet vier Testpersonen, die an vier verschiedenen Tagen getestet wurden. Sie durchliefen alle Messungen, die auch die Hauptgruppe absolvierte. Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik stellt man fest, dass die Riechschwellenwerte des Schwellentest mittels Sniffin' Sticks im Laufe eines Tages nicht denselben Verlauf zeigten wie die Riechschwellenwerte der Hauptgruppe. In der Hauptgruppe wurde beobachtet, dass die Riechschwelle im Laufe eines Tages immer besser wurde und morgens signifikant schlechter war als am Abend. Wie in der Tabelle zu erkennen, wurde in der Zusatzgruppe die beste Leistung im Schwellentest am Mittag ($7,81 \pm 3,58$) vermerkt. Die PNIF-Werte der Hauptgruppe verbesserten sich ebenfalls im Laufe eines Tages. In der Zusatzgruppe wurde morgens ($81,76 \pm 27,54$) der beste Wert beobachtet.

Tabelle 4: **Riechschwellen- und PNIF-Werte der Zusatzgruppe (N=4).**

	Morgen	Mittag	Nachmittag	Abend
Riechschwelle				
M	6.42	7.81	5.50	5.31
SD	1.23	3.58	2.84	1.89
PNIF (L/min)				
M	81.67	72.50	67.50	72.50
SD	27.54	26.30	28.43	29.58

M=Mittelwert, SD= Standardabweichung

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studienergebnisse zeigten, dass der Geruchssinn kein stabiles Merkmal ist und sich in der Hauptgruppe im Tagesverlauf veränderte. Die erste Hypothese konnte hiermit bestätigt werden. Mit Blick auf vorangegangenen Studien wurde vermutet, dass der Geruchssinn abends am besten ist. Diese Annahme bestätigte sich ebenfalls. Die gemessenen Riechschwellen besserten sich in der vorliegenden Studie im Laufe eines Tages über vier Testzeitpunkte hinweg und waren abends signifikant besser als morgens. Die PNIF-Werte verhielten sich dazu parallel und wurden ebenfalls im Laufe eines Tages signifikant besser (morgens < mittags < nachmittags < abends).

Ein weiteres Ziel der Studie war es, potenzielle Einflussfaktoren zu identifizieren. Alter und Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus der

Riechschwelle. Bei der Einteilung der Testpersonen in Chronotypen konnten gewisse Tendenzen beobachtet werden. Personen, die dem Morgentyp zugeteilt wurden, hatten morgens und mittags signifikant bessere Ergebnisse als Personen aus der Abendtyp-Gruppe. Ebenso lieferten Testpersonen der Abendtyp-Gruppe abends und nachmittags signifikant bessere Testergebnisse. Die zweite Hypothese, dass das Ergebnis im Schwellentest mit dem Chronotyp der Testperson korreliert, konnte daher ebenfalls bekräftigt werden.

Bei Personen mit Hyp- oder Anosmie wurden stärkere Schwankungen im Schwellentest im Laufe eines Tages beobachtet. Personen mit höherem BMI und Personen, die auf der visuellen Analogskala ein subjektiv besseres Riechvermögen angaben, hatten signifikant bessere Testergebnisse im Schwellentest.

5. Diskussion

Die Effekte der zirkadianen Rhythmik auf das Riechvermögen sind ein kaum erforschtes Gebiet. Nicht zuletzt im Rahmen der Coronapandemie stellte der Geruchssinn ein bedeutendes Thema dar, welches in vielen Bereichen immer weiter in den Mittelpunkt rückte. Im Nachfolgenden werden die Methoden und Ergebnisse der im Rahmen dieser Doktorarbeit erhobenen Studie diskutiert und eingeordnet.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Einfluss, den die innere Uhr auf das Riechvermögen hat. Untersucht wurde ob und in welchem Ausmaß die Riechfunktion im Laufe eines Tages Schwankungen aufzeigt. Dafür wurde die Riechschwelle psychophysisch mittels Sniffin' Sticks im Laufe eines Tages vierfach erhoben. In der Hauptgruppe wurden 56 Proband:innen innerhalb eines Tages viermal getestet. Die anfängliche Vermutung, dass die Riechfunktion kein konstantes Merkmal ist, sondern sich im Laufe eines Tages verändert konnte bestätigt werden, ebenso wie die Annahme, dass die Riechfunktion, die Riechschwelle, abends am besten ist.

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Veränderung der Riechschwelle

Die Durchführung des Schwellentests mittels Sniffin' Sticks diente zur Messung der Riechfunktion im Laufe eines Tages. Beobachtet wurde, dass die Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages besser wurden. Die Hypothese (1) bestätigte sich und die Werte waren abends signifikant besser als die Werte morgens.

In der Studie von Herz et al. wurde ebenfalls abends (ca. 21 Uhr) das beste Riechvermögen dokumentiert. Sie vermuteten, dass dies evolutionsbiologische Gründe haben könnte (Herz et al., 2018). Bei Dunkelheit ist es sinnvoll, die Sinne zu nutzen, die nicht auf Tageslicht angewiesen sind, um beispielsweise Gefahren zu erkennen und darauf reagieren zu können. Des Weiteren findet die Fortpflanzung bei vielen Arten am Ende eines Tages statt (Goldman, 1999). Der Geruchssinn beeinflusst die Partnerwahl (Herz & Cahill, 1997). Anthropologische Aufzeichnungen sprechen dafür, dass früher die Mahlzeit am Abend die wichtigste des Tages war (Walker et al., 2003). Da Riechen bei Auswahl und Genuss von Essen eine große Rolle spielt, erscheint es sinnvoll, dass zu diesem Zeitpunkt das Riechvermögen stärker ausgeprägt ist. Andererseits könnte man auch die Hypothese aufstellen, dass die wichtigste Mahlzeit zu dem Zeitpunkt stattfindet, an dem die Riechfunktion am besten ist. Herz et al. betonten, dass diese Überlegungen spekulativ sind.

Das Studienergebnis, dass Riechen im Tagesverlauf variiert, kann wichtige Auswirkungen auf Forschung und Klinik haben. Sowohl diagnostische als auch therapeutische Verfahren könnten an dieses Wissen angepasst werden. So könnte beispielsweise empfohlen werden,

die Riechschwelle morgens zu testen, um die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose zu verringern.

Veränderung der nasalen Durchgängigkeit (PNIF)

Unserer Kenntnis zufolge ist die vorliegende Studie die erste, die die Veränderungen des nasalen Luftstroms im Laufe eines Tages untersucht. Die vorliegenden Untersuchungen zeigten eine signifikante Besserung der nasalen Durchgängigkeit gemessen mittels PNIF-Meter im Laufe eines Tages. Dies verhielt sich analog zur Besserung der Riechschwelle im Laufe eines Tages. Veränderungen im nasalen Luftstrom können zu einer veränderten Geruchswahrnehmung führen (Pendolino, Lund, et al., 2018). Ein Zusammenhang zwischen einem besseren PNIF-Wert, d.h. geringere Obstruktion der nasalen Atemwege, und einer besseren Riechschwelle ist möglich. Jedoch zeigten die erhobenen Daten keinen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen Riechschwellen- und PNIF-Werten zu allen vier Testzeitpunkten. Bei genauerer Untersuchung der Beziehung zwischen [Riechschwelle_{abends} – Riechschwelle_{morgens}] und [PNIF_{abends} – PNIF_{morgens}] wurde keine signifikante Korrelation festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass die zirkadianen Veränderungen der Riechfunktion nicht auf die zirkadianen Veränderungen des nasalen Luftstroms zurückzuführen sind.

