

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

---

# **Temporäre Verminderung des Geruchssinnes bei gesunden Probanden**

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

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin

***Doctor medicinae (Dr. med.)***

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von  
Anabel Sarah Stein  
aus München

Dresden 2022

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

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

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Wissenschaftliche Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1	Prinzipien des Geruchssinnes.....	2
2.1.1	Anatomie und Physiologie des Riechens.....	2
2.1.2	Neuroplastizität.....	6
2.1.3	Nasale Durchgängigkeit und Nasenatmung.....	9
2.2	Steigerung von Riecheindrücken.....	11
2.2.1	Grundlegendes zur Geruchsanreicherung.....	11
2.2.2	Intensive berufliche Nutzung des Geruchssinnes.....	12
2.2.3	Geruchsreiche Umgebung.....	13
2.2.4	Riechtraining.....	14
2.3	Sensorische Deprivation.....	17
2.3.1	Visuelle, auditorische und somatosensorische Deprivation.....	17
2.3.2	Olfaktorische Deprivation.....	18
<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
4.1	Ethik.....	25
4.2	Studiendesign.....	25
4.3	Versuchsteilnehmer und Auswahlkriterien.....	25
4.4	Untersuchungsablauf.....	26
4.4.1	Olfaktometrie – <i>Sniffin' Sticks</i> .....	28
4.4.2	Gustometrie – Schmecksprays.....	35
4.4.3	Messung des nasalen Spitzenflusses – PNIF-Meter.....	36
4.4.4	Fragebögen.....	38
4.5	Interventionen zur Geruchsabschirmung.....	40
4.5.1	Nasales Luftumleitungssystem NozNoz.....	40
4.5.2	FFP2-Masken.....	42
4.6	Datenverarbeitung und Statistik.....	43

---

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
5.1	Probandenkollektiv und Ausgangslage .....	44
5.1.1	Alter und Geschlecht der Teilnehmer .....	44
5.1.2	Riechvermögen der Teilnehmer .....	45
5.1.3	Schmeckvermögen der Teilnehmer .....	46
5.1.4	Nasendurchgängigkeit der Teilnehmer .....	46
5.1.5	Allgemeines Wohlbefinden der Teilnehmer.....	47
5.2	Riechschwelle unter Geruchsdeprivation .....	48
5.3	Veränderungen nach 14-tägiger Geruchsabschirmung .....	49
5.3.1	Veränderung der Riechfunktion.....	49
5.3.2	Veränderung der Nasendurchgängigkeit.....	54
5.3.3	Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens.....	55
5.4	Auswertung der Fragebögen.....	56
5.4.1	Studien-Adhärenz.....	56
5.4.2	Interventions- <i>Feedback</i> .....	56
5.4.3	Maskentragverhalten der Kontrollgruppe .....	58
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	59
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>60</b>
6.1	Charakteristika des Probandenkollektivs .....	60
6.2	Methoden der Geruchsabschirmung .....	61
6.2.1	Methoden in der Literatur .....	61
6.2.2	FFP2-Masken .....	61
6.2.3	NozNoz.....	63
6.3	Ergebnisse und wissenschaftliche Einordnung.....	64
6.3.1	Die Geruchsabschirmung verursachte im Mittel keine signifikante Änderung des objektiven und subjektiven Riechvermögens.....	64
6.3.2	Nach Anwendung der NozNoz erreichte keiner der Probanden eine klinisch signifikante Verbesserung der Riechfunktion, während einige sich klinisch signifikant verschlechterten.....	67
6.3.3	Masken beeinflussen die nasale Durchgängigkeit .....	68
6.4	Limitationen .....	69
6.5	Schlussfolgerung und Ausblick .....	71

<b>7 Zusammenfassung .....</b>	<b>72</b>
<b>8 Summary .....</b>	<b>73</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>97</b>
Modifizierte <i>Morisky Scale</i> : NozNoz-Gruppe .....	97
Modifizierte <i>Morisky Scale</i> : Maskengruppe .....	98
Interventionsfeedback: NozNoz-Gruppe .....	99
Interventionsfeedback: Maskengruppe und Kontrollgruppe .....	100
Maskentrageverhalten der Kontrollgruppe .....	101
<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>

## **Gender-Erklärung**

In dieser Promotionsschrift wird aufgrund der besseren Lesbarkeit und des Textverständnisses auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich, männlich und divers (w/m/d) verzichtet und stattdessen das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche männliche Formulierungen sollen dabei geschlechtsunabhängig verstanden werden.

# 1 Einleitung

Dem Geruchssinn schenken viele Menschen im Alltag wenig Beachtung. Es sind meist die herausstechend positiven oder negativen Riechempfindungen, die uns durch das Auslösen starker Emotionen, wie Freude oder Ekel, im Gedächtnis bleiben (Köster et al., 2014). Der ein oder andere war daher vielleicht schon dankbar für die Geruchsabschirmung, welche der Mund-Nasen-Schutz in Zeiten der Corona-Pandemie mit sich gebracht hat. Auch der Blick auf die Geschichte der Gesichtsmaske zeigt: Die ersten Masken wurden als Schutz vor schlechten Gerüchen eingesetzt, weit bevor der medizinische Nutzen erkannt wurde (Goh et al., 2020). Dabei erfüllt unser Geruchssinn entscheidende Funktionen. Er dient nicht nur der Gefahrenabwehr durch die Wahrnehmung von Brandgeruch oder verdorbenen Nahrungsmitteln, sondern spielt auch eine wichtige Rolle im Erleben von Genuss (Reed & Knaapila, 2010). An einem guten Wein zu riechen, kann in uns Glücksgefühle auslösen und der Duft von Weihnachtsplätzchen vermag intensive Erinnerungen an unsere Kindheit zu wecken. Diese enge Verbindung zu Emotionen und Gedächtnis ist anatomisch begründet, denn Geruchswahrnehmungen werden zu einem Großteil nicht über den Thalamus, sondern ungefiltert auch in Hirnareale für Gefühlswahrnehmung (Amygdala) und Gedächtnisinhalte (Hippocampus) projiziert (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Spitzer, 2014). Das Riechen hat zudem eine bedeutsame Funktion im sozialen Miteinander. Genetische Merkmale nehmen Einfluss auf den Körpergeruch und definieren einen Teil der Attraktivität, wodurch sie letztlich auch die Partnerwahl beeinflussen (Mahmut et al., 2020; Sorokowska et al., 2018). Obgleich der Verlust des Riechvermögens oft lange unerkannt bleibt, geht er mit einer Minderung der Lebensqualität einher (Neuland et al., 2011). Auch psychische Beeinträchtigungen, wie Ängste oder Depressionen, sind mit Geruchsverlust vergesellschaftet (Bojanowski et al., 2013; Kohli et al., 2016). Die Ursachen einer Riechstörung können vielseitig sein, von idiopathischer Genese oder angeborenen Fehlanlagen über Traumata bis hin zu Infektionen reichend. Ihre Prävalenz liegt bei etwa 20 % (Desiato et al., 2021). Vermutlich ist durch den post-infektiösen Riechverlust nach Corona-Infektionen sogar noch mit einer Zunahme dieser zu rechnen. Ebenfalls im Rahmen der Pandemie haben die meisten Menschen Erfahrungen mit Schutzmasken gemacht. Durch die Bedeckung von Mund und Nase führen diese auch zu einer Abschirmung von äußeren Gerüchen, wodurch sie in der Literatur bereits als Modelle für Hyposmie (unvollständiger Riechverlust) und Anosmie (vollständiger Riechverlust) diskutiert wurden (Chen et al., 2020). Eine bisher wenig untersuchte Fragestellung rückt damit in den Fokus des Interesses: Hat die alltägliche Minderung von Riecheindrücken Auswirkungen auf die Fähigkeit der Geruchsempfindung und damit vergesellschaftete Parameter wie die Nasenatmung und das Wohlbefinden und welche Nebenwirkungen gehen mit der Geruchsdeprivation (Geruchsentzug) einher?

## **2 Wissenschaftliche Grundlagen**

### **2.1 Prinzipien des Geruchssinnes**

#### **2.1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens**

##### **Funktion der Nase**

Die Nase stellt den oberen Eingang zum Respirationstrakt dar. Ihre Funktionen sind vielfältig. Zum einen bereitet sie die Atemluft durch Anfeuchtung, Erwärmung und der Reinigung von groben Partikeln für die Lunge vor. Gemeinsam mit den Nasennebenhöhlen bildet sie außerdem einen Resonanzraum für die Stimme. Schließlich erfüllt sie als Zugangsweg zu den im Nasendach gelegenen Riechsinneszellen auch eine wichtige Rolle im Prozess der Geruchswahrnehmung. (Kirsch et al., 2010). Nicht zu vernachlässigen ist ihre ästhetische Komponente, denn durch ihre zentrale Lage nimmt sie eine Schlüsselposition im Gesamtbild des Gesichtes ein (Losco et al., 2020).

##### **Makroskopische Anatomie**

Die äußere Nase setzt sich aus einem Stützgerüst aus oben gelegenem Knochen und unten gelegenem hyalinen Knorpel zusammen, welches für Stabilität und gleichzeitig Flexibilität sorgt. Die beiden beweglichen Nasenflügel begrenzen den Nasenvorhof (Vestibulum nasi) nach außen. Nach innen geht dieser an einer Schleimhautfalte (Limen nasi) in die eigentliche Nasenhöhle über. In der Mitte unterteilt die Nasenscheidewand (Septum nasi) die Nasenhöhle in zwei längliche „Röhren“. In diese ragen von der Seitenwand aus je drei Nasenmuscheln (Concha nasalis inferior, medius, superior) hinein, unter welchen sich drei zugehörige Nasengänge (Meatus nasi inferior, medius, superior) befinden. Der gemeinsame Nasengang (Meatus nasi communis) reicht vom Nasenboden bis zum Nasendach und wird mittig vom Nasenseptum und seitlich von den Nasenmuscheln begrenzt. Die untere Nasenmuschel ist als einzige der drei ein eigenständiger Knochen. Unter ihr mündet der Tränennasengang (Ductus nasolacrimalis), der eine Verbindung zur Augenhöhle darstellt (Kirsch et al., 2010).

##### **Plexus cavernosus conchae und Nasenzyklus**

Unter der Schleimhaut, welche die Nase von innen auskleidet, liegt ein venöses Geflecht, der Plexus cavernosus conchae. Über Gefäßdilatation und -konstriktion kann es seinen Schwellungszustand verändern und dadurch die Nasendurchgängigkeit modulieren. So wechselt die atmungsaktive Nasenseite im Tagesverlauf regelmäßig, was mit dem Begriff des nasalens Zyklus bezeichnet wird (Kirsch et al., 2010).

## **Mikroskopische Anatomie**

Ausgekleidet wird die Nase von verschiedenen Arten an Epithel. Im Nasenvorhof findet sich noch das mehrschichtig verhornte Plattenepithel der Haut (Regio cutanea). Dort liegen auch die Nasenhaare (Vibrissen), welche grobe Partikel in der eingeatmeten Luft zurückhalten sollen. In der Nasenhöhle findet sich an den meisten Stellen das respiratorische Flimmerepithel (Regio respiratoria) (Kirsch et al., 2010). Das Riechepithel liegt in der endoskopisch einsehbaren Riechspalte. Es ist vor allem im oberen Nasengang angesiedelt, seine gesamte Ausdehnung reicht jedoch vom Ansatz der mittleren Nasenmuschel über das Nasendach bis auf das Nasenseptum (Lane et al., 2002; Leopold et al., 2000). Ähnlich einem „Flickenteppich“ wird es von respiratorischem Epithel durchbrochen (Kirsch et al., 2010), welches sich mit zunehmendem Alter auf die Bereiche des Riechepithels ausbreitet (Paik et al., 1992).

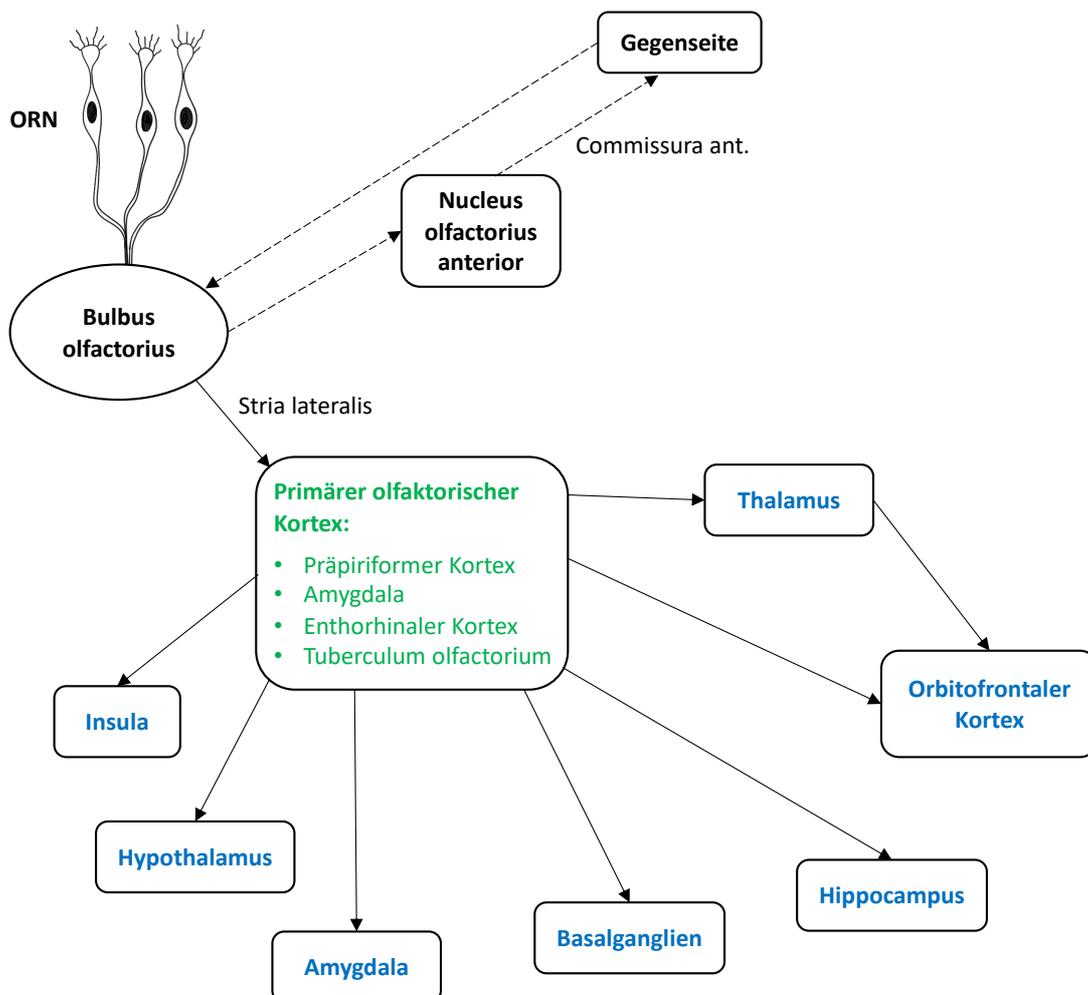
## **Riechschleimhaut**

Die Riechschleimhaut ist ein mehrreihiges Epithel, das sich aus drei Zelltypen zusammensetzt. Neben den eigentlichen Riechsinneszellen, den olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), findet man Stützzellen und Basalzellen. Letztere sorgen für die Nachbildung der ORN nach einem Lebenszyklus von 3 bis 6 Wochen und sind damit ein seltenes Beispiel für regenerationsfähige Neurone am Menschen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Stützzellen sichern das Bestehen eines Ionengleichgewichtes und produzieren gemeinsam mit den Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae) den Riechschleim. Dieser ist der Riechschleimhaut aufgelagert und muss von den Duftmolekülen erst durchquert werden, bevor eine Bindung an die Rezeptoren der ORN stattfinden kann (Getchell & Getchell, 1992).

## **ORN und ihre zentrale Projektion**

Als bipolare primäre Neurone besitzen die ORN am apikalen Pol 5-30 Zilien, welche in den Riechschleim hineinreichen, um dort ein gemeinsames Geflecht zu bilden. In die Zilien der ORN eingebettet liegen die olfaktorischen Rezeptorproteine (D. T. Jones & Reed, 1989; Menco et al., 1992). Für ihre Kodierung existieren ca. 800 Gene, wovon jedoch nur 388 funktionell aktiv sind (Niimura & Nei, 2003). Jedes Gen kodiert lediglich für einen Rezeptorproteintyp, den dann ein ORN vielfach, aber als einzigen Rezeptortyp, exprimiert (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Das am basalen Zellpol entspringende marklose Axon verbindet sich unter der Lamina cribrosa mit den Axonen anderer ORN. Sie durchziehen das Siebbein als Filae olfactoriae und münden als Nervus olfactorius in den aufliegenden Bulbus olfactorius (BO), der einen vorgestülpten Teil des Vorderhirns darstellt. Hier erfolgt die über Glutamat vermittelte exzitatorische Umschaltung auf die zweiten Neurone, die in Glomeruli organisierten Büschel- und Mitralzellen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). In einem Glomerulus kommen jene Axone

zusammen, die von ORN mit den gleichen Rezeptorproteinen stammen (Mombaerts et al., 1996). Die Axone der Büschel- und Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, der weiter zur Riechrinde (olfaktorischer Kortex) zieht. Ein Teil von ihnen erregt jedoch auch Körnerzellen bzw. periglomeruläre Zellen, die über Gamma-Amino-Butter-Säure (GABA) bzw. Dopamin inhibitorisch auf die zweiten Neurone zurückwirken. Sie sind wichtig für die Modulierung im Sinne der Kontrastierung des Riecheindrucks. Zur Riechrinde gehören der piriforme Kortex, Teile der Amygdala sowie das Tuberculum olfactorium. Auffallend ist die direkte Verbindung zwischen Sinnessystem und kortikalen Arealen, ohne die sonst übliche Umschaltung im Thalamus. Von den primären Rindengebieten bestehen Verbindungen zum Hypothalamus und zur Amygdala sowie zum orbitofrontalen Kortex (OFC) und zur Inselrinde. Über weitere Verbindungen wird auch der entorhinale Kortex und die Formatio reticularis erreicht (für eine Übersicht siehe Abbildung 1).

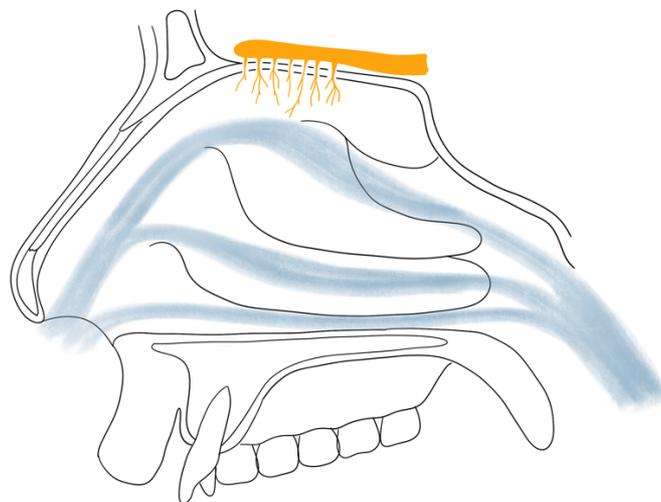


**Abbildung 1: Schema der Komponenten der Riechbahn, ORN = olfaktorische Rezeptorneurone, Grün: Primärer olfaktorischer Kortex, Blau: Sekundärer olfaktorischer Kortex (modifiziert gezeichnet nach Pape et al., 2019; Manzini et al., 2014)**

So lassen sich einige funktionelle Aspekte des Geruchssinnes über anatomische Verbindungen erklären, wie seine Rolle bei der Generierung von Aufmerksamkeit (Formatio reticularis), der Nahrungsaufnahme (Hypothalamus), der Emotionsentstehung (Amygdala) und der Gedächtnisformung (entorhinaler Kortex, limbisches System) (Pape et al., 2019).

### Luftstrom während des Riechvorgangs

Während ruhiger Atemzüge fließt der eingeatmete Luftstrom durch den unteren Bereich der Nasenhöhle um die mittlere und untere Muschel herum und durch die hinteren Nasenausgänge (Choanen) in den Nasenrachen (siehe Abbildung 2). Durch „Schnüffeln“ kann die Atemluft verwirbelt und so besser an die Regio olfactoria herangetragen werden (Kirsch et al., 2010). Allgemein werden Duftstoffe aber nicht nur von vorne (orthonasal) durch die Nasenlöcher an die ORN herangetragen, sondern auch von hinten durch die Choanen (retronasal). So können beim Kau- und Schluckvorgang freiwerdende Moleküle für Geruchsempfindungen sorgen, die oft als Geschmackswahrnehmung interpretiert werden (Kirsch et al., 2010; Pape et al., 2019).



**Abbildung 2: Seitenansicht der Nasenhöhle mit dem Bulbus olfactorius und den Filae olfactoriae am Nasendach (gelb), sowie der Aufzweigung des Luftstroms bei Inspiration (blau) (modifiziert gezeichnet nach Lintermann & Schröder, 2019)**

### Duftstoffe

Duftstoffe sind flüchtige kleine Moleküle von 0.1 - 10 nm Größe mit einem Gewicht bis zu 300 g/mol. In der Natur vorkommende Gerüche bestehen meist aus komplexen Molekül-Gemischen. Der wahrgenommene Geruch wird von einer Vielzahl an chemischen Parametern beeinflusst, darunter die Konzentration der einzelnen Verbindungen des Gemisches, die funktionellen Gruppen sowie die Stereochemie der Moleküle (Persaud, 2013). Durch die Erregung

anhand von Molekülen heben sich der Geruchs- und Geschmackssinn von der visuellen, der auditiven, der vestibulären und der taktilen Wahrnehmung von Photonen, Schallwellen, Beschleunigung und mechanischer Reizung ab. Aufgrund der Vielfalt der Molekülgemische ist die Beschreibung dessen, was als Geruch empfunden werden kann jedoch komplizierter als die Klassifizierung der übrigen Sinnesempfindungen anhand von Lichtintensität, Schalldrücken, Frequenzen und Wellenlängen (Manzini et al., 2022). Außerdem kann durch seine unterschiedlichen Domänen ein Duftmolekül einerseits an verschiedene Rezeptoren binden und andererseits der gleiche Rezeptor von unterschiedlichen Molekülen angesteuert werden (Bojanowski & Hummel, 2012; Kirsch et al., 2010; Pape et al., 2019).

### **Olfaktorische Rezeptoren und Signaltransduktion**

Die olfaktorischen Rezeptorproteine gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie durchspannen die Plasmamembran der Zilien mit sieben Transmembrandomänen und besitzen eine extrazellulär lokalisierte Bindungsstelle für Duftmoleküle (Buck & Axel, 1991). Nach Bindung eines Duftstimulus an die  $\alpha$ -Untereinheit  $G_{olf}$  stimuliert diese eine Adenylatzyklase, die zytosolisches ATP in den *second messenger* cAMP umwandelt. Das cAMP führt durch eine Bindung an unspezifische Kationen-Kanäle, sog. „*cyclic nucleotide-gated channels*“ (CNG-Kanäle), zu deren Öffnung und so zu einem nachfolgenden Einstrom von  $Ca^{2+}$  und  $Na^+$  (Firestein et al., 1991). Durch die Ionenverschiebung ins Zellinnere entsteht eine Depolarisation. Das Kalzium bewirkt außerdem die Öffnung Kalzium-abhängiger Chlorid-Kanäle, durch die  $Cl^-$  dem Konzentrationsgradienten folgend nach extrazellulär strömt (Kleene, 1993). Das verstärkt die vorherige Depolarisation, wodurch ein Aktionspotential ausgelöst und über die Axone der ORN zur Umschaltung in den BO weiter geleitet wird (Firestein, 2001).

### **2.1.2 Neuroplastizität**

Der Begriff „neuronale Plastizität“ beschreibt die Eigenschaft des Nervensystems, sich strukturell und funktionell verändern zu können. Diese ist maßgeblich für neuronale Entwicklungsvorgänge und stellt den Erhalt der Funktionsfähigkeit trotz Schwankungen der Umweltbedingungen, Schädigungen und Alterungsprozessen sicher. Außerdem ist sie essenziell für Lernen und Gedächtnis. Man unterscheidet zwischen synaptischer und kortikaler Plastizität. Erstere meint Veränderungen auf Zell- bzw. Synapsenebene, letztere beschreibt Vorgänge, die ganze Gehirnareale betreffen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind funktioneller oder struktureller Natur. Zu den Funktionellen gehört die Veränderung der Konzentration von Neurotransmittern. Strukturelle Prozesse finden hingegen auf anatomischer Ebene statt und reichen vom Synapsen-Umbau über Zellneubildung bis hin zur Veränderung ganzer Axone und Dendritenbäume.

Besonders ausgeprägt ist die Fähigkeit der neuronalen Plastizität in einem begrenzten Zeitraum in der frühen Entwicklung, der sogenannten „kritischen Periode“ (Hubel & Wiesel, 1970; Hübener & Bonhoeffer, 2014). Zwar sind auch Bereiche des erwachsenen Nervensystems zur Plastizität fähig (Clark et al., 1988; Merzenich et al., 1984; Recanzone et al., 1993; Robertson & Irvine, 1989), dennoch nimmt die Formbarkeit mit zunehmendem Alter ab und sensorische Deprivation hat im Erwachsenen beispielsweise weniger gravierende Folgen auf die Gehirnaktivität und -funktion als im Heranwachsenden (Livneh & Mizrahi, 2011; Wilson & Wood, 1992).

Auch das olfaktorische System ist nicht starr in seiner Leistung, sondern bis ins hohe Lebensalter hinein veränderlich, wie z.B. die lebenslange Fähigkeit zur Steigerung der Riechleistung zeigt (Delon-Martin et al., 2013). Am Tiermodell sind die zugrundeliegenden Mechanismen auf Zell-Ebene bereits bekannt, ihre Übertragbarkeit auf das menschliche Geruchssystem wird allerdings kontrovers diskutiert (Huart et al., 2019).

Zumindest kann der BO durch Beobachtungen anhand von Bildgebung sicher als stark plastische Struktur identifiziert werden. Er ist nicht nur eine wichtige Schaltstation für Riecheindrücke, durch die Beherbergung der Synapsen zwischen erstem und zweitem Neuron der Riechbahn, sondern nimmt auch aktiv an der Verarbeitung der Geruchsinformation teil (Cleland & Linster, 2005). Komplexe Verschaltungen zwischen Mitral-, Büschel- und Körnerzellen regulieren die Weiterleitung olfaktorischer Reize über *Feedback*- und *Feedforward* - Modulation. Außerdem erhält der BO nicht nur sensorischen Input von Seiten des Riechepithels, sondern wird auch von höher gelegenen Zentren angesprochen. Dazu gehört der olfaktorische Kortex, aber auch nicht-olfaktorische Strukturen im basalen Vorderhirn und Hirnstamm beeinflussen die neuronale Aktivität der Bulbus-Zellen. Diese Verbindungen sind wichtig für olfaktorische Habituation, Diskrimination und Konditionierung. (Linster & Cleland, 2002; Wilson et al., 2004; Yuan et al., 2003). Mittels MRT-Bildgebungsmethoden kann die Plastizität des BO nachgewiesen werden. Sein Volumen verändert sich in Abhängigkeit von der olfaktorischen Funktionalität und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011; Rombaux et al., 2009; Yousem et al., 1998). Zwei verschiedene Ansätze liefern eine Erklärung für diese Formbarkeit: Die Theorie der *bottom-up* oder der *top-down* - Modulation, also die Regulation der Bulbusgröße von der Peripherie oder von zentralen Strukturen aus (Huart et al., 2019). Erstere wird dadurch gestützt, dass Zustände, die mit reduziertem olfaktorischen Input einhergehen, wie durchgemachte Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen der oberen Atemwege, unilaterale nasale Obstruktion oder fehlender Luftstrom nach Laryngektomie, zu einer Volumenabnahme des BO führen (Askar et al., 2015; Mueller, Abolmaali, et al., 2005; Mueller, Rodewald, et al., 2005; Veyseller et al., 2012). Diese Veränderungen sind nach Erholung der Riechfunktion wieder reversibel. So steigt z.B. das Bulbusvolumen nach medikamentöser und

chirurgischer Therapie der polypösen Sinusitis wieder an (Gudziol et al., 2009). Gleichzeitig nehmen jedoch auch zentrale Geschehen Einfluss auf die Größe des BO. Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Depressionen, Temporallappenepilepsie oder Alzheimer zeigen kleinere Bulbusvolumina als gesunde Kontrollen (Hummel et al., 2013; Negoias et al., 2010; Thomann et al., 2009).

Adulte Neurogenese als wahrscheinlich interessantester Mechanismus neuronaler Plastizität wurde im olfaktorischen System von Säugetieren bereits sicher nachgewiesen (Ming & Song, 2011). Obgleich der Grad der Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den menschlichen Organismus umstritten ist, gibt es Hinweise auf Neurogenese an drei Orten im humanen Geruchssystem: im olfaktorischen Epithel, im BO und in der subventrikulären Zone (Huart et al., 2019).

Auf Epithelebene stehen die ORN über die Zilien im Riechschleim in direktem Kontakt mit der Umwelt (Oboti et al., 2011). Einerseits wird dadurch die Bindung der Duftmoleküle an die Riechrezeptoren möglich, andererseits sind die Nervenzellen schädigenden Umwelteinflüssen so unmittelbar ausgesetzt (Moulton, 1974). Dazu zählen Luftschadstoffe wie Pestizide, Lösungsmittel oder Schwermetalle, aber auch Viren oder Prionen (Doty, 2009). Auch physikalische Einflüsse und die allgemeine Zellalterung tragen zum Untergang der ORN bei. Den Schädigungsmechanismen entgegen wirkt die lebenslange Regenerationsfähigkeit der ORN, eine Eigenschaft, die nur wenige Neurone des Menschen aufweisen und die daher ein interessantes Modell zur Untersuchung der Proliferation von Stammzellen bietet (Graziadei & Graziadei, 1979; Lledo & Saghatelian, 2005; Pape et al., 2019). Durch die kontinuierliche Neurogenese kann die Riechleistung trotz des ständigen Zelluntergangs aufrechterhalten werden. Ist der Umsatz des Riechepithels gestört, kommt es dagegen zu Störungen der Riechfunktion (Urata et al., 2021). Die Lebensspanne der ORN beträgt bei Nagern durchschnittlich 30 bis 60 Tage, wobei die maximal mögliche Lebensdauer mit ca. einem Jahr deutlich länger ist. Am Menschen ist sie hingegen nicht bekannt (Brann & Firestein, 2014; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Neubildung der ORN erfolgt aus den tieferen Schichten des Riechepithels, durch Regeneration und Proliferation der Basalzellen. Diese Gruppe an Stamm- und Vorläuferzellen stellt die lebenslange Erneuerung von neuronalen und nicht-neuronalen Zellen des olfaktorischen Epithels sicher (Graziadei & Graziadei, 1979; Schwob, 2002).

Auch im BO sind Mechanismen der adulten Neurogenese analog zu Entdeckungen im Tierexperiment denkbar. So konnten bereits neurale Stammzellen in den BO von Patienten nachgewiesen werden (Pagano et al., 2000). In Mäusen wurde außerdem eine aktivitäts-abhängige Verknüpfung zwischen Fortsätzen der Körnerzellen und Dendriten von aktiven Mitralzellen beobachtet. Diese Umlagerung setzt innerhalb von Minuten ein und könnte als Erklärungsansatz

für schnelle olfaktorische Anpassungsvorgänge dienen, wohingegen der mehrwöchige Umbau ganzer Synapsen für längerdauernde Adaptationen verantwortlich sein könnte (Breton-Provencher et al., 2016).

Schließlich wurden auch in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel von Säugetieren neuronale Stammzellen nachgewiesen. Sie entsenden Vorläuferzellen, welche entlang eines rostralen Wanderungsstroms in den BO migrieren, um sich dort zu olfaktorischen Interneuronen vom Körnerzell- und Periglomerularzelltyp zu differenzieren (Doetsch et al., 1999; Lois & Alvarez-Buylla, 1994; Luskin, 1993). Diese im adulten Nervensystem entstandenen Neurone werden in vorhandene Netzwerke integriert und sind vermutlich wichtig für zentrale Aspekte der Geruchsverarbeitung, durch Erhalt von neuronalen Netzwerken, Abstimmung von Informationsverarbeitungsprozessen sowie olfaktorisches Lernen und Gedächtnis (Carlén et al., 2002; Lazarini & Lledo, 2011). Auch wenn ähnliche Phänomene im menschlichen Geruchssystem beobachtet wurden, kann nicht sicher von einer Analogie zu den Erkenntnissen aus dem Tiermodell ausgegangen werden (Curtis et al., 2007; Huart et al., 2019; Sanai et al., 2011).

### **2.1.3 Nasale Durchgängigkeit und Nasenatmung**

Die nasale Durchgängigkeit ist definiert als die Querschnittsfläche oder das Volumen der Nasenhöhle. Sie hängt von verschiedenen Faktoren auf mukosaler und anatomischer Ebene ab, welche von physiologischer oder pathologischer Natur sein können (Ottaviano & Fokkens, 2016). Als physiologische Komponente ist der sogenannte nasale Zyklus bei Gesunden der wohl entscheidendste Einflussfaktor. Er beruht auf dem periodischen Anschwellen des venösen Plexus der Nasenschleimhaut in der unteren Muschel und dem Nasenseptum. Dadurch wechselt die Seite der Hauptpassage der Luft in regelmäßigen Abständen von mehreren Stunden Dauer (Hanif et al., 2000). Der nasale Schwellkörper dient unter anderem dem Zweck der Temperaturregulation der eingeatmeten Luft. So überrascht es auch nicht, dass die Nasendurchgängigkeit temperaturabhängige Schwankungen erfährt und bei kälterer Umgebungstemperatur abnimmt (Olsson & Bende, 1985). Auch körperliche Betätigung nimmt einen Einfluss auf die nasale Durchgängigkeit in dem Sinne, dass sie zu deren Zunahme führt (Dallimore & Eccles, 1977). Beispiele für pathologische Einflüsse sind Schwellungen und Sekretion der Nasenschleimhaut im Rahmen von allergischen und nicht allergischen Rhinitiden, Nasenpolypen oder anatomische Abweichungen wie die Nasenklappeninsuffizienz oder Septumdeviation (Ottaviano & Fokkens, 2016).

Die Wahrnehmung der nasalen Passage ist subjektiv und korreliert nicht immer mit der objektiv messbaren Durchgängigkeit (Ta et al., 2021). Daher hat die Erfassung der subjektiven Nasenfreiheit mit validierten Methoden, wie der visuellen Analog-Skala (VAS) oder der numerischen

Rating-Skala (NRS), ihre Berechtigung. Der Nervus trigeminus vermittelt die Registrierung der in die Nase einströmenden Luft (Lumpkin & Caterina, 2007). Durch medikamentöse Interventionen, wie die Applikation von Lokalanästhetika oder Menthol, kann die subjektiv empfundene Durchgängigkeit gesenkt oder gesteigert werden, ohne das Vorliegen eines objektiv messbaren Korrelats (Eccles et al., 1988; A. S. Jones et al., 1989; Lindemann et al., 2008). Etwa 60 % der trigeminalen Afferenzen exprimieren den *transient receptor potential melastatin family member 8* (TRPM8) (Plevkova et al., 2013). Dieser Kanal spielt eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung nasaler Obstruktion und wird durch Kälte, aber auch durch Menthol aktiviert (Voets et al., 2007). Die Temperaturregulation findet in der Nase einmal über Konvektion, durch den Luftstrom, und einmal über Evaporation, durch die Verdunstung, statt. Dementsprechend hat nicht nur die Temperatur, sondern auch die Luftfeuchtigkeit einen Einfluss auf die subjektive nasale Durchgängigkeit (Zhao et al., 2011). Auch überschüssiger Schleim kann durch eine Behinderung der Verdunstung zu einer subjektiv verschlechterten Durchgängigkeit führen (Baraniuk, 2011).

Außerdem nimmt die Struktur des eingeatmeten Luftstroms Einfluss auf die subjektive Nasendurchgängigkeit. Patienten mit dem *empty nose syndrome* haben infolge einer chirurgischen Intervention mit der Entfernung von Teilen der Nasenmuscheln breitere Nasengänge. Durch das Fehlen der anatomischen Strukturen entstehen beim Einatmen weniger Verwirbelungen. Dadurch kommt ein geringerer Teil der Luft in abkühlenden Kontakt mit der Schleimhaut und es wird weniger Luftstrom an den Rezeptoren der Nasenwand registriert. Infolgedessen haben die Betroffenen subjektiv das Gefühl einer verstopften Nase, obwohl oft sogar ein größerer Nasenquerschnitt vorliegt (Naftali et al., 2005; Scheithauer, 2010).

Die nasale Obstruktion nimmt Einfluss auf die Geruchswahrnehmung. Einerseits muss ein Geruch rein physikalisch an den Ort der ORN gelangen, die in der Riechspalte im Nasendach sitzen. Ist der Weg dorthin durch Schleimhautausstülpungen, wie bei Nasenpolypen, oder durch Schwellungen der Schleimhaut, wie bei chronischer Rhinosinusitis verlegt, kann es zu einem sogenannten konduktiven Riechverlust kommen. Bei den beiden genannten Krankheiten spielen aber auch Mechanismen auf neuronaler Ebene im Rahmen inflammatorischer Vorgänge eine Rolle (Goncalves & Goldstein, 2016). Für eine optimale Geruchswahrnehmung sollte die Schleimhaut jedoch nicht vollkommen trocken und abgeschwollen sein, sondern einen mittleren Grad an Schleimauflagerung und Schwellung aufweisen (Schneider & Wolf, 1960). Die zeitweise erhöhten Luftwiderstände im Rahmen des nasalen Zyklus scheinen die Riechfähigkeit nicht wesentlich zu beeinflussen (Doty & Frye, 1989; Eccles et al., 1989). Dementsprechend sollte eine mittlere Schwellung der Nasenmuscheln nicht als konduktive Ursache für eine Beeinträchtigung des Riechvermögens angesehen werden, wenn weitere Pathologien wie eine Rhinitis nicht vorliegen (Seiden & Duncan, 2001).

Auf der anderen Seite macht der Atemvorgang an sich durch Aktivierung zentraler Mechanismen einen entscheidenden Anteil des Riechvorgangs aus. Beim Einatmen gelangt die Luft durch die Nasenlöcher und die Nasenhöhle bis in den Nasenrachen und in die Lungen. Durch Verwirbelungen erreicht ein Teil dieser Luft das Nasendach, wobei nur 5 bis 10 % am Riechepithel ankommen (Stuiver, 1958; Zhao et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die sensomotorische Wahrnehmung des Luftstromes während des Schnüffel-Vorgangs ohne das Vorhandenseins eines Geruchs zu einer Aktivierung zentraler geruchsverarbeitender Strukturen und zu einer olfaktorischen Wahrnehmung führen kann (Sobel et al., 1998; Wenzel, 1949). Passend dazu konnte beobachtet werden, dass die Riechschwellen für Gerüche abhängig vom nasalen Luftfluss sind (Laing, 1983; Le Magnen, 1944; Sobel et al., 2000).

## 2.2 Steigerung von Riecheindrücken

### 2.2.1 Grundlegendes zur Geruchsanreicherung

Der Begriff *Environmental Enrichment*, zu deutsch Umweltanreicherung, beschreibt eine Kombination aus geistiger und sozialer Stimulation des Gehirns (Rosenzweig & Bennett, 1996). Er wurde ursprünglich und wird noch immer häufig im Kontext von Tierexperimenten genutzt und bezieht sich dabei auf die Umweltreize, welche die in Gefangenschaft lebenden Tiere erfahren. Eine Steigerung von Sinneserfahrungen hat umfangreiche Folgen auf das Nervensystem, die insgesamt als zerebrale Aktivitätssteigerung umfasst werden können. Dazu gehören beispielsweise die Zunahme der neuronalen Plastizität im visuellen und auditiven Kortex (Diamond et al., 1964; Greenough et al., 1973), die vermehrte Neurogenese im Hippocampus (Doring & Cao, 2006), die Zunahme an dendritischen Verzweigungen und Synapsen (Faherty et al., 2003) sowie die insgesamt Gewichts- und Dickenzunahme des Gehirns (Bennett et al., 1969). Auf Verhaltensebene führt das Aufwachsen von Tieren in einer ereignisreichen Umgebung zu einem früheren Öffnen der Augen und einer schnelleren Entwicklung des visuellen Systems (Cancedda et al., 2004). Des Weiteren sorgt ein reizreicheres Umfeld nach einer Gehirnverletzung für eine Verstärkung von Gedächtnis- und Lernvorgängen (Rampon et al., 2000).

Diese Umweltanreicherung umfasst verschiedene Reizarten. Dazu zählen nicht nur somatosensorische, visuelle oder auditive, sondern auch olfaktorische Stimuli. *Odor Enrichment*, zu deutsch Geruchsanreicherung, hat ähnliche Effekte wie die oben genannten, so z.B. die Steigerung der Neuronenzahl im Hippocampus oder die Förderung der Neurogenese im BO (Rusznák et al., 2018). Insgesamt deuten die beobachteten Prinzipien jedoch in widersprüchliche Richtungen. Einerseits gibt es die Adaptation bzw. Habituation: Die Reduktion der Empfindlichkeit infolge einer olfaktorischen Stimulation, welche sich in höheren

Wahrnehmungsschwellen und verminderter Ansprechbarkeit auf überschwellige Reize und einer verminderten subjektiv wahrgenommenen Geruchsintensität äußert (Dalton, 2000; Dalton & Wysocki, 1996). Andererseits existiert mit dem Phänomen der Induktion der gegenteilige Mechanismus: Bei Personen, die den Duftstoff Androstenon initial nicht wahrnehmen konnten, also eine spezifische Anosmie gegen ihn aufwiesen, wurde in manchen Fällen infolge wiederholter Duftexposition eine Wahrnehmung erreicht (Wysocki et al., 1989). Auch bei jenen, die zuvor bereits zur Wahrnehmung fähig waren, konnte dadurch eine Senkung der Schwelle für diesen Geruch herbeigeführt werden (Pause et al., 1999). Trotz der langen Zeit, die seit der Erstbeschreibung dieses Mechanismus vergangen ist, bleiben Fragen zu den zugrundeliegenden Vorgängen offen. So ist bisher ungeklärt, wie genau die Induktion auf zellulärer Ebene abläuft, ob sie auf einem zentralen oder peripheren Niveau stattfindet und wie lange sie anhält (Fitzwater & Coppola, 2021).

In den folgenden Kapiteln wird ein kurzer Überblick über im Alltag oder in der klinischen Anwendung relevante Formen der Geruchsanreicherung gegeben.

## **2.2.2 Intensive berufliche Nutzung des Geruchssinnes**

Olfaktorische Expertise ist wahrscheinlich nicht nur auf angeborenes Talent, sondern auch auf Lernvorgänge zurückzuführen (Royet et al., 2013). Dabei ist eine Besonderheit von Geruchsexpertise gegenüber jener in anderen Bereichen, wie beispielsweise Sport oder Musik, der späte Beginn im Leben. Riechprofis starten mit ihrem Training oft erst im Erwachsenenalter, beim Eintritt in das Berufsleben. Normalerweise nimmt die Riechfähigkeit mit dem Alter sukzessive ab, verursacht durch Degenerationsprozesse auf peripherer und zentraler Ebene (Doty et al., 1984). Bei den Riechprofis wirkt die Expertise jedoch als Gegengewicht zu diesen Alterungsprozessen. Die Riechleistung kann so oft bis ins hohe Alter hinein gesteigert werden (Delon-Martin et al., 2013).

Es wurde bereits erwähnt, dass die wiederholte Exposition gegenüber bestimmten Düften zum Absinken ihrer Wahrnehmungsschwellen führen kann. Daher wären bei Geruchsexperten wie Wein-Kennern, die sich häufiger und intensiver mit Gerüchen beschäftigen als die Allgemeinbevölkerung, niedrigere Wahrnehmungsschwellen für einige Duftstoffe zu erwarten. Paradoxerweise wurde beim Vergleich der Experten mit Anfängern jedoch kein solcher Unterschied nachgewiesen (Bende & Nordin, 1997; Brand & Brisson, 2012; Parr et al., 2002). Die Professionellen zeigten weder für mit Wein assoziierte Gerüche wie Tannin oder Alkohol, noch für unabhängige Düfte wie n-Butanol, niedrigere Wahrnehmungsschwellen.

Bezüglich der Diskriminationsfähigkeit wiesen Wein- und Bier-Kenner hingegen bessere Leistungen auf, selbst bei Gerüchen, die nicht typischerweise in den Getränken vorkommen

(Bende & Nordin, 1997). Auch das kurzzeitige Geruchsgedächtnis und die Fähigkeit, Gerüche zu identifizieren waren bei den Professionellen besser (Desor & Beauchamp, 1974; Hughson & Boakes, 2009). Diese Beobachtungen scheinen aber nicht nur durch die vermehrte passive Exposition der Experten gegenüber Gerüchen verursacht worden zu sein. Einen großen Anteil macht auch das aktive Training mit dem Erlernen eines beschreibenden Vokabulars und damit eines Klassifizierungssystems aus (Royet et al., 2013).

In der Bildgebung wurde bei Parfümeuren eine Zunahme der grauen Substanz im OFC und bei Sommeliers der Insula und des entorhinalen Kortex beobachtet (Banks et al., 2016). Messungen, während der sich die Parfümeure Gerüche mental vorstellen sollten, zeigten: Neben dem Ansprechen primärer olfaktorischer Areale trat auch eine verminderte Aktivierung von sekundären Gebieten wie dem OFC und dem Hippocampus auf. Diese sind für das Arbeitsgedächtnis bei der Geruchsdiskrimination und Assoziationen verantwortlich. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass Experten mentale Bilder von Gerüchen mit weniger Aufwand generieren können, ohne dabei auf höhere kortikale Verarbeitungsmechanismen zurückgreifen zu müssen (Delon-Martin et al., 2013). Welche neuronalen Mechanismen den Veränderungen zugrunde liegen, ist nicht abschließend geklärt. Royet et al. gehen aufgrund entsprechender Erkenntnisse aus Tierstudien in ihrem Review eher von schnellen axonalen Umbauprozessen, wie der Synaptogenese aus, ohne aber das Vorkommen langsamerer Mechanismen wie der Neurogenese auszuschließen (Royet et al., 2013).

### **2.2.3 Geruchsreiche Umgebung**

Welchen Einfluss die passive Geruchsexposition auf die allgemeinen Riechfähigkeiten nimmt, ist nicht leicht zu bestimmen, da eine Betrachtung unabhängig von aktiven Verarbeitungsprozessen schwer zu realisieren ist. In einer Arbeit von 2004 verglichen Hummel et al. Parfümverkäuferinnen, welche sich berufsbedingt seit mindestens einem Jahr für mehrere Stunden täglich in der geruchsreichen Umgebung einer Parfümerie aufhielten, mit einer Gruppe von Kontrollprobanden. Die Professionellen zeigten bessere Werte in der Geruchsdiskrimination, aber nicht in den Riechschwellen oder in der Identifikation. Ein Einfluss auf die Riechleistung innerhalb eines Arbeitstages wurde nicht beobachtet (Hummel, 2004). Eine jüngere Untersuchung von 2007 legte das Augenmerk auf eine andere Berufsgruppe, die täglich intensiven Gerüchen ausgesetzt ist (Gudziol, Mackuth, et al., 2006). Landwirte, die für mindestens 3 Monate ihrem Beruf nachgegangen waren, wurden bezüglich ihres Riechvermögens mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei auch die Dauer der Geruchsexposition keinen signifikanten Einfluss hatte. Eine ältere Studie hatte bereits ähnliche Ergebnisse produziert (Snyder et al., 2003). Oleszkiewicz et al. betrachteten den Sachverhalt aus einer anderen Perspektive heraus. Sie untersuchten die

Auswirkung, die das Zählen von Gerüchen im normalen Alltag auf das Riechvermögen von gesunden Probanden und riechkranken Patienten hat. Nach 2 Wochen zeigte sich eine, wenn auch nur marginal signifikante, Verbesserung der Riechschwelle und Identifikation. Besonders an Tagen mit zwischenmenschlichem Kontakt wurden mehr Gerüche von den Probanden beschrieben. Sie schlussfolgerten, dass die bewusste Beschäftigung mit Geruchsreizen die Sinnesempfindung verändern und dass die soziale und physische Umgebung den Riechsinn positiv beeinflussen können (Oleszkiewicz et al., 2021). A. Oelschlägel untersuchte in einer Arbeit von 2020 den Effekt einer passiven Beduftung auf das Riechvermögen von Patienten mit Riechstörungen. Es war kein signifikanter Unterschied nach einem Monat mit täglich 3-stündiger Anwendung von Nasenclips, die mit Eukalyptus- und Pfefferminzöl beduftet waren, festzustellen. Lediglich bei der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Verbesserung der Diskrimination der Patienten mit idiopathischer Riechstörung (Oelschlägel, 2020).

Die aufgezählten Studien demonstrieren, dass die alleinige Untersuchung des Effekts der rein passiven Geruchsexposition schwer zu realisieren ist. Eine solche wurde am ehesten bei den Landwirten erreicht, wobei kein messbarer Effekt auf das Riechvermögen festzustellen war. Die Diskriminations-Verbesserung der Parfumeure mag daher auch eher durch die aktive Übung jener Berufsgruppe zu erklären sein, worauf im vorherigen Kapitel bereits Bezug genommen wurde. Auch die Ergebnisse der Nasenclip-Untersuchung könnten durch eine aktive Komponente in der Geruchswahrnehmung erklärt werden. Die Studie zur Zählung von Gerüchen zeigt, dass die Aufmerksamkeit auf die Geruchswahrnehmung allemal eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung der Riechfähigkeit zu spielen scheint und dass auch andere Faktoren, wie die soziale Stimulation, einen Einfluss nehmen.

Auf Ebene der neuronalen Mechanismen wurde im Tierexperiment nach kurzfristiger passiver Geruchsexposition kein Effekt auf das Überleben neuer Neurone festgestellt (Alonso et al., 2006; Mandairon et al., 2006; Mouret et al., 2008; Sultan et al., 2010). Langzeitige Exposition hingegen verstärkt die Proliferation in der Subventrikular-Zone und das Überleben von neuen Körnerzellen (Alonso et al., 2008; Bovetti et al., 2009; Rochefort et al., 2002).

#### **2.2.4 Riechtraining**

Riechtraining ist eine anerkannte und vielfach in ihrer Effektivität bewiesene Methode zur Behandlung von Riechstörungen. Es kann bei olfaktorischen Dysfunktionen verschiedener Ätiologie angewendet werden, zeigt jedoch die größten Erfolge bei postinfektiöser Genese (Oleszkiewicz, Hanf, et al., 2018). Im Therapiealltag wird es bereits erfolgreich eingesetzt und auch in den entsprechenden Leitlinien zur Behandlung von postinfektiösen Riechstörungen empfohlen (AWMF, 2016). Allgemein versteht man unter Riechtraining das regelmäßige aktive Riechen an ausgewählten starken Gerüchen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass auch

das Schnüffeln an Düften niedrigerer Konzentration zu einer Verbesserung führt (Damm et al., 2014). Für die genaue Durchführung existieren verschiedene Schemata. Der Ablauf nach Hummel 2009 sieht beispielsweise vor, dass über einen Zeitraum von drei Monaten zweimal täglich an den vier Düften PEA – Rose, Eukalyptol – Eukalyptus, Citronella – Zitrone und Eugenol – Gewürznelke gerochen wird (Hummel et al., 2009). Diese gehören den vier Geruchs-Hauptkategorien blumig, harzig, fruchtig und würzig nach Henning an (Henning, 1916). Die Durchführung über längere Zeiträume von bis zu 14 Monaten hat eine weitere Zunahme des Trainings-Effektes gezeigt (Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Ein Anhalten des Nutzens wurde aber bereits nach 4-monatigem Training für bis zu 10 Monate nachgewiesen (Konstantinidis et al., 2016). Um Adaptations- und Habituationsmechanismen von längerer Geruchsexposition zu vermeiden, wird bei der Trainings-Durchführung eine Schnüffeldauer von jeweils 10 Sekunden vorgegeben (Hummel et al., 2009).

Zu den durch das Riechtraining erreichten Veränderungen der Riechfunktion liegen unterschiedliche Beobachtungen vor. Eine Meta-Analyse über Effekte bei Patienten mit Riechstörungen aller Arten stellte eine Zunahme der allgemeinen Riechleistung fest, mit starken Verbesserungen der Diskriminations- und Identifikations-Werte und kleinen bis mittleren Verbesserungen der Schwellenwerte (Sorokowska et al., 2017). Bei der Untersuchung des Effekts von Riechtraining allein auf gesunde Teilnehmer stellt sich die Studienlage uneindeutig dar. Teils konnte kein Effekt gefunden werden, teils wurde sogar eine Verschlechterung der Riechschwelle beobachtet (Livermore & Hummel, 2004; Negoias et al., 2017). Andere berichten eine Verbesserung der Geruchs-Sensitivität in gesunden Probanden (Mori et al., 2015; Schriever et al., 2014). In einer jungen Studie von Al Aïn wurde ein Anstieg der allgemeinen Riechleistung beobachtet, die vor allem auf Verbesserungen in einem freien Geruchs-Identifikations-Test basierte (Al Aïn et al., 2019). Die Teilnehmer absolvierten jedoch nicht das Riechtraining in oben beschriebener Form, sondern in einer umfassenderen Art für 20 Minuten täglich mit erweiterten Aufgaben, wie beispielsweise der Geruchsintensitäts-Bewertung. Die Wissenschaftler erklärten sich den Kontrast ihrer Ergebnisse zu denen bisheriger Studien an Gesunden mit dem Effekt auf höhere kognitive Funktionen, der durch die komplexeren Aufgaben als das alleinige Riechen erreicht wurde.

Die neuronalen Mechanismen, welche den Verhaltensänderungen nach einem Riechtraining zugrunde liegen, sind noch zu großen Teilen unerforscht. Kurzzeitig stand die Annahme im Raum, dass nicht die Geruchsexposition, sondern der Schnüffelvorgang allein zu einer Verbesserung der Riechfunktion führen könnte. Damm et al. zeigten hingegen in ihrer Arbeit, dass dieser Effekt wahrscheinlich nur einen marginalen Anteil an den Veränderungen hat (Damm et al., 2014).

Die Kortex-Dicke der geruchsverarbeitenden Strukturen ist abhängig von den olfaktorischen Fähigkeiten (Frasnelli et al., 2010). Dazu passen die Veränderungen, die nach Riechtraining auf struktureller zerebraler Ebene von Al Aïn et al. gefunden wurden: eine erhöhte kortikale Dicke im rechten unteren Gyrus frontalis, im bilateralen fusiformen Gyrus und im rechten entorhinalen Kortex. Diese Hirnregionen sind eingebunden in olfaktorische Funktionen wie Geruchsidentifikation, olfaktorisches Lernen und Gedächtnis (Al Aïn et al., 2019). Gellrich et al. fanden außerdem eine Zunahme der grauen Substanz des Hippocampus und des Thalamus, was für eine Zunahme von Aufmerksamkeits- und Gedächtnis-Prozessen spricht, welche durch das Training induziert wurden (Gellrich et al., 2018).

Auf Ebene des Bulbus-Volumens gibt es verschiedene Beobachtungen, je nach Genese der Riechstörung. Bei post-traumatischem und post-infektiösem Riechverlust wurde keine Veränderung der Bulbusgröße beobachtet, wohingegen Patienten mit idiopathischem Riechverlust nach Training eine beidseitige Vergrößerung des BO demonstrierten (Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018; Mahmut et al., 2020). Bei der seitengetrenten Betrachtung in Form eines lateralisierten Trainings, bei dem nur ein Nasenloch beübt wurde, während das andere verschlossen war, zeigte sich eine beidseitige Volumenzunahme des BO, was für die Regulation über einen top-down-Mechanismus spricht (Negoiias et al., 2017).

Aber auch auf funktioneller Ebene konnten Auswirkungen des Riechtrainings festgestellt werden. Es sorgt für Veränderungen funktioneller Netzwerke des Gehirns, durch Anstoßen neuronaler Reorganisations-Prozesse. Die zahlreichen funktionellen Verbindungen des Kortex piriformis, die teils zu nicht-olfaktorischen Arealen vor dem Riechtraining bestanden, bildeten sich im Anschluss daran zurück, sodass nur noch wenige Verbindungen erhalten blieben (Kollndorfer et al., 2014). In einer kurz danach erschienenen Arbeit wurde berichtet, dass infolge des Riechtrainings die Zahl der Verbindungen innerhalb olfaktorischer Netzwerke, von olfaktorischen Kerngebieten zu assoziierten Regionen wie dem entorhinalen Kortex, dem inferioren präfrontalen Gyrus und dem primären somatosensorischen Kortex zunahm. Diese Funde lassen den Schluss zu, dass das Geruchstraining zu einer Wiederherstellung geruchsspezifischer Netzwerke führt (Kollndorfer et al., 2015).

Schließlich geht mit einem vier- bis sechs-monatigen Riechtraining eine Zunahme der Antworten des Elektro-Olfakto-Gramms (EOG) unter Geruchswahrnehmung einher. Das Training scheint also auch nicht nur Prozesse auf zentraler, sondern auch auf peripherer Ebene anzustoßen (Hummel et al., 2018).

## 2.3 Sensorische Deprivation

### 2.3.1 Visuelle, auditorische und somatosensorische Deprivation

Unsere Sinnessysteme unterliegen einem ständigen Wandel. In der „kritischen Periode“ ist die Vulnerabilität gegenüber Umwelterfahrungen besonders groß (siehe Kapitel 2.1.2) (Hensch, 2005). Dabei scheinen die Veränderungen bei visueller, auditiver und somatosensorischer Deprivation dem *use it or lose it* - Prinzip zu folgen (Wilson, 2012). Der Entzug visueller Reize von Geburt an, untersucht in wegweisenden Arbeiten von Hubel et. al. an Katzen, verzögert die normale Entwicklung und sorgt für eine Unreife des Systems und ein Ausbleiben der Knüpfung wichtiger Verbindungen. Im Resultat leidet darunter die Sehfähigkeit, genauer die Sehschärfe und die Sensibilität (Hubel & Wiesel, 1970). Ebenso führt die frühe auditorische Deprivation in Eulen zu einer Störung der Ausreifung des Hörsinnes mit einer Fehlfunktion des Richtungshörens als Resultat (Knudsen et al., 1984). Die perinatale somatosensorische Deprivation, untersucht anhand der Schnurrhaar-Entfernung von Nagetieren, resultiert in einem Abbau der korrespondierenden Kortex-Areale (Van der Loos & Woolsey, 1973).

Aber auch später im Leben unterliegen die verarbeitenden Strukturen und Mechanismen erfahrungsabhängigen Veränderungen durch Vorgänge der neuronalen Plastizität (Pascual-Leone et al., 2005). Ein länger andauernder visueller Sinnesentzug am erwachsenen Säugtier zeigt zwar keine Veränderungen in dem Ausmaß wie in der Entwicklungsphase (Hubel & Wiesel, 1970). Dennoch treten Adaptationsmechanismen auf, wie der Anstieg der Erregbarkeit der Sehrinde nach einer kurzzeitigen visuellen Deprivation im erwachsenen Menschen (Boroojerdi et al., 2000; Pitskel et al., 2007). Späte auditorische Deprivation wurde in einem Experiment untersucht, in welchem die Probanden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen für 3 Stunden täglich Musik hörten, bei welcher die Frequenz von 1 kHz ausgespart wurde. Als Ergebnis zeigte sich eine reduzierte neuronale Antwort auf das Hören von Tönen mit eben dieser Frequenz (Pantev et al., 1999). Ein später somatosensorischer Reizentzug zeigte ähnliche Konsequenzen wie der frühe, nämlich die verminderte kortikale Repräsentation infolge einer Finger-Amputation bei erwachsenen Eulenaugenaffen (Merzenich et al., 1984). Auch am Menschen trat infolge einer Anästhesie von Fingern eine neuronale Plastizität in den somatosensorischen Kortexarealen der benachbarten, nicht betäubten Finger auf (Rossini et al., 1994) wobei eine Übernahme entsprechender Rindenbereiche durch die intakten Körperteile zu beobachten war (Weiss et al., 2004).

Zwischen den verschiedenen Sinnesmodalitäten ist ein ähnliches Phänomen bekannt: die Übernahme der Kortexbereiche des deprivierten Sinnes durch die übrigen, nicht-deprivierten Sinne (Merabet & Pascual-Leone, 2010). Diese Verlagerung von sensorischer Kapazität

macht sich bei Blinden in verbesserten somatosensiblen und auditorischen Fähigkeiten, wie niedrigeren Berührungs-Schwellen, erhöhter räumlicher Tast-Auflösung oder der besseren Lokalisierung von Geräuschen bemerkbar (Lessard et al., 1998; Sterr et al., 1998; Van Boven et al., 2000). Auch bei der Geruchsverarbeitung konnte die verstärkte Nutzung occipitaler Kortextareale bei blinden Individuen beobachtet werden (Renier et al., 2013; Rombaux et al., 2010). In standardisierten freien oder geleiteten Identifikationstests schnitten früh Erblindete jedoch nicht besser ab als sehende Kontrollprobanden (Sorokowska & Oleszkiewicz, 2022).

In Zusammenschau deuten die Ergebnisse einer sensorischen Deprivation der visuellen, auditiven oder somatosensorischen Sinnesmodalitäten auf eine Störung der verarbeitenden Systeme als Folge des Sinnesentzugs hin. Dies lässt den Schluss zu, dass ein fortbestehender, gleichbleibender Informationsfluss wichtig für die störungsfreie Funktion der betroffenen Sinne ist (Wu et al., 2012).

### 2.3.2 Olfaktorische Deprivation

#### Tierexperimente

Die bisherige Forschung auf dem Gebiet der olfaktorischen Deprivation beruht vor allem auf Experimenten an Nagetieren. Als Methode zur Geruchs-Abschirmung hat sich bei diesen bereits früh der Verschluss eines Nasenloches, auch unilaterale Nasale Okklusion (UNO) genannt, etabliert (Gudden, 1870). Er wird auf operative oder mechanische Weise durchgeführt. Die beidseitige Okklusion ist bei Nagetieren als obligaten Nasenatmern nicht möglich. Da es theoretisch einen Austausch zwischen den beiden Nasenlöchern über Durchgänge im Nasenseptum geben kann, verursacht diese Technik keine sichere Deprivation der verschlossenen Seite, außerdem existieren auch auf höherer Ebene beidseitige Projektionen von Geruchsreizen, die eine streng einseitige Geruchsabschirmung unmöglich machen (P. C. Brunjes & Borror, 1983; Hunt & Slotnick, 1991; Luskin & Price, 1983). Demzufolge ist bei der UNO eher von einer experimentell erzeugten Hyposmie als einer Anosmie auszugehen.

Die Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der UNO-Experimente haben eine Entwicklung durchlaufen (Fitzwater & Coppola, 2021). Zunächst wurde von einer Notwendigkeit des sensorischen Inputs für den Erhalt der Sinnesfunktion nach dem bereits angesprochenen *use it or lose it* - Prinzip ausgegangen. So wertete man die aus der Okklusion resultierende Größenabnahme des BO als Zeichen des Abbaus der Riechfunktion (P. Brunjes, 1994; Gudden, 1870). Neuere Studien kommen eher zu der Annahme, dass die sensorische Deprivation kompensatorische Mechanismen in Gang setzt, die eine Aufrechterhaltung der Sinnesfunktion gewährleisten (Coppola & Waggner, 2012). Inzwischen ist bekannt, dass die Größenabnahme des BO in Folge des Sinnesentzugs vor allem auf die verminderte Nachbildung von

Interneuronen, genauer Körnerzellen, zurückzuführen ist, die mittels Ausschüttung von GABA eine hemmende Funktion auf die Mitralzellen ausüben und entsprechend nicht zwingend ein Zeichen des Rückgangs der Riechfunktion ist. (Saghatelian et al., 2005). Daneben wurden noch weitere Kompensationsmechanismen als Folge der Geruchsabschirmung identifiziert. Beispielsweise kommt es auf Ebene der primären Synapsen zwischen ORN und Mitralzellen zu einem Anstieg der Neurotransmitter-Ausschüttung und auch die Synapsen der zweiten Neurone werden durch die UNO gestärkt (Tyler et al., 2007). Passend dazu zeigten Untersuchungen der Riechschleimhaut mittels EOG gesteigerte Reaktionen auf Geruchsreize (Waggener & Coppola, 2007). Auch die Hochregulierung von Proteinen der ORN, wie olfaktorische Markerproteine, spricht für eine kompensatorische Reaktion infolge der einseitigen Geruchsdeprivation (Coppola et al., 2006). Die Geruchsspezifität scheint jedoch unter dem frühen Geruchsentzug zu leiden, worauf die Vergrößerung der auf spezifische Gerüche reagierenden Bereiche der Körnerzellschicht schließen lässt (Guthrie et al., 1990).