Die Mechanismen, die die zirkadiane Veränderung der nasalen Durchgängigkeit beeinflussen sind noch unklar. Ein Zusammenhang mit anderen physiologischen Prozessen des menschlichen Organismus ist wahrscheinlich. Studien zeigten, dass die Körpertemperatur frühmorgens am niedrigsten und am späten Nachmittag und frühen Abend am höchsten ist (Coiffard et al., 2021). Des Weiteren kann sich im Laufe eines Tages die körperliche Aktivität steigern (Xiao et al., 2015). Dies könnte einen im Tagesverlauf progredienten Anstieg der Atemfrequenz und eine damit einhergehende Besserung der nasalen Belüftung bedingen.

Die rhythmische Schwellung der Nasenschleimhaut im Laufe eines Tages bezeichnet man als nasalen Zyklus (NC). Hierbei wird die Schwellung der Schleimhaut auf einer Seite von einer Abschwellung auf der anderen Seite begleitet wird (Pendolino, Nardello, et al., 2018). Es gibt unterschiedliche individuelle Verläufe des NC. Ein Zusammenhang zwischen dem signifikanten Anstieg der PNIF-Werte im Tagesverlauf in Bezug auf alle Teilnehmenden und diesem individuellen Phänomen scheint daher unwahrscheinlich.

Die Schwankung des nasalen Luftstroms kann klinische Auswirkungen auf die Behandlung von Krankheiten und die Planung von Nasenoperationen haben. Beispielsweise könnte ein später am Tag angesetzter chirurgischer nasaler Eingriff die Chancen für einen optimalen postoperativen nasalen Luftstrom und das Wohlbefinden der Patient:innen verbessern.

Einfluss von Chronotypen

Teilnehmende wurden mittels der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness Questionnaire (D-MEQ) in Chronotypen eingeteilt. Das Testinstrument wurde mittels Abgleich

von Körperkerntemperatur und Melatoninkonzentration überprüft und als valides Instrument zur Bestimmung der individuellen zirkadianen Phase eingeschätzt (Griefahn et al., 2001).

In den Untersuchungen im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen Chronotyp und der individuellen Variabilität der Riechfunktion dokumentiert. Es wurde eine bessere Leistung im Schwellentest von Personen beobachtet, die der Morgentyp-Gruppe zugeteilt wurden. Es gibt Studien, die dokumentierten, dass Personen mit Morgentyp beispielweise auch im Rahmen sportlicher Aktivitäten bessere Leistungen erbringen als Abendtypen (Lim et al., 2021). Beobachtet wurde, dass Personen mit Morgentyp morgens und Personen mit Abendtyp abends, bessere Ergebnisse im Schwellentest erzielten. In einer Studie von Facer-Childs et al. wurde in mehreren Tests (z.B. Psychomotor Vigilance Task (PVT), Maximum Voluntary Contraction (MVC)) beobachtet, dass Abendtypen morgens eine schlechtere kognitive und körperliche Leistungsfähigkeit zeigten. Der Schwellentest mittels Sniffin' Sticks erfordert eine aktive Mitarbeit, und eine beeinträchtigte kognitive Leistung könnte zu schlechteren Ergebnissen führen. Es gibt Hinweise dafür, dass Abendtypen morgens weniger konzentriert sind (Facer-Childs et al., 2018). Die Konzentrationsfähigkeit der Testpersonen wurde zum jeweiligen Zeitpunkt mit dem d2-R-Test erfasst. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und Riechschwellen-Wert festgestellt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine schlechtere kognitive Leistung oder Mitarbeit bei Abendtypen für die schlechteren Testergebnisse im Schwellentest verantwortlich ist.

Verschiedene Chronotypen weisen eine Verschiebung ihrer zirkadianen Phase im Laufe des Tages auf, was sich in periodischen Funktionen wie dem Schlafverhalten zeigt. Bei Abendtypen liegen Schlafbeginn, Aufwachzeit und zirkadiane Phasenmarker für Temperatur und Melatonin 2-3 Stunden später als bei Morgentypen (Lack et al., 2009). Darüber hinaus tritt subjektive Schläfrigkeit bei Morgentypen sogar 5-9 Stunden früher auf. Unter der Annahme, dass das Riechvermögen ebenfalls durch zirkadiane Rhythmen beeinflusst wird, ist es plausibel, dass die verschiedenen Chronotypen zu unterschiedlichen Tageszeiten Bestleistungen beim Schwellentest erbringen, basierend auf ihrer individuellen zirkadianen Phasenverschiebung. Eventuell beeinflusst der Chronotyp den Zeitpunkt der maximalen Aktivität der Geruchsrezeptoren in der Nase.

Es ist denkbar, dass der Chronotyp auch erklären könnte, warum die Proband:innen der Zusatzgruppe (vier Testpersonen, die an verschiedenen Tagen getestet wurden) bessere Riechschwellen-Werte am Morgen und am Mittag hatten (s. Tabelle 4), d.h. eine andere Tendenz zeigten als die Hauptgruppe. Alle Personen der Zusatzgruppe waren Morgen- oder Neutraltypen (s. Tabelle 1).

Für die vorliegende Analyse mussten die Untergruppen definitiver und moderater Abendtyp und definitiver und moderater Morgentyp aufgrund der kleinen Fallzahlen zusammengefasst

werden. Daher wäre es höchst interessant, den Zusammenhang zwischen Chronotyp und Leistung im Riechschwellentest mit einer größeren Stichprobenzahl erneut zu untersuchen.

Einfluss von Hyposmie/ Anosmie

Die Hauptgruppe wurde in zwei Gruppen eingeteilt: Testpersonen mit normalem Riechvermögen (Normosmie) und Testpersonen mit unterdurchschnittlichen Schwellentestergebnissen, die in einer Hyposmie/Anosmie-Gruppe zusammengefasst wurden. Proband:innen aus der Hyposmie/Anosmie-Gruppe zeigten stärkere Schwankungen im Riechtest im Laufe eines Tages. Dies könnte daran liegen, dass subtile Veränderungen ihrer Geruchsfunktion im Vergleich zu riechgesunden Menschen, bei denen der Geruchssinn stabiler ist, zu deutlicheren Abweichungen im Schwellentest führen können.

Selbsteinschätzung des Riechvermögens und der nasalen Durchgängigkeit

Es wurde beobachtet, dass das selbsteingeschätzte Riechvermögen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten positiv mit dem gemessenen Riechvermögen (Schwellentest) assoziiert war. Diese Beobachtung stimmt mit einigen früheren Studien überein (Landis et al., 2003). Dies deutet darauf hin, dass gesunde Teilnehmende die Schwankungen ihrer Riechfunktion innerhalb eines Tages gut einschätzen konnten. Unerwarteterweise wurde ein negativer Zusammenhang zwischen der selbstbewerteten nasalen Durchgängigkeit und dem Riechvermögen beobachtet. Es bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen der subjektiven Nasendurchgängigkeit und der Riechschwelle am Nachmittag. Dies steht im Widerspruch zu früheren Studien und klinischen Beobachtungen, in denen eine bessere Bewertung der nasalen Durchgängigkeit mit einem besseren Riechvermögen einhergeht (Landis et al., 2003). Der Grund für dieses widersprüchliche Ergebnis ist unklar und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Klärung des Zusammenhangs zwischen subjektiver nasaler Durchgängigkeit und der Riechfunktion.