Die genannten Beobachtungen stammen aus Versuchen an Nagetieren, welche in frühen Lebensabschnitten, meist kurz nach der Geburt, geruchsdepriviert wurden. Dass diese kompensatorische Plastizität auch im adulten Nervensystem existiert, zeigen Studien mit Sinnesentzügen an erwachsenen Nagern. Sie führten großteils zu ähnlichen Ergebnissen wie jene an den früh deprivierten Individuen. Auch in diesen wurde die Abnahme der Bulbusgröße, kürzere Überlebenszeiten der Zellen in Glomerular- und Körnerzellschichten des BO und die Abnahme der Verbindungen der Körnerzellen sowie die Zunahme der EOG-Amplitude als Folge der olfaktorischen Deprivation registriert (Barber & Coppola, 2015; Dahlen et al., 2011; Henegar & Maruniak, 1991; Mandairon et al., 2006). Letzteres setzte bereits am 7. Tag nach Beginn der Geruchsdeprivation ein (Fitzwater & Coppola, 2021). Neueste Studien konnten außerdem Adaptationen der Axon-Form und Myelinschicht-Dicke der Mitralzellen und entsprechende Anpassungen der Aktionspotentiale nachweisen (Galliano et al., 2021). Zwar deutet ein Großteil der Arbeiten in die Richtung der kompensatorischen *up*-Regulation, dennoch gibt es auch eine Studie, die infolge einer Geruchsdeprivation am adulten Tier eine *down*-Regulation der synaptischen Aktivität der ORN im BO beobachtete. Diese trat beidseitig, auf der deprivierten und der freien Nasenseite, auf. Gleichzeitig gab es auf der Seite des nicht-deprivierten BO eine höhere Zahl an Glomeruli, welche geruchsabhängigen Input erhielten und eine höhere Selektivität (Kass et al., 2013).

Trotz der teils widersprüchlichen Beobachtungen lässt die Plastizität des erwachsenen Geruchssystems zumindest die Schlussfolgerung zu, dass es beim Riechsinn keine strenge „kritische Periode“ gibt, sondern dass auch Input-Deprivationen im ausgewachsenen Individuum zu Veränderungen des Riechsystems führen können (Maruniak et al., 1989).

Obgleich auf biophysikalischer Ebene umfangreiche Veränderungen festgestellt wurden, ergaben sich in den Tierexperimenten keine oder nur geringe Effekte auf das letztendliche Riechverhalten der Nager. Ratten, die eine perinatale UNO durchlaufen hatten, zeigten im Erwachsenenalter nach kontralateraler Bulbektomie fast genauso gute Geruchs-Detektionsfähigkeiten wie vor der operativen Entfernung (Hunt & Slotnick, 1991; Slotnick & Pazos, 1990). In einer anderen Studie konnte sogar eine Verbesserung der olfaktorischen Leistung durch eine Deprivation im Erwachsenenalter festgestellt werden (Angely & Coppola, 2010). Die Forscher erklärten sich diese ausbleibende Veränderung zu Teilen durch den der UNO geschuldeten unvollständigen Sinnesentzug. Es bleibt zu betonen, dass die UNO kein ideales einseitiges Anosmie-Modell darstellt.

### **Humanexperimente**

Die Zahl der aktuellen Veröffentlichungen der olfaktorischen Deprivationsforschung am Menschen ist überschaubar. Zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich eine Publikation und ein *preprint*, in welchen über die Effekte einer humanen experimentellen Geruchsabschirmung berichtet wird, in der Recherche finden.

Mögliche Methoden für künstlich erzeugte Hyposmie oder Anosmie wurde hingegen schon in mehreren Studien beschrieben. Eine vollständige temporäre Anosmie erreichte Welge-Lüssen et al. 2004 durch Einbringung von Lokalanästhetika in die Riechspalte. Während die lokale Applikation von 1 %-Tetracain an verschiedenen Stellen der Nasenschleimhaut nur im mittleren Nasengang eine Hyposmie bewirkte, hatte eine 4 %-ige Lidocain Lösung, welche in 10-minütiger Kopfüber-Position eingebracht wurde, eine bis zu 2 Stunden andauernde Anosmie zur Folge. Aufgrund der berichteten erheblichen Nebenwirkungen, wie eine nasale Entzündung mit Nasenatmungsbehinderung und Kopfschmerzen bei vier von zehn Versuchspersonen, bewerteten die Forscher diese Methode der Geruchsdeprivation als nicht für die mehrtägige oder gar alltägliche Anwendungen geeignet. Außerdem betonten sie die technische Schwierigkeit des Einbringens des Lokalanästhetikums (Welge-Lüssen et al., 2004).

Pfaar et al. untersuchten in einer Studie von 2006 den Einfluss der Verlegung der vorderen Riechspalte auf das ortho- und retronasale Riechvermögen. Dazu brachten sie Schwämme in die Riechspalte ein, was im Resultat die orthonasale Riechfähigkeit reduzierte. Aus ihren Ergebnissen schlussfolgerten sie, dass es sich um eine praktikable Methode zur induzierten Hyposmie ohne Nebenwirkungen handele. Sie schlugen vor, durch Verwendung mehrerer Schwämme oder einer Veränderung ihrer Lokalisation, den Grad der Geruchsminderung zu modulieren (Pfaar et al., 2006).

Besser et al. publizierten 2020 eine Studie zur Riechminderung durch den Verschluss der Riechspalte mittels auflösbaren Nasenschaums. Dieser verursachte eine Hyposmie mit Abnahme des ortho- und retronasalen Riechvermögens unter Erhalt des nasalen Luftstromes. Dabei verschlechterte sich die Riechschwelle von 6.6 (SD  $\pm$  2.8) unverschäumt zu 4.1 (SD  $\pm$  2.9) Punkten verschäumt, gemessen mit den *Sniffin' Sticks*. Die Teilnehmer wurden nach ihrer Toleranzgrenze für die maximale Tragedauer des Nasenschaumes befragt. Nur einer gab an, der Schaum sei zu unangenehm für längere Tragezeiten, die übrigen 29 Probanden wären bereit, den Schaum für mindestens ein paar Tage, bis hin zu 12 Wochen zu belassen (Besser et al., 2020).

Die in der vorliegenden Studie angewandte Geruchsdeprivation wird bei der Hälfte der Studienteilnehmer durch eine Umleitung des durch die Nase eingeatmeten Luftstroms mittels eines nasalen Silikoneinsatzes namens NozNoz, erzeugt. Das 2018 erstmalig vorgestellte Röhrensystem wird zu dem Zweck vermarktet, Menschen durch die hervorgerufene Geruchsminde rung bei der Gewichtsabnahme zu unterstützen. Die produzierende Firma, *Beck Medical*, hat in einer Pilotstudie die Geruchsreduktion durch Riechtests vor und nach dem Einsetzen quantifiziert. Dabei wurden Werte von 6.4 (SD  $\pm$  0.9) ohne und 4.4 (SD  $\pm$  1.5) mit eingesetzten NozNoz erreicht. Gemessen wurde mit einem Schwellentest mit n-Butanol in sieben Verdünnungsstufen mit 3 Antwortmöglichkeiten und einem *forced choice* Verfahren. Bei Befragung bewerteten 85 % der unter 50-Jährigen und 65 % der über 50-Jährigen die Silikoneinsätze als bequem oder sehr bequem (Dicker et al., 2020).

Wu et al. waren 2012 die Ersten mit einer Veröffentlichung zum Effekt von Geruchsdeprivation am Menschen (Wu et al., 2012). Die Forscher führten eine 7-tägige Geruchsabschirmung in einer Forschungseinrichtung durch. Dazu wurden 14 Teilnehmern die Nasenlöcher von außen mit einem chirurgischen Klebeband aus Mikroschaum (3M, Saint Paul, USA) luftdicht verschlossen, nachdem für das Aufsaugen von sich bildender Flüssigkeit Nasentamponaden aus Merocel (Medtronic, Dublin, Irland) eingeführt worden waren. Diese Geruchsbarriere wurde den ganzen Tag über belassen und nur für das Schlafen entfernt. Außerdem befanden sich die Probanden für die Studiendauer in einer stationären Forschungseinrichtung in einem Unterdruckraum, der durchgehend für geruchsfreie Raumluft sorgte. Die alltäglichen Geruchserlebnisse wurden auf ein Minimum reduziert. Dazu wurden besonders geruchsarm konzipierte Mahlzeiten und parfümfreie Reinigungs- und Kosmetikprodukte verwendet und Pflegepersonal war rund um die Uhr abrufbereit, um die Geruchsbarriere im Falle der Ablösung wieder zu reponieren. Die Testpersonen wurden vor der Deprivationsphase, im Anschluss an diese und noch einmal 7 Tage nach deren Beendigung untersucht, um etwaige Erholungsphänomene mit erfassen zu können. Es wurden zwei Fragestellungen behandelt: Erstens, ob die Geruchsdeprivation eine Zunahme der Reaktionsempfindlichkeit auf Geruchsreize bewirkt. Dazu

wurden die Riechschwelle und die fMRT-Aktivität in den zentralen olfaktorischen Arealen bestimmt. Zweitens, ob der olfaktorische Input nötig ist, um die Einordnung der verschiedenen Geruchsqualitäten aufrecht zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde die Diskriminationsfähigkeit ermittelt und die räumlichen Muster der durch einen Geruch ausgelösten fMRT-Aktivität untersucht. Die Riechleistung wurde mittels psychophysischer Testverfahren bestimmt. Für die Messung der Riechschwelle kamen die *Sniffin' Sticks* zum Einsatz. Die Diskriminationsfähigkeit wurde mittels eines Unterscheidungstests zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pinen erfasst und für die Identifikationsfähigkeit wurde der *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) genutzt. Außerdem wurde die Bewertung der Geruchsintensität, der Vertrautheit und paarweise erhobenen Ähnlichkeit der Geruchsqualität für vier Duftstoffe erhoben, die dann auch im zweiten fMRT-Experiment verwendet wurden. Schließlich fand eine Untersuchung des retronasalen Riechvermögens über das Erkennen von Ethylbutyrat in destilliertem Wasser statt. Die Ergebnisse der psychometrischen Tests zeigten keine signifikanten Veränderungen der Riechschwelle und Diskrimination. Die Geruchsidentifikation hingegen verbesserte sich signifikant, was aber aufgrund des fehlenden Absinkens auf das Ausgangsniveau nach der Erholungsphase wahrscheinlich einen Trainingseffekt widerspiegelt. Die Forscher erklärten die ausbleibende Veränderung der Riechfunktion mit den Ergebnissen der fMRT-Untersuchungen. Der olfaktorische Kortex, genauer der posteriore piriforme Kortex, war nach der Deprivation weniger aktiv, die Werte kehrten nach dem Erholungszeitraum auf das Ausgangsniveau zurück. Der OFC zeigte dagegen einen reversiblen Aktivitätsanstieg. Außerdem war eine Dekorrelation der Geruchskodierungsmuster im fMRT zu beobachten, die auf eine Beeinträchtigung der Geruchsunterscheidungsfähigkeit hindeuten könnte. Interessanterweise zeigten diejenigen Probanden mit der stärksten Veränderung der Kodierungsmuster dazu passend den größten Rückgang in der Bewertung der Ähnlichkeit von Geruchspaaren. Wu et al. vermuteten den Grund für die ausbleibende Veränderung der Riechleistung im kompensatorischen Aktivitätsanstieg des OFC. Unter dieser Aktivitätssteigerung leidet jedoch womöglich die Geruchskodierung und damit die Diskrimination, auch wenn dies nach 2 Wochen nicht im Diskriminationstest, sondern nur in der Bewertung der Geruchsähnlichkeit sichtbar wurde.

Xia et al. veröffentlichten 2022 ein *preprint* zu einer ähnlichen Fragestellung, wenn auch unter anderen Gesichtspunkten (Xia et al., 2022). Sie untersuchten 56 Probanden, welche für acht Stunden eine FFP2-Maske oder einen *Powered Air Purifying Respirator* (PARP), ein tragbares elektrisches Atemschutzgerät, trugen. Unterbrochen wurde die Tragedauer von einer 60-minütigen Mittagspause. Die Testungen fanden vor und direkt im Anschluss an die 8-stündige Tragezeit statt und umfassten die Bestimmung der Riechschwelle und der Diskrimination. Die Ergebnisse zeigten, dass die kurzzeitige Anwendung der Atemschutzausrüstung zu einer signifikanten Verschlechterung der Riechschwelle, aber nicht der Diskriminationsfähigkeit geführt

hat. Die Autoren erklärten sich die beobachtete Verschlechterung mit der durch die Maske veränderten Parameter der Atemphysiologie. Das durch Masketragen hervorgerufene Symptom der Erschöpfung, auch *Mask-Induced Exhaustion Syndrome* (MIES) genannt, umfasst die Hypoxie, die Hyperkapnie, den Anstieg der Temperatur und der Luftfeuchte unter der Maske (Kisielinski et al., 2021). Dass diese Veränderungen einen negativen Einfluss auf das Riechvermögen nehmen könnten, zeigen Studien wie jene von Hernández-Soto et al. zum Effekt von chronischer zeitweiser Hypoxie auf das Riechvermögen und die Aktivität des BO (Hernández-Soto et al., 2021).

### 3 Zielsetzung

Zu den Auswirkungen eines olfaktorischen Sinnesentzugs auf das Riechvermögen wurden bisher heterogene Ergebnisse veröffentlicht. Am Tiermodell wird dazu bereits seit einigen Jahren geforscht. Die Untersuchungen ergaben teils keine Veränderungen, teils Verbesserungen der Riechfunktion. Die Studienlage am Menschen ist hingegen sehr überschaubar und ebenfalls widersprüchlich. Eine 7-tägige Deprivation mittels Tamponaden und Klebeband ergab keine messbaren Veränderungen der Riechleistung (Wu et al., 2012). Dagegen berichtet ein kürzlich erschienenen *preprint* über die Effekte 8-stündigen Tragens einer FFP2-Maske von einer Verschlechterung der Riechschwelle, aber keiner Veränderung der Geruchs-Diskrimination (Xia et al., 2022). Aufgrund der alltäglich angewandten Geruchsminderung durch das Tragen von FFP2-Masken als Hygienemaßnahme während der Corona-Pandemie, rücken die Auswirkungen der Geruchsdeprivation in den Fokus des Interesses. Auf Basis bisheriger Erkenntnisse ist von der Möglichkeit einer Veränderung des Riechvermögens als Konsequenz einer Geruchsabschirmung auszugehen. In der vorliegenden Arbeit soll der Effekt einer olfaktorischen Deprivation anhand von zwei verschiedenen Methoden und über einen längeren Zeitraum untersucht werden. Beide Maßnahmen sorgen für eine partielle Abschirmung der ORN im Nasendach gegenüber Geruchsreizen, ohne die Nasenatmung zu verhindern. Der nasale Silikoneinsatz NozNoz bewirkt eine Umleitung des eingeatmeten Luftstroms, der in der Konsequenz in geringerem Maße in das Nasendach gelangen soll. Die FFP2-Maske filtert die eingeatmete Luft und vermindert den Luftstrom durch die Maske, womit sich die Passage von Duftmolekülen reduziert. Die beiden Interventionsgruppen werden vor und nach der Deprivationsphase untersucht und die gemessenen Veränderungen mit jenen einer Kontrollgruppe verglichen. Der Zeitraum des olfaktorischen Sinnesentzugs ist dabei auf 14 Tage, mit täglich 6- bis 8-stündiger Anwendung, festgelegt. Protokolliert werden das Riechvermögen, die nasale Durchgängigkeit und das Wohlbefinden der Versuchsteilnehmer sowie die Studienadhärenz und *Feedback* zu den Interventionen.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Ethik**

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden geprüft und bewilligt (Bearbeitungsnummer: EK 566122020). Sie erfolgte unter Wahrung der revidierten Vorgaben der „Deklaration von Helsinki – ethische Grundlagen für die Forschung am Menschen“ der *World Medical Association* (Fortaleza, 2013). Alle teilnehmenden Probanden wurden vor Studienbeginn über die geltenden Datenschutzbestimmungen, den Versuchsablauf und die Zielsetzung der anschließenden Untersuchungen informiert. Mit Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung bestätigten sie ihre freiwillige Teilnahme, die Zustimmung zur wissenschaftlichen Auswertung der Studiendaten und die Kenntnisnahme des jederzeit möglichen Ausscheidens. Ihnen wurde die Teilnahme finanziell vergütet.

### **4.2 Studiendesign**

Die Datenerhebung der prospektiven kontrollierten Studie fand von März 2021 bis einschließlich Dezember 2021 im Arbeitsbereich für Riechen und Schmecken der HNO-Universitätsklinik Dresden statt. Für eine umfassendere Untersuchung der Effekte von Geruchsdeprivation wurden zwei Studiengruppen mit verschiedenen Maßnahmen zur Geruchsminderung gebildet und mit einer Kontrollgruppe verglichen. In der einen Interventionsgruppe erfolgte die Geruchsdeprivation durch ein intranasales Luftumleitungssystem aus Silikon, genannt NozNoz, in der anderen Gruppe durch eine FFP2-Atemschutzmaske. Alle drei Gruppen wurden jeweils vor Beginn und direkt im Anschluss an eine 14-tägige Studienphase untersucht. Während dieses Zeitraumes waren die Teilnehmer unter Geruchsdeprivation dazu angehalten, die geruchsmindernde Maßnahme für 6 bis 8 Stunden täglich durchzuführen. Die Kontrollprobanden durchliefen ebenfalls zwei Testungen im Abstand von 14 Tagen. Sie erhielten keine geplante geruchsmindernde Intervention.

### **4.3 Versuchsteilnehmer und Auswahlkriterien**

Für die Studie konnten 61 Teilnehmer rekrutiert werden. Die Interventionsgruppen umfassten je 20, die Kontrollgruppe 21 Personen. Die Probanden fanden sich über persönliche Kontakte sowie über Aushänge an der TU Dresden, dem Universitätsklinikum und der näheren Umgebung. Im Rahmen des Ethikantrages wurden im Vorhinein Ein- und Ausschlusskriterien definiert, welche in Tabelle 1 dargestellt sind. Die Einhaltung der Kriterien wurde über Kenntlichmachung auf den Aushängen und über die Abfrage in der Anamnese sichergestellt. Von den

ursprünglich 68 Studieninteressenten konnten zwei Probanden aufgrund unzureichender Erfüllung der Voraussetzung des subjektiv gesunden Riechvermögens nicht in die Studie miteingeschlossen werden. Sie wurden nach Feststellung beim ersten Termin auf Ihre fehlende Eignung hingewiesen und daraufhin nicht weiter untersucht. Sieben weitere Probanden brachen die Teilnahme an der Studie in der NozNoz-Gruppe verfrüht ab, davon entschlossen sich jedoch zwei Personen für eine spätere Teilnahme in der Kontrollgruppe.

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme**

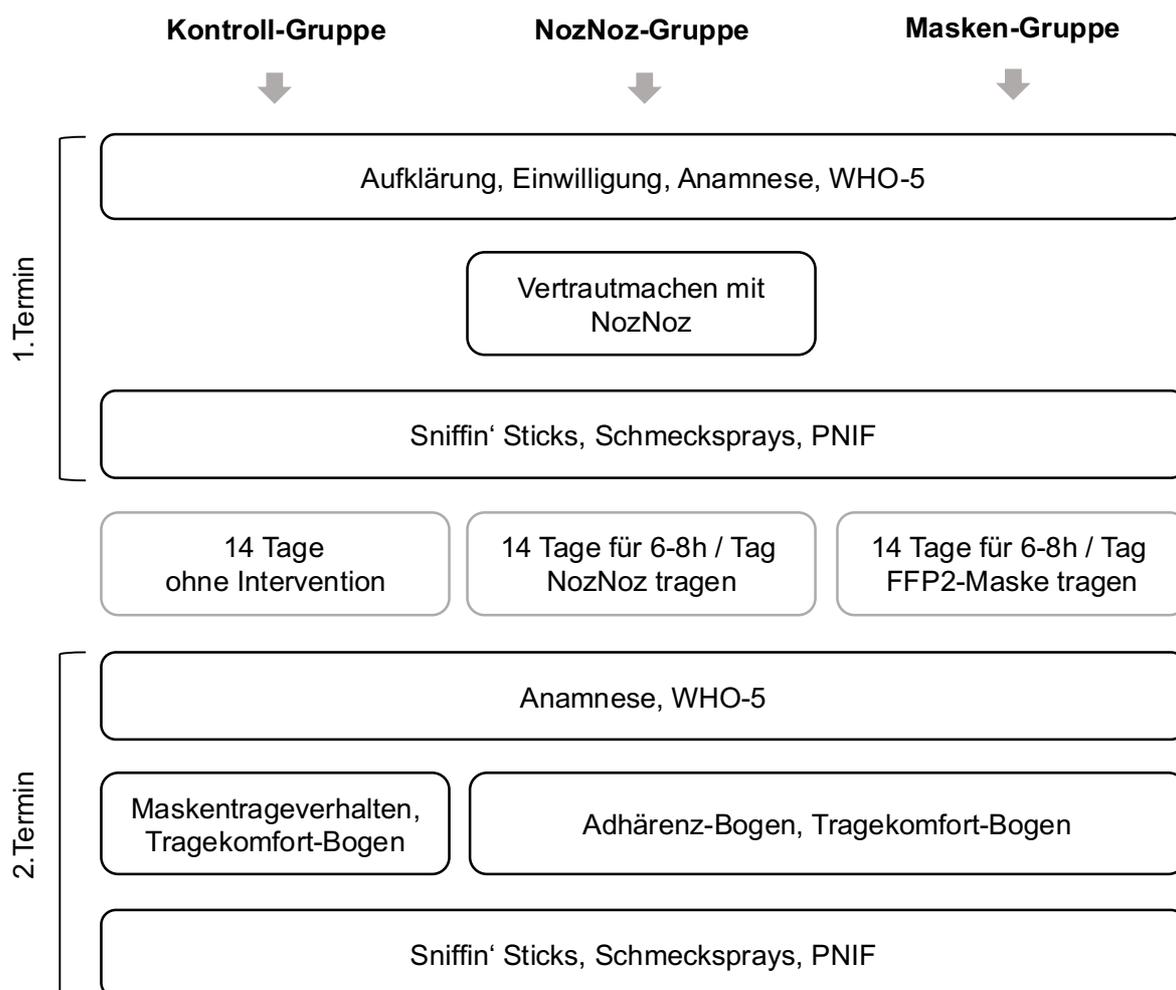
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschäftsfähigkeit</li> <li>• Volljährigkeit</li> <li>• Subjektiv gesundes Riechvermögen</li> <li>• Allgemeinzustand nach WHO: 0-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen mit Auswirkungen auf den Geruchssinn (z.B. schwere Depression, Morbus Parkinson, schwere Schädel-Hirn-Traumata, chronische Niereninsuffizienz)</li> <li>• Akute oder chronische Entzündungen der oberen Atemwege</li> <li>• Schwere chronische Atemwegserkrankungen</li> </ul>

*Anmerkung.* WHO: world health organization. Allgemeinzustand nach WHO = standardisierter Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes einer Person, 0 = Patient ist in der Lage, ohne Einschränkung alle normalen Aktivitäten auszuführen, 1 = Patient ist bei physisch belastenden Tätigkeiten eingeschränkt, jedoch mobil und in der Lage, leichte Arbeiten zu verrichten (Oken et al., 1982).

#### 4.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungstermine dauerten jeweils etwa 45 Minuten und folgten einem festgelegten Schema. Zunächst wurden die Probanden über den Inhalt der Studie, deren Ablauf sowie die Testungen aufgeklärt. Die Teilnehmer der beiden Interventionsgruppen erhielten zudem Informationen über ihre geruchsmindernde Maßnahme, in mündlicher und schriftlicher Form. Im Anschluss gaben die Probanden ihre schriftliche Einwilligung. Zur Erfassung möglicher negativer Einflussgrößen auf das Riechvermögen füllten sie dann einen riechspezifischen Anamnesebogen mit Fragen zur Selbsteinschätzung des Geruchssinnes und der freien Nasenatmung und einen Fragebogen zur Erfassung des Wohlbefindens aus. Teilnehmer der NozNoz-Studiengruppe wurden daraufhin mit dem Silikoneinsatz vertraut gemacht und das korrekte

Einsetzen und Herausnehmen wurde unter Aufsicht geübt. Die Untersuchungen begannen mit der psychophysischen Riechtestung mittels *Sniffin' Sticks*. Die Probanden in den Interventionsgruppen durchliefen den Schwellentest zweimal, einmal mit und einmal ohne ihre geruchsmindernde Maßnahme, wobei die Reihenfolge randomisiert wurde. Daran schloss sich die Schmecktestung mittels Schmecksprays an. Der zweite Termin nach 14 Tagen verlief nach einem ähnlichen Ablauf, die Teilnehmer füllten an diesem jedoch noch zwei zusätzliche Fragebögen aus. Die Interventionsgruppen erhielten einen Bogen mit Angaben zur Studien-Adhärenz und wurden außerdem um *Feedback* zur jeweiligen geruchsdeprivierenden Maßnahme gebeten. Die Kontrollgruppe hingegen wurde zu ihrem Maskentrageverhalten während der 14-tägigen Kontrollphase und ebenfalls zum Tragekomfort beim Maskentragen als alltägliche Schutzmaßnahme während der Corona-Pandemie befragt. Außerdem erfolgte die Messung des nasalen Spitzenflusses. Für eine genauere Illustration des Studienablaufs siehe Abbildung 3.



**Abbildung 3: Untersuchungsablauf der drei Studiengruppen**

#### 4.4.1 Olfaktometrie – *Sniffin' Sticks*

##### Allgemeines

Die quantitative Beurteilung des Riechvermögens der Studienteilnehmer erfolgte durch ein psychophysisches Verfahren mittels der *Sniffin' Sticks* (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel). Im Jahr 1996 erstmalig von Kobal, Hummel et al. vorgestellt, finden sie heute eine breite Anwendung sowohl in der klinischen Praxis als auch bei wissenschaftlichen Fragestellungen und werden weltweit genutzt (AWMF, 2016; Haehner et al., 2009). In der letzten S2k Leitlinie „Riechstörungen“, der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie von 2017, sind sie aufgeführt als die am häufigsten gebrauchte Messmethode an deutschen HNO-Kliniken (AWMF, 2016) und auch das Positionspapier „Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen“ spricht sich für sie aus (Stuck et al., 2014).

Der Test gliedert sich in drei Abschnitte, in welchen die Schwelle der Wahrnehmung, die Differenzierung und die Identifikation von Gerüchen bestimmt und als Punktwert quantifiziert werden. Die Einzelwerte können Auskunft über die jeweils adressierten Riechfunktionen geben, oder in ihrer Summe als Gesamtwert, dem SDI-Wert, zur Klassifikation von Riechstörungen herangezogen werden. Je nach Fragestellung kann man eine einfachere oder umfanglichere Testung mithilfe der *Sniffin' Sticks* vornehmen. Ein kurzes Screening kann durch den Teilnehmer selbst in Form des Identifikations-Tests durchgeführt werden. Der in dieser Studie angewandte SDI-Test mit allen drei Testabschnitten bedarf aufgrund der Verblindung des Probanden hingegen eines Untersuchers (AWMF, 2016). Die drei Subtests erfassen verschiedene Komponenten der Riechfunktion, wobei die Bereiche der geruchsverarbeitenden Strukturen wahrscheinlich in unterschiedlichem Maße angesprochen werden. Während der Schwellentest eher periphere Anteile des olfaktorischen Systems reflektiert, nehmen Diskriminations- und Identifikationstest zentralere Strukturen in den Fokus und werden mehr von allgemeinen kognitiven Fähigkeiten bestimmt (Hedner et al., 2010; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Wenngleich eine klar getrennte Erfassung peripherer und zentraler Riechfunktionen durch die verschiedenen Tests nicht möglich ist, so führt die Kombination des Schwellen- und der überschwelligen Diskriminations- und Identifikationstests eindeutig zu einem diagnostischen Mehrwert (Hummel et al., 2016; Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Das *Sniffin' Sticks* Kit besteht aus einer Batterie von Riechstiften, ähnlich Filzstiften, von ca. 14 cm Länge und mit einem 1.3 cm großen Durchmesser (siehe Abbildung 4). Ihr Hohlraum enthält einen Tampon, welcher mit etwa 4 ml flüssigen Duftstoffen oder mit verschiedenen Konzentrationen aus in nahezu geruchslosem Propylenglykol verdünnten Duftstoffen getränkt wurde. Durch Öffnen der Stiftkappe kann der entweichende Geruch von der Versuchsperson

wahrgenommen werden, wobei die Stifte nur für den kurzen Moment der Geruchsdemonstration geöffnet werden sollten, um der Geruchsbelastung des Raumes, der Gewöhnung an den Duft und der Reduzierung der Lebensdauer des Stiftes vorzubeugen (Hummel, 2013).



**Abbildung 4: Sniffin' Sticks Testbatterie, von links nach rechts: Schwellentest, Diskriminationstest und Identifikationstest; Anwendung der Sniffin' Sticks**

Die Untersuchung folgt standardisierten Vorgaben (Hummel et al., 2016). Sie sollte möglichst ungestört und in einem geruchsneutralen, idealerweise frisch gelüfteten Raum stattfinden. Die Reihenfolge der Testabschnitte ist festgelegt, sodass zuerst die Riechschwelle daraufhin die Diskrimination und im Anschluss erst die Identifikation getestet werden (Göktas et al., 2018). Zwischen den Subtests sind Pausen von 3 bis 5 Minuten vorgesehen. Die Teilnehmer sollten ab 15 Minuten vor der Messung nichts essen, nicht rauchen und nichts anderes als Wasser trinken. Für den Schwellen- und Diskriminationstest hat der Proband die Augen geschlossen oder trägt eine Augenbedeckung. Um Geruchseindrücke durch die Untersucherhände und die Kontamination der Riechstifte zu vermeiden, sollte der Durchführende während der Testung geruchslose Handschuhe tragen und auf Parfum oder andere beduftete Kosmetika verzichten (Oleszkiewicz, Rambacher, et al., 2018). Zur Geruchs-Präsentation wird die jeweilige Stiftkappe abgenommen, die Darbietung verbal angekündigt und der Stift unter leichtem Schwenken für 3 Sekunden im Abstand von 2 cm unter beide Nasenlöcher gehalten (siehe Abbildung 4). Gemäß dem *forced choice* Verfahren muss der Untersuchte direkt im Anschluss an die Präsentation eine Aussage treffen, wobei er sich nicht für die Option „Nichts gerochen“ entscheiden kann. Dies hat den Zweck, eine genauere Auseinandersetzung mit dem Geruchene zu bewirken, wodurch viele Probanden, die sich ansonsten für „Nichts gerochen“ entschieden hätten, schließlich doch einen Geruch wahrnehmen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Dadurch wird auch die Test-Reliabilität gesteigert (Hummel et al., 2012b). *Feedback* über die Korrektheit seiner Aussage erhält der Untersuchte erst am Ende der Messungen, wodurch die

Aufmerksamkeit nicht von der Aufgabe der Geruchswahrnehmung abgelenkt werden und bei wiederholter Test-Durchführung Lerneffekte vermieden werden sollen (Hummel & Podlessek, 2021; Walliczek-Dworschak et al., 2016).

Die *Sniffin' Sticks* sind durch ihre einfache sowie kosten- und zeitsparende Durchführung ein praktisches diagnostisches Instrument, was vor allem im klinischen Alltag von Vorteil ist (Hummel et al., 1997). Die Riechtestung damit ist vielfach validiert und reliabel und auf europäische Verhältnisse abgestimmt (Hummel et al., 2007; Wolfensberger & Schnieper, 1999). Die Ergebnisse sind reproduzierbar und für Verlaufsbeobachtungen, wie in dieser Studie, geeignet (Albrecht et al., 2008; AWMF, 2016). Außerdem können die Stifte durch die Mehrfachnutzung bis zu einem angegebenen Ablaufdatum als eine ressourcenschonende Messmethode angesehen werden. Als Nachteil könnte die begrenzte Haltbarkeitsdauer gewertet werden (AWMF, 2016). Je nach Häufigkeit der Verwendung beträgt sie ein halbes bis ein Jahr, bedingt durch die Verdunstung der enthaltenen Duftstoffe bei Öffnung der Stiftkappe (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

### **SDI-Wert**

Aus der Summe der Teilpunktzahlen von Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest ergibt sich der SDI-Wert. Er quantifiziert das orthonasale Riechvermögen und kann zur Identifikation und Klassifikation einer Riechstörung herangezogen werden. Werte  $\leq 16.5$  Punkten stehen für eine Anosmie, Werte zwischen 16.5 und 30.5 Punkten für eine Hyposmie und Werte  $\geq 30.5$  Punkten für eine Normosmie (Rumeau et al., 2016). Es existieren wiederholt überarbeitete alters- und geschlechtsabhängige Normwerte (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019), wobei sich in dieser Studie auf die genannten Werte bezogen wird.