Intraindividuelle Unterschiede

In der vorliegenden Studie wurden auch intraindividuelle Unterschiede in Bezug auf das Riechvermögen beobachtet. In vielen Studien konnte beobachtet werden, dass Frauen in Riechtests besser abschneiden als Männer (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). In den erhobenen Daten konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede erkannt werden. Dokumentiert wurde, dass Teilnehmende mit steigendem Body-Mass-Index signifikant höhere Riechschwellenwerte hatten. Andere Studien beobachteten ebenfalls, dass die Geruchsschwelle mit dem BMI variiert. Es gibt sowohl Studien, die eine Zunahme der Riechschwelle mit steigendem BMI vermerkten (Skrandies & Zschieschang, 2015), als auch Studien, die über gegenteilige Trends berichteten (Obrebowski et al., 2000; Stafford & Whittle,

2015). In einer Studie von Poessel et al. (2020) wurde dokumentiert, dass das Volumen des Bulbus olfactorius bei adipösen Teilnehmenden signifikant kleiner war als bei normalgewichtigen Personen. In einer weiteren Studie wurde eine geringere Geruchsempfindlichkeit bei Personen mit Adipositas, aber eine verstärkte Reaktion in belohnungsbezogenen Regionen im Gehirn auf bestimmte Gerüche (z.B. Schokolade), beobachtet (Han et al., 2021). In einer Metaanalyse von Mai et al. (2020) stellte man fest, dass Riechfunktion bei Personen mit schwerer und langandauernder Anorexia nervosa-Erkrankung abnahm. Möglicherweise ändert sich die Riechfunktion nicht linear mit dem BMI, sondern weist stattdessen einen umgekehrt U-förmigen Kurvenverlauf auf. Personen im mittleren BMI-Bereich haben einen normalen Geruchssinn, wohingegen Personen an beiden Enden der Kurve (sehr niedriger oder sehr hoher BMI) Defizite aufweisen.

Es ist erwähnenswert, dass alle Teilnehmenden in dieser Studie eher niedrige BMI-Werte hatten. Der durchschnittliche BMI betrug $22,91 \pm 3,24$ in einem Bereich von 18,87 bis 38,28. Daher liegen in dieser Stichprobe Personen mit höherem BMI größtenteils immer noch im normwertigen Bereich. Dies könnte erklären, warum ein höherer BMI in dieser Studie mit einer besseren olfaktorischen Sensibilität assoziiert war.

Ferner muss man beachten, dass der BMI mit den eigenen Angaben der Teilnehmenden zu ihrer Größe und ihrem Gewicht berechnet wurde. Es besteht die Möglichkeit, dass die Genauigkeit der Ergebnisse dadurch beeinflusst wurde. Es ist wichtig, in künftigen Studien den objektiv gemessenen BMI in die Analyse einzubeziehen.

5.2. Diskussion der Methoden

5.2.1. Basisdaten

Nach unserem Wissenstand ist die vorliegende Studie zum aktuellen Zeitpunkt die umfangreichste Untersuchung an erwachsenen Proband:innen zu dem Thema „zirkadiane Rhythmik und Riechen“. Herz et al. führten 2018 ebenfalls eine Studie zu diesem Thema durch, an der eine ähnliche Anzahl von Teilnehmenden (N=37) beteiligt war. Allerdings wurde die Studie an Jugendlichen mit einem Durchschnittsalter von 13,7 Jahren durchgeführt.

Die Zusammensetzung des Probandenkollektivs war aufgrund der Art der Probandensuche und des verfügbaren Pools nicht repräsentativ. Die Rekrutierung von Proband:innen erfolgte vor allem aus dem Bekanntenkreis und über Flyer, die unter anderem am Uniklinikum Dresden und in Bibliotheken der TU Dresden aufgehängt wurden. Dies führte dazu, dass viele junge Studierende an der Studie teilnahmen. Des Weiteren sind Studierende flexibel und haben meistens mehr Zeit als Personen in Vollzeitbeschäftigung, um an einer Studie mit mehreren Terminen innerhalb eines Tages teilzunehmen.

Im Vorhinein wurde beschlossen, dass die Studie an gesunden Testpersonen durchgeführt werden sollte. Die Vorgabe „gesund“ senkte ebenfalls den Altersdurchschnitt (31,5 Jahre).

Im Hinblick auf die zirkadiane Rhythmik könnte das junge Durchschnittsalter einen Einfluss auf die Beobachtungen gehabt haben. Der zirkadiane Rhythmus verändert sich im Alter. Die Verkürzung der zirkadianen Periode sorgt für eine Phasenvorverlagerung der periodisch beeinflussten Funktionen des Organismus (Carrier et al., 2002). Außerdem kommt es im Alter zu einer Reduktion der Amplitude der zirkadianen Rhythmik. Beispielsweise zur Abflachung der Periodik der motorischen Aktivität und Körperkerntemperatur (Carrier et al., 1996). Unterschiede der periodischen Funktionen des Körpers zwischen Tag und Nacht werden geringer. Der zirkadiane Rhythmus passt sich anhand äußerer Einflüsse an eine 24h Periodik an (Born & Birbaumer, 2019). Zeitgeber wie Licht, soziale Hinweise und motorische Aktivität ermöglichen und beeinflussen diese Anpassung. Ältere Personen sind meistens weniger Zeitgebern, wie soziale Interaktionen, körperliche Betätigung und Lichtquellen wie Handys oder Computer (vor allem abends) ausgesetzt.

An der Studie nahmen mehr Frauen teil. In zahlreichen Studien wurde bereits beschrieben, dass Frauen in Riechtests besser abschneiden als Männer. Nicht zuletzt 2019 in einer Studie mit über 9000 Testpersonen (Oleszkiewicz et al., 2019). Des Weiteren, wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann sich der Menstruationszyklus einer Frau auf ihren Geruchssinn auswirken. Während des Eisprungs wurde in Studien eine erhöhte Sensitivität beobachtet (Doty et al., 1981; Doty & Cameron, 2009). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies bei Frauen im gebärfähigen Alter einen Einfluss auf die Leistung im Schwellentest hatte. Außerdem kann Geschlecht zirkadiane Mechanismen beeinflussen. In einer Studie von 2010 wurden Geschlechtsunterschiede beim Schlafverhalten, der Melatoninsekretion und der Körpertemperatur beobachtet (Cain et al., 2010). Duffy et al. (2011) dokumentierten eine kürzere intrinsische zirkadiane Periode bei Frauen. Wie bereits oben erwähnt, konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss des Faktors „Geschlecht“ auf die Ergebnisse beobachtet werden.

Die oben genannten Punkte lassen die Vermutung zu, dass eine Studie mit anderem Probandenkollektiv, mit anderer Zusammensetzung, abweichende Ergebnisse liefern würde.

5.2.2. Olfaktorische Testung

Die vorliegende Studie verwendete zur Bestimmung der Riechfunktion die „Sniffin' Sticks“-Testbatterie bestehend aus Schwellen-, Diskrimination- und Identifikationstest. Der Test ist weit verbreitet und validiert (Hummel et al., 1997, 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Tekeli et al., 2013).

Der Riechschwellentest wurde zur Klärung der Frage, ob das Riechvermögen im Laufe eines Tages variiert, vierfach wiederholt.

In einer Studie von 2008 (Albrecht et al., 2008) wurde die „Test-Retest-Reliability“ des Schwellentests mittels Sniffin' Sticks untersucht. Der Schwellentest wurde innerhalb kurzer Zeit (105 min) dreifach und einmal nach einem längeren Zeitraum (nach 35 Tagen) wiederholt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Riechschwellenwerten festgestellt werden und die Studie kam zu dem Schluss, dass der Schwellentest sehr zuverlässig ist. In der Studie von Herz et al. (2018) wurden ebenfalls die Sniffin' Sticks verwendet.

Die erfolgreiche Durchführung der psychophysischen Riechtestung ist entscheidend abhängig von der Mitarbeit der Testpersonen.

Es wurde beim Schwellentest mittels Sniffin' Sticks der Duftstoff Phenylethylalkohol verwendet. Es kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob dasselbe Ergebnismuster der Schwellenwerte auch bei biologisch relevanten Gerüchen (z.B. Lebensmittel- oder menschlicher Körpergeruch) aufgetreten wäre.