### **Schwellentest**

Als erstes sollte der Schwellentest durchgeführt werden, da zu Beginn der Riechtestung die Sensitivität des Geruchssinns, welche vor allem die Schwellenwerte verändern kann, noch unbeeinflusst ist (Göktas et al., 2018). Hierbei wird die Wahrnehmungs-Schwelle, also die niedrigste gerade noch wahrgenommene Konzentration, für den rosenartigen Duft Phenylethylalkohol (PEA) bestimmt. Die Testbatterie für diesen Subtest umfasst mit 16 Triplets insgesamt 48 Riechstifte. Von einem Triplet sind je zwei Stifte mit dem geruchsarmen Lösungsmittel Propylenglykol und einer mit, in diesem Lösungsmittel verdünnten, PEA bestückt. Für den Untersucher sind die Stifte farblich markiert, der gesuchte riechende Stift mit einer roten Kappe, die beiden geruchslosen Stifte mit einer blauen und einer grünen Kappe. Die Konzentrationen des PEA's folgen von einem Triplet zum nächsten einer absteigenden Reihe, beginnend mit 4 % bei Triplet Nummer 1 und sich im Verhältnis von 1:2 fortsetzend bis zum

Triplett Nummer 16 mit der niedrigsten Konzentration (Lötsch et al., 2004). Der Proband wird zunächst mit einer Augenbinde verblindet oder gebeten, die Augen geschlossen zu halten, um die visuelle Identifikation der farblich markierten Stifte zu verhindern. Anfangs wird ihm der höchstkonzentrierte PEA-Stift des Triplett Nr. 1 gezeigt, um ihn mit dem gesuchten Duft vertraut zu machen. Anschließend beginnt die Ermittlung der Schwelle mit der niedrigsten Konzentration im Triplett Nummer 16. Dem Untersuchten werden die drei Stifte eines Triplets in zufälliger Reihenfolge präsentiert, woraufhin er entscheiden muss, welcher Stift seiner Meinung nach den gesuchten Geruch enthält. Gemäß des *forced choice* Verfahren ist eine Entscheidung zwingend nötig (Hummel et al., 1997). Bei einer Falschantwort wird in der Anfangsphase des Tests aus Gründen der Zeitersparnis die nächsthöhere Konzentration übersprungen und mit der übernächsten Konzentration weiter gemacht (Rumeau et al., 2016). Es wird so lange getestet und die Konzentration erhöht, bis ein Treffer erzielt wird. Die einmalige Richtigantwort ist dann durch eine direkte Wiederholung des Triplets und eine zweite Richtigantwort zu validieren. Werden also zwei korrekte Antworten hintereinander erzielt, ist der erste obere Wendepunkt erreicht. Es wird nun wieder mit der nächstkleineren Konzentration weiter getestet, diesmal in absteigender Reihenfolge, bis eine erste Falschantwort zu einem unteren Wendepunkt führt. Ab dort wird wieder die nächsthöhere Konzentration präsentiert. So wird bis zum Erreichen von sieben Wendepunkten verfahren. Der Punktwert für die Riechschwelle (S) wird als Mittelwert aus den letzten vier Wendepunkten errechnet, wobei die Nummer des jeweiligen Triplets verwendet wird (Hummel et al., 1997). Folglich ist 16 der bestmögliche und 1 der niedrigste mögliche Schwellenwert. Für den Fall, dass das Triplett Nummer 1 mit der höchsten Konzentration dreimal am Stück nicht richtig erkannt wird, wird der Test vor Erreichen von 7 Wendepunkten beendet und der Wert 1 als Schwellenwert angenommen (Göktas et al., 2018). Die Dokumentation erfolgt mit einem vorgefertigten Bogen, dessen Aufbau der Beispiel-Testung in Tabelle 2 entnommen werden kann.

Tabelle 2: Beispiel eines Schwellentest-Protokolls



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

Ergebnis:  $(8+7+9+8) / 4 = 8$

**Diskriminationstest**

Nach einer Pause von 3 bis 5 Minuten schließt sich der Diskriminationstest an. Er überprüft die Fähigkeit zur Unterscheidung von überschwelligen Gerüchen anhand einer Testbatterie aus drei Stiften in 16 Triplets (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Jedes Triplet umfasst zwei identisch riechende Stifte mit roter und blauer Kappe und einen anders riechenden Stift mit grüner Kappe. Aufgabe des nach wie vor verblindeten Probanden ist es, den Stift mit dem andersartigen Geruch aus dem dargebotenen Triplet auszuwählen. Dabei sollte die Intensität der drei Gerüche gleich und ihre Hedonik ähnlich sein (Hummel et al., 1997). Die Reihenfolge innerhalb des Triplets ist auch in diesem Subtest zufällig gewählt und jeder Stift darf nur einmal für ca. 3 Sekunden präsentiert werden. Entsprechend des *forced choice* Prinzips muss der Untersuchte sich für einen Stift entscheiden. Zwischen den Triplets sollte ein Abstand von 30 Sekunden eingehalten werden. Aus der Summe der richtig erkannten Stifte wird der Diskriminations-Wert gebildet. Demnach können zwischen 0 und 16 Triplets richtig erkannt und entsprechende Punktwerte erreicht werden (Rumeau et al., 2016). Für die Dokumentation der Antworten und des Punktwertes gibt es vorgefertigte Antwortbögen, dem Beispiel in Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls

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

Ergebnis: 12 Punkte

### Identifikationstest

Als letzter der drei Subtests findet der Identifikationstest statt. Für diesen Testabschnitt wird die Augenbedeckung abgenommen. Die Testbatterie besteht aus 16 Stiften mit unterschiedlichen Gerüchen, welche der Proband erkennen muss. Dazu werden ihm pro Stift vier Deskriptoren vorgelegt, aus denen er via *forced multiple choice* Verfahren den wahrgenommenen Duft auswählen soll (Göktas et al., 2018). Die Auswahlmöglichkeiten liegen dabei in Bild- und Textform vor und die Gerüche sollten sich auch hier in Intensität und Hedonik ähneln (Hummel et al., 1997). Zwischen den Stiften ist ein Mindestabstand von 30 Sekunden einzuhalten, um olfaktorischer Desensibilisierung vorzubeugen (Hummel et al., 1996). Erkennt die Testperson den Geruch nicht sofort, kann ihr der Stift auch nochmals gezeigt werden. Bezogen auf den Identifikations-Subtest gibt es bei den Anforderungen an die präsentierten Gerüche eine Besonderheit. Der Proband muss bereits im Vorhinein mit allen vorgeschlagenen Antwortmöglichkeiten vertraut sein (Hummel et al., 1997). Dies setzt voraus, dass er die Gerüche bereits aus dem Alltag kennt und auch die Geruchsbezeichnungen versteht. Damit beides gegeben ist, muss der Identifikationstest an die jeweilige Kultur und Sprache angepasst sein (Oleszkiewicz et al., 2016). Heute liegen bereits vielfache kulturell-adaptierte Versionen des *Sniffin' Sticks* Tests vor (Catana et al., 2012; Kamrava et al., 2021; Oleszkiewicz et al., 2016; Ribeiro et al., 2016).

**Tabelle 4: Identifikationstest-Protokolle für beide Testvarianten**  
 – die richtigen Antworten sind fett hervorgehoben

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

Stift-Nr.	Identifikationstest Plus 16			
1	<b>Birne</b>	Petersilie	Pfefferminz	Orange
2	Apfel	<b>Cola</b>	Gummibärchen	Zitrone
3	Minze	Fichte	<b>Flieder</b>	Schnittlauch
4	Pfirsich	Erdbeere	Weintrauben	<b>Grapefruit</b>
5	Rose	Sauerkraut	Möhre	<b>Gras</b>
6	Pflaume	Melone	<b>Himbeere</b>	Orange
7	Zitrone	<b>Eukalyptus</b>	Lakritz	Fichte
8	<b>Ingwer</b>	Paprika	Vanille	Pfeffer
9	<b>Kokos</b>	Schokolade	Erdnuss	Zimt
10	Gras	<b>Lavendel</b>	Fichte	Rose
11	Zitrone	Johannisbeere	<b>Melone</b>	Orange
12	Kirsche	Erdbeere	Apfel	<b>Pfirsich</b>
13	Knoblauch	Holz	Schinken	<b>Pilze</b>
14	Zigarette	Leder	<b>Geräuchertes</b>	Salami
15	Keks	<b>Karamell</b>	Orange	Gummibärchen
16	<b>Zwiebel</b>	Muskat	Pfeffer	Senf

Den Identifikationstest gibt es in zwei Varianten. Die ältere Version mit blauen Stiften wurde 2009 um eine Version mit lila Stiften, den „Identifikationstest Plus 16“ ergänzt (Burghart Messtechnik GmbH, 2022). Sie umfasst ebenfalls alltägliche Gerüche, die sich allesamt von denen der älteren Variante unterscheiden. Durch die hohe Korrelation zwischen alter und neuer Testversion kann der „Identifikationstest Plus“ bei wiederholten Erhebungen genutzt werden, um das Wiedererkennen der Gerüche zu verhindern (Burghart Messtechnik GmbH, 2022; Haehner et al., 2009). Auch für Teilnehmer aus dem Laborumfeld der HNO, die selbst mit dem blauen Test arbeiten und daher mit ihm vertraut sind, konnte der lila Identifikationstest als Alternative herangezogen werden. Der am Schluss ermittelte Identifikations-Punktwert kann als Summe der richtig erkannten Gerüche zwischen 0 und 16 liegen. Die Dokumentation findet wieder in einem vorgefertigten Versuchsprotokoll statt, siehe Tabelle 4.

#### 4.4.2 Gustometrie – Schmecksprays



Abbildung 5: Schmecksprays für die Gustometrie

Zur umfassenderen Abbildung der chemosensorischen Sinnesleistung der Probanden wurde der Schmecksinn mit einem groben Testverfahren ermittelt. Dazu schloss sich im Untersuchungsablauf an die Riechtestung die Schmecktestung mittels des Ganzmundtests mit Schmecksprays an (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Dieser Screening-Test gibt einen Überblick über die globale Schmeckleistung und ist mit unter 5 Minuten Dauer zeitsparend in der Durchführung. Er erfasst die Identifikation vier überschwelliger Geschmacksstoffe mit den Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter. Natürliche Substanzen werden zu diesem Zweck in destilliertem Wasser gelöst und in kleine Sprühflaschen aus Braunglas abgefüllt (siehe Abbildung 5). Die Qualität süß wird durch eine 10 %-ige Saccharose-Lösung, sauer durch eine 5 %-ige Zitronensäure-Lösung, salzig durch eine 7.5 %-ige Natriumchlorid-Lösung und bitter durch eine 0.05 %-ige Chininhydrochlorid-Lösung repräsentiert. Dem Probanden wird ein

Sprühstoß mittig auf die herausgestreckte Zunge appliziert. Er schließt dann den Mund für eine bessere Verteilung und trifft gemäß dem *forced choice* Prinzip eine Entscheidung für eine der vier zur Verfügung stehenden und ihm zuvor genannten Qualitäten. Zwischen den verschiedenen Sprays ist der Mund mit einem Schluck des bereitgestellten Leitungswassers zu spülen, um den Geschmack zu neutralisieren. Die Antworten werden unabhängig von ihrer Korrektheit notiert, nach Aufsprühen aller vier Geschmacksrichtungen kann der Getestete seine Meinung noch final ändern (Welge-Lüssen et al., 2011). Die Summe der korrekten Antworten ergibt am Ende die Gesamtpunktzahl, von 0 – kein Spray erkannt bis 4 – alle Sprays erkannt, reichend.

Die globale Erfassung durch den Ganzmundtest liefert eine schnelle Aussage vor allem über alltagsrelevante Störungen der Schmeckfunktion. Für umfassendere neuro-otologische Fragestellungen, nach umschriebenen oder halbseitigen Schmeckstörungen, ist die regionale Testung mittels Lateralisationstests nötig. Zur Aufdeckung von Störungen des qualitativen Geschmacksempfindens ist in jedem Fall die subjektive Geschmackswahrnehmung im Rahmen einer ausführlicheren Anamnese nötig (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Neben dem überschwelligem Ganzmundtest stehen auch Schwellen-Testverfahren mit flüssiger Applikation oder Filterpapier-Streifen zur Verfügung (Ahne et al., 2000; Welge-Lüssen et al., 2011).

#### **4.4.3 Messung des nasalen Spitzenflusses – PNIF-Meter**

Zur Untersuchung der Nasendurchgängigkeit wurde das *Peak Nasal Inspiratory Flowmeter* (PNIF-Meter, Clement Clarke International Ltd., Harlow, Vereinigtes Königreich) verwendet. Dabei handelt es sich um ein tragbares Instrument zur Messung des beim Einatmen durch die Nase maximal erreichten Luftstroms, des nasalen Spitzenflusses (PNIF). Es liefert Informationen über Obstruktionen der Nase und kann für vielfältige Fragestellungen genutzt werden, wie z.B. die Überwachung des nasalen Zyklus oder die Beurteilung des Effektes medikamentöser Interventionen (Clement Clarke International Ltd., 2020; Pendolino et al., 2018). Das Gerät ist kostengünstiger, leichter in der Handhabung und portabler als die herkömmliche Rhinomanometrie, aber dennoch ein ebenso guter Indikator für die nasale Durchgängigkeit (Ottaviano et al., 2006).

Das PNIF-Meter besteht aus einem Zylinder von etwa 20 cm Länge und 3-4 cm Durchmesser, mit Luftlöchern am freien und einer Gesichtsmaske am anderen Ende (siehe Abbildung 6). Zylinder und Maske können über ein Stecksystem luftdicht miteinander verbunden werden. Im Zylinder bewegt sich, angesaugt durch den Einatemungsstrom, eine weiße Dichtungsscheibe und daran liegend eine rote Messplatte. Die Dichtungsscheibe ist über eine Feder am freien Ende des Zylinders befestigt. Diese Feder setzt dem erzeugten Unterdruck eine definierte Kraft entgegen und sorgt so für eine spezifische Auslenkung. An einer Skala an der Zylinder-

Außenseite kann anschließend der maximale Flusswert von 30 bis 370 Liter pro Minute (L/Min) abgelesen werden.



**Abbildung 6: Das *Peak Nasal Inspiratory Flowmeter* und die Messung des nasalen Spitzenstroms, schriftliche Zustimmung des Fotografierten zur Veröffentlichung eingeholt**

Der Untersuchungsablauf folgt einem festgelegten Schema. Zu Beginn muss das Gerät mittels eines inneren Magnetgewichtes geeicht werden. Dieses drückt, durch Kippen des Zylinders in Richtung der Luftlochseite, die Messlatte in ihre Ruheposition. Anschließend muss das Gewicht selbst, durch vorsichtiges Zurückkippen zur Maskenseite hin, aus dem Weg geschafft werden, um später keinen Widerstand für die Messlatte darzustellen. Der Proband wird dann aufgefordert, auszuatmen und die Gesichtsmaske wird möglichst luftdicht aufgesetzt. Er atmet nun einmal kurz so kräftig wie möglich durch die Nase ein. Das Gerät wird daraufhin in waagrechtlicher Haltung abgenommen und der Messwert ohne Verschiebung durch das Eichgewicht abgelesen. Nachdem dieser Ablauf dreimal wiederholt wurde, wird der höchste erreichte Wert verwendet. Um aussagekräftige Messergebnisse zu erhalten, sind einige Voraussetzungen zu erfüllen. So ist besonders auf den luftdichten Abschluss der Gesichtsmaske zu achten sowie darauf, dass der Untersuchte den Mund geschlossen hält und nur durch die Nase Luft holt. Brillenträger sollten für die Messung ihre Brille ablegen. Des Weiteren ist eine Verschiebung oder Behinderung der Messlatte durch den Eichmagneten und damit eine Ergebnisverfälschung zu vermeiden. Der Hersteller weist außerdem auf die Gefahr der Inhalation von losen Kleinteilen hin, die vor der Messung zu prüfen und zu entfernen sind (Clement Clarke International Ltd., 2020). Nach jeder Testperson sollte eine gründliche Desinfektion durchgeführt werden.

Für die Ergebnisse der PNIF-Messung liegen geschlechtsspezifische normative Daten aus einer angelsächsischen Studie vor (Ottaviano et al., 2006). Im Durchschnitt erzielten die Probanden die höchsten Werte bei der dritten Ausführung. Die Männer erreichten dabei im Mittel

einen Fluss von 143 L/Min (SD 48.6) und die Frauen 121.9 L/Min (SD 36). Diese Werte untermauert eine Studie aus der Türkei, welche einen Mittelwert von 137.8 L/min für eine gesunde Kontrollgruppe angibt (Ozkul et al., 2013).

Zum Vergleich von Werten unter Beeinflussung durch die geruchsmindernde Maßnahme mit den unbeeinflussten Werten wurden zwei Messungen pro Testperson durchgeführt. Die erste Messung erfolgte direkt im Anschluss an die Herausnahme der NozNoz bzw. Abnahme der FFP2-Maske, welche die Teilnehmer vor dem zweiten Termin für mindestens eine Stunde getragen haben sollten. Nach den anderen Tests des Untersuchungstermins, im Abstand von 30 bis 45 Minuten zur ersten Messung, erfolgte eine zweite Erfassung. Der erste Wert war demnach der durch die Intervention beeinflusste, der zweite der unbeeinflusste Wert. Zur Differenzbildung wurde der unbeeinflusste Wert vom beeinflussten Wert subtrahiert.

#### 4.4.4 Fragebögen

##### Fragebogen zur Anamnese und Selbsteinschätzung

Der zu Beginn an beiden Terminen von allen Teilnehmern ausgefüllte Anamnesebogen umfasste die folgenden Informationen: Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Tabak- und Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Nasenoperationen, Nasenpolypen, Asthma sowie Schädel-Hirn-Traumata. Außerdem gaben die Probanden eine subjektive Einschätzung ab, ob ihr Riech- und Schmeckvermögen normal sei, und bewerteten es anhand einer NRS von 0 bis 10. Des Weiteren beurteilten sie ihr Riechvermögen und ihre Nasenatmung auf einer VAS mit den Endpunkten „Kein Riechvermögen“ und „Extrem gutes Riechvermögen“ bzw. „Total verstopft“ und „Extrem gut“. Das Ausfüllen an beiden Terminen diente der Kontrolle, ob sich zwischenzeitlich Veränderungen des subjektiven Riechvermögens und der subjektiv freien Nasenatmung ergeben hatten.

##### WHO-5-Fragebogen

Der WHO-5-Fragebogen (WHO-5) ist einer der am häufigsten genutzten Fragebögen zur Bewertung des subjektiven Wohlbefindens (Topp et al., 2015). Er kann zudem als *Screening-* und *Outcome-*Instrument zur Identifikation von Depressivität eingesetzt werden und bietet sich vor allem in Situationen an, in welchen eine umfassendere Diagnostik aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden kann (Kemper et al., 2015). Es existieren mehrere Vorgängerversionen, wobei die aktuelle Variante mit fünf Items 1998 eingeführt wurde (Heun et al., 1999). Heute ist der Fragebogen mehrfach revidiert worden und in mehr als 30 Sprachen kostenfrei im Internet erhältlich (Kemper et al., 2015). Der Bogen besteht aus fünf Items, die sich auf den Zeitraum der letzten 2 Wochen beziehen. Er erfragt die Stimmung, das Energielevel und den

Interessensverlust und umfasst damit die drei Hauptkriterien einer Depression laut ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) (Bech et al., 2003). Für jede Antwort können 0 bis 5 Punkte vergeben werden, wobei die höhere Punktzahl einem größeren Wohlbefinden entspricht. Für eine Umrechnung in die gebräuchlichere Prozentskala von 0 bis 100 wird der Ursprungswert mit 4 multipliziert (Topp et al., 2015). Danach entspricht 0 Prozent dem niedrigsten und 100 Prozent dem höchsten möglichen Wohlbefinden. Während europäische Mittelwerte bei etwa 70 Punkten liegen, sprechen Werte unter 50 Punkten für ein geringes Wohlbefinden und stellen eine Indikation für eine ausführlichere Testung auf Depressionen dar (Bech et al., 2003). Ein klinisch signifikanter Unterschied wird als eine Veränderung ab 10 Punkten definiert (Topp et al., 2015). Der WHO-5 wird zur Messung der Verbesserung des Wohlbefindens durch medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen eingesetzt (Hoffman et al., 2012; Logtenberg et al., 2010). Auch für die Erfassung der Veränderung von olfaktorischen Parametern ist es sinnvoll, die Stimmung der Probanden mit zu erfragen, da Depression und olfaktorische Funktion sich gegenseitig beeinflussen (Athanassi et al., 2021).

### **Adhärenz-Fragebogen nach der *Morisky Scale***

Um die Adhärenz der Probanden zur jeweiligen Interventionsmaßnahme zu ermitteln, wurde im Anschluss an die 2-wöchige Studiendauer ein Fragebogen, angelehnt an den Morisky Scale, ausgefüllt. Eine Vorläuferversion des Bogens wurde 1986 erstmalig als *Morisky, Green and Levine Medication Adherence Scale* in einer Version mit vier Items mit dichotomen Ja-/Nein-Antworten vorgestellt (Morisky et al., 1986). Eine Variante mit acht Items erschien 2008, die *Morisky Medication Adherence Scale 8* (Morisky et al., 2008). Diese umfasste sieben dichotome Antwortmöglichkeiten und eine Aussage basierend auf einer fünfstufigen Likert-Skala. In der Auswertung entspricht eine höhere Punktezahl einer stärkeren Adhärenz (Uchmanowicz et al., 2019). Die Erfassung der Adhärenz über Fragebögen ist einfach und zeitsparend, unterliegt aber Beeinflussungen durch den Befragten und tendiert im allgemeinen zu einer Überschätzung (Moon et al., 2017; Osterberg & Blaschke, 2005).

Für die Überprüfung der Einhaltung der Maßnahmen dieser Studie wurde eine veränderte Form des Fragebogens generiert. Die vier ursprünglichen dichotomen Items wurden auf die Maßnahmen NozNoz- oder FFP2-Maske-Tragen bezogen. Zusätzlich wurden zwei Fragen zur Tragedauer am Tag bzw. in der Woche ergänzt, mit vier bzw. drei Antwortmöglichkeiten (siehe Anhang). Bei der Modifikation des Fragebogens wurde darauf geachtet, dass die direkte Korrelation zwischen Punktwert und Adhärenz erhalten bleibt. So sind insgesamt Punktwerte zwischen 0 und 9 zu erreichen, wobei 0 die niedrigste und 9 die höchste Adhärenz des Teilnehmers widerspiegelt.

### **Fragebogen zum Interventions-Feedback**

Alle Probanden füllten zum zweiten Termin einen Fragebogen zur subjektiven Bewertung der jeweiligen Studienmaßnahme aus. Die interventionslose Kontrollgruppe beurteilte dabei das allgemeine Maskentragen im Rahmen der Hygienemaßnahmen der Corona-Pandemie. Die Teilnehmer gaben an, wie angenehm oder unangenehm sie die Intervention empfunden hatten, welche Nebenwirkungen sie verspürt hatten und ob diese zu einer Reduktion der Tragezeit der NozNoz oder der Masken geführt hatten. Außerdem wurden sie gefragt, ob sie die Intervention auch aus Eigeninteresse, z.B. zur Geruchsabschirmung oder zur Gewichtsabnahme, durchführen würden (siehe Anhang). Pro Frage können 0 oder 1 Punkt erreicht werden, sodass der Fragebogen mit vier Items insgesamt Werte von 0, niedrigster Tragekomfort, bis 4, höchster Tragekomfort, erfasst.

### **Fragebogen zum Maskentrageverhalten der Kontrollgruppe**

Der Kontrollgruppe wurde ein Fragebogen zum 2. Termin vorgelegt, der das Trageverhalten von Schutzmasken im Rahmen der COVID-19-Pandemie erfassen sollte. Er besteht aus acht Fragen mit *multiple choice* Antwortmöglichkeiten und ist aufgeteilt in zwei Abschnitte. Vier Fragen beziehen sich auf die Anzahl der Tage und Stunden, an welchen die Probanden im 14-tägigen Studienzeitraum eine FFP2- oder medizinische Maske getragen haben. Die vier weiteren Fragen behandeln den 2-wöchigen Zeitraum vor dem ersten Termin und dienen der Ermittlung, ob die Teilnehmer zuvor mehr oder weniger häufig eine Maske als im Versuchszeitraum getragen haben (siehe Anhang). Die Antwortmöglichkeiten wurden einzeln ausgewertet, um den Vergleich mit der Anwendungsdauer der Maßnahmen in den beiden Interventionsgruppen zu ermöglichen.

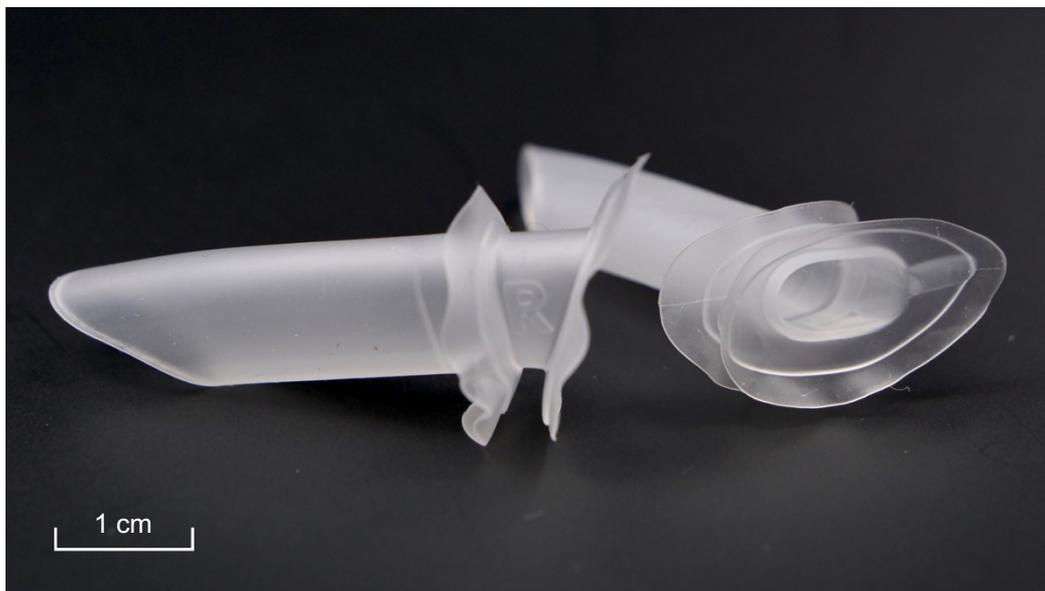
## **4.5 Interventionen zur Geruchsabschirmung**

### **4.5.1 Nasales Luftumleitungssystem NozNoz**

NozNoz (Beck Medical Ltd., Givat Ada, Israel) ist ein Silikoneinsatz für die Nase. Er wurde von der israelischen Firma *Beck Medical* entwickelt und patentiert und ist in Israel, den USA und Europa über das Internet erhältlich. Konzipiert wurde er zu dem Zweck, Menschen bei der Gewichtsabnahme zu unterstützen. NozNoz wurde im Mai 2018 auf dem 25. *European Congress on Obesity* in Wien vorgestellt und in einer 2020 veröffentlichten Pilotstudie getestet. Dabei wurde eine signifikante Geruchsminderung während des Tragens mittels eines Schwelentests gemessen (siehe Kapitel 2.3.2) (Dicker et al., 2020). Die Teilnehmer der Studie, welche die NozNoz trugen, konnten in ihrer Gewichtsabnahme unterstützt werden, indem sie

unter Anderem den Konsum von zuckerhaltigen Speisen und Getränken einschränkten und eine signifikante Reduktion ihrer Insulinspiegel herbeiführten. (Dicker et al., 2020).

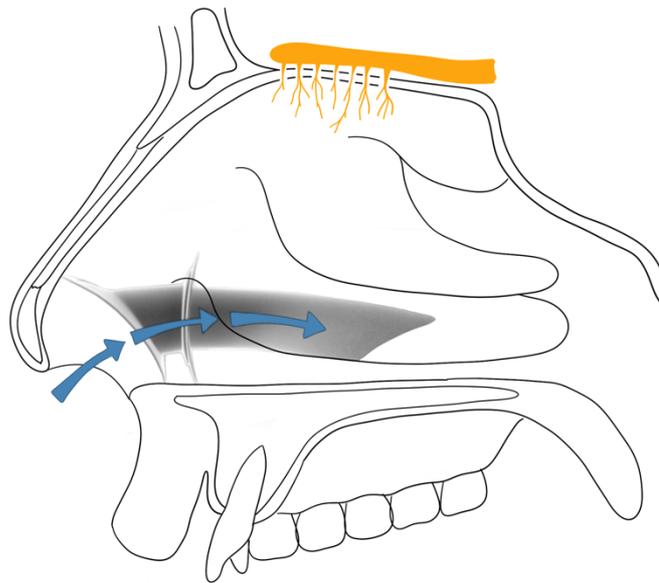
NozNoz ist in zwei Größen verfügbar. Es besteht aus zwei Röhren von 4 cm bzw. 4.2 cm Länge und umfasst einen Durchmesser von 0.8 cm bzw. 1 cm. Die Enden sind abgeschrägt und am vorderen Teil sind außen zwei Dichtlippen angebracht, welche für einen sicheren Sitz sorgen und die Röhre gegen die Nasenwand abdichten sollen. Die Schläuche sind in ihrer Form an das rechte und linke Nasenloch angepasst und über ein kleines R oder L am vorderen Ende markiert (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7: Die nasalen Silikoneinsätze „NozNoz“**

Die NozNoz sind aus halb-transparentem, weichem Silikon gefertigt. Bei Anwendung werden sie waagrecht in beide Nasenlöcher eingeführt und kommen mit einem Abstand von wenigen Millimetern hinter den Nasenlöchern zum Liegen. Atmet der Träger ein, wird die Luft durch die Schläuche hindurch direkt nach hinten in den Rachen geleitet, wodurch möglichst wenig Luft an die ORN im Nasendach gelangen soll, veranschaulicht in Abbildung 8. Es ist wichtig, die passende Größe auszuwählen, da die kleinere Größe bei einer zu großen Nase zu einem Vorbeiströmen der Luft an den NozNoz führen kann und umgekehrt die zu große Version beim Tragen ein unangenehmes Druckgefühl verursachen kann. In der vorliegenden Studie sollten die NozNoz tagsüber für 6 bis 8 Stunden getragen werden. Während des Sports und des Schlafens sollten sie nicht angewendet werden. Das Tragen während des Trinkens oder Essens war hingegen sogar gewünscht, um die Geruchseindrücke dieser Anlässe abzumildern. Sie sollten regelmäßig mit lauwarmem Wasser und milder Seife gereinigt werden. Die Aufbewahrung erfolgte in der beiliegenden Box.

Die Probanden wurden zum ersten Termin im richtigen Gebrauch der NozNoz unterwiesen und das erste Einsetzen fand unter Aufsicht statt. Anschließend wurde der *Sniffin' Sticks* Schwellentest mit eingesetzten NozNoz durchgeführt, um die Verblindung des Geruchssinnes sicherzustellen und zu erfassen. Die Reihenfolge der verblindeten oder „freien“ Schwellentestung wurde randomisiert.



**Abbildung 8: Seitenansicht der Nasenhöhle mit eingesetzten NozNoz mit dem Bulbus olfactorius und den Filae olfactoriae (gelb) mit Umleitung des nasalen Luftstroms (blau) (modifiziert gezeichnet nach Lintermann & Schröder, 2019)**

#### 4.5.2 FFP2-Masken

Für die Geruchsminderung mit FFP2-Masken wurden den Probanden die „*FFP2 NR Filtering Half Mask*“, genauer das Modell 2626-2 der Firma 1AK ausgehändigt (Dongguan Missadola Technology Co. Ltd., Dongguan, China). NR steht hier für *non reusable*, also nicht wiederverwendbar. Die Masken wurden gemäß der Europäischen Norm EN 149:2001+A1:2009 geprüft und von der Prüfstelle Nr. 1463 CE zertifiziert. Die Probanden wurden angewiesen, sie für 6 bis 8 Stunden am Tag zu tragen, wobei sie nach einem halben Tag zu einer frischen Maske wechseln sollten, um eine Geruchs-Kontamination einer länger getragenen Maske zu vermeiden. Demnach erhielten sie zum ersten Termin 30 Masken in Paketen mit je 5 Stück. Zunächst wurde den Probanden der korrekte Sitz der Maske demonstriert. Dabei wurde besonders auf das Andrücken des Nasenbügels geachtet, um ein Vorbeifließen der Luft an den Nasenseiten zu verhindern. Für die Quantifizierung der Abschirmung des Geruchssinnes schloss sich ein Schwellentest mit aufgesetzter Maske an. Wie bei den NozNoz fand auch hier eine Randomisierung der Reihenfolge der Schwellentestung mit und ohne Abdeckung statt.