5.2.3. Weitere Testverfahren

Zur Dokumentation der Konzentrationsleistung zum jeweiligen Testzeitpunkt wurde, der mehrfach validierte d2-R-Test verwendet. Leider stand zum Zeitpunkt der Studie nur ein Exemplar des Wegstreichtest zur Verfügung und wurde zu allen vier Zeitpunkten genutzt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die mehrfache Wiederholung derselben Abfolge der Zielobjekte ein Lerneffekt stattfand und manche Personen deshalb im Laufe des Tages bessere Ergebnisse erbrachten.

Bei der Auswertung der PNIF-Werte wurde eine signifikante Besserung im Laufe eines Tages beobachtet. Man könnte argumentieren, dass Proband:innen den Umgang mit dem PNIF-Gerät im Laufe eines Tages verbesserten und daher auch bessere Werte erzielten.

5.3. Limitationen

Die Studie begleitete Probanden im Laufe eines Tages und wiederholte Messungen zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Die Messungen zu den einzelnen Terminen verliefen immer in derselben Reihenfolge und Unterschiede zwischen den einzelnen Terminen wurden

weitestgehend vermieden. Dasselbe ließ sich leider nicht für die Zeiten zwischen den Terminen garantieren.

Es wurden keine Vorgaben für das Verhalten der Proband:innen gegeben, wenn sie sich abseits vom Labor/ Klinikum aufhielten. Es wurden keine Instruktionen bezüglich Nahrungsaufnahme gemacht. Wie bereits erwähnt ist dies jedoch ein potenzieller Einflussfaktor auf das Riechvermögen. Studien zeigten, dass Intensität von Gerüchen bei Hunger zunimmt (Koelega, 1994).

Es wurde festgelegt, dass die Proband:innen der Hauptgruppe innerhalb eines Tages getestet wurden. Dies trug dazu bei, dass Variabilität von Faktoren wie emotionalem Zustand und Lebensereignisse minimiert wurde. Studien zeigten, dass Anspannung oder emotionaler Stress Einfluss auf das Riechvermögen haben können (Noel & Dando, 2015; Pollatos et al., 2007). Durch das Studiendesign lässt sich bei einigen Tests, wie z.B. der Messung des PNIF, ein Lerneffekt nicht ausschließen. Darüber hinaus umfasste die Studie, aufgrund praktischer Einschränkungen und um sicherzustellen, dass die Aufgabenbelastung der Testpersonen tragbar war, nur vier Zeitpunkte. Alle Testzeitpunkte fanden tagsüber zwischen 8 Uhr und 22 Uhr statt und untersuchte daher nicht den gesamten 24-Stunden-Zyklus.

Des Weiteren waren Schlafstörungen ein Ausschlusskriterium und Schlafqualität wurde im PSQI-Fragebogen dokumentiert. Es wurde jedoch kein Einfluss auf das Schlafverhalten der Proband:innen genommen. Beispielsweise Nutzung von elektronischen Geräten wie Laptop oder Handy, setzt die Teilnehmenden abends künstlichem Licht aus, und kann sich auf das Schlaf-Wach-Verhalten und die innere Uhr auswirken. Dies konnte durch das Studiendesign nicht ausgeschlossen werden.

5.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie bestärkt die Annahme, dass das Riechvermögen keine konstante Eigenschaft ist, sondern im Verlauf eines Tages variiert. Diese Doktorarbeit stellt die Vermutung auf, dass dies auf die biologische Uhr zurückzuführen ist, die viele physiologische Prozesse im menschlichen Körper zirkadian reguliert. Insbesondere im Anbetracht früherer Studien, die zeigten, dass der Bulbus olfactorius über die erforderlichen Werkzeuge (u.a. Clockgenes) verfügt, um Funktionen periodisch auszuführen.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die nasale Durchgängigkeit ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik zu folgen scheint. Interessanterweise scheinen die tageszeitlichen Veränderungen der Riechfunktion und der nasalen Luftströme unabhängig voneinander zu sein.

Der Großteil der beschriebenen Messungen wurde an einem einzelnen Tag (Hauptgruppe) absolviert. Zusätzlich wurden die Tests mit der Zusatzgruppe an vier verschiedenen Tagen

durchgeführt. Die kleine Stichprobengröße von vier Personen reicht jedoch nicht aus, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Daher ist eine weitere Studie mit größerer Stichprobe und Messungen an mehreren Tagen zu verschiedenen Tageszeitpunkten von Relevanz, um die vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf die Zirkadianik des Riechvermögens zu bestätigen.

Außerdem sollten Störfaktoren minimiert werden. Feste Vorgaben zu Nahrungsaufnahme, motorischer Aktivität und Schlafgewohnheiten wären sicher sinnvoll, ebenso wie Instruktionen bezüglich des Umgangs mit elektronischen Geräten (künstliches Licht) am Abend.

In manchen Studien wird ein sogenanntes „Constant Routine (CR) Protocol“ verwendet, um den Beitrag der inneren Uhr auf die Rhythmik verschiedener Parameter zuverlässiger betrachten zu können (Duffy & Dijk, 2002). Das CR-Protokoll sorgt dafür, dass Verhaltensweisen über alle zirkadianen Phasen hinweg konstant gehalten werden.

Bei Testpersonen, die der Hyposmie/Anosmie-Gruppe zugeordnet wurden, traten besonders starke Schwankungen der Riechschwellenwerte im Lauf eines Tages auf. Es wäre daher sinnvoll, eine Anschlussstudie mit Personen mit Riechstörungen durchzuführen.

Die vorliegende Studie zeigte, dass das Riechvermögen nachmittags und abends besser ist als morgens oder mittags. Dies sollte man bei der Diagnostik von Riechstörungen und Erkrankungen, bei denen Riechstörungen ein (Früh-)Symptom sind, in Betracht ziehen. Außerdem zeigte die Studie erstmals, dass der Chronotyp und die individuelle Schwankung der Geruchsempfindlichkeit korrelieren. Daher wäre es sinnvoll vor Beginn der Diagnostik den Chronotyp zu bestimmen, um den optimalen Testzeitpunkt für die jeweilige Person festzulegen.

Indem man den Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf den Geruchssinn berücksichtigt, könnte die Diagnostik an Präzision gewinnen. Bei einigen Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson) ist Riechen ein Frühsymptom und eine exaktere Diagnostik könnte eine frühere Diagnose und im Anschluss einen früheren Therapiebeginn ermöglichen und das Behandlungsergebnis (Outcome) verbessern.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie können dabei helfen, Therapien in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und anderen Fachbereichen optimal zu entwickeln. Beispielsweise, um den besten Zeitpunkt für die nasale Verabreichung von Medikamenten oder das tägliche Riechtraining festzulegen.

Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie erneut, dass „time-of-day“/ Tageszeitpunkt ein äußerst wichtiger Faktor bei der Erhebung klinischer Daten ist, der häufig vernachlässigt wird

(Nelson et al., 2021). Zirkadiane Rhythmen können Forschungsergebnisse maßgeblich beeinflussen und sollten in zukünftigen Studien mehr Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend konnte die Annahme, dass eine Korrelation zwischen der zirkadianen Rhythmik und dem Riechvermögen besteht, bekräftigt werden. Die im Rahmen dieser Studie aufgestellten Hypothesen konnten bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Beachtung der zirkadianen Rhythmik des Geruchssinns und die Berücksichtigung des Tageszeitpunktes bei klinischen Untersuchungen und Diagnostik von großer Bedeutung sind. Dies eröffnet Möglichkeiten für präzisere Diagnosen, Therapien und Forschungsansätze in verschiedenen medizinischen Fachgebieten.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Neue Erkenntnisse zeigten, dass der Geruchssinn kein konstantes Merkmal ist, sondern durch zahlreiche interne und externe Faktoren beeinflusst wird und sich verändert. Studien an Tieren legen nahe, dass der Geruchssinn durch die innere Uhr reguliert wird und einer zirkadianen Rhythmik folgt. Allerdings sind Studien mit Menschen zu diesem Thema begrenzt. Die vorliegende Studie hatte daher das Ziel, die tageszeitlichen Schwankungen des Geruchssinns bei gesunden Erwachsenen zu untersuchen und potenzielle Einflussfaktoren zu identifizieren.

Material und Methoden: Zu vier Testzeitpunkten innerhalb eines einzelnen Tages wurden 56 gesunde Testpersonen (Hauptgruppe) im Alter von 18-68 Jahren am Morgen (8-10 Uhr), am Mittag (12-14 Uhr), am Nachmittag (16-18 Uhr) und am Abend (20-22 Uhr) getestet. Bei einer kleinen Zusatzgruppe (n=4) wurden die vier Termine auf vier verschiedene Tage verteilt. Zum ersten Testzeitpunkt absolvierten die Teilnehmenden einen kompletten Riechtest, bestehend aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mittels Sniffin' Sticks und einen Konzentrationstest (d2-R-Test). Sie beantworteten umfassende Fragebögen zu Schlafqualität, Chronotyp, Vorerkrankungen und Nasensymptomatik, sowie Selbsteinschätzungen der Nasenatmung, des Riechvermögens, der Wachheit und der Konzentrationsfähigkeit mittels Visueller Analogskala (VAS). Außerdem erfolgten Messungen der Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck und der Nasenatmung (PNIF). Bei den weiteren Terminen wurden die Messungen der Riechschwelle, Konzentrationsfähigkeit, PNIF, Blutdruck, Herzfrequenz und die Selbsteinschätzung (VAS) wiederholt.

Ergebnisse: Die Riechschwellenwerte variierten signifikant zwischen den verschiedenen Tageszeiten, wobei der beste Wert am Abend und der schlechteste am Morgen gemessen wurde. Ähnliche Tendenzen wurden auch beim PNIF beobachtet, mit einer Verbesserung der Werte im Tagesverlauf (morgens<mittags<nachmittags<abends). Es gab jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Riechschwellen- und PNIF-Wert zu den vier Testzeitpunkten und keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Differenz der Schwellenwerte ($\text{Schwelle}_{\text{Abend}} - \text{Schwelle}_{\text{Morgen}}$) und der Differenz der PNIF-Werte ($\text{PNIF}_{\text{Abend}} - \text{PNIF}_{\text{Morgen}}$).

Außerdem wurde ein potenzieller Einfluss des Chronotyp auf das Riechvermögen beobachtet. Personen, die dem Morgentyp zugeteilt wurden, hatten morgens und mittags signifikant bessere Ergebnisse als Personen aus der Abendtyp-Gruppe. Ebenso lieferten Testpersonen der Abendtyp-Gruppe abends und nachmittags signifikant bessere Testergebnisse. Bei Personen mit Hyp- oder Anosmie wurden stärkere Schwankungen im Schwellentest im Laufe

eines Tages dokumentiert. Personen mit höherem BMI und Personen mit subjektiv besserem Riechvermögen hatten signifikant bessere Testergebnisse im Schwellentest.

Schlussfolgerung: Es kann aus den Ergebnissen der Studie, unter Berücksichtigung der experimentellen Limitationen, geschlossen werden, dass sich der Geruchssinn des Menschen im Laufe eines Tages verändert. Die höchste Geruchsempfindlichkeit und parallel dazu die beste nasale Durchgängigkeit (PNIF) ist abends zu beobachten. Es scheint jedoch, dass die zirkadianen Veränderungen des Riechvermögens nicht wesentlich von den zirkadianen Veränderungen des nasalen Luftstroms abhängen. Außerdem könnten Chronotyp und BMI die beobachteten zirkadianen Schwankungen des Riechvermögens beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Studie bieten wichtige Einblicke in die tageszeitlichen Veränderungen der Riechfunktion und liefern Erkenntnisse für die zukünftige Forschung auf dem Gebiet genauer Diagnosen und Behandlungen von Riechstörungen.

7. Summary

Background: Recent findings showed that the sense of smell is not a constant trait but is influenced and changed by numerous internal and external factors. Animal studies suggest that the sense of smell may also be regulated by the circadian clock. However, studies with humans on this topic are limited. Therefore, the present study aimed to investigate diurnal variations in the sense of smell in healthy adults and to identify potential influencing factors.

Methods: At four appointments within a single day, 56 healthy subjects (main group) aged 18-68 years were tested in the morning (8-10 am), at noon (12 am - 2 pm), in the afternoon (4-6 pm) and in the evening (8-10 pm). For a small additional group (n=4), the four rounds of testing were distributed over four different days. For the first test, participants completed an olfactory test consisting of threshold, discrimination and identification tests using Sniffin' Sticks and a concentration test (d2-R test), questionnaires on sleep quality, chronotype, previous illnesses, and nasal symptoms, rated their smell ability, nasal patency, alertness, and concentration using a visual analog scale (VAS) and were assessed for heart rate, blood pressure and nasal airflow (PNIF). At subsequent appointments, measurements of olfactory threshold, concentration ability, PNIF, blood pressure, heart rate and self-assessment (VAS) were repeated.

Results: Olfactory thresholds (OT) varied significantly between different times of day, with the highest score measured in the evening and the lowest in the morning. Similar trends were observed for PNIF, with an improvement in scores during the day (morning<noon<afternoon<evening). However, there were no significant correlations between the olfactory threshold and PNIF-scores at the four appointments and no significant correlation between difference in threshold scores ($OT_{\text{evening}} - OT_{\text{morning}}$) and difference in PNIF-scores ($PNIF_{\text{evening}} - PNIF_{\text{morning}}$).

Furthermore, a potential influence of chronotype on olfaction was observed. Subjects assigned to the morning type had significantly better results in the morning and at noon than subjects from the evening type group. Similarly, subjects in the evening type group produced significantly better test results in the evening and afternoon. For subjects with hypo- or anosmia, greater fluctuations in the threshold test were observed over the course of one day. Individuals with higher BMI and those with subjectively better smell ability had significantly better scores in the threshold test.

Conclusion: It can be concluded from the results of the study, considering the experimental limitations, that the sense of smell in humans changes during the course of a day. The highest olfactory sensitivity and analogous the best nasal patency (PNIF) is observed in the evening.

However, it seems that the circadian changes in olfaction do not depend on the circadian changes in nasal airflow. In addition, chronotype and BMI might influence the observed circadian variations in olfaction.

The present study provides important insights into the diurnal changes of olfactory function and offers important implications for future research in the field of accurate diagnoses and treatments of olfactory disorders.