## 4.6 Datenverarbeitung und Statistik

Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse fand zunächst auf vorgefertigten Fragebögen und Versuchsprotokollen statt, welche mit Probanden-Identifikationsnummern pseudonymisiert und getrennt von den Namenslisten der Teilnehmer aufbewahrt wurden. Anschließend erfolgte die Übertragung der Daten in *Microsoft Office Excel 16.60* (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse wurden die Statistik- und Analysesoftware *GraphPad Prism 8.2.1* (GraphPad Software, San Diego, USA) und *SPSS 28.0 (Statistical Packages for Social Sciences)* (SPSS Inc., Chicago, USA) genutzt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Minima und Maxima der erhobenen Daten errechnet. Des Weiteren wurde eine Häufigkeits-Berechnung durchgeführt. Ein Vergleich der abhängigen Variablen zwischen Kontrollgruppe, NozNoz-Gruppe und Maskengruppe fand anhand einer einfaktoriellem Varianzanalyse (*Analysis of Variance = ANOVA*) statt. Es wurde außerdem eine *mixed-ANOVA* für die Innersubjektfaktoren „Veränderung der Schwelle“, „Veränderung der Diskrimination“ und „Veränderung der Identifikation“ mit der „Studiengruppe“ als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Für beide Analysen wurden Post-hoc Bonferroni Korrekturen berechnet. Die Riechschwellen ohne und mit verblindender Maßnahme wurden mittels eines *t*-Tests für verbundene Stichproben verglichen. Für die Analyse möglicher linearer Zusammenhänge wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient *r* berechnet, wobei zunächst eine Betrachtung des Gesamtkollektivs und anschließend eine Berechnung innerhalb der einzelnen Studiengruppen vorgenommen wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < .05$  festgelegt und *p*-Werte zwischen .05 und .1 wurden als Trend betrachtet. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die Erstellung der Dissertationsschrift und der Tabellen sowie Teile der Abbildungen des Material- und Methoden-Teils fand in *Microsoft Office Word 16.59* (Microsoft Corporation, Redmond, USA) statt. Zur Literaturverwaltung und Erstellung der Zitate im Text und des Literaturverzeichnisses wurde *Zotero 6.0.5* (Roy Rosenzweig Center for History and New Media der George Mason University, Washington DC, USA) verwendet. Die Abbildungen der Einleitung und stellenweise des Material- und Methoden-Teils wurden mit *Sketchbook 5.2.2* (Sketchbook Inc., Bend, USA) erstellt.

## 5 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Studiengruppen beschrieben und die zu Versuchsbeginn erhobenen Daten der Riech- und Schmecktests sowie der nasalen Spitzenfluss-Messungen und des WHO-5 präsentiert. Außerdem wird der Vergleich der offenen Riechschwelle mit der abgeschirmten Riechschwelle gezogen. Anschließend wird die Veränderung der Werte nach dem Interventionszeitraum dargestellt. Es folgt die Auswertung der Fragebögen zu Studienadhärenz und zum *Feedback* zur geruchsmindernden Maßnahme inklusive Nebenwirkungen sowie zum Maskentragverhalten der Kontrollgruppe. Zum Schluss wird eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse gegeben.

### 5.1 Probandenkollektiv und Ausgangslage

#### 5.1.1 Alter und Geschlecht der Teilnehmer

In die statistische Berechnung sind Werte von 61 Probanden eingegangen, wobei einzelne Werte nicht bei allen Probanden vorlagen. Es befanden sich 21 Vergleichspersonen in der Kontrollgruppe und je 20 Personen in der NozNoz- und Maskengruppe. Unter allen Teilnehmern betrug der Altersdurchschnitt 32.4 Jahre (SD  $\pm$  14.8) mit einer Altersspanne von 18 bis 84 Jahren. Unter den Probanden waren 38 Frauen (62.3 %) und 23 Männer (37.7 %). Der Altersunterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $F(2,60) = 0.07$ ;  $p = .94$ ) (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Altersangaben zu den einzelnen Studiengruppen**

	<b>Kontrolle n = 21</b>	<b>NozNoz n = 20</b>	<b>Maske n = 20</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	33.3 $\pm$ 15.5	31.8 $\pm$ 17.2	31.9 $\pm$ 11.9

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

n = Anzahl der Teilnehmer in einer Gruppe.

### 5.1.2 Riechvermögen der Teilnehmer

Die objektive Riechmessung mittels *Sniffin' Sticks* ergab die in Tabelle 6 dargestellten Werte. Der SDI lag im Durchschnitt über dem Cut-off-Wert für eine Hyposmie von 30.5 (Hummel et al., 2007). Die Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analyse ergab signifikante Unterschiede bei der Riechschwelle zwischen NozNoz-Gruppe und Kontrollgruppe ( $p = .04$ ) und zwischen NozNoz-Gruppe und Maskengruppe ( $p = .01$ ). Auch der SDI-Wert zwischen NozNoz-Gruppe und Maskengruppe wies einen signifikanten Unterschied auf ( $p = .01$ ).

**Tabelle 6: Objektives Riechvermögen – Ausgangslage**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>Riechschwelle</b>	7.1 ± 2.3	9.2 ± 2.7	6.9 ± 2.7
<b>Diskrimination</b>	13.4 ± 1.7	13.5 ± 1.8	13.0 ± 1.4
<b>Identifikation</b>	13.7 ± 1.5	14.1 ± 1.4	13.4 ± 2.1
<b>SDI</b>	34.3 ± 3.3	36.8 ± 3.6	33.2 ± 4.0

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert.

Die Frage nach einem normalen Riechvermögen beantworteten alle Teilnehmer mit „Ja“. In der subjektiven Beurteilung des Riechvermögens via NRS und VAS wiesen die drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf (NRS:  $F(2,60) = 0.04$ ;  $p = .96$ ; VAS:  $F(2,59) = 0.06$ ;  $p = .94$ ) (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Subjektives Riechvermögen – Ausgangslage**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>Riechvermögen – NRS</b>	7.2 ± 1.7	7.1 ± 1.7	7.2 ± 2.0
<b>Riechvermögen – VAS</b>	67.4 ± 17.3	65.4 ± 19.3	66.4 ± 19.2

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

NRS = numerische Rating-Skala. VAS = visuelle Analog-Skala.

### 5.1.3 Schmeckvermögen der Teilnehmer

Alle Probanden bewerteten ihr Schmeckvermögen als normal. Der Großteil der Studienteilnehmer erkannte alle Sprays fehlerfrei, ein Proband der Kontrollgruppe vertauschte die Qualitäten „bitter“ und „salzig“ und ein anderer erkannte die Qualität bitter nicht. Die Daten der subjektiven Beurteilung des Schmeckvermögens zu Studienbeginn via NRS und der objektiven Messung via Schmeckspray wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (NRS:  $F(2,60) = 0.16$ ;  $p = .85$ ; Spray:  $F(2,59) = 0.60$ ;  $p = .55$ ) (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Objektives und subjektives Schmeckvermögen – Ausgangslage**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>Schmeckspray</b>	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0	4.0 ± 0.2
<b>Schmeckvermögen – NRS</b>	7.3 ± 1.8	7.5 ± 1.8	7.6 ± 1.7

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

NRS = numerische Rating-Skala.

### 5.1.4 Nasendurchgängigkeit der Teilnehmer

Die Nasendurchgängigkeit der Probanden wies in der objektiven Messung via PNIF-Meter und auch in der subjektiven Beurteilung via VAS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf (PNIF:  $F(2,55) = 1.01$ ;  $p = .37$ ; VAS:  $F(2,59) = 0.53$ ;  $p = .59$ ) (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Objektive und subjektive Nasendurchgängigkeit – Ausgangslage**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>PNIF [L/Min]</b>	142.4 ± 47.2	128.7 ± 33.6	124.5 ± 41.5
<b>freie Nasenatmung – VAS</b>	65.1 ± 18.0	60.4 ± 21.5	66.3 ± 17.2

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

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

### 5.1.5 Allgemeines Wohlbefinden der Teilnehmer

Die zu Studienbeginn erfassten Werte des allgemeinen Wohlbefindens mittels WHO-5 lagen im Durchschnitt über dem Grenzwert von 50 Punkten und wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf ( $F(2,59) = 1.63$ ;  $p = .20$ ) (siehe Tabelle 10). Ein klinisch signifikanter Unterschied von mindestens 10 Punkten zwischen den Studiengruppen bestand ebenfalls nicht.

**Tabelle 10: Allgemeines Wohlbefinden anhand des WHO-5-Wertes – Ausgangslage**

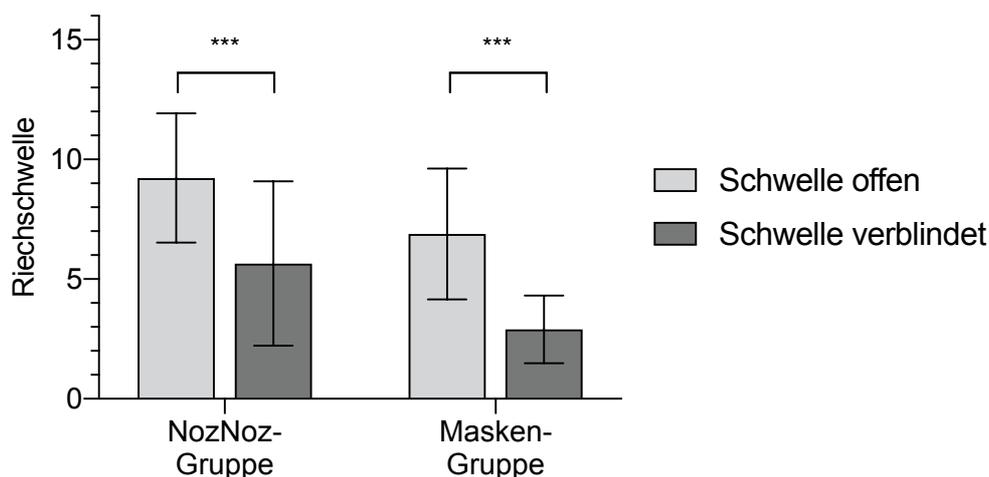
	Kontrolle	NozNoz	Maske
WHO-5	65.8 ± 16.7	65.8 ± 13.7	73 ± 13.0

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

WHO-5 = WHO-5-Fragebogen (Fragebogen zum allgemeinen Wohlbefinden).

## 5.2 Riechschwelle unter Geruchsdeprivation

Zur Quantifizierung der Abschirmung des Geruchssinnes durch die beiden Interventionen NozNoz- oder Maske-Tragen wurde zusätzlich zur Riechschwellen-Bestimmung im Rahmen des SDI-Tests (= Schwelle offen) eine separate Schwellentestung unter Anwendung der geruchsmindernden Maßnahme (= Schwelle verblindet) durchgeführt. Die Reihenfolge der beiden Untersuchungen wurde randomisiert. Unter Verblindung wurden signifikant schlechtere Riechschwellen gemessen, sowohl bei den NozNoz-Trägern ( $t(19) = 6.10; p < .001$ ) als auch bei den Masken-Trägern ( $t(19) = 7.46; p < .001$ ). Die NozNoz senkten den Schwellenwert unmittelbar um 3.58 Punkte ( $SD \pm 2.62$ ) (entspricht 39 %), die FFP2-Maske um 3.99 Punkte ( $SD \pm 2.39$ ) (entspricht 58 %). Damit verschlechterten beide Methoden die Schwelle um einen klinisch signifikanten Wert, nach der Definition von 2.5 Punkten nach Gudziol et al. (siehe Kapitel 5.3.1) (siehe Abbildung 9) (Gudziol, Lötsch, et al., 2006).

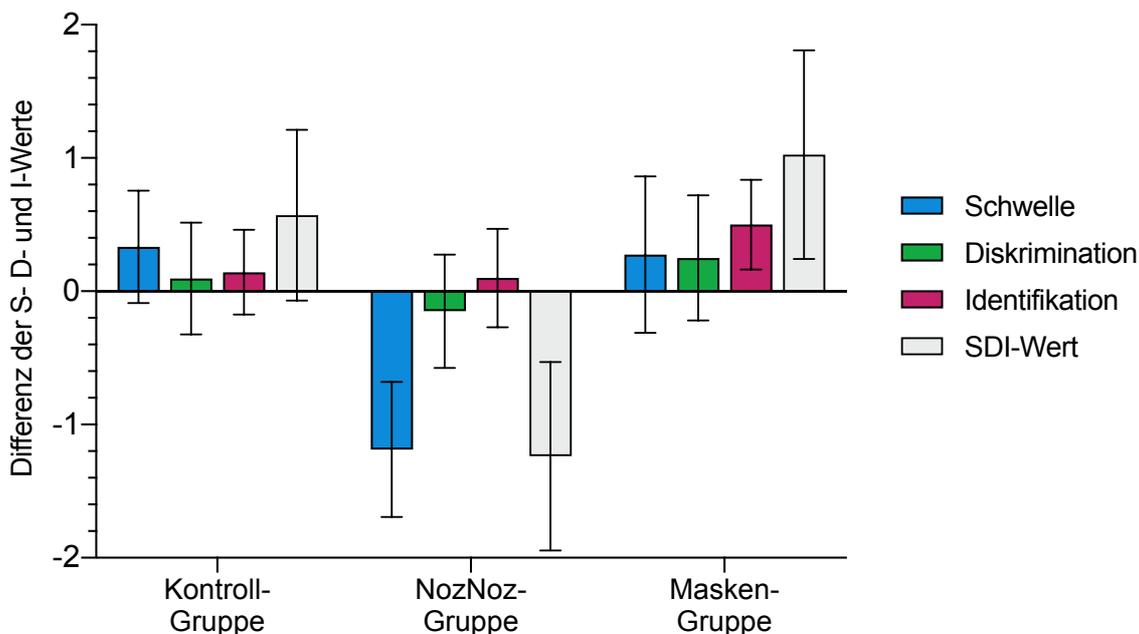


**Abbildung 9: Riechschwelle ohne und mit geruchsmindernder Maßnahme, Darstellung als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, \*\*\* =  $p < .001$**

## 5.3 Veränderungen nach 14-tägiger Geruchsabschirmung

### 5.3.1 Veränderung der Riehfunktion

#### Objektive Riech-Veränderung: *Sniffin' Sticks*



**Abbildung 10: Veränderung der Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation der drei Studiengruppen nach der 14-tägigen Studienphase, angegeben in Mittelwerten  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes, SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert**

Die olfaktorischen Auswirkungen der 14-tägigen Geruchsminderung wurden objektiv über die Differenzen der S-, D-, und I-Werte der Kontrollgruppe, der NozNoz-Träger und der Maskenträger erfasst. Zur Bildung der Differenz wurde der Vorher-Wert vom Nachher-Wert subtrahiert. Eine negative Differenz bedeutet demnach eine Verschlechterung der Riechleistung des jeweiligen Tests. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erreichten im Mittel eine Verbesserung der S-, D-, I- und damit des SDI-Wertes. In der NozNoz-Gruppe wurde der S- und D- Wert schlechter und der I-Wert etwas besser, der SDI-Wert nahm insgesamt ab. Die Probanden der Maskengruppe erreichten bessere Werte in allen drei Subtests und somit einen höheren SDI-Wert. Die exakten Veränderungen sind in Tabelle 11 dargestellt. Eine grafische Aufarbeitung der Differenzen ist Abbildung 10 zu entnehmen.

**Tabelle 11: Veränderung der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerte und des SDI-Wertes nach der 14-tägigen Studienphase**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>Δ Schwelle</b>	0.3 ± 1.9	-1.2 ± 2.3	0.3 ± 2.6
<b>Δ Diskrimination</b>	0.1 ± 1.9	-0.2 ± 1.9	0.3 ± 2.1
<b>Δ Identifikation</b>	0.1 ± 1.5	0.1 ± 1.7	0.5 ± 1.5
<b>Δ SDI</b>	0.6 ± 2.9	-1.2 ± 3.2	1.0 ± 3.5

*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert.

Die Veränderungen wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA und einem anschließenden Post-hoc Bonferroni-Test verglichen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, die Schwelle und der SDI-Wert zeigten aber einen signifikanten Trend ( $\Delta$  Schwelle:  $F(2,60) = 2.87$ ;  $p = .07$ ;  $\Delta$  Diskrimination:  $F(2,60) = 0.21$ ;  $p = .81$ ;  $\Delta$  Identifikation:  $F(2,60) = 0.41$ ;  $p = .67$ ;  $\Delta$  SDI:  $F(2,60) = 2.80$ ;  $p = .07$ ). Die genauen Unterschiede und  $p$ -Werte der Interventionsgruppen verglichen mit der Kontrollgruppe sind in Tabelle 12 aufgetragen.

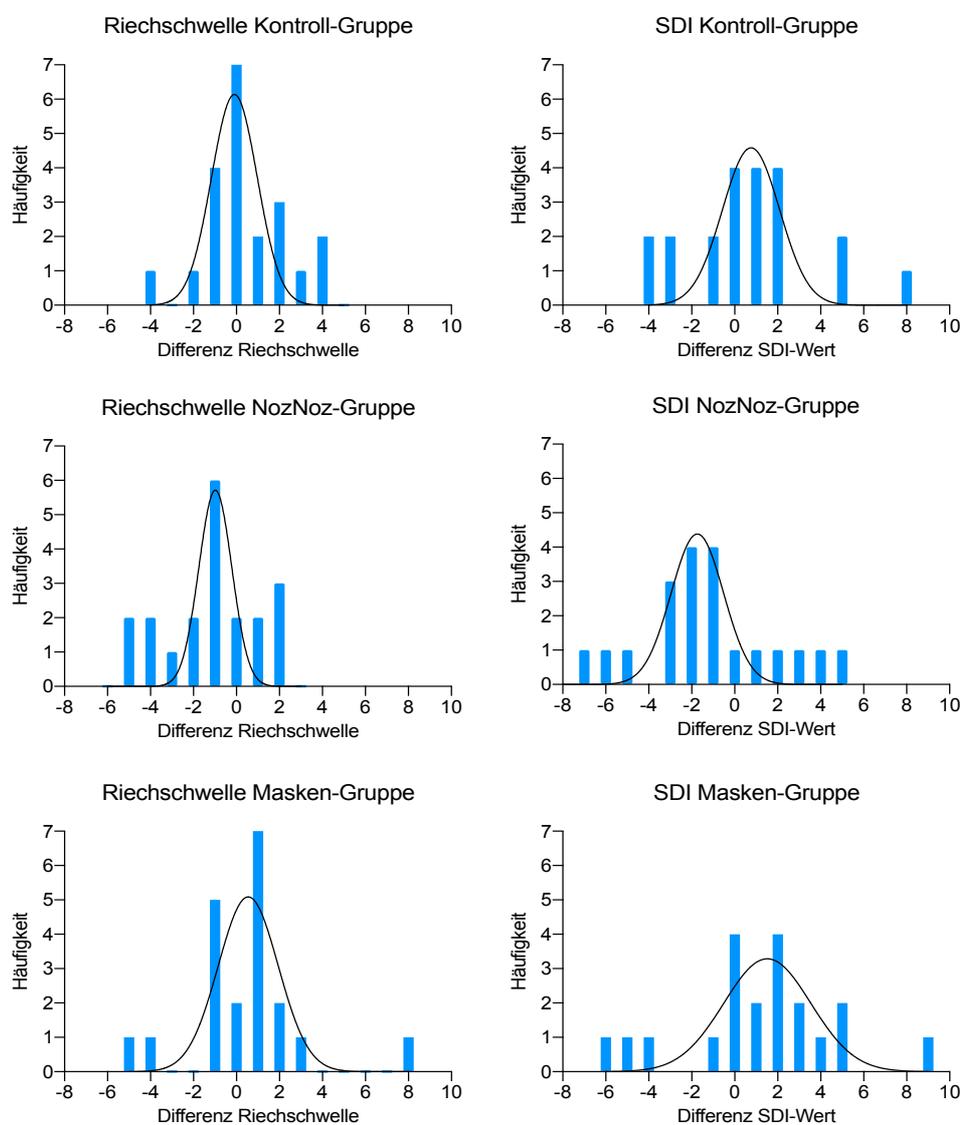
**Tabelle 12: Gruppenunterschiede der Veränderung des Schwellen-, und des SDI-Wertes nach der 14-tägigen Studienphase**

	Gruppenunterschied	$p$ -Wert
<b>NozNoz vs. Kontrolle – Schwelle</b>	-1.52 ± 0.71	.112
<b>NozNoz vs. Kontrolle – SDI</b>	-1.81 ± 1.0	.228
<b>Maske vs. Kontrolle – Schwelle</b>	-0.06 ± 0.71	1.0
<b>Maske vs. Kontrolle – SDI</b>	-0.45 ± 1.0	1.0

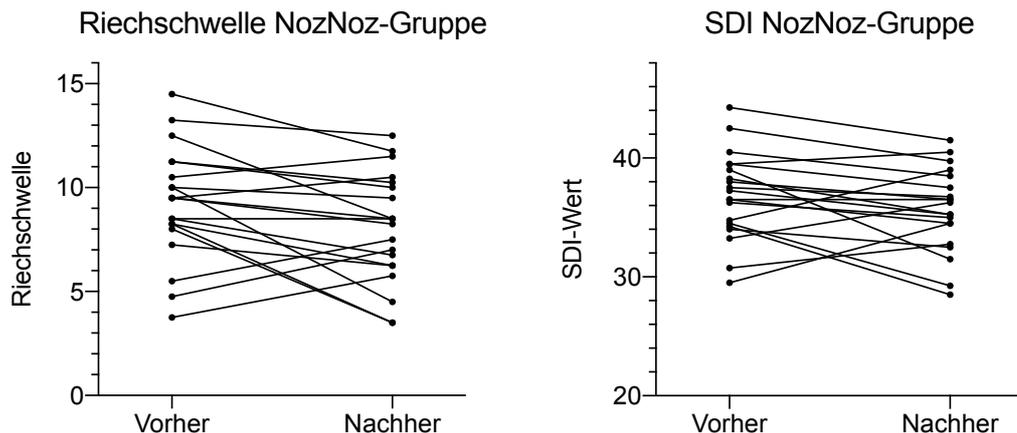
*Anmerkung.* Angaben in Mittelwert ± Standardfehler.

SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert. Vs = versus.

Zusätzlich wurde eine mixed-ANOVA mit den drei Innersubjekt Faktoren „Rieschschwelle“, „Diskrimination“ und „Identifikation“ und der Studiengruppe als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Hierbei ergab sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Subtests und der Studiengruppe ( $F(4,116) = 0.89$ ;  $p = .47$ ). Außerdem war der Haupteffekt der Subtests ( $F(2,116) = 0.74$ ;  $p = .48$ ) nicht signifikant. Der Haupteffekt der Studiengruppen ( $F(1,58) = 2.80$ ;  $p = .07$ ) wies einen Trend auf. Die Veränderung der Einzelwerte der Probanden in der NozNoz-Gruppe sind für den Schwellen- und SDI-Wert in Abbildung 12 aufgetragen. Die Häufigkeiten der gemessenen Differenzen des Schwellenwertes und des SDI-Wertes sind für die drei Gruppen getrennt in Abbildung 11 in Form von Histogrammen dargestellt.



**Abbildung 11: Häufigkeitsverteilungen der Veränderungen der Schwellen- und SDI-Werte nach der 14-tägigen Studienphase, SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert**



**Abbildung 12: Veränderung der Einzelwerte der NozNoz-Träger von Riechschwelle und SDI-Wert, SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert**

**Klinisch signifikanter Unterschied**

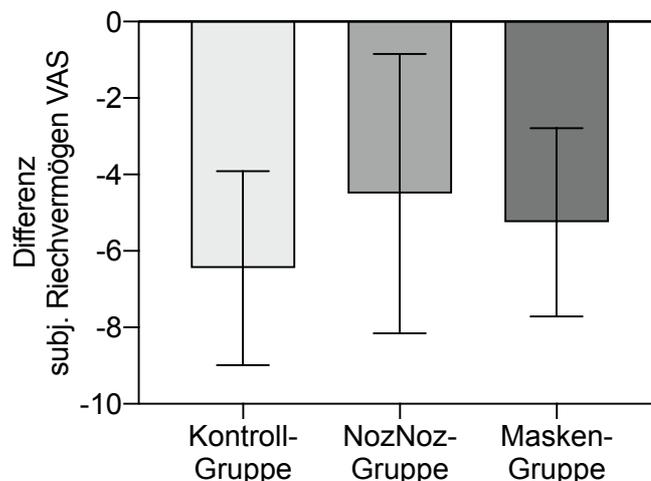
Nach einer Arbeit von Gudziol et al (Gudziol, Lötsch, et al., 2006) kann man Veränderungen im Riechschwellen- bzw. SDI-Testwert ab einem bestimmten Grenzwert als klinisch signifikant einstufen. Dieser beträgt für die Riechschwelle 2.5 und für den SDI-Wert 5.5 Punkte. Angewandt auf die Veränderungen der Werte innerhalb dieser Studie ergab sich die in Tabelle 13 dargestellte Einteilung in „schlechter“, „gleich“ oder „besser“, jeweils für den Schwellen- bzw. SDI-Wert. Die Riechschwelle verschlechterte sich demnach bei 4.8 % der Kontrollprobanden, während sich 14.3 % verbesserten. Der SDI-Wert nahm bei 4.8 % der Kontrollen zu. In der NozNoz-Gruppe verschlechterten sich 25 % der Teilnehmer im Schwellenwert und 10 % im SDI-Wert. Die Schwellenwerte der Maskengruppe verschlechterten und verbesserten sich bei je 10 % der Teilnehmer. Die SDI-Werte nahmen bei je 5 % zu und ab.

**Tabelle 13: Häufigkeiten der klinisch signifikanten Unterschiede des Schwellen- und SDI-Wertes nach der 14-tägigen Studienphase (angegeben als absolute Häufigkeiten), SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert**

Klinisch signifikante Veränderung – Schwelle	Klinisch signifikante Veränderung – SDI		
	Kontrolle	NozNoz	Maske
Schlechter	1	5	2
Gleich	17	15	16
Besser	3	0	2

Klinisch signifikante Veränderung – SDI	Klinisch signifikante Veränderung – Schwelle		
	Kontrolle	NozNoz	Maske
Schlechter	0	2	1
Gleich	20	18	18
Besser	1	0	1

**Subjektive Riech-Veränderung: VAS**

**Abbildung 13: Veränderung des subjektiven Riechvermögens der drei Studiengruppen nach der 14-tägigen Studienphase, angegeben in Mittelwerten  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes, VAS = visuelle Analog-Skala**

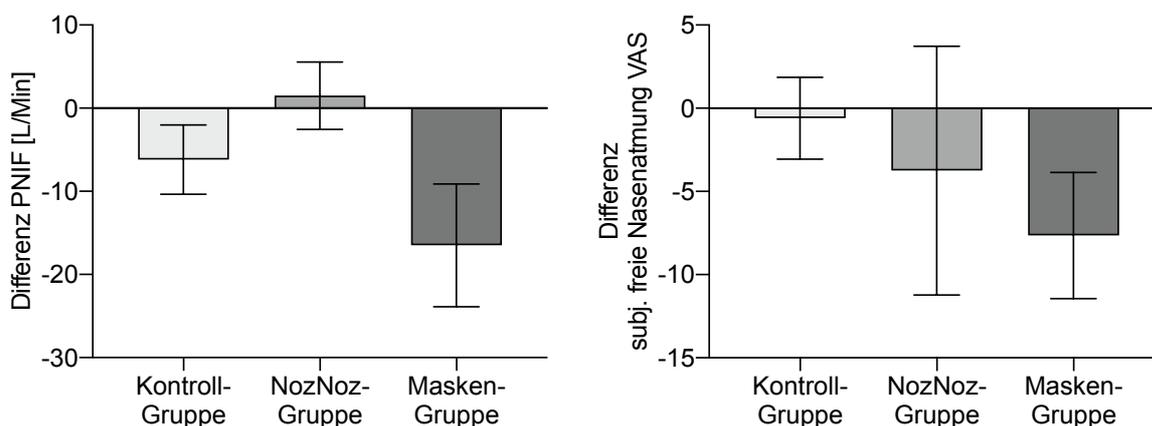
Die subjektiven Auswirkungen der Geruchs-Deprivation wurden über eine VAS erfasst. In allen drei Studiengruppen gaben die Befragten nach den 14 Tagen niedrigere Werte an. Dabei betrug die Differenz bei der Kontrollgruppe -6.5 (SD  $\pm$  11.3), bei der NozNoz-Gruppe -4.5 (SD  $\pm$  10.3) und in der Maskengruppe -5.3 (SD  $\pm$  11.0). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ( $F(2,47) = 0.11$ ;  $p = .90$ ) (siehe Abbildung 13).

Bei der Korrelations-Analyse nach Pearson ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des subjektiven Riechvermögens und der Differenz der SDI-Werte. Es ergab sich aber ein mittlerer positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der Differenz des subjektiven Riechvermögens und der subjektiv freien Nasenatmung, innerhalb des gesamten Probandenkollektivs ( $r(46) = .49$ ;  $p < .001$ ) und ein starker positiver signifikanter Zusammenhang innerhalb der Maskengruppe ( $r(18) = .74$ ;  $p < .001$ ).

### 5.3.2 Veränderung der Nasendurchgängigkeit

Die Nasendurchgängigkeit der Teilnehmer wurde als maximaler inspiratorischer Atemstrom durch die Nase mittels PNIF-Meter gemessen. Sie nahm in der Kontrollgruppe ab, in der NozNoz-Gruppe leicht zu und in der Maskengruppe deutlicher ab. Dabei wiesen die PNIF einen Trend auf ( $\Delta$  PNIF:  $F(2,60) = 2.77$ ;  $p = .07$ ).

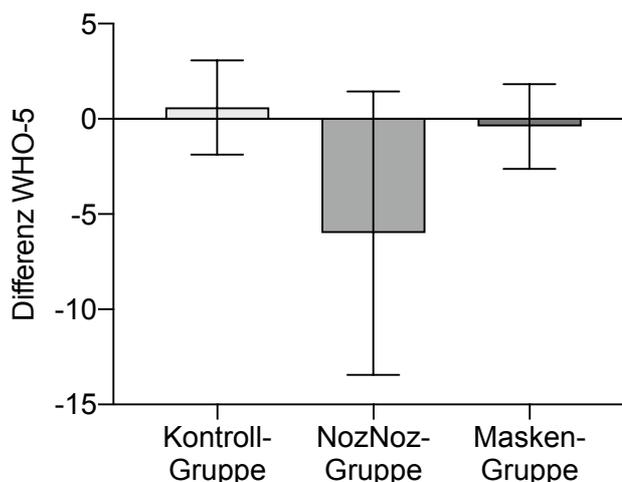
Die PNIF-Werte der Kontrollgruppe veränderten sich im Durchschnitt um -6.2 Punkte (SD  $\pm$  19.1), die der NozNoz-Gruppe um 1.5 Punkte (SD  $\pm$  18.1) und die der Maskengruppe um -16.5 Punkte (SD  $\pm$  33.0). Der Post-hoc Bonferroni Test ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = .95$ ) zwischen Kontrollgruppe und NozNoz-Gruppe (-7.7, 95 %-CI [-26.4, 11.1]) und einen trendhaften Unterschied ( $p = .07$ ) zwischen NozNoz-Gruppe und Maskengruppe (18.0, 95 %-CI [-0.9, 36.9]). Zwischen Kontrollgruppe und Maskengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = .54$ ) (10.3, 95 %-CI [-8.4, 29.1]).



**Abbildung 14: Veränderung des PNIF und der subjektiv freien Nasenatmung der drei Studiengruppen direkt nach Maßnahme und eine halbe Stunde später, angegeben in Mittelwerten  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes, PNIF = *Peak Nasal Inspiratory Flow*, VAS = visuelle Analog-Skala, subj. = subjektiv**

Die subjektive freie Nasenatmung, gemessen an einer VAS, nahm in allen 3 Gruppen ab, die Unterschiede erreichten keine Signifikanz. ( $\Delta$  VAS:  $F(2,47) = 1.03$ ;  $p = .37$ ) (siehe Abbildung 14). Die Berechnung der Korrelation zwischen Veränderung der subjektiv freien Nasenatmung und Veränderung des PNIF-Wertes ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

### 5.3.3 Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens



**Abbildung 15: Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens anhand des WHO-5-Wertes der drei Studiengruppen vor und nach der 14-tägigen Studienphase, angegeben in Mittelwerten  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes**

Der Punktwert des WHO-5 zur Messung des Wohlbefindens nahm in der Kontrollgruppe im Mittel leicht zu und in der NozNoz-Gruppe deutlicher und in der Maskengruppe kaum ab. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen ( $\Delta$  WHO-5:  $F(2,47) = 0.80$ ;  $p = .46$ ) (siehe Abbildung 15). Unter Anwendung des Grenzwertes für klinisch signifikante Unterschiede von 10 Punkten ergab sich die in Tabelle 14 dargestellte Verteilung. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Differenz des WHO-5-Wertes und Veränderungen anderer Variablen ermittelt werden. So bestand in der Gesamtpopulation eine mittlere positive Korrelation zur Differenz des Identifikations-Wertes ( $r(46) = .38$ ;  $p = .01$ ). Eine mittlere negative Korrelation wurde zur Veränderung des subjektiven Riechvermögens via VAS ( $r(46) = -.33$ ;  $p = .02$ ) und der subjektiven Nasenatmung ( $r(46) = -.33$ ;  $p = .02$ ) festgestellt. In der Gruppe der NozNoz-Träger wurde außerdem ein starker positiver Zusammenhang zur Änderung des Identifikations-Wertes berechnet ( $r(6) = .75$ ;  $p = .03$ ).