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Überblick der olfaktorischen Wahrnehmung</i>	6
<i>Abbildung 2: Überblick der zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Rezeptorneurone (modifiziert nach "Das olfaktorische System des Menschen" (J. Albrecht & M. Wiesemann, 2006))</i>	8
<i>Abbildung 3: Das zirkadiane Schrittmachersystem (modifiziert nach "Zirkadiane Rhythmik und Schlaf" (J. Born & N. Birbaumer, 2019))</i>	9
<i>Abbildung 4: Eigene Darstellung der intrazellulären Grundlagen der zirkadianen Feedback-Loops</i>	11
<i>Abbildung 5: Ablauf der Studie</i>	20
<i>Abbildung 6: (1) Sniffin' Sticks (2) Peak Nasal Inspiratory Flow</i>	22
<i>Abbildung 7: (1) Beispiel eines Schwellentest-Protokolls (2) Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls (3) Identifikationstest-Protokoll</i>	23
<i>Abbildung 9: d2-R-Test, Zielobjekte</i>	25
<i>Abbildung 10: Visuelle Analogskalen (VAS) zur Selbsteinschätzung von Riechvermögen, Nasenatmung, Wachheit und Konzentrationsfähigkeit</i>	28
<i>Abbildung 11: Liniendiagramm der Riechschwelle zu vier Testzeitpunkten</i>	35
<i>Abbildung 12: Liniendiagramm der PNIF-Werte zu vier Testzeitpunkten</i>	36
<i>Abbildung 13: Liniendiagramm der Selbsteinschätzung des Riechvermögens zu vier Testzeitpunkten</i>	37
<i>Abbildung 14: Liniendiagramm der Selbsteinschätzung der nasalen Durchgängigkeit zu vier Testzeitpunkten</i>	38
<i>Abbildung 15: Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit unterschiedlichen Chronotypen</i>	40
<i>Abbildung 16: Gemittelte Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit unterschiedlichen Chronotypen</i>	41
<i>Abbildung 17: Riechschwellen-Werte im Laufe eines Tages bei Testpersonen mit Normosmie und Hyposmie/Anosmie</i>	42

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Demografische Daten und klinische Anamnese der Testpersonen</i>	32
<i>Tabelle 2: Daten der Messungen zu den vier Testzeitpunkten</i>	33
<i>Tabelle 3: Faktoren, die auf der Grundlage des GLMM-Modells die Geruchsempfindlichkeit vorhersagten</i>	43
<i>Tabelle 4: Riechschwellen- und PNIF-Werte der Zusatzgruppe (N=4)</i>	45

10. Wissenschaftliche Veröffentlichung

Variations of olfactory function with circadian timing and chronotype

Yiling Mai, Mona Rosbach, Thomas Hummel

Smell and Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, Technische Universität Dresden, Germany

Rhinology 2023

PMID: 37506378 **DOI:** 10.4193/Rhin23.150

11. Literaturverzeichnis

- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., & Block, G. D. (2002). Circadian Rhythms in Isolated Brain Regions. *Journal of Neuroscience*, 22(1), 350–356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01-00350.2002>
- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*, 29(9), 1153–1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>
- Alberti-Fidanza, A., Fruttini, D., & Servili, M. (1998). Gustatory and food habit changes during the menstrual cycle. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, 68(2), 149–153.
- Albrecht, J., Anzinger, A., Kopietz, R., Schöpf, V., Kleemann, A. M., Pollatos, O., & Wiesmann, M. (2008). Test–Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin' Sticks. *Chemical Senses*, 33(5), 461–467. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn013>
- Amir, S., Cain, S., Sullivan, J., Robinson, B., & Stewart, J. (1999). In rats, odor-induced Fos in the olfactory pathways depends on the phase of the circadian clock. *Neuroscience Letters*, 272(3), 175–178. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00609-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00609-6)
- Arbisi, P. A., Levine, A. S., Nerenberg, J., & Wolf, J. (1996). Seasonal alteration in taste detection and recognition threshold in seasonal affective disorder: The proximate source of carbohydrate craving. *Psychiatry Research*, 59(3), 171–182. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02816-1](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02816-1)
- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2008). The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *The Laryngoscope*, 118(1), 135–144. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>
- Bailey, S. L., & Heitkemper, M. M. (2001). Circadian Rhythmicity of Cortisol and Body Temperature: Morningness-Eveningness Effects. *Chronobiology International*, 18(2), 249–261. <https://doi.org/10.1081/CBI-100103189>
- Behrens, T., Burek, K., Pallapies, D., Kösters, L., Lehnert, M., Beine, A., Wichert, K., Kantermann, T., Vetter, C., Brüning, T., & Rabstein, S. (2019). Decreased psychomotor vigilance of female shift workers after working night shifts. *PloS One*, 14(7), e0219087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219087>
- Bernard, A., Dastugue, A., Maquart, G., Delhaye, S., Duez, H., & Besnard, P. (2020). Diet-Induced Obesity Alters the Circadian Expression of Clock Genes in Mouse Gustatory Papillae. *Frontiers in Physiology*, 11, 726. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00726>
- Bonfils, P., Faulcon, P., Tavernier, L., Bonfils, N. A., & Malinvaud, D. (2008). [Home accidents associated with anosmia]. *Presse medicale (Paris, France)*, 37(5 Pt 1), 742–745.

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.09.028>

- Bonnefond, A., Härmä, M., Hakola, T., Sallinen, M., Kandolin, I., & Virkkala, J. (2006). Interaction of age with shift-related sleep-wakefulness, sleepiness, performance, and social life. *Experimental Aging Research*, 32(2), 185–208.
<https://doi.org/10.1080/03610730600553968>
- Born, J., & Birbaumer, N. (2019). Zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 804–816). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_64
- Bruguerolle, B., & Labrecque, G. (2007). Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(9), 883–895.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.06.001>
- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in Humans. *New England Journal of Medicine*, 336(3), 186–195. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306>
- Cain, S. W., Dennison, C. F., Zeitzer, J. M., Guzik, A. M., Khalsa, S. B. S., Santhi, N., Schoen, M. W., Czeisler, C. A., & Duffy, J. F. (2010). Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *Journal of Biological Rhythms*, 25(4), 288–296. <https://doi.org/10.1177/0748730410374943>
- Cain, W. S., & Turk, A. (1985). Smell of Danger: An Analysis of LP-Gas Odorization. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 46(3), 115–126.
<https://doi.org/10.1080/15298668591394527>
- Caina, W. S., Leaderera, B. P., Cannonb, L., Tosuna, T., & Ismaila, H. (1987). Odorization of Inert Gas for Occupational Safety: Psychophysical Considerations. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48(1), 47–55. <https://doi.org/10.1080/15298668791384355>
- Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1998). Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1), 5–13.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00298-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5)
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1996). Amplitude reduction of the circadian temperature and sleep rhythms in the elderly. *Chronobiology International*, 13(5), 373–386. <https://doi.org/10.3109/07420529609012661>
- Carrier, J., Paquet, J., Morettini, J., & Touchette, E. (2002). Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neuroscience Letters*, 320(1–2), 1–4. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00038-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00038-1)
- Cermakian, N., & Sassone-Corsi, P. (2002). Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(4), 359–365.
[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00347-1](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00347-1)
- Coiffard, B., Diallo, A. B., Mezouar, S., Leone, M., & Mege, J.-L. (2021). A Tangled Threesome: Circadian Rhythm, Body Temperature Variations, and the Immune System.

- Biology*, 10(1), 65. <https://doi.org/10.3390/biology10010065>
- Colwell, C. S. (2011). Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nrn3086>
- Costanzo, A. (2023). Temporal patterns in taste sensitivity. *Nutrition Reviews*, nuad097. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad097>
- Damiola, F., Minh, N. L., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development*, 14(23), 2950–2961. <https://doi.org/10.1101/gad.183500>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klusmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- 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., Jr. (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>
- Del Rio-Bermudez, C., Diaz-Piedra, C., Catena, A., Buela-Casal, G., & Di Stasi, L. L. (2014). Chronotype-dependent circadian rhythmicity of driving safety. *Chronobiology International*, 31(4), 532–541. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.876427>
- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, 72, 517–549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>
- Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166(1), 63–68. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90841-9)
- Dollins, A. B., Zhdanova, I. V., Wurtman, R. J., Lynch, H. J., & Deng, M. H. (1994). Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(5), 1824–1828. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.5.1824>
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & behavior*, 97(2), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>