**Tabelle 14: Häufigkeiten der klinisch signifikanten Unterschiede der WHO-5-Werte nach 14-tägiger Studienphase (angeben als absolute und relative Häufigkeiten)**

Klinisch signifikante Veränderung – WHO5	Kontrolle	NozNoz	Maske
Schlechter	3 (15 %)	4 (44 %)	3 (15 %)
Gleich	15 (75 %)	3 (33 %)	15 (75 %)
Besser	2 (10 %)	2 (22 %)	2 (10 %)

## 5.4 Auswertung der Fragebögen

### 5.4.1 Studien-Adhärenz

Die Studien-Adhärenz für die beiden Gruppen mit Interventionsmaßnahmen wurde mit einer modifizierten Version des *Morisky Scale* erfasst. Die Höhe des Punktwertes korreliert dabei direkt mit der Adhärenz des Probanden. Dabei erreichten die NozNoz-Träger im Mittel 7.6 Punkte (SD  $\pm$  1.5) und die Masken-Träger 7.9 Punkte (SD  $\pm$  1.2). Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $F(1,39) = 0.50$ ;  $p = .48$ ) nachweisbar. In der gesamten Probandengruppe bestand eine mittlere positive Korrelation zwischen dem *Morisky*-Wert und dem Punktwert des Interventions-*Feedback*-Fragebogens. ( $r(38) = .43$ ;  $p = .01$ ). Auch in der Subgruppe der NozNoz-Träger war dieser mittlere positive Zusammenhang nachweisbar ( $r(18) = .55$ ;  $p = .01$ ), unter den Masken-Trägern allerdings nur in Form eines signifikanten Trends ( $r(18) = .41$ ;  $p = .07$ ).

### 5.4.2 Interventions-Feedback

Alle drei Gruppen gaben *Feedback* zur geruchsmindernden Intervention, bzw. die Kontrollgruppe zum alltäglichen Maskentragen im Kontext der Corona-Pandemie. Je angenehmer die Probanden die Maßnahme bewerteten, desto höher war der beim Ausfüllen des Fragebogens erreichte Punktwert. Die Kontrollgruppe erzielte im Durchschnitt 2.8 Punkte (SD  $\pm$  1.0), die NozNoz-Gruppe 1.0 Punkte (SD  $\pm$  0.9) und die Maskengruppe 2.7 (SD  $\pm$  1.0). Der Post-hoc Bonferroni Test ergab einen signifikanten Unterschied ( $p < .001$ ) zwischen Kontrollgruppe und NozNoz-Gruppe (-1.8, 95 %-CI [-2.6, -1.1]) und zwischen NozNoz-Gruppe und Maskengruppe (1.7, 95 %-CI [0.9, 2.4]). Es gab allerdings keine signifikante Differenz ( $p = 1.0$ ) zwischen Kontrollgruppe und Maskengruppe (0.2, 95 %-CI [-0.9, 0.6]).

Frage 3 des Bogens erfasste die unter der Maßnahme aufgetretenen Nebenwirkungen. Neben vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten (Niesen, Nasensekret-Fluss, Kopfschmerzen, Nasenbluten) konnten die Teilnehmer unter „Sonstiges“ auch freie Antworten angeben. Bei der binären Codierung der Antwortmöglichkeiten mit 0 oder 1 für den Gesamtscore des Fragebogens wurden die Nebenwirkungen in „stark beeinträchtigend“ = 0 Punkte und „weniger beeinträchtigend“ = 1 Punkt eingeteilt. Tabelle 15 zeigt die Einteilung der vorgegebenen und freien Antworten in die beiden Kategorien und ihre Häufigkeiten. Tabelle 16 zeigt die Anzahl der Probanden in den drei Studiengruppen, die über keine Nebenwirkungen berichteten. Der Tragekomfort-Wert zeigte einen mittleren positiven Zusammenhang mit dem *Morisky*-Wert, beschrieben unter „Studien-Adhärenz“. Des Weiteren fand sich in der Kontrollgruppe ein mittlerer negativer Zusammenhang mit der Änderung des subjektiven Riechvermögens der Teilnehmer ( $r(18) = -.46; p = .04$ ).

**Tabelle 15: Nebenwirkungen durch Tragen von NozNoz, FFP2-Masken oder allgemeinen Corona-Schutzmasken mit Häufigkeitsangaben**

	Stark beeinträchtigend		Weniger beeinträchtigend	
	Nebenwirkung	n	Nebenwirkung	n
<b>Kontrolle</b>	Atembeschwerden	1	Straffer Sitz	2
	Müdigkeit	1	Brille beschlagen	1
	Nasensekret-Fluss	4	Schwitzen	1
	Kopfschmerzen	3		
<b>NozNoz</b>	Atembeschwerden	3	Fremdkörpergefühl	2
	Augentränen	1	Atemgeräusch	1
	Druckstelle	1	Niesen	11
	Nasensekret-Fluss	16		
	Kopfschmerzen	1		
	Nasenbluten	2		
<b>Maske</b>	Atembeschwerden	2	Trockene Nase	1
	Herzrasen	1	Hautunreinheiten	2
	Verstopfte Nase	4	Einschneiden	1
	Nasensekret-Fluss	3		
	Kopfschmerzen	3		

Anmerkung. n = Häufigkeit der Antwort.

**Tabelle 16: Anzahl der Probanden, welche keine Nebenwirkungen angegeben haben, in den jeweiligen Studiengruppen**

	Kontrolle	NozNoz	Maske
<b>Anzahl der Probanden ohne Nebenwirkungen</b>	10	0	5

### 5.4.3 Maskentragverhalten der Kontrollgruppe

Die Mitglieder der Kontrollgruppe wurden zu ihrem alltäglichen Maskentragverhalten im 14-tägigen Studienzeitraum, bedingt durch die Corona-Pandemie, befragt. Sie machten dabei Angaben zur Tragedauer der Maske in Tagen und Stunden und zum getragenen Maskentyp (siehe Tabelle 17). Außerdem wurden sie gefragt, wie viel Maske sie in den 2 Wochen vor Studienbeginn verglichen zum Untersuchungszeitraum getragen hatten. Dabei gaben 5 Personen an, zuvor weniger, 10 gleich viel und 6 zuvor mehr Maske als im 14-tägigen Studienzeitraum getragen zu haben.

**Tabelle 17: Angaben zum Maskentragverhalten der Kontrollgruppe im 14-tägigen Studienzeitraum**

Frage	MW	SD	Min	Max
Tage mit Maske	11.8	2.3	7	15
Tage ohne Maske	2.4	1.7	1	5
Stunden med. Maske/Tag	1.6	2.0	0	8
Stunden FFP2-Maske/Tag	2.3	2.5	0	10

*Anmerkung.* MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung. Min = Minimum. Max = Maximum. Med. = medizinisch.

## 5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl die NozNoz als auch die FFP2-Maske reduzieren den unter Anwendung gemessenen Schwellenwert (klinisch) signifikant. Die 2-wöchige täglich für 6 bis 8 Stunden durchgeführte Geruchsabschirmung hat im Durchschnitt bei beiden Methoden zu keiner signifikanten Veränderung der Riechfunktion geführt. Die Parameter wurden mithilfe der *Sniffin' Sticks* und in der Selbstbeurteilung an einer VAS bestimmt. Die NozNoz-Gruppe zeigte allerdings eine häufigere klinisch signifikante Verschlechterung und beinhaltete, anders als die Masken- und Kontrollgruppe, keinen Probanden mit klinisch signifikanter Verbesserung.

Das Tragen der FFP2-Maske verursachte eine trendhafte Abnahme der nasalen Durchgängigkeit, gemessen durch das PNIF-Meter. In der subjektiven Bewertung über eine VAS konnte jedoch kein signifikanter Effekt beobachtet werden.

Die Ermittlung der Stimmung anhand des WHO-5 ergab im Mittel keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Häufigkeits-Analyse zeigte in der NozNoz-Gruppe aber eine häufigere klinisch signifikante Abnahme. Im Interventions-*Feedback* wurde die Anwendung der NozNoz signifikant schlechter bewertet als das Tragen der FFP2-Maske. Alle NozNoz-Träger und 75 % der FFP2-Träger gaben Nebenwirkungen an. In der Kontrollgruppe hatten 50 % der Teilnehmer über Nebenwirkungen beim Maskentragen im Alltag der Coronapandemie berichtet. Die häufigsten Begleiterscheinungen der NozNoz waren Nasensekretfluss, Niesen und Atembeschwerden. Nach FFP2-Maske wurden am häufigsten verstopfte Nase, Nasensekretfluss und Kopfschmerzen genannt, während die Kontrollprobanden sich im Alltag am meisten am Nasensekretfluss, Kopfschmerzen und straffen Sitz der Maske störten.

## 6 Diskussion

Der Effekt der Abschirmung des olfaktorischen Systems vor Geruchseindrücken wurde bisher nur wenig am Menschen erforscht und die Studienlage ist, auch unter Einbezug der zahlreichen Tierexperimente, nicht eindeutig. Im Rahmen der Corona-Pandemie, in der mit dem Tragen von Atemschutzmasken eine Abschirmung vor äußeren Gerüchen alltäglich geworden ist, gewinnt das Thema an Relevanz. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkung der temporären Minderung des Geruchssinns anhand zwei verschiedener Methoden, angewandt über 14 Tage für 6 bis 8 Stunden am Tag. Von insgesamt 61 Probanden trugen je 20 eine FFP2-Maske bzw. das intranasale Luftumleitungssystem NozNoz, während 21 Teilnehmer als Kontrollen fungierten. Die Riechfunktion wurde psychophysisch mittels *Sniffin' Sticks* und anhand der Selbsteinschätzung an einer VAS erhoben. Außerdem wurden die Nasendurchgängigkeit über den PNIF und die subjektiv freie Nasenatmung erfasst und das Wohlbefinden, sowie Begleiterscheinungen erfragt. Die anfängliche Vermutung, dass sich die objektive und subjektive Riechleistung verändern würde, konnte nicht bestätigt werden.

### 6.1 Charakteristika des Probandenkollektivs

In die Datenauswertung gingen Ergebnisse von 61 Probanden ein. Die Teilnehmerzahlen bisheriger Untersuchungen des Themenkomplexes Geruchsdeprivation waren ungefähr in einem ähnlichen Bereich angesiedelt. Wu et al. hatten 14 Testpersonen nach einer 7-tägigen Deprivation untersucht (Wu et al., 2012). Xia et al. haben in ihrem *preprint* über 8-stündige Abschirmung Ergebnisse von insgesamt 56 Probanden vorgestellt (Xia et al., 2022). Die Studien zur Effektivität von Hyposmie-Modellen wurden an 20 (Welge-Lüssen et al., 2004), 33 (Pfaar et al., 2006) und 30 Versuchspersonen (Besser et al., 2020) durchgeführt. Für eine erste Aussage über den Effekt 2-wöchiger Deprivation scheint daher eine Gruppengröße von je 20 Teilnehmern und eine etwa gleich große Kontrollgruppe ausreichend.

Insgesamt wurde ein eher junges Kollektiv von im Mittel 32.4 Jahren untersucht. Im Jahr 2019 betrug der deutsche Altersdurchschnitt laut dem Statistischen Bundesamt 44.5 Jahre. Junge Menschen weisen eine höhere neuronale Plastizität auf (Crutcher, 2002). Dies kann bei Untersuchungen von kurzzeitigen Interventionen von Vorteil sein, da bei ihnen von einer schnelleren Anpassung und dementsprechend messbaren Veränderungen ausgegangen werden könnte. Andersherum muss die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass auch das raschere Einsetzen potenzieller Kompensationsmechanismen die Messung einer Veränderung erschweren könnte.

## 6.2 Methoden der Geruchsabschirmung

### 6.2.1 Methoden in der Literatur

Die bisherige Forschung zur Geruchsabschirmung am Menschen hat sich zum größeren Teil der Suche nach geeigneten Methoden gewidmet. Dabei lag der Fokus der Forscher einerseits auf dem Grad der Abschirmung, also ob es sich um ein Modell für Hyposmie- oder Anosmie handelt. Andererseits waren die aufgetretenen Nebenwirkungen von Relevanz, da sie entscheiden, ob die Anwendung für längere Zeit zumutbar ist.

Zur temporären Hyposmie durch das Einbringen von Schwämmen oder Schaum zum Verschluss der Riechspalte wurde bis auf Nasensekretfluss keine Nebenwirkung berichtet. Außerdem tolerierten die Probanden den Nasenschaum gut. Fast alle Teilnehmer wären bereit gewesen, ihn für mehrere Tage in der Nase zu belassen. Unter Verdeckung der Riechspalte mit Schaum war die Riechschwelle um durchschnittlich 39 % höher (Besser et al., 2020). Auch Wu et al. platzierten intranasal die Tamponaden, bevor sie die Nasenlöcher mit Klebeband verschlossen und mit der geruchsarmen Umgebung für nahezu anosmische Verhältnisse sorgten. Letztlich ist zumindest die Einbringung von Material im Bereich der Riechspalte jedoch immer an Fachkundige gebunden, die im Umgang mit dem nasalen Endoskop geübt sind. Außerdem ist trotz der wenigen berichteten Nebenwirkungen bei intranasaler Applikation von Fremdmaterial immer von einer gewissen Reizung auszugehen (siehe Kapitel 2.3.2) (Besser et al., 2020; Pfaar et al., 2006; Wu et al., 2012).

Weiterhin wurde auch schon eine temporäre Anosmie durch die Applikation von Lokalanästhetikum in die Riechspalte erreicht. Dies hatte bei 30 % der Probanden zu erheblichen Nebenwirkungen, wie starken Kopfschmerzen und bei einem Teilnehmer sogar zu einer mehrtägigen Schleimhautentzündung geführt. Auch aufgrund der unmittelbaren Nähe des Lokalanästhetikums zum BO und damit zum Gehirn, ist diese Technik als durchaus kritisch und für längere Untersuchungen als unpraktikabel einzustufen (Welge-Lüssen et al., 2004).

### 6.2.2 FFP2-Masken

#### Wirkweise und Effektivität

Die FFP2-Maske, bereits von Chen et al. als Modell der Geruchsminderung diskutiert, konnte in den Ergebnissen der vorliegenden Studie unter Anwendung für einen Anstieg der Riechschwelle um 58 % sorgen (Chen et al., 2020). Sie besteht aus vielfachen Schichten von elektrisch geladenen Polypropylen-Fasern und filtert Partikel, Mikroorganismen und Gase. Per Definition hält die FFP2- bzw. KN95-Maske 95 % der Partikel größer als 0.3  $\mu\text{m}$  von der Passage ab. Duftmoleküle, die typischerweise 0.1 bis 10 nm groß sind, werden also nur zu Teilen

durch den Filter abgehalten, gelangen aber auch aufgrund des reduzierten Luftstroms in geringerem Maße durch die Maske (Chen et al., 2020). Die Maske schirmt aber nicht nur von außen ab, sondern behindert auch den Austausch der ausgeatmeten Luft mit frischer Umgebungsluft (Zhu et al., 2016). Es bleibt zu diskutieren, inwieweit Gerüche unter der Maske, wie das Parfum von bedufteter Kosmetik oder der eigene Mundgeruch sowie sich festsetzende Umgebungsgerüche dennoch wahrgenommen werden und nach längerer Exposition Adaptationsvorgänge anstoßen können. Schließlich kann durch solche Prozesse eine Verringerung der Sensitivität gegenüber den exponierten Gerüchen erreicht werden (Dalton, 2000). Zusammen mit der Durchführbarkeit der Schwellentestung mittels *Sniffin' Sticks* durch die Maske hindurch sprechen diese Punkte dafür, dass es sich beim Tragen einer FFP2-Maske nicht um ein Anosmie-, sondern eher um ein Hyposmie-Modell handelt.

Weiterhin bleibt auch die Möglichkeit der schnellen Unterbrechung dieser Abschirmungsmethode zu berücksichtigen, die sie zu einer praktikablen aber damit auch meist nicht lange am Stück angewandten Deprivationstechnik macht (siehe Kapitel 6.3.2).

### **Einfluss auf die Atemphysiologie**

Der Filter der FFP2-Maske setzt dem geatmeten Luftstrom einen Widerstand entgegen (Marek et al., 2022). In Konsequenz kommt es zur Akkumulation von CO<sub>2</sub> unter der Maske. Auch steigen die Temperatur und die Luftfeuchte. Die O<sub>2</sub>-Konzentration sinkt hingegen (Kisielinski et al., 2021). Dass diese Parameter für sich genommen einen Einfluss auf die Riechleistung nehmen können, wurde bereits gezeigt (siehe Kapitel 2.3.2). Über damit zusammenhängende Nebenwirkungen klagten insgesamt 75 % der Maskenträger, darunter am häufigsten verstopfte Nase (4), Nasensekretfluss (3) und Kopfschmerzen (3). Die Kontrollprobanden sollten *Feedback* zum Maskentragen im Corona-Alltag angeben, wobei nicht zwischen FFP2- und chirurgischen Masken unterschieden wurde. Sie berichteten am häufigsten über Nasensekretfluss (4), Kopfschmerzen (3) und den straffen Sitz (2) der Maske und 50 % gaben keine Nebenwirkungen an. Die Begleiterscheinungen können aus den veränderten Atem-Parametern resultieren. Die objektive und subjektive Abnahme der gemessenen Nasendurchgängigkeit wird über den Anstieg der Luftfeuchtigkeit und der Temperatur verursacht (siehe Kapitel 6.3.3). Unter FFP2-Masken nimmt auch die mukoziliäre Clearance ab, was für ein vermehrtes Nasensekret sorgt und die Kopfschmerzen werden mit dem zusätzlich eingeatmeten CO<sub>2</sub> in Verbindung gebracht (Kisielinski et al., 2021; Cengiz & Can, 2022).

### 6.2.3 NozNoz

#### Wirkweise und Effektivität

Die Beschreibung der Funktionsweise der NozNoz ist eingängig. Durch ihre Ausdehnung vom Beginn der Nasenlöcher bis unter die unterste Nasenmuschel sorgen sie für eine Umleitung des Luftstroms direkt in den Rachen und reduzieren die Menge an Duftmolekülen, die in den Bereich der Riechspalte gelangt. Sie schirmen das Riechvermögen effektiv ab, was der Anstieg der Riechschwelle um 39 % bei eingesetzten NozNoz demonstriert. Die NozNoz wurden in einer Studie vorgestellt, die ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Riechschwelle um 31 % nach dem Einsetzen dokumentieren konnte (Dicker et al., 2020). Daneben ist aber noch ein weiterer Mechanismus denkbar, durch den sie den Riecheindruck vermindern könnten, und zwar durch die Behinderung der Wahrnehmung des nasalen Luftstroms. Dass der Schnüffel-Prozess über die Aktivierung höherer Zentren einen entscheidenden Anteil am Riechprozess hat, wurde bereits unter 2.1.3 ausgeführt. Die Wahrnehmung dieses Vorgangs scheint vor allem über somatosensorische Afferenzen aus den vorderen Nasenbereichen stattzufinden, der Ort, an dem die NozNoz die Schleimhaut bedecken (Mainland & Sobel, 2006; Sobel et al., 1998). Folglich könnten sie eine umfassendere Abschirmung der multimodalen Reize bewirken, welche Anteil an der Vermittlung des Riecheindrucks haben.

Des Weiteren ist die Anwendung der Silikonschläuche nicht so schnell zu unterbrechen wie die der FFP2-Maske. Sie zu entnehmen und wieder einzuführen ist im Alltag oder in der Gegenwart von Menschen relativ unpraktikabel oder kann aufgrund des sich bildenden Nasensekrets sogar als unschicklich empfunden werden. Außerdem müssen sie zum Essen und Trinken nicht entnommen werden und können so zu einer Minderung dieses alltäglichen geruchsintensiven Ereignisses führen.

#### Irritation

Die NozNoz scheinen zu einer übermäßigen Irritation zu führen. So erreichten die Anwender signifikant niedrigere Werte im Interventions-*Feedback*, was einer negativeren Bewertung entspricht. Alle Probanden gaben Nebenwirkungen an, unter denen Nasensekretfluss (16), Niesen (11) und Atembeschwerden (3) am häufigsten vorkamen. Die Auswertung des WHO-5 ergab unter den NozNoz-Trägern häufiger eine klinisch signifikante Verschlechterung (44 %) als unter den Masken oder Kontrollen (15 %). Außerdem brachen sieben Teilnehmer die Studie aufgrund der Nebenwirkungen ab oder konnten von vorneherein nicht mit der Intervention beginnen, weil sie das Einsetzen nicht tolerierten.

## **Einfluss auf die Atemphysiologie**

Neben der Irritation der Nasenschleimhaut ist durch die NozNoz ebenfalls von einer Störung der physiologischen Nasenatmung durch die Umleitung der Atemluft durch den unteren Nasengang auszugehen. Die so reduzierte Kontaktfläche zwischen Nasenschleimhaut und kühlender Atemluft könnte zu einem Temperatur- und Luftfeuchteanstieg und einem Abfall des O<sub>2</sub>- sowie Zunahme des CO<sub>2</sub>-Gehalts führen. Insbesondere könnte in den unteren Nasenabschnitten, wo die NozNoz einliegen, der Temperatur- und Feuchtigkeitsaustausch zwischen Mukosa und zirkulierender Luft unterbunden werden. Dies ist der Ort, an dem normalerweise der Großteil der Konditionierung der eingeatmeten Luft stattfindet (Ma et al., 2018). Aber auch die Aufbereitung in den oberen Nasenteilen wird durch die Luftumleitung in den Rachen vermutlich vermindert.

## **6.3 Ergebnisse und wissenschaftliche Einordnung**

### **6.3.1 Die Geruchsabschirmung verursachte im Mittel keine signifikante Änderung des objektiven und subjektiven Riechvermögens**

Weder die NozNoz-Gruppe noch die Maskengruppe wiesen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe bezüglich der Veränderung der psychophysischen sowie subjektiven Riechparameter nach Deprivation auf.

Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit den Daten zur Auswirkung von 1-wöchiger Geruchsdeprivation auf das Riechvermögen des Menschen von Wu et al. (siehe Kapitel 2.3.2). Ihre Resultate zeigten nach dem Geruchsentzug keine signifikante Veränderung der Riechschwelle und Diskrimination. Lediglich die Identifikationsfähigkeit der Probanden hatte sich signifikant verbessert, was die Wissenschaftler jedoch nachvollziehbar auf einen Trainingseffekt zurückführten (Wu et al., 2012). Die Übereinstimmung der Studienergebnisse legt die Annahme nahe, dass eine 1- bis 2-wöchige Geruchsdeprivation die Riechfähigkeit nicht signifikant beeinflusst. Ursächlich dafür könnten nach längerer olfaktorischer Deprivation einsetzende neuronale Ausgleichsmechanismen sein. Im Tierversuch bei Nasenlochverschlüssen von erwachsenen Ratten fand sich ein Anstieg des EOGs ab dem 7.Tag nach Deprivationsbeginn, was einen peripheren Kompensationsvorgang widerspiegeln könnte (Fitzwater & Coppola, 2021). Entsprechende Mechanismen auf zentraler Ebene fanden Wu et al. nach der 1-wöchigen Deprivation am Menschen in Form von Aktivitäts-Steigerungen des OFC. Diese Beobachtung könnte konträr zur verminderten Aktivierung der gleichen Region bei der mentalen Vorstellung von Gerüchen durch Parfumeure einzuordnen sein (siehe Kapitel 2.2.2). Durch Training und Erfahrung müssen olfaktorisch Geschulte womöglich weniger auf zentrale Vorgänge wie Gedächtnis- und Assoziationsprozesse zurückgreifen, nach Deprivation könnten

diese dafür umso wichtiger werden. Kombiniert man die Ergebnisse der Tierstudie mit denen des Humanexperimentes, so wäre auch ein Zusammenspiel von peripheren und zentralen Vorgängen denkbar, die beide nach mehrtägiger Minderung von olfaktorischem Input einsetzen und für die Aufrechterhaltung der verschiedenen Riech-Fähigkeiten sorgen. Auch die Untersuchungen am Tiermodell deuten zum Großteil auf kompensatorische Aktivitätssteigerung als Folge einer Geruchsabschirmung hin (siehe Kapitel 2.3.2). Obgleich die Übertragbarkeit der Tierversuche auf das menschliche Geruchssystem fraglich ist, soll hier aufgrund der dünnen Studienlage am Menschen nicht auf ihre Diskussion verzichtet werden.

Auch neuroplastische Veränderungen auf Zell-Ebene scheinen die These der kompensatorischen Steigerung nach Geruchsentzug zu unterstützen. Während die Verstärkung von Geruchseindrücken in Form von langfristiger passiver Geruchsexposition zur vermehrten Proliferation in der Subventrikular-Zone und zu einem häufigeren Überleben neuer Körnerzellen führt (Alonso et al., 2008; Bovetti et al., 2009; Rochefort et al., 2002) (siehe Kapitel 2.2.3), mindert die gegenteilige olfaktorische Deprivation das Überleben der Körnerzellen (Escanilla et al., 2008; Livneh et al., 2009; Mandairon & Linster, 2009; Winner et al., 2002). Körnerzellen nehmen über GABA-erge Synapsen einen hemmenden Einfluss auf die Weiterleitung der Geruchsinformationen (siehe Kapitel 2.1.1). Verminderte Zahlen an Körnerzellen könnten also mit einer Abnahme der Hemmung und folglich Steigerung der Erregbarkeit auf Geruchsreize vergesellschaftet sein.

Auch wenn die Kompensationsmechanismen den fehlenden Input so gut auszugleichen scheinen, dass keine signifikante Auswirkung auf die Riechleistung sichtbar wird, gibt es Hinweise auf Schwachstellen im System. Wu et al. berichteten im fMRT und dazu korrelierend in den Tests zu Geruchsähnlichkeiten über Veränderungen, die auf eine Abnahme der Geruchs-Diskrimination hindeuten. Den gegenteiligen Effekt, eine Verbesserung der Geruchsunterscheidung nach kurzzeitiger Geruchsexposition, hatten die Wissenschaftler bereits in einer anderen Studie festgestellt (W. Li et al., 2006). Im Tierexperiment hatte die frühe olfaktorische Deprivation zu Zell-Veränderungen geführt (Vergrößerung der geruchs-spezifischen Areale der Körnerzellschicht), die auf eine Abnahme der Geruchsspezifizierungs-Fähigkeit hindeutet (siehe Kapitel 2.3.2) (Guthrie et al., 1990). Hingegen sorgt das als Therapie bei Riechverlust eingesetzte Riechtraining, welches durch erhöhte Exposition gegenüber Düften eine Art Gegensatz zur Deprivation darstellt, für eine Verbesserung der Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit der Patienten (siehe Kapitel 2.2.4).

Die beschriebenen Kompensationsmechanismen scheinen also nicht uneingeschränkt zu funktionieren. Es bleibt die Frage offen, ob sich dadurch nach längerer Deprivation doch messbare Auswirkungen auf die Riechleistung ergeben. Antworten auf diese Frage geben

unveröffentlichte Daten aus privatem Austausch einer Dissertations-Studie aus dem Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der HNO-Uniklinik Dresden von A. Boesen: Personen, die beruflich durch ihre Arbeit in Reinräumen langfristig eine regelmäßige Geruchsdeprivation erfahren hatten, wiesen eine signifikant schlechtere Riechfunktion auf. Die Arbeiter hatten eine durchschnittlich um 1.85 Punkte ( $SD \pm 0.5$ ) schlechtere Riechschwelle ( $t(98) = 3.73, p < .001$ ) und eine um 1.34 Punkte ( $SD \pm 0.3$ ) schlechtere Duft-Diskrimination ( $t(98) = 3.92, p < .001$ ). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der fehlende olfaktorische Input nach längerer Zeit nicht mehr kompensiert werden kann und es schließlich zu einer Beeinträchtigung der Riechleistung kommt. Das *use it or lose it* - Prinzip, welches für die übrigen Sinnesmodalitäten diskutiert wird, scheint also auch in gewisser Weise auf das Geruchssystem zuzutreffen.

Für einen kürzeren Geruchsentzug existiert hingegen ein kürzlich erschienenenes *preprint* von Xia et al. mit gegenteiligen Resultaten (siehe Kapitel 2.3.2). In diesem wurde der Effekt von 8-stündiger Geruchsabschirmung durch FFP2-Masken und PARPs vorgestellt. Ihre Ergebnisse zeigen eine signifikante Verschlechterung der Riechschwelle, aber nicht der Diskrimination (Xia et al., 2022). Es sind mehrere Gründe denkbar, die diese Resultate im Vergleich mit der vorliegenden Studie erklären. Zunächst ist jedoch zu betonen, dass ein *preprint*, welches noch kein *peer-review*-Verfahren durchlaufen hat, unter Vorbehalt zu berücksichtigen und die genannten Ergebnisse nicht als gesichert zu betrachten sind.

Vorneweg fällt auf, dass die beobachtete Verschlechterung auf Schwellenwert-Ebene eine Beeinträchtigung des peripheren olfaktorischen Systems abbildet (Hedner et al., 2010). Diese muss nicht unbedingt Folge der olfaktorischen Deprivation sein, sondern könnte auch durch Effekte der geruchsmindernden Methode an sich verursacht worden sein. Xia et al. erklärten ihre Beobachtungen mit Abnahme der  $O_2$ - und der Zunahme der  $CO_2$ -Konzentration, der Luftfeuchtigkeit sowie der Temperatur unter der Maske, Faktoren, die sich nachweislich auf die Riechfunktion auswirken können (Y. Li et al., 2005; Salati et al., 2021).

Außerdem sah der Ablauf ihrer Studie vor, dass direkt im Anschluss an das mehrstündige Maskentragen die Riechfunktion bestimmt wurde, welche zu dem Zeitpunkt durch diese Mechanismen vermutlich noch unmittelbar beeinflusst war. Hingegen war bei der vorliegenden Studie der zweite Untersuchungstermin nicht streng auf den Abend des 14. Tages festgelegt worden, sondern fand meist im Verlauf des 15. Tages statt. Die Teilnehmer wurden lediglich dazu angehalten, vor dem Termin für mindestens eine halbe Stunde die Maske oder die NozNoz zu tragen. Dadurch könnte noch eine Erholung über die Deprivations-freie Phase der Nacht nachgewirkt haben und der unmittelbare Trageeffekt weniger Einfluss auf die

Messergebnisse genommen haben. Auf die Deprivationsmethode als Störfaktor wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

### **6.3.2 Nach Anwendung der NozNoz erreichte keiner der Probanden eine klinisch signifikante Verbesserung der Riechfunktion, während einige sich klinisch signifikant verschlechterten**

Die Veränderung der durchschnittlichen Riechleistung wies zwischen den Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Unter Anwendung der Kriterien der klinischen Signifikanz nach Gudziol auf die Einzelwerte fällt jedoch auf, dass sich nach der Anwendung der NozNoz keiner der Teilnehmer in seiner Riechleistung verbesserte und 5 von 20 einen schlechteren Schwellenwert, sowie 2 von 20 einen schlechteren SDI-Gesamtwert erreichten (Gudziol, Lötsch, et al., 2006). Bei den Maskenträgern war das Verhältnis der Veränderungen hingegen ausgeglichen. Je 2 von 20 verbesserten bzw. verschlechterten sich im Schwellenwert und je 1 von 20 erreichten einen höheren bzw. niedrigeren SDI-Gesamtwert. Auch wenn die Durchschnittswerte der Gruppen sich nicht signifikant unterscheiden, könnten diese Häufigkeits-Differenzen womöglich durch die Anwendung der NozNoz verursacht worden sein.