- Dougherty, D. P., Wright, G. A., & Yew, A. C. (2005). Computational model of the cAMP-mediated sensory response and calcium-dependent adaptation in vertebrate olfactory receptor neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(30), 10415–10420. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504099102>
- Duffy, J. F., Dijk, D. J., Hall, E. F., & Czeisler, C. A. (1999). Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, *47*(3), 141–150.
- Duffy, J. F., & Dijk, D.-J. (2002). Getting through to circadian oscillators: Why use constant routines? *Journal of Biological Rhythms*, *17*(1), 4–13. <https://doi.org/10.1177/074873002129002294>
- Edgar, D. M., Dement, W. C., & Fuller, C. A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *Journal of Neuroscience*, *13*(3), 1065–1079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-03-01065.1993>
- Facer-Childs, E. R., Boiling, S., & Balanos, G. M. (2018). The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers. *Sports Medicine - Open*, *4*(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s40798-018-0162-z>
- Fallon, A. E., & Rozin, P. (1983). The psychological bases of food rejections by humans. *Ecology of Food and Nutrition*, *13*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1080/03670244.1983.9990728>
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, *262*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Gachon, F., Nagoshi, E., Brown, S. A., Ripperger, J., & Schibler, U. (2004). The mammalian circadian timing system: From gene expression to physiology. *Chromosoma*, *113*(3), 103–112. <https://doi.org/10.1007/s00412-004-0296-2>
- Gachon, F., Olela, F. F., Schaad, O., Descombes, P., & Schibler, U. (2006). The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metabolism*, *4*(1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.04.015>
- Geiger-Brown, J., Rogers, V. E., Trinkoff, A. M., Kane, R. L., Bausell, R. B., & Scharf, S. M. (2012). Sleep, sleepiness, fatigue, and performance of 12-hour-shift nurses. *Chronobiology International*, *29*(2), 211–219. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.645752>
- Gekakis, Staknis, David, & Nguyen, Hubert B. (1998, Juni 5). *Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism* | *Science*. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.280.5369.1564>

- Gilad, Y., & Lancet, D. (2003). Population differences in the human functional olfactory repertoire. *Molecular Biology and Evolution*, *20*(3), 307–314.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msg013>
- Goldman, B. D. (1999). The circadian timing system and reproduction in mammals. *Steroids*, *64*(9), 679–685. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(99\)00052-5](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(99)00052-5)
- Granados-Fuentes, D., Tseng, A., & Herzog, E. D. (2006). A Circadian Clock in the Olfactory Bulb Controls Olfactory Responsivity. *The Journal of Neuroscience*, *26*(47), 12219–12225. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3445-06.2006>
- Griefahn, B., Künemund, C., Bröde, P., & Mehnert, P. (2001). Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, *5*(2), 71–80.
<https://doi.org/10.1046/j.1439-054X.2001.01149.x>
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(7), 490–494. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Hähner, A., & Welge-Lüssen, A. (2010). Riechstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. *HNO*, *58*(7), 644–649. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2122-x>
- Han, P., Roitzsch, C., Horstmann, A., Pössel, M., & Hummel, T. (2021). Increased Brain Reward Responsivity to Food-Related Odors in Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *29*(7), 1138–1145. <https://doi.org/10.1002/oby.23170>
- Hansen, R., & Glass, L. (1936). Über den Geruchssinn in der Schwanger-Schaft. *Klinische Wochenschrift*, *15*(25), 891–894. <https://doi.org/10.1007/BF01781122>
- Hawkes, C. (2006). Olfaction in Neurodegenerative Disorder. *Taste and Smell*, *63*, 133–151.
<https://doi.org/10.1159/000093759>
- Heilmann, S., & Hummel, T. (2004). A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behavioral Neuroscience*, *118*(2), 412–419. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.412>
- Herz, R. S., & Cahill, E. D. (1997). Differential use of sensory information in sexual behavior as a function of gender. *Human Nature*, *8*(3), 275–286.
<https://doi.org/10.1007/BF02912495>
- Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, *23*(5), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(02\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(02)00095-8)
- Herz, R. S., Van Reen, E., Barker, D. H., Hilditch, C. J., Bartz, A. L., & Carskadon, M. A. (2018). The Influence of Circadian Timing on Olfactory Sensitivity. *Chemical Senses*, *43*(1), 45–51. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx067>

- Hidalgo, M. P. L., Zanette, C. B., Pedrotti, M., Souza, C. M., Nunes, P. V., & Chaves, M. L. F. (2004). Performance of chronotypes on memory tests during the morning and the evening shifts. *Psychological Reports, 95*(1), 75–85. <https://doi.org/10.2466/pr0.95.1.75-85>
- Hinoi, E., Ueshima, T., Hojo, H., Iemata, M., Takarada, T., & Yoneda, Y. (2006). Up-regulation of per mRNA Expression by Parathyroid Hormone through a Protein Kinase A-CREB-dependent Mechanism in Chondrocytes*. *Journal of Biological Chemistry, 281*(33), 23632–23642. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512362200>
- Holmes, M. C., French, K. L., & Seckl, J. R. (1995). Modulation of serotonin and corticosteroid receptor gene expression in the rat hippocampus with circadian rhythm and stress. *Brain Research. Molecular Brain Research, 28*(2), 186–192. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(94\)00207-u](https://doi.org/10.1016/0169-328x(94)00207-u)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 264*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., 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., & Czesnik, D. (2009). *Riech- und Schmeckstörungen Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen*. Thieme. <https://swbplus.bsz-bw.de/bsz287707709kap-1.htm>
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie* (4., aktualisierte Auflage). Georg Thieme Verlag. <http://wwwdb.dbod.de/login?url=http://dx.doi.org/10.1055/b-002-96275>
- Husse, J., Leliavski, A., Tsang, A. H., Oster, H., & Eichele, G. (2014). The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *The FASEB Journal, 28*(11), 4950–4960. <https://doi.org/10.1096/fj.14-256594>
- Kalsbeek, A., & Buijs, R. M. (2002). Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: Coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell and Tissue Research, 309*(1), 109–118. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0577-0>
- Koelega, H. S. (1994). Diurnal variations in olfactory sensitivity and the relationship to food intake. *Perceptual and Motor Skills, 78*(1), 215–226. <https://doi.org/10.2466/pms.1994.78.1.215>
- Kuga, M., Ikeda, M., & Suzuki, K. (1999). Gustatory changes associated with the menstrual cycle. *Physiology & Behavior, 66*(2), 317–322. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00307-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00307-2)

- Lack, L., Bailey, M., Lovato, N., & Wright, H. (2009). Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nature and Science of Sleep*, 1(Default), 1–8.
<https://doi.org/10.2147/NSS.S6234>
- Lamia, K. A., Storch, K.-F., & Weitz, C. J. (2008). Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(39), 15172–15177. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806717105>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of Overall Olfactory Function. *Chemical Senses*, 28(8), 691–694.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>
- Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Sasso, G. L., Moschetta, A., & Schibler, U. (2009). REV-ERB α Participates in Circadian SREBP Signaling and Bile Acid Homeostasis. *PLoS Biology*, 7(9), e1000181.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000181>
- Lim, S.-T., Kim, D.-Y., Kwon, H.-T., & Lee, E. (2021). Sleep quality and athletic performance according to chronotype. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 13(1), 2.
<https://doi.org/10.1186/s13102-020-00228-2>
- Lucas, R. J., Freedman, M. S., Lupi, D., Munoz, M., David-Gray, Z. K., & Foster, R. G. (2001). Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behavioural Brain Research*, 125(1–2), 97–102.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00274-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00274-1)
- Mai, Y., Zhang, X., Li, Z., Wu, X., Zeng, B., Fang, Y., Zou, L., Zhao, J., & Hummel, T. (2020). Olfaction is a Marker of Severity but Not Diagnosis in Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 30(2), 251–266.
<https://doi.org/10.1007/s11065-020-09438-4>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, 96(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Maresh, A., Gil, D. R., Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLOS ONE*, 3(7), e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002640>
- Martin, C., Passilly-Degrace, P., Chevrot, M., Ancel, D., Sparks, S. M., Drucker, D. J., & Besnard, P. (2012). Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: Putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *Journal of Lipid Research*, 53(11), 2256–2265. <https://doi.org/10.1194/jlr.M025874>
- Martin, C., Passilly-Degrace, P., Gaillard, D., Merlin, J.-F., Chevrot, M., & Besnard, P. (2011). The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: Impact on spontaneous fat preference. *PLoS One*, 6(8),

- e24014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024014>
- McBurney, D. H., Shoup, M. L., & Streeter, S. A. (2006). Olfactory Comfort: Smelling a Partner's Clothing During Periods of Separation1. *Journal of Applied Social Psychology*, 36(9), 2325–2335. <https://doi.org/10.1111/j.0021-9029.2006.00105.x>
- 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>
- Montúfar-Chaveznava, R., Hernández-Campos, O., Hudson, R., & Caldelas, I. (2012). Differential maturation of the molecular clockwork in the olfactory bulb and suprachiasmatic nucleus of the rabbit. *Neuroscience*, 207, 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.025>
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201–206. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)
- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M., Sulzman, F. M., & Fuller, C. A. (1982). *The clocks that time us: Physiology of the circadian timing system*. Harvard University Press.
- Nikhil, J., Megha, K. N., & Prabhu, P. (2018). Diurnal changes in differential sensitivity and temporal resolution in morning-type and evening-type individuals with normal hearing. *World Journal of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery*, 04(04), 229–233. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.10.001>
- Noel, C., & Dando, R. (2015). The effect of emotional state on taste perception. *Appetite*, 95, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.06.003>
- Obrebowski, A., Obrebowska-Karsznia, Z., & Gawliński, M. (2000). Smell and taste in children with simple obesity. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 55(3), 191–196. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00397-9](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00397-9)
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Pendolino, A. L., Lund, V. J., Nardello, E., & Ottaviano, G. (2018). The nasal cycle: A comprehensive review. *Rhinology Online*, 1(1), 67–76. <https://doi.org/10.4193/RHINOL/18.021>
- Pendolino, A. L., Nardello, E., Lund, V. J., Maculan, P., Scarpa, B., Martini, A., & Ottaviano, G. (2018). Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. *Rhinology*, 56(2), 122–126. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.168>
- Poessel, M., Breuer, N., Joshi, A., Pampel, A., Villringer, A., Hummel, T., & Horstmann, A.

- (2020). Reduced Olfactory Bulb Volume in Obesity and Its Relation to Metabolic Health Status. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 586998.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.586998>
- Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007). Emotional Stimulation Alters Olfactory Sensitivity and Odor Judgment. *Chemical Senses*, 32(6), 583–589. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm027>
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *The Journal of Neuroscience*, 20(2), 600–605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-02-00600.2000>
- Raimbault, C., Saliba, E., & Porter, R. H. (2007). The effect of the odour of mother's milk on breastfeeding behaviour of premature neonates. *Acta Paediatrica*, 96(3), 368–371.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00114.x>
- Sanematsu, K., Nakamura, Y., Nomura, M., Shigemura, N., & Ninomiya, Y. (2018). Diurnal Variation of Sweet Taste Recognition Thresholds Is Absent in Overweight and Obese Humans. *Nutrients*, 10(3), 297. <https://doi.org/10.3390/nu10030297>
- Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 130(3), 317–319. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.317>
- Shearman, Siriam, Sathyanarayanan, & Maywood, Elizabeth S. (2000). *Interacting Molecular Loops in the Mammalian Circadian Clock* | *Science*.
https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.288.5468.1013?casa_token=iFLHir1ayQ8AAAAA%3ATuE6nAMwkrOemnMhvP_nfRtq5k0-1A136Zgb6xUIrANFUqOI27A_MIT2q1DAxE61N-KIBHTf1sahtBTT
- Silvegren, G., Löfstedt, C., & Qi Rosén, W. (2005). Circadian mating activity and effect of pheromone pre-exposure on pheromone response rhythms in the moth *Spodoptera littoralis*. *Journal of Insect Physiology*, 51(3), 277–286.
<https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2004.11.013>
- Skrandies, W., & Zschieschang, R. (2015). Olfactory and gustatory functions and its relation to body weight. *Physiology & Behavior*, 142, 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.01.024>
- Spehr, M., & Munger, S. D. (2009). Olfactory receptors: G protein-coupled receptors and beyond. *Journal of Neurochemistry*, 109(6), 1570–1583. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06085.x>
- Stafford, L. D., & Whittle, A. (2015). Obese individuals have higher preference and sensitivity to odor of chocolate. *Chemical Senses*, 40(4), 279–284.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjv007>
- Stanić, Ž., Pribisalić, A., Bošković, M., Bućan Cvitanić, J., Boban, K., Bašković, G., Bartulić,

- A., Demo, S., Polašek, O., & Kolčić, I. (2021). Does Each Menstrual Cycle Elicit a Distinct Effect on Olfactory and Gustatory Perception? *Nutrients*, *13*(8), 2509.
<https://doi.org/10.3390/nu13082509>
- Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *69*(6), 1583–1586.
<https://doi.org/10.1073/pnas.69.6.1583>
- Stevenson, R. J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, *35*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Tekeli, H., Altundağ, A., Salihoğlu, M., Cayönü, M., & Kendirli, M. T. (2013). The applicability of the „Sniffin’ Sticks“ olfactory test in a Turkish population. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *19*, 1221–1226.
<https://doi.org/10.12659/MSM.889838>
- Temmel, A. F. P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *128*(6), 635–641.
<https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>
- Than, T. T., Delay, E. R., & Maier, M. E. (1994). Sucrose threshold variation during the menstrual cycle. *Physiology & Behavior*, *56*(2), 237–239. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90189-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90189-9)
- Tischkau, S. A., Mitchell, J. W., Tyan, S.-H., Buchanan, G. F., & Gillette, M. U. (2003). Ca²⁺/cAMP response element-binding protein (CREB)-dependent activation of Per1 is required for light-induced signaling in the suprachiasmatic nucleus circadian clock. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(2), 718–723. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209241200>
- Varendi, H., & Porter, R. H. (2001). Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *90*(4), 372–375.
- Veneman, C. E., Gordon-Salant, S., Matthews, L. J., & Dubno, J. R. (2013). Age and Measurement Time-of-Day Effects on Speech Recognition in Noise. *Ear and hearing*, *34*(3), 288–299. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31826d0b81>
- Vitaterna, M. H., Selby, C. P., Todo, T., Niwa, H., Thompson, C., Fruechte, E. M., Hitomi, K., Thresher, R. J., Ishikawa, T., Miyazaki, J., Takahashi, J. S., & Sancar, A. (1999). Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(21), 12114–12119. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12114>
- Walker, A. R. P., Walker, B. F., & Adam, F. (2003). Nutrition, diet, physical activity, smoking, and longevity: From primitive hunter-gatherer to present passive consumer--how far can

we go? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 19(2), 169–173.

[https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00948-6](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00948-6)

Weismann, M., Yousry, I., Heuberger, E., Nolte, A., Ilmberger, J., Kobal, G., Yousry, T. A., Kettenmann, B., & Naidich, T. P. (2001). Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clinics of North America*, 11(2), 237–250, viii.

Xiao, L., Huang, L., Schrack, J. A., Ferrucci, L., Zipunnikov, V., & Crainiceanu, C. M. (2015). Quantifying the lifetime circadian rhythm of physical activity: A covariate-dependent functional approach. *Biostatistics (Oxford, England)*, 16(2), 352–367.

<https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxu045>