Die Silikonschläuche scheinen zu einer nasalen Irritation geführt zu haben. So berichteten alle Teilnehmer von Nebenwirkungen (siehe Kapitel 5.4.2). Zwar werden diese Begleiterscheinungen vom Hersteller genannt und eine Gewöhnung nach mehreren Wochen beschrieben, jedoch war diese bei den meisten Probanden zum Ende der 2-wöchigen Studienphase nicht eingetreten. Dass eine deprivierende Methode weniger durch die Deprivation, sondern für sich einen Einfluss auf gemessene olfaktorische Parameter nehmen kann, haben Kass et al. bereits in einer Tierstudie beobachtet. Die Kontrollgruppe der mit Nasenstöpseln deprivierten Mäuse durchlief eine „Schein-Deprivation“. Dazu wurden den Tieren ebenfalls ein Nasenstöpsel eingesetzt, der aber umgehend wieder entfernt wurde. Außerdem wurde die Entfernung des Stöpsels der Interventionsgruppe simuliert, indem die Mäuse anästhesiert wurden und an der Nase eine Manipulation mit einer Pinzette ausgeführt wurde. Auf der Seite des so behandelten Nasenlochs zeigte sich, wie bei den tatsächlich deprivierten Mäusen, eine Abnahme der Reizantwort der Glomeruli auf olfaktorischen Input (Kass et al., 2013).

Neben der Irritation der Nasenschleimhaut ist auch eine Störung der physiologischen Nasenatmung durch die NozNoz als Ursache einer Minderung der Riechleistung zu erwägen (siehe Kapitel 6.2.3).

Wenn die NozNoz durch irritierende und atemphysiologische Effekte bei einem Teil der Probanden zu einer Geruchsminderung geführt haben, warum hat sich dann in der Maskengruppe kein vergleichbarer Effekt gezeigt? Zum einen könnte dies am unterschiedlichen

Anwendungsverhalten der Methoden liegen. Die NozNoz sind nicht so schnell zu entnehmen und wieder einzusetzen, wie eine FFP2-Maske ab- und wieder aufzusetzen ist. Das könnte dazu geführt haben, dass die Probanden der NozNoz-Gruppe die Schläuche vor der zweiten Testung länger am Stück getragen hatten als die Teilnehmer der Maskengruppe ihre FFP2-Masken (siehe Kapitel 6.2.3). Koseoglu et al. berichteten in einer Befragung zu den subjektiv empfundenen Nebenwirkungen von Atemschutzmasken darüber, dass mit steigender Tragedauer ein größerer Anteil an Personen über Begleiterscheinungen, wie Nasenjucken oder blockierte Nasenpassage klagte, wobei sich eine signifikante Zunahme der Probanden, die diese Nebenwirkungen angaben, erst ab 7-stündigem Maskentragen zeigte (Koseoglu et al., 2022). Dass in der vorliegenden Studie kein Effekt in der Maskengruppe, dafür aber in der NozNoz-Gruppe gemessen werden konnte, liegt also vermutlich zum Teil an der kürzeren kontinuierlichen Anwendung der Masken verglichen mit den NozNoz vor dem zweiten Untersuchungstermin. Zum anderen ist beim Maskentragen von einer geringeren nasalen Irritation als beim Tragen der Silikonschläuche auszugehen, worauf die Nebenwirkungen und die Abbruchquote der Studienteilnehmer schließen lassen.

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass das Riechepithel der NozNoz-Träger durch die vor der Testung längere und intensivere Beeinträchtigung in seiner Funktion gestört worden ist, was sich in einer häufigeren klinisch signifikanten Verschlechterung der Riechschwelle äußerte.

### **6.3.3 Masken beeinflussen die nasale Durchgängigkeit**

Mit starken nasalen Obstruktionen können durch Verlegung der Riechspalte Minderungen des Riechvermögens einhergehen, wie es z.B. bei der chronischen Sinusitis der Fall ist (Hummel et al., 2016). Daher wurde in der vorliegenden Studie der inspiratorische nasale Spitzenfluss mittels PNIF-Meter gemessen. Nach Anwendung der NozNoz zeigte sich keine signifikante Veränderung der Nasendurchgängigkeit. Trotz ihrer irritierenden Effekte hatten sie also keinen messbaren Einfluss auf die Schleimhautschwellung. Nach Anwendung der FFP2-Masken zeigte sich dagegen ein Trend zu einer schlechteren Nasendurchgängigkeit. Dies steht in Einklang mit den Angaben der Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie, aber auch anderer Befragungen, in denen am häufigsten die verstopfte Nase beklagt wurde (Koseoglu et al., 2022). Die nasale Durchgängigkeit wird über die Abkühlung der Nasenschleimhaut durch konduktiven und evaporativen Wärmeverlust vermittelt (siehe Kapitel 2.1.3). Beide Mechanismen werden durch die Maske gemindert, durch die Ausbremsung des Luftstroms aufgrund des erhöhten Atemwegswiderstandes und durch den Temperatur- und Feuchtigkeitsanstieg unter der Maske. (Lee & Wang, 2011; Salati et al., 2021; Sullivan et al., 2014; Zhao et al., 2011). Während Monini et al. keine Abnahme der nasalen Durchgängigkeit nach der Nutzung von

chirurgischen Masken zeigen konnten, fehlen entsprechende Untersuchungen mit FFP2-Masken (Monini et al., 2021). Dass die Abnahme der Nasenpassage durch das Tragen der FFP2-Maske nicht zu einer unmittelbar messbaren Riechverschlechterung geführt hatte, ist nicht überraschend, da auch das moderate An- und Abschwollen im Rahmen des Nasenzyklus nicht zu einer messbaren Veränderung der Riechschwelle führt (Eccles et al., 1989).

Weiterhin ergab sich eine mittlere positive Korrelation zwischen der Änderung des subjektiven Riechvermögens und der subjektiven Nasendurchgängigkeit. Dieser Zusammenhang beruht am ehesten darauf, dass der nasale Luftfluss auch auf die Wahrnehmung olfaktorischer Phänomene wirkt. Es kann beispielsweise zur direkten Aktivierung des Riecheindrucks allein durch intranasale Luftbewegung, ohne die Anwesenheit von Duftmolekülen kommen (siehe Kapitel 2.1.3).

## 6.4 Limitationen

Entscheidend ist die kritische Betrachtung der in dieser Studie angewandten Methoden der Geruchsabschirmung. Im Vergleich zur optischen oder akustischen Verblindung ist die Deprivation des Geruchssystems durch dessen Lokalisation kaum ohne die Einflussnahme auf das nasale System und seine physiologischen Funktionen durchführbar. Dabei muss unterschieden werden zwischen irritierenden Effekten und Effekten mit Einfluss auf die Atemphysiologie mit den davon abhängigen Parametern Temperatur, Luftfeuchtigkeit sowie CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Konzentration und der nasalen Durchgängigkeit. Um diese Effekte von den gesuchten Veränderungen durch den Reizentzug differenzieren zu können, ist die Behandlung der Kontrollgruppe mit einer entsprechenden irritierenden, aber nicht deprivierenden nasalen Manipulation nötig (Kass et al., 2013). Die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie hatte keine solche „Schein“-Deprivation erhalten.

Außerdem muss die zeitliche Komponente der Geruchsabschirmung genau berücksichtigt werden, denn sie könnte einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß von methoden-induzierten Effekten oder auch durch Deprivation bzw. Kompensation verursachte Veränderungen haben. So ist der Temperatur-Anstieg unter der Maske beispielsweise abhängig von der Tragedauer (Roberge et al., 2014). Auch die subjektive Nebenwirkung der blockierten Nase nahm erst ab 7-stündiger Tragedauer signifikant zu (Koseoglu et al., 2022). Gleichzeitig zeigten erwachsene olfaktorisch deprivierte Mäuse erst ab dem 7. Tag einen Anstieg im EOG, was einem verzögert einsetzenden Kompensationsmechanismus entspricht. In der vorliegenden Arbeit wurde für die zweite Messung der Riech-Parameter im Anschluss an den 14-tägigen Studienzeitraum kein exakter Messzeitpunkt festgelegt. Einige Probanden wurden am Abend des 14. Tages, andere im Verlauf des 15. Tages untersucht. Letztere erhielten die Anweisung, die

Geruchsdeprivation noch so lange wie möglich und für mindestens 30 Minuten vor der Untersuchung durchzuführen. Eine einheitliche Regelung der Tragedauer vor der zweiten Testung wäre sinnvoll gewesen. Um die Vergleichbarkeit mit den beiden existierenden Studien sicherzustellen, hätte sich die zweite Testdurchführung am Abend des 14. Studientages angeboten.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die tatsächliche Studienadhärenz der Versuchsteilnehmer. Durch die über 2 Wochen täglich mehrstündige Anwendung, die gezielt in der Alltagsumgebung mit gewohnter Geruchsbelastung und alltäglichen Handlungsabläufen stattfinden sollte, war eine Überprüfung der konsequenten Durchführung nicht möglich. Zwar wurden die Probanden zum zweiten Termin zu ihrer Studienadhärenz befragt, jedoch wäre die Aufzeichnung in Form eines Tagebuchs, wie es auch beim Riechtraining eingesetzt wird, erwägenswert gewesen, um die Kontinuität der Durchführung zu fördern (Hummel et al., 2009). Die Auswertung der Studienadhärenz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen, es zeigte sich aber eine direkte Korrelation mit positivem *Feedback* zur Intervention, welche v.a. von der NozNoz-Gruppe getragen wurde. Es ist eingängig, dass Probanden, welche die Maßnahmen als angenehmer bewerteten, sie auch gewissenhafter durchführten als die Teilnehmer, die sich sehr an Nebenwirkungen der geruchsmindernden Maßnahme störten.

Schließlich war es aufgrund der Überschneidung des Studienzeitraumes mit den Einschränkungen der Corona-Pandemie im Jahr 2021 nicht möglich, Kontrollprobanden zu rekrutieren, die im Versuchszeitraum keine Masken trugen. Um den Effekt quantifizieren zu können, wurden die Kontrollteilnehmer zu ihrem Maskentrageverhalten befragt. Die Ergebnisse zeigten, dass zumindest keine Veränderung des Maskentrageverhaltens, verglichen mit den 2 Wochen vor Studienbeginn, stattgefunden hatte und dass die tägliche Tragedauer der Masken mit 1.6 Stunden chirurgische Maske und 2.3 Stunden FFP2-Maske pro Tag wesentlich geringer ausfiel als die der geruchsdeprivierten Maskengruppe. Außerdem wurde im Schnitt nur an 11.8 Tagen von durchschnittlich 14.2 Tagen Studienzeitraum eine Maske getragen. Entsprechend kann angenommen werden, dass die Beeinflussung des Riechvermögens der Kontrollgruppe durch ihr Maskentragen im Vergleich zur Studienintervention gering ausfiel.

## 6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Daten der vorliegenden Studie lassen zusammen mit jenen der Literatur auf Folgendes schließen: Die Deprivation kann vermutlich den Geruchssinn auf Riechepithel-Ebene durch methoden-abhängige Mechanismen wie Irritation sowie durch atemphysiologische Veränderungen der Temperatur, Luftfeuchte, O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Konzentration und der damit verbundenen nasalen Durchgängigkeit kurzfristig beeinflussen. Allerdings scheinen kurze Pausen der Re-Akklimatisierung zu genügen, um diese Effekte auszugleichen. Nach 2-wöchiger Geruchsdeprivation ist keine Veränderung der Riechfunktion nachweisbar, was auf eine fortbestehende Integrität des Geruchssystems trotz des Sinnesentzugs schließen lässt. Beobachtungen einer fMRT-Studie deuten auf zentrale Kompensationsmechanismen als Ursache dafür hin. Diese zentrale Gegensteuerung scheint über eine Aktivitätssteigerung des Geruchssystems zu funktionieren, unter der jedoch die Geruchs-Diskrimination leiden könnte (Wu et al., 2012). Interessant sind auch die Auswirkungen von langfristiger Deprivation. Daten aus persönlichem Austausch einer unveröffentlichten Studie an Reinraum-Arbeitern zeigen: nach jahrelanger regelmäßiger Geruchsdeprivation wird das Riechvermögen, im Speziellen die Riechschwelle und die Diskrimination, schlechter (persönliche Mitteilung A. Boesen). Schlussfolgernd wäre davon auszugehen, dass die Kompensationsmechanismen den Sinnesentzug irgendwann nicht mehr vollständig ausgleichen können und Einbußen der Riechleistung resultieren.

In zukünftigen Untersuchungen bleibt zu klären, wo die zeitliche Grenze liegt, ab der ein olfaktorischer Reizentzug nicht mehr kompensiert werden kann. Dazu wären Untersuchungen mit Geruchsdeprivationen unterschiedlicher Dauer vorstellbar. Aus Gründen der Praktikabilität wäre eine Fall-Kontroll-Studie an berufsbedingt geruchsdeprivierten Probanden mit Erfassung der bisherigen Dauer der Geruchsminderung zu erwägen. Des Weiteren bleibt zu klären, welchen Einfluss methoden-abhängige Effekte auf die Ergebnisse von olfaktorischen Deprivations-Studien nehmen und wie schnell sich das Riechsystem nach Entfernung der Abschirmung regeneriert. Zu diesem Zweck sollte die Kontrollgruppe ebenfalls eine nasale Manipulation, ähnlich der deprivierenden Methode, erhalten. Außerdem sollte der Einfluss verschiedener Zeitfenster zwischen Beendigung der Abschirmung und Beginn der Riechtestung untersucht werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die olfaktorische Deprivationsforschung am Menschen noch am Anfang steht und dass weitere Experimente unterschiedlichen Aufbaus notwendig sind, um sichere Aussagen treffen zu können. Das Tragen von FFP2-Masken scheint zumindest bei mehrwöchiger Nutzung und bei regelmäßigen Pausen das Riechvermögen trotz einer Zunahme der nasalen Obstruktion nicht messbar zu verändern und unter diesen Gesichtspunkten in der Anwendung unbedenklich zu sein.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Dass die Verblindung der menschlichen Sinne zur Veränderung von deren Funktionalität führt, ist ein für die Sinnesmodalitäten Sehen und Hören gut untersuchtes Phänomen. Der Geruchssinn erhält bei vielen Forschungsfragen aufgrund seiner vermeintlich geringeren Relevanz oft nur wenig Aufmerksamkeit. So ist auch über die Effekte der temporären künstlichen Geruchsminderung auf das Riechvermögen bisher wenig bekannt. Die kürzlich neu aufgekommene, alltäglich angewandte Geruchsdeprivation durch Atemschutzmasken im Rahmen der Corona-Pandemie rückt das Thema jedoch in den Fokus des Interesses.

**Fragestellung:** Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob eine 2-wöchige Minderung des Geruchssinnes eine Auswirkung auf die Riechleistung und auf die Nasendurchgängigkeit riechgesunder Probanden hat und welche Nebenwirkungen damit einhergehen.

**Material und Methoden:** An der prospektiven kontrollierten Studie nahmen 61 gesunde Probanden teil. Sie wurden vor und nach einer 14-tägigen Interventionsphase untersucht. Zwei Gruppen mit je 20 Teilnehmern wandten in dieser Zeit eine geruchsmindernde Maßnahme an, 21 Kontrollpersonen erhielten keine Intervention. Die eine Interventionsgruppe trug in den 2 Wochen für 6 bis 8 Stunden am Tag ein nasales Luftumleitungssystem, genannt NozNoz, die andere eine FFP2-Atemschutzmaske. Ihre Riechleistung wurde mittels der *Sniffin' Sticks* bestimmt und ihre Nasendurchgängigkeit mithilfe des *Peak Nasal Inspiratory Flowmeters* gemessen. Ergänzend beantworteten sie Fragebögen zur subjektiven Beurteilung von Riechvermögen und Nasenatmung sowie ihrer Stimmung und gaben ihr *Feedback* zur jeweiligen Methode der Geruchsabschirmung. Es erfolgte eine statistische Auswertung der Ergebnisse mit der Statistiksoftware *SPSS* und ein Vergleich der drei Studiengruppen.

**Ergebnisse:** Die Maskengruppe und die NozNoz-Gruppe zeigten im Mittel der Veränderung ihrer Riechleistung keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Unter den NozNoz-Trägern erreichte keiner eine klinisch signifikante Verbesserung der Riechfunktion, während einige sich klinisch signifikant verschlechterten. Nach Anwendung der FFP2-Maske zeigte sich eine tendenziell schlechtere Nasendurchgängigkeit. Die subjektive Riechleistung und Nasenatmung veränderten sich nicht. In der Stimmungsveränderung gab es im Mittel keine Unterschiede, jedoch nahm sie unter den NozNoz-Trägern häufiger in einem klinisch signifikanten Maß ab. Die Intervention wurde in der NozNoz-Gruppe schlechter bewertet als in der Maskengruppe.

**Fazit:** Eine über 2 Wochen täglich mehrstündig angewandte Geruchsdeprivation scheint keine signifikanten Veränderungen des Riechvermögens zu bewirken. Die Auswirkungen von kürzerer sowie längerer Geruchsminderung und die Identifikation direkter irritierender Effekte der geruchsreduzierenden Methoden bleiben Gegenstand nachfolgender Forschung.

## 8 Summary

**Background:** It is a well-studied phenomenon for the sensory modalities of vision and hearing that blinding the human senses leads to a change in their functionality. Due to its assumed lesser relevance, the sense of smell often receives little attention in many research questions. Thus, little is known about the effects of olfactory deprivation on the performance of the sense of smell. However, the recent emergence of odor deprivation by masks in the context of the coronavirus pandemic, being used daily by many people, brings the topic into focus.

**Objective:** The present study addresses the question of whether two weeks of olfactory deprivation alter olfactory performance and nasal patency of healthy subjects and what the side effects which may be associated with it.

**Materials and methods:** 61 healthy volunteers participated in the prospective controlled study. They were examined before and after a 14-day intervention period. Two groups of 20 participants each applied an odor-reducing intervention during this time, and 21 control subjects received no intervention. One intervention group wore a nasal air diversion system, called NozNoz, for 6 to 8 hours a day during the two weeks, while the other group wore an FFP2 mask. Their olfactory performance was assessed using Sniffin' Sticks, and their nasal patency was measured with a Peak Nasal Inspiratory Flowmeter. In addition, they answered questionnaires on the subjective evaluation of olfaction and nasal breathing as well as mood. They also gave their feedback on the individual method of odor shielding. Statistical analysis of the results was performed using SPSS statistical software, comparing the three study groups.

**Results:** The mask group and the NozNoz group showed no differences in the mean of their olfactory performance compared to the control group. Among the NozNoz users, none achieved clinically significant improvement in olfactory function, while some showed clinically significant worsening. The use of the FFP2 mask led to worse nasal patency in the form of a trend. Subjective olfactory performance and nasal breathing did not change. There were no differences in mood change on average, but it decreased more frequently among the NozNoz users to a clinically significant degree. The intervention was rated worse in the NozNoz group than in the mask group.

**Conclusion:** Odor deprivation applied for several hours daily for two weeks does not appear to cause significant changes in olfaction. The effects of shorter as well as longer-term masking and the identification of irritating effects of the odor-shielding methods remain the subject of subsequent research.

## Literaturverzeichnis

- Ahne, G., Erras, A., Hummel, T., & Kobal, G. (2000). Assessment of Gustatory Function by Means of Tasting Tablets. *The Laryngoscope*, *110*(8), 1396–1401. <https://doi.org/10.1097/00005537-200008000-00033>
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Albrecht, J., Anzinger, A., Kopietz, R., Schöpf, V., Kleemann, A. M., Pollatos, O., & Wiesmann, M. (2008). Test–Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin' Sticks. *Chemical Senses*, *33*(5), 461–467. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn013>
- Alonso, M., Ortega-Pérez, I., Grubb, M. S., Bourgeois, J.-P., Charneau, P., & Lledo, P.-M. (2008). Turning Astrocytes from the Rostral Migratory Stream into Neurons: A Role for the Olfactory Sensory Organ. *The Journal of Neuroscience*, *28*(43), 11089–11102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3713-08.2008>
- Alonso, M., Viollet, C., Gabellec, M.-M., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J.-C., & Lledo, P.-M. (2006). Olfactory Discrimination Learning Increases the Survival of Adult-Born Neurons in the Olfactory Bulb. *Journal of Neuroscience*, *26*(41), 10508–10513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2633-06.2006>
- Angely, C. J., & Coppola, D. M. (2010). How does long-term odor deprivation affect the olfactory capacity of adult mice? *Behavioral and Brain Functions*, *6*, 26. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-26>
- Askar, S. M., Elnashar, I. S., El-Anwar, M. W., Amer, H. S., El Shawadfy, M. A., Hosny, S. M., Bazeed, M. F., Ahmed, A. F., & Ghanem, M. A. (2015). Ipsilateral reduced olfactory bulb volume in patients with unilateral nasal obstruction. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, *152*(5), 959–963. <https://doi.org/10.1177/0194599815573196>
- Athanassi, A., Dorado Doncel, R., Bath, K. G., & Mandairon, N. (2021). Relationship between depression and olfactory sensory function: A review. *Chemical Senses*, *46*, bjab044. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab044>
- AWMF (Hrsg.). (2016). Riech- und Schmeckstörungen S2k-Leitlinie 017/050. Abgerufen am 30. September 2022 von [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050l\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2021-04-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04-abgelaufen.pdf)
- Banks, S. J., Sreenivasan, K. R., Weintraub, D. M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M. E., Frasnelli, J., James, J., Beall, E., Zhuang, X., Cordes, D., & Leger, G. C. (2016). Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 414. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Baraniuk, J. N. (2011). Subjective Nasal Fullness and Objective Congestion. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *8*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1513/pats.201006-042RN>
- Barber, C. N., & Coppola, D. M. (2015). Compensatory plasticity in the olfactory epithelium: Age, timing, and reversibility. *Journal of Neurophysiology*, *114*(3), 2023–2032. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2015>
- Bech, P., Olsen, L. R., Kjoller, M., & Rasmussen, N. K. (2003). Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: A comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five well-being scale. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *12*(2), 85–91. <https://doi.org/10.1002/mpr.145>

- Bende, M., & Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiology & Behavior*, *62*(5), 1065–1070. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00251-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00251-5)
- Bennett, E. L., Rosenzweig, M. R., & Diamond, M. C. (1969). Rat brain: Effects of environmental enrichment on wet and dry weights. *Science*, *163*(3869), 825–826. <https://doi.org/10.1126/science.163.3869.825>
- Besser, G., Liu, D. T., Renner, B., Hummel, T., & Mueller, C. A. (2020). Reversible obstruction of the olfactory cleft: Impact on olfactory perception and nasal patency. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *10*(6), 713–718. <https://doi.org/10.1002/alr.22549>
- Bojanowski, V., & Hummel, T. (2012). Retronasal perception of odors. *Physiology & Behavior*, *107*(4), 484–487. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.001>
- Bojanowski, V., Hummel, T., & Croy, I. (2013). Isolierte congenitale Anosmie - Klinische und alltägliche Aspekte eines Lebens ohne Geruchssinn. *Laryngo- rhino- otologie*, *92*(1), 30–33. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329949>
- Borojerd, B., Bushara, K. O., Corwell, B., Immisch, I., Battaglia, F., Muellbacher, W., & Cohen, L. G. (2000). Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cerebral Cortex*, *10*(5), 529–534. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.529>
- Bovetti, S., Veyrac, A., Peretto, P., Fasolo, A., & De Marchis, S. (2009). Olfactory Enrichment Influences Adult Neurogenesis Modulating GAD67 and Plasticity-Related Molecules Expression in Newborn Cells of the Olfactory Bulb. *PLOS ONE*, *4*(7), e6359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006359>
- Brand, G., & Brisson, R. (2012). Lateralisation in wine olfactory threshold detection: Comparison between experts and novices. *Laterality*, *17*(5), 583–596. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2011.595955>
- Brann, J. H., & Firestein, S. J. (2014). A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Frontiers in neuroscience*, *8*, 182. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
- Breton-Provencher, V., Bakhshetyan, K., Hardy, D., Bammann, R. R., Cavarretta, F., Snappyan, M., Côté, D., Migliore, M., & Saghatelian, A. (2016). Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb. *Nature Communications*, *7*, 12659. <https://doi.org/10.1038/ncomms12659>
- Brunjes, P. (1994). Unilateral naris closure and olfactory system development. *Brain Research Reviews*, *19*(1), 146–160. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)90007-8)
- Brunjes, P. C., & Borrer, M. J. (1983). Unilateral odor deprivation: Differential effects due to time of treatment. *Brain Research Bulletin*, *11*(5), 501–503. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(83\)90121-1](https://doi.org/10.1016/0361-9230(83)90121-1)
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, *65*(1), 175–187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x)
- Burghart Messtechnik GmbH (Hrsg.). (2022). *Produktkatalog für Riech- und Schmecktests zur Testung des Geruchs- und Geschmackssinns mit Sniffin`Sticks & Taste Strips*. Abgerufen am 5. Mai 2022 von [https://www.burghart-mt.de/datei/de/de\\_produktkatalog%20sniffin%20sticks.rev4\\_1.pdf](https://www.burghart-mt.de/datei/de/de_produktkatalog%20sniffin%20sticks.rev4_1.pdf)
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, *42*(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>

- Cancedda, L., Putignano, E., Sale, A., Viegi, A., Berardi, N., & Maffei, L. (2004). Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(20), 4840–4848. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0845-04.2004>
- Carlén, M., Cassidy, R. M., Brismar, H., Smith, G. A., Enquist, L. W., & Frisén, J. (2002). Functional Integration of Adult-Born Neurons. *Current Biology*, 12(7), 606–608. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00771-6](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00771-6)
- Catana I, Negoias S, Maniu A, Porojan M, Cosgarea M (2014) A modified version of “Sniffin’ Sticks” odor identification test: the romanian cultural adaptation. *Clujul Med*, 85(2), 218–223
- Cengiz, C., & Can, İ. H. (2022). The effect of N95 and surgical masks on mucociliary clearance function and sinonasal complaints. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(2), 759–764. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06838-x>
- Chen, B., Wang, Q., Zhong, X., Heyne, L., Ning, Y., & Hummel, T. (2020). Can we assess the sense of smell through a face mask? *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(11), 1264–1265. <https://doi.org/10.1002/alr.22682>
- Clark, S. A., Allard, T., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1988). Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature*, 332(6163), 444–445. <https://doi.org/10.1038/332444a0>
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2005). Computation in the Olfactory System. *Chemical Senses*, 30(9), 801–813. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji072>
- Clement Clarke International Ltd. (2020). *In-Check. Portable Respiratory Flowmeter. Instructions*. Abgerufen am 30. September 2022 von [https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement\\_Clarke/Inspiratory\\_Flow/In-Check\\_Nasal/1902164\\_-\\_In-check\\_OralNasal\\_IFU\\_-\\_issue\\_7.pdf](https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement_Clarke/Inspiratory_Flow/In-Check_Nasal/1902164_-_In-check_OralNasal_IFU_-_issue_7.pdf)
- Coppola, D. M., & Waggener, C. T. (2012). The Effects of Unilateral Naris Occlusion on Gene Expression Profiles in Mouse Olfactory Mucosa. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(3), 604–618. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9690-4>
- Coppola, D. M., Waguespack, A. M., Reems, M. R., Butman, M. L., & Cherry, J. A. (2006). Naris occlusion alters transducing protein immunoreactivity in olfactory epithelium. *Histology and Histopathology*, 21(5), 487–501. <https://doi.org/10.14670/HH-21.487>
- Crutcher, K. A. (2002). Aging and neuronal plasticity: Lessons from a model. *Autonomic Neuroscience*, 96(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00373-3](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00373-3)
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M. C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Dahlen, J. E., Jimenez, D. A., Gerkin, R. C., & Urban, N. N. (2011). Morphological analysis of activity-reduced adult-born neurons in the mouse olfactory bulb. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 66. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00066>
- Dallimore, N. S., & Eccles, R. (1977). Changes in human nasal resistance associated with exercise, hyperventilation and rebreathing. *Acta Oto-Laryngologica*, 84(5–6), 416–421. <https://doi.org/10.3109/00016487709123985>
- Dalton, P. (2000). Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chemical Senses*, 25(4), 487–492. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.4.487>

- Dalton, P., & Wysocki, C. J. (1996). The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Perception & Psychophysics*, 58(5), 781–792. <https://doi.org/10.3758/bf03213109>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J.-P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage*, 68, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- Desiato, V. M., Levy, D. A., Byun, Y. J., Nguyen, S. A., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2021). The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 35(2), 195–205. <https://doi.org/10.1177/1945892420946254>
- Desor, J. A., & Beauchamp, G. K. (1974). The human capacity to transmit olfactory information. *Perception & Psychophysics*, 16(3), 551–556. <https://doi.org/10.3758/BF03198586>
- Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). THE EFFECTS OF AN ENRICHED ENVIRONMENT ON THE HISTOLOGY OF THE RAT CEREBRAL CORTEX. *The Journal of Comparative Neurology*, 123, 111–120. <https://doi.org/10.1002/cne.901230110>
- Dicker, D., Beck, A., Markel, A., Marcovicu, D., Mazzawi, S., Sarid, M., Greenberg, E., & Atkinson, R. L. (2020). Weight Loss, Dietary Preferences, and Reduction in the Sense of Smell with the Use of a Novel Nasal Device. *Obesity Facts*, 13(5), 473–486. <https://doi.org/10.1159/000508976>
- Doetsch, F., Caillé, I., Lim, D. A., García-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 97(6), 703–716. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80783-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80783-7)
- Doty, R. L. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Seminars in Neurology*, 29(1), 74–81. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Doty, R. L., & Frye, R. (1989). Influence of nasal obstruction on smell function. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 22(2), 397–411.
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- During, M. J., & Cao, L. (2006). VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Current Alzheimer Research*, 3(1), 29–33. <https://doi.org/10.2174/156720506775697133>
- Eccles, R., Jawad, M. S. M., & Morris, S. (1989). Olfactory and Trigeminal Thresholds and Nasal Resistance to Airflow. *Acta Oto-Laryngologica*, 108(3–4), 268–273. <https://doi.org/10.3109/00016488909125527>
- Eccles, R., Morris, S., & Tolley, N. S. (1988). The effects of nasal anaesthesia upon nasal sensation of airflow. *Acta Oto-Laryngologica*, 106(1–2), 152–155. <https://doi.org/10.3109/00016488809107383>
- Escanilla, O., Mandairon, N., & Linster, C. (2008). Odor-reward learning and enrichment have similar effects on odor perception. *Physiology & Behavior*, 94(4), 621–626. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.03.008>

- Faherty, C. J., Kerley, D., & Smeyne, R. J. (2003). A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 141(1–2), 55–61. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(02\)00642-9](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(02)00642-9)
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852), 211–218. <https://doi.org/10.1038/35093026>
- Firestein, S., Darrow, B., & Shepherd, G. M. (1991). Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system. *Neuron*, 6(5), 825–835. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90178-3)
- Fitzwater, E., & Coppola, D. M. (2021). Olfactory Deprivation and Enrichment: An Identity of Opposites? *Chemical Senses*, 46, bjaa071. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa071>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1999-7>
- Galliano, E., Hahn, C., Browne, L. P., R Villamayor, P., Tufo, C., Crespo, A., & Grubb, M. S. (2021). Brief Sensory Deprivation Triggers Cell Type-Specific Structural and Functional Plasticity in Olfactory Bulb Neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(10), 2135–2151. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1606-20.2020>
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training: Brain Volume Changes in Hyposmic Patients. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Getchell, M. L., & Getchell, T. V. (1992). Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microscopy Research and Technique*, 23(2), 111–127. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230203>
- Goh, Y., Tan, B. Y. Q., Bhartendu, C., Ong, J. J. Y., & Sharma, V. K. (2020). The face mask: How a real protection becomes a psychological symbol during Covid-19? *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.060>
- Göktas, Ö., Fräßdorf, S., Walliczek-Dworschak, U., Han, P., & Hummel, T. (2018). Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 97(05), 344–356. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124025>
- Goncalves, S., & Goldstein, B. J. (2016). Pathophysiology of Olfactory Disorders and Potential Treatment Strategies. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 4(2), 115–121. <https://doi.org/10.1007/s40136-016-0113-5>
- Graziadei, P. P. C., & Graziadei, G. A. M. (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *Journal of Neurocytology*, 8(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/BF01206454>
- Greenough, W. T., Volkmar, F. R., & Juraska, J. M. (1973). Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Experimental Neurology*, 41(2), 371–378. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90278-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90278-1)

- Gudden. (1870). Experimentaluntersuchungen über das peripherische und centrale Nervensystem. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 2(3), 693–723. <https://doi.org/10.1007/BF02046772>
- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—A longitudinal study. *Brain*, 132(11), 3096–3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*, 116(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Gudziol, V., Mackuth, D., Hauswald, B., Knothe, J., Scheuch, K., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Sense of smell in workers exposed to agricultural odours. *Occupational Medicine*, 57(2), 149–151. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql156>
- Guthrie, K., Wilson, D., & Leon, M. (1990). Early unilateral deprivation modifies olfactory bulb function. *The Journal of Neuroscience*, 10(10), 3402–3412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-10-03402.1990>
- Haehner, A., Mayer, A.-M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the „Sniffin’ Sticks“ Test. *Chemical Senses*, 34(8), 705–711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>
- Hanif, J., Jawad, S. S. M., & Eccles, R. (2000). The nasal cycle in health and disease. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 25(6), 461–467. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00432.x>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Henegar, J. R., & Maruniak, J. A. (1991). Quantification of the effects of long-term unilateral naris closure on the olfactory bulbs of adult mice. *Brain Research*, 568(1–2), 230–234. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91402-m](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91402-m)
- Henning, H. (1916). *Der Geruch*. Verlag von Johann Ambrosius Barth. <http://archive.org/details/HansHenning1916>
- Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 877–888. <https://doi.org/10.1038/nrn1787>
- Hernández-Soto, R., Villasana-Salazar, B., Pinedo-Vargas, L., & Peña-Ortega, F. (2021). Chronic intermittent hypoxia alters main olfactory bulb activity and olfaction. *Experimental Neurology*, 340, 113653. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113653>
- Heun, R., Burkart, M., Maier, W., & Bech, P. (1999). Internal and external validity of the WHO Well-Being Scale in the elderly general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(3), 171–178. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb00973.x>
- Hoffman, C. J., Ersser, S. J., Hopkinson, J. B., Nicholls, P. G., Harrington, J. E., & Thomas, P. W. (2012). Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: A randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(12), 1335–1342. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0331>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways – focus on the human olfactory bulb. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 51(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>

- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *The Journal of Physiology*, 206(2), 419–436.
- Hübener, M., & Bonhoeffer, T. (2014). Neuronal Plasticity: Beyond the Critical Period. *Cell*, 159(4), 727–737. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.035>
- Hughson, A. L., & Boakes, R. A. (2009). Short Article: Passive perceptual learning in relation to wine: Short-term recognition and verbal description. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 62(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/17470210802214890>
- Hummel, T. (2004). Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chemical Senses*, 29(6), 533–536. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh058>
- Hummel, T. (2013). *Sniffin' Sticks. Riechstifte—Bedienungsanleitung*. Abgerufen am 30. September 2022 von [https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks\\_deu.pdf/@@download/file/sticks\\_deu.pdf](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf/@@download/file/sticks_deu.pdf)
- Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R. B., Bogdanov, V., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Gerber, J., Reuner, U., & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 260(4), 1004–1008. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x>
- Hummel, T., Knecht, M., & Kobal, G. (1996). Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: Electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Research*, 717(1), 160–164. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00094-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00094-7)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the „Sniffin' Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264, 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., & Podlesek, D. (2021). Clinical assessment of olfactory function. *Chemical Senses*, 46, bjab053. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab053>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. (2011). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2832-7>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009). *Riech- und Schmeckstörungen* (1.Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>

- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Horning, D., Hüttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2016). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 56(1), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Hunt, N. L., & Slotnick, B. M. (1991). Functional capacity of the rat olfactory bulb after neonatal naris occlusion. *Chemical Senses*, 16(2), 131–142. <https://doi.org/10.1093/chemse/16.2.131>
- Jones, A. S., Wight, R. G., Crosher, R., & Durham, L. H. (1989). Nasal sensation of airflow following blockade of the nasal trigeminal afferents. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 14(4), 285–289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1989.tb00375.x>
- Jones, D. T., & Reed, R. R. (1989). Golf: An Olfactory Neuron Specific-G Protein Involved in Odorant Signal Transduction. *Science*, 244(4906), 790–795. <https://doi.org/10.1126/science.2499043>
- Kamrava, S. K., Hosseini, S. F., Farhadi, M., Jalessi, M., Talebi, A., Amini, E., & Alizadeh, R. (2021). Cultural Adaptation of the Iranian Version of the „Sniffin’ Sticks“ Olfactory Test. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 153. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.153>
- Kass, M. D., Pottackal, J., Turkel, D. J., & McGann, J. P. (2013). Changes in the Neural Representation of Odorants After Olfactory Deprivation in the Adult Mouse Olfactory Bulb. *Chemical Senses*, 38(1), 77–89. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs081>
- Kemper, C. J., Brähler, E., & Zenger, M. (2013). *Psychologische und sozialwissenschaftliche Kurzskalen: Standardisierte Erhebungsinstrumente für Wissenschaft und Praxis*. MWV.
- Kirsch, J., May, C. A., Lorke, D., Winkelmann, A., Schwab, W., Herrmann, G., & Funk, R. (Hrsg.). (2010). *Taschenlehrbuch Anatomie* (1.Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-26634>
- Kisielinski, K., Giboni, P., Prescher, A., Klosterhalfen, B., Graessel, D., Funken, S., Kempfski, O., & Hirsch, O. (2021). Is a Mask That Covers the Mouth and Nose Free from Undesirable Side Effects in Everyday Use and Free of Potential Hazards? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4344. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084344>
- Kleene, S. J. (1993). Origin of the chloride current in olfactory transduction. *Neuron*, 11(1), 123–132. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90276-W](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90276-W)
- Knudsen, E. I., Esterly, S. D., & Knudsen, P. F. (1984). Monaural occlusion alters sound localization during a sensitive period in the barn owl. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 4(4), 1001–1011. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-04-01001.1984>
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical senses*, 41(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>

- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage. Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014). Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plasticity*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>
- Koseoglu, S., Cakıcı, K., Demirtaş, M., Gokdogan, O., & Ucuncu, H. (2022). ENT symptoms of mask-wearing in the coronavirus disease 2019 era. *The Journal of Laryngology & Otology*, 136(7), 645–648. <https://doi.org/10.1017/S0022215122000676>
- Köster, E., Møller, P., & Mojet, J. (2014). A “Misfit” Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): Reflections on the role and function of odor memory in everyday life. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.00064>
- Laing, D. G. (1983). Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception*, 12(2), 99–117. <https://doi.org/10.1068/p120099>
- Lane, A. P., Gomez, G., Dankulich, T., Wang, H., Bolger, W. E., & Rawson, N. E. (2002). The Superior Turbinate as a Source of Functional Human Olfactory Receptor Neurons. *The Laryngoscope*, 112(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007>
- Langdon, C., Lehrer, E., Berenguer, J., Laxe, S., Alobid, I., Quintó, L., Mariño-Sánchez, F., Bernabeu, M., Marin, C., & Mullol, J. (2018). Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*, 35(22), 2641–2652. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5230>
- Lazarini, F., & Lledo, P.-M. (2011). Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends in Neurosciences*, 34(1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.006>
- Le Magnen, J. (1944). Étude des facteurs dynamiques de l'excitation olfactive. *L'Année psychologique*, 45(1), 77–89. <https://doi.org/10.3406/psy.1944.8156>
- Lee, H. P., & Wang, D. Y. (2011). Objective assessment of increase in breathing resistance of N95 respirators on human subjects. *The Annals of Occupational Hygiene*, 55(8), 917–921. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mer065>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3 Pt 1), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
- Lessard, N., Paré, M., Lepore, F., & Lassonde, M. (1998). Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature*, 395(6699), 278–280. <https://doi.org/10.1038/26228>
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., & Gottfried, J. A. (2006). Learning to smell the roses: Experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, 52(6), 1097–1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.026>

- Li, Y., Tokura, H., Guo, Y. P., Wong, A. S. W., Wong, T., Chung, J., & Newton, E. (2005). Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(6), 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0584-4>
- Lindemann, J., Tsakiropoulou, E., Scheithauer, M. O., Konstantinidis, I., & Wiesmiller, K. M. (2008). Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *American Journal of Rhinology*, 22(4), 402–405. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3194>
- Linster, C., & Cleland, T. A. (2002). Cholinergic modulation of sensory representations in the olfactory bulb. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 15(4–6), 709–717. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(02\)00061-8](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(02)00061-8)
- Lintermann, A., & Schröder, W. (2019). A Hierarchical Numerical Journey Through the Nasal Cavity: From Nose-Like Models to Real Anatomies. *Flow Turbulence and Combustion*, 102, 89–116. <https://doi.org/10.1007/s10494-017-9876-0>
- Livmore, A., & Hummel, T. (2004). The influence of training on chemosensory event-related potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. *Chemical Senses*, 29(1), 41–51. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh013>
- Livneh, Y., Feinstein, N., Klein, M., & Mizrahi, A. (2009). Sensory input enhances synaptogenesis of adult-born neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(1), 86–97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4105-08.2009>
- Livneh, Y., & Mizrahi, A. (2011). Experience-dependent plasticity of mature adult-born neurons. *Nature Neuroscience*, 15(1), 26–28. <https://doi.org/10.1038/nn.2980>
- Lledo, P.-M., & Saghatelian, A. (2005). Integrating new neurons into the adult olfactory bulb: Joining the network, life-death decisions, and the effects of sensory experience. *Trends in Neurosciences*, 28(5), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.03.005>
- Logtenberg, S. J., Kleefstra, N., Houweling, S. T., Groenier, K. H., Gans, R. O., & Bilo, H. J. (2010). Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, and Costs Associated With Intraperitoneal Versus Subcutaneous Insulin Administration in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 33(6), 1169–1172. <https://doi.org/10.2337/dc09-1758>
- Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264(5162), 1145–1148. <https://doi.org/10.1126/science.8178174>
- Losco, L., Bolletta, A., Pierazzi, D. M., Spadoni, D., Cuomo, R., Marcasciano, M., Cavalieri, E., Roxo, A. C., Ciamarra, P., Cantisani, C., & Cigna, E. (2020). Reconstruction of the Nose: Management of Nasal Cutaneous Defects According to Aesthetic Subunit and Defect Size. A Review. *Medicina*, 56(12), 639. <https://doi.org/10.3390/medicina56120639>
- Lötsch, J., Lange, K., & Hummel, T. (2004). A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chemical Senses*, 29(4), 311–317. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh034>
- Lumpkin, E. A., & Caterina, M. J. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858–865. <https://doi.org/10.1038/nature05662>
- Luskin, M. B. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, 11(1), 173–189. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90281-u](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90281-u)

- Luskin, M. B., & Price, J. L. (1983). The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology*, *216*(3), 264–291. <https://doi.org/10.1002/cne.902160305>
- Ma, J., Dong, J., Shang, Y., Inthavong, K., Tu, J., & Frank-Ito, D. O. (2018). Air conditioning analysis among human nasal passages with anterior anatomical variations. *Medical Engineering & Physics*, *57*, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2018.04.010>
- Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology*, *58*(4), 410–412. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>
- Mainland, J., & Sobel, N. (2006). The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. *Chemical Senses*, *31*(2), 181–196. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj012>
- Mandairon, N., & Linster, C. (2009). Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *Journal of Neurophysiology*, *101*(5), 2204–2209. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2009>
- Mandairon, N., Sacquet, J., Jourdan, F., & Didier, A. (2006). Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb: Influences of olfactory deprivation. *Neuroscience*, *141*(1), 443–451. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.03.066>
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). [How we smell and what it means to us: Basic principles of the sense of smell]. *HNO*, *62*(12), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Manzini, I., Schild, D., & Di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological Reviews*, *102*(1), 61–154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>
- Marek, E., van Kampen, V., Jettkant, B., Brüning, T., Bünger, J., & Thelen, C. (2022). Atemwiderstände von Masken—Vergleich von verschiedenen Masken zum Schutz vor SARS-CoV-2 in Hinblick auf die entsprechenden Prüfverfahren und die ermittelten Atemwiderstände. Aufgerufen am 20. August 2022 von [https://www.dguv.de/ipa/publik/ipa-aktuell/ipa\\_aktuell\\_01\\_2022/index.jsp](https://www.dguv.de/ipa/publik/ipa-aktuell/ipa_aktuell_01_2022/index.jsp)
- Maruniak, J. A., Taylor, J. A., Henegar, J. R., & Williams, M. B. (1989). Unilateral naris closure in adult mice: Atrophy of the deprived-side olfactory bulbs. *Developmental Brain Research*, *47*(1), 27–33. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(89\)90105-3](https://doi.org/10.1016/0165-3806(89)90105-3)
- Menco, B. P., Bruch, R. C., Dau, B., & Danho, W. (1992). Ultrastructural localization of olfactory transduction components: The G protein subunit Golf alpha and type III adenylyl cyclase. *Neuron*, *8*(3), 441–453. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90272-f](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90272-f)
- Merabet, L. B., & Pascual-Leone, A. (2010). Neural reorganization following sensory loss: The opportunity of change. *Nature Reviews. Neuroscience*, *11*(1), 44–52. <https://doi.org/10.1038/nrn2758>
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *224*(4), 591–605. <https://doi.org/10.1002/cne.902240408>
- Ming, G.-L., & Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron*, *70*(4), 687–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an olfactory sensory map. *Cell*, *87*(4), 675–686. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81387-2)

- Monini, S., Meliante, P. G., Salerno, G., Filippi, C., Margani, V., Covelli, E., & Barbara, M. (2021). The impact of surgical masks on the nasal function in the COVID-19 era. *Acta Oto-Laryngologica*, *141*(10), 941–947. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1974555>
- Moon, S. J., Lee, W.-Y., Hwang, J. S., Hong, Y. P., & Morisky, D. E. (2017). Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLOS ONE*, *12*(11), e0187139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187139>
- Mori, E., Petters, W., Schriever, V. A., Valder, C., & Hummel, T. (2015). Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology*, *53*(3), 221–226. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.192>
- Morisky, Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, *10*(5), 348–354. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>
- Morisky, Green, L., & DM, L. (1986). Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence and Long-Term Predictive Validity of Blood Pressure Control. *Medical care*, *24*, 67–74.
- Moulton, D. G. (1974). Dynamics of Cell Populations in the Olfactory Epithelium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *237*(1), 52–61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb49843.x>
- Mouret, A., Gheusi, G., Gabellec, M.-M., Chaumont, F. de, Olivo-Marin, J.-C., & Lledo, P.-M. (2008). Learning and Survival of Newly Generated Neurons: When Time Matters. *Journal of Neuroscience*, *28*(45), 11511–11516. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2954-08.2008>
- Mueller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of Neural Transmission*, *112*(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0280-x>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, *16*(5), 475–478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Naftali, S., Rosenfeld, M., Wolf, M., & Elad, D. (2005). The Air-Conditioning Capacity of the Human Nose. *Annals of Biomedical Engineering*, *33*(4), 545–553. <https://doi.org/10.1007/s10439-005-2513-4>
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Neuland, C., Bitter, T., Marschner, H., Gudziol, H., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *The Laryngoscope*, *121*(4), 867–872. <https://doi.org/10.1002/lary.21387>
- Niimura, Y., & Nei, M. (2003). Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(21), 12235–12240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1635157100>

- Oboti, L., Peretto, P., De Marchis, S., & Fasolo, A. (2011). From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *European Journal of Histochemistry*, 55(4), e35. <https://doi.org/10.4081/ejh.2011.e35>
- Oelschlägel, A. A. (2020). *Einfluss einer Beduftung auf die olfaktorische und trigeminale Empfindlichkeit bei Patienten mit Riechstörungen* [Dissertation, TU Dresden]. [https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Anette\\_Annegret\\_Oelschlagel\\_2021.pdf](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Anette_Annegret_Oelschlagel_2021.pdf)
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), 649–656.
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., Heyne, L., Sienkiewicz-Oleszkiewicz, B., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Odours count: Human olfactory ecology appears to be helpful in the improvement of the sense of smell. *Scientific Reports*, 11(1), 16888. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96334-3>
- Oleszkiewicz, A., Rambacher, L., Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2018). The confounding effect of background odors on olfactory sensitivity testing. *Journal of Neuroscience Methods*, 306, 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.05.012>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oleszkiewicz, A., Taut, M., Sorokowska, A., Radwan, A., Kamel, R., & Hummel, T. (2016). Development of the Arabic version of the “Sniffin' Sticks” odor identification test. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(5), 1179–1184. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3718-2>
- Olsson, P., & Bende, M. (1985). Influence of Environmental Temperature on Human Nasal Mucosa. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 94(2), 153–155. <https://doi.org/10.1177/000348948509400211>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Ottaviano, G., & Fokkens, W. J. (2016). Measurements of nasal airflow and patency: A critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*, 71(2), 162–174. <https://doi.org/10.1111/all.12778>
- Ottaviano, G., Scadding, G., Coles, S., & Lund, V. (2006). Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*, 44(1), 32–35.
- Ozkul, H. M., Balıkcı, H. H., Gurdal, M. M., Celebi, S., Yasar, H., Karakas, M., & Alp, A. (2013). Normal range of peak nasal inspiratory flow and its role in nasal septal surgery. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 24(3), 900–902. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318280263a>

- Pagano, S. F., Impagnatiello, F., Girelli, M., Cova, L., Gioni, E., Onofri, M., Cavallaro, M., Etteri, S., Vitello, F., Giombini, S., Solero, C. L., & Parati, E. A. (2000). Isolation and Characterization of Neural Stem Cells from the Adult Human Olfactory Bulb. *Stem Cells*, 18(4), 295–300. <https://doi.org/10.1634/stemcells.18-4-295>
- Paik, S. I., Lehman, M. N., Seiden, A. M., Duncan, H. J., & Smith, D. V. (1992). Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 118(7), 731–738. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880070061012>
- Pantev, C., Wollbrink, A., Roberts, L. E., Engelien, A., & Lütkenhöner, B. (1999). Short-term plasticity of the human auditory cortex. *Brain Research*, 842(1), 192–199. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01835-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01835-1)
- Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagel, S. (Hrsg.). (2019). *Physiologie* (7. Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Parr, W. V., Heatherbell, D., & White, K. G. (2002). Demystifying wine expertise: Olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chemical Senses*, 27(8), 747–755. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.747>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377–401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
- Pause, B. M., Rogalski, K. P., Sojka, B., & Ferstl, R. (1999). Sensitivity to androstenone in female subjects is associated with an altered brain response to male body odor. *Physiology & Behavior*, 68(1–2), 129–137. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(99\)00158-4](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00158-4)
- 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>
- Persaud, K. C. (2013). Engineering Aspects of Olfaction. In K. C. Persaud, S. Marco, & A. Gutiérrez-Gálvez (Hrsg.), *Neuromorphic Olfaction*. CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK298822/>
- Pfaar, O., Landis, B. N., Frasnelli, J., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2006). Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chemical Senses*, 31(1), 27–31. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj002>
- Pitskel, N. B., Merabet, L. B., Ramos-Estebanez, C., Kauffman, T., & Pascual-Leone, A. (2007). Time-dependent changes in cortical excitability after prolonged visual deprivation. *Neuroreport*, 18(16), 1703–1707. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f0d2c1>
- Plevkova, J., Kollarik, M., Poliacek, I., Brozmanova, M., Surdenikova, L., Tatar, M., Mori, N., & Canning, B. J. (2013). The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *Journal of Applied Physiology*, 115(2), 268–274. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01144.2012>
- Recanzone, G. H., Schreiner, C. E., & Merzenich, M. M. (1993). Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(1), 87–103.
- Reed, D. R., & Knaapila, A. (2010). Genetics of taste and smell: Poisons and pleasures. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 94, 213–240. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375003-7.00008-X>

- Renier, L., Cuevas, I., Grandin, C. B., Dricot, L., Plaza, P., Lerens, E., Rombaux, P., & Volder, A. G. D. (2013). Right Occipital Cortex Activation Correlates with Superior Odor Processing Performance in the Early Blind. *PLOS ONE*, 8(8), e71907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071907>
- Ribeiro, J. C., Simões, J., Silva, F., Silva, E. D., Hummel, C., Hummel, T., & Paiva, A. (2016). Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the “Sniffin’ Sticks” Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *PLOS ONE*, 11(2), e0148937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148937>
- Roberge, R. J., Kim, J.-H., & Powell, J. B. (2014). N95 respirator use during advanced pregnancy. *American Journal of Infection Control*, 42(10), 1097–1100. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.06.025>
- Robertson, D., & Irvine, D. R. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *The Journal of Comparative Neurology*, 282(3), 456–471. <https://doi.org/10.1002/cne.902820311>
- Rocheffort, C., Gheusi, G., Vincent, J.-D., & Lledo, P.-M. (2002). Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2679–2689. <https://doi.org/20026260>
- Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47(1), 3–9.
- Rombaux, P., Huart, C., De Volder, A. G., Cuevas, I., Renier, L., Duprez, T., & Grandin, C. (2010). Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport*, 21(17), 1069–1073. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833fcb8a>
- Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, 78(1), 57–65. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00216-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00216-2)
- Rossini, P. M., Martino, G., Narici, L., Pasquarelli, A., Peresson, M., Pizzella, V., Tecchio, F., Torrioli, G., & Romani, G. L. (1994). Short-term brain „plasticity“ in humans: Transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia. *Brain Research*, 642(1–2), 169–177. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90919-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90919-9)
- Royet, J.-P., Plailly, J., Saive, A.-L., Veyrac, A., & Delon-Martin, C. (2013). The impact of expertise in olfaction. *Frontiers in Psychology*, 4, 928. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00928>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin’ Sticks test. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Rusznák, Z., Sengul, G., Paxinos, G., Kim, W. S., & Fu, Y. (2018). Odor Enrichment Increases Hippocampal Neuron Numbers in Mouse. *Experimental Neurobiology*, 27(2), 94–102. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.2.94>
- Saghatelian, A., Roux, P., Migliore, M., Rocheffort, C., Desmaisons, D., Charneau, P., Shepherd, G. M., & Lledo, P.-M. (2005). Activity-Dependent Adjustments of the Inhibitory Network in the Olfactory Bulb following Early Postnatal Deprivation. *Neuron*, 46(1), 103–116. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.016>
- Salati, H., Khamooshi, M., Vahaji, S., Christo, F. C., Fletcher, D. F., & Inthavong, K. (2021). N95 respirator mask breathing leads to excessive carbon dioxide inhalation and reduced heat transfer in a human nasal cavity. *Physics of Fluids*, 33(8), 081913. <https://doi.org/10.1063/5.0061574>

- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.-H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M. S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.-M., Rowitch, D. H., & Alvarez-Buylla, A. (2011). Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, *478*(7369), 382–386. <https://doi.org/10.1038/nature10487>
- Scheithauer M. O. (2010). Nasenmuschelchirurgie und “Empty Nose” Syndrom. *Laryngorhino- otologie*, *89*, 79–102. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246126>
- Schneider, R. A., & Wolf, S. (1960). Relation of olfactory acuity to nasal membrane function. *Journal of Applied Physiology*, *15*(5), 914–920. <https://doi.org/10.1152/jappl.1960.15.5.914>
- Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing olfactory deterioration: Olfactory training may be of help in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, *62*(2), 384–386. <https://doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record*, *269*(1), 33–49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
- Seiden, A. M., & Duncan, H. J. (2001). The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, *111*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00002>
- Slotnick, B. M., & Pazos, A. J. (1990). Rats with one olfactory bulb removed and the contralateral naris closed can detect odors. *Physiology & Behavior*, *48*(1), 37–40. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90257-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90257-5)
- Snyder, M. C., Leopold, D. A., Chiu, B. C., Von Essen, S. G., & Liebentritt, N. (2003). The relationship between agricultural environments and olfactory dysfunction. *Journal of Agricultural Safety and Health*, *9*(3), 211–219. <https://doi.org/10.13031/2013.13686>
- Sobel, N., Khan, R. M., Hartley, C. A., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (2000). Sniffing longer rather than stronger to maintain olfactory detection threshold. *Chemical Senses*, *25*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.1.1>
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J., Glover, G., Goode, R., Sullivan, E., & Gabrieli, J. (1998). Sniffing and smelling: Separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, *392*, 282–286. <https://doi.org/10.1038/32654>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, *55*(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Sorokowska, A., & Oleszkiewicz, A. (2022). Free and cued identification of individual odorants in blind and sighted individuals. *Journal of Sensory Studies*, *37*(1), e12711. <https://doi.org/10.1111/joss.12711>
- Sorokowska, A., Pietrowski, D., Schäfer, L., Kromer, J., Schmidt, A. H., Sauter, J., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Human Leukocyte Antigen similarity decreases partners’ and strangers’ body odor attractiveness for women not using hormonal contraception. *Hormones and Behavior*, *106*, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.10.007>
- Spitzer, M. (2014). Geruchssinn und Lebenserwartung: Wer gut riecht, lebt länger. *Nervenheilkunde*, *33*(11), 822–823. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627739>
- Sterr, A., Müller, M. M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998). Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *The Journal of Neuroscience*, *18*(11), 4417–4423.
- Stuck, B., Beule, A., Damm, M., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., Landis, B., Renner, B., Sommer, J., Uecker, F., Vent, J., & Hummel, T. (2014). Positionspapier „Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen“. *Laryngorhino-Otologie*, *93*(05), 327–329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1364034>

- Stuiver, M. (1958). Biophysics of the Sense of Smell [Dissertation, Reichsuniversität Groningen]. <https://research.rug.nl/en/publications/biophysics-of-the-sense-of-smell>.
- Sullivan, C. D., Garcia, G. J. M., Frank-Ito, D. O., Kimbell, J. S., & Rhee, J. S. (2014). Perception of better nasal patency correlates with increased mucosal cooling after surgery for nasal obstruction. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 150(1), 139–147. <https://doi.org/10.1177/0194599813509776>
- Sultan, S., Mandairon, N., Kermen, F., Garcia, S., Sacquet, J., & Didier, A. (2010). Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(7), 2355–2363. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151456>
- Ta, N. H., Gao, J., & Philpott, C. (2021). A systematic review to examine the relationship between objective and patient-reported outcome measures in sinonasal disorders: Recommendations for use in research and clinical practice. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11(5), 910–923. <https://doi.org/10.1002/alr.22744>
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—A MRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 838–841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>
- Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychotherapy and psychosomatics*, 84(3), 167–176. <https://doi.org/10.1159/000376585>
- Tyler, W. J., Petzold, G. C., Pal, S. K., & Murthy, V. N. (2007). Experience-Dependent Modification of Primary Sensory Synapses in the Mammalian Olfactory Bulb. *The Journal of Neuroscience*, 27(35), 9427–9438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0664-07.2007>
- Uchmanowicz, B., Jankowska, E. A., Uchmanowicz, I., & Morisky, D. E. (2019). Self-Reported Medication Adherence Measured With Morisky Medication Adherence Scales and Its Determinants in Hypertensive Patients Aged ≥60 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 168. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00168>
- Urata, S., Maruyama, J., Kishimoto-Urata, M., Sattler, R. A., Cook, R., Lin, N., Yamasoba, T., Makishima, T., & Paessler, S. (2021). Regeneration Profiles of Olfactory Epithelium after SARS-CoV-2 Infection in Golden Syrian Hamsters. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(4), 589–595. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00649>
- Van Boven, R. W., Hamilton, R. H., Kauffman, T., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology*, 54(12), 2230–2236. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2230>
- Van der Loos, H., & Woolsey, T. A. (1973). Somatosensory cortex: Structural alterations following early injury to sense organs. *Science*, 179(4071), 395–398. <https://doi.org/10.1126/science.179.4071.395>
- Veyseller, B., Ozucer, B., Aksoy, F., Yildirim, Y. S., Gürbüz, D., Balikçi, H. H., & Ozturan, O. (2012). Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: A prospective longitudinal study. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 26(3), 191–193. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3768>
- Voets, T., Owsianik, G., Nilius, B. (2007). TRPM8. In Flockerzi, V., Nilius, B. (Hrsg.), *Transient Receptor Potential (TRP) Channels*. *Handbook of Experimental Pharmacology* (Bd. 179., 329-341). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34891-7_20)

- Waggener, C. T., & Coppola, D. M. (2007). Naris occlusion alters the electro-olfactogram: Evidence for compensatory plasticity in the olfactory system. *Neuroscience Letters*, 427(2), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.013>
- Walliczek-Dworschak, U., Pellegrino, R., Lee, S., Hummel, C., Hähner, A., & Hummel, T. (2016). Olfactory Performance Can Be Influenced by the Presentation Order, Background Noise, and Positive Concurrent Feedback. *Chemical Senses*, 41(8), 697–701. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw079>
- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Liepert, J., Meissner, W., & Taub, E. (2004). Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *The European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3413–3423. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03790.x>
- Welge-Lüssen, A., Dörig, P., Wolfensberger, M., Krone, F., & Hummel, T. (2011). A study about the frequency of taste disorders. *Journal of Neurology*, 258(3), 386–392. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5763-5>
- Welge-Lüssen, A., Wille, C., Renner, B., & Kobal, G. (2004). Anesthesia affects olfaction and chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1384–1391. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.028>
- Wenzel, B. M. (1949). Differential sensitivity in olfaction. *Journal of Experimental Psychology*, 39(2), 129–143. <https://doi.org/10.1037/h0062619>
- Wilson, D. A. (2012). Running just to stand still. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1175–1176. <https://doi.org/10.1038/nn.3192>
- Wilson, D. A., Fletcher, M. L., & Sullivan, R. M. (2004). Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learning & Memory*, 11(1), 28–34. <https://doi.org/10.1101/lm.66404>
- Wilson, D. A., & Wood, J. G. (1992). Functional consequences of unilateral olfactory deprivation: Time-course and age sensitivity. *Neuroscience*, 49(1), 183–192. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90086-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90086-h)
- Winner, B., Cooper-Kuhn, C. M., Aigner, R., Winkler, J., & Kuhn, H. G. (2002). Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *The European Journal of Neuroscience*, 16(9), 1681–1689. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02238.x>
- Wolfensberger, M., & Schnieper, I. (1999). Sniffin'Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*, 47(7), 629–636. <https://doi.org/10.1007/s001060050436>
- Wu, K. N., Tan, B. K., Howard, J. D., Conley, D. B., & Gottfried, J. A. (2012). Olfactory input is critical for sustaining odor quality codes in human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1313–1319. <https://doi.org/10.1038/nn.3186>
- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., & Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(20), 7976–7978. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7976>
- Xia, X., Liu, S., Xia, K., Liu, Y., Zhang, J., Liu, X., Yao, Y., & Li, G. (2022). *The Effect of Wearing a Powered Air Purifying Respirator Versus an N95 Mask on the Olfactory Function of Healthcare Workers* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1550381/v1>
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1998). Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 546–555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>

- Yuan, Q., Harley, C. W., & McLean, J. H. (2003). Mitral Cell  $\beta$ 1 and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Colocalization and cAMP Coregulation: A New Model of Norepinephrine-Induced Learning in the Olfactory Bulb. *Learning & Memory*, 10(1), 5–15. <https://doi.org/10.1101/lm.54803>
- Zhao, K., Blacker, K., Luo, Y., Bryant, B., & Jiang, J. (2011). Perceiving nasal patency through mucosal cooling rather than air temperature or nasal resistance. *PLOS ONE*, 6(10), e24618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024618>
- Zhao, K., Scherer, P. W., Hajiloo, S. A., & Dalton, P. (2004). Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: Implications for olfaction. *Chemical Senses*, 29(5), 365–379. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh033>
- Zhu, J. H., Lee, S. J., Wang, D. Y., & Lee, H. P. (2016). Evaluation of rebreathed air in human nasal cavity with N95 respirator: A CFD study. *Trauma Emerg. Care*, 1(2), 15–18.

## Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Varianzanalyse)
BO	Bulbus olfactorius
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium-Ionen
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cl <sup>-</sup>	Chlorid-Ionen
cm	Zentimeter
CNG-Kanal	<i>Cyclic nucleotide-gated ion channel</i> (Zyklischer Nukleotid-gesteuerter Ionenkanal)
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
D	Diskrimination ( <i>Sniffin' Sticks</i> )
EOG	Elektro-Olfakto-Gramm
FFP2	<i>Filtering Face Piece 2</i> (Filtermaske Typ 2)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (Gamma-Aminobuttersäure)
HNO	Hals, Nasen, Ohren
I	Identifikation ( <i>Sniffin' Sticks</i> )
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
Max	Maximum
MIES	<i>Mask-Induced Exhaustion Syndrome</i> (Masken-induziertes Erschöpfungs-Syndrom)
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie

---

MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
Na <sup>+</sup>	Natrium-Ionen
nm	Nanometer
NRS	numerische Rating-Skala
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OFC	orbitofrontaler Kortex
ORN	olfaktorische/-s Rezeptorneuron/-e
<i>p</i>	Signifikanzniveau
PARP	<i>Powered Air Purifying Respirator</i> (motorbetriebenes luftreinigendes Atemschutzgerät)
PEA	Phenylethylalkohol
PNIF	<i>peak nasal inspiratory flow</i> (inspiratorischer nasaler Spitzenfluss)
<i>r</i>	Pearson - Korrelationskoeffizient
S	Riechschwelle ( <i>Sniffin' Sticks</i> )
SD	Standardabweichung
SDI	Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations-Wert
sog.	sogenannte
UNO	unilaterale nasale Okklusion
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> (Geruchs-Identifikationstest der Universität Pennsylvania)
v.a.	vor allem
VAS	visuelle Analog-Skala
vs	versus
WHO-5	WHO-5-Fragebogen (Fragebogen zum allgemeinen Wohlbefinden)
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Komponenten der Riechbahn .....	4
Abbildung 2: Seitenansicht der Nasenhöhle .....	5
Abbildung 3: Untersuchungsablauf .....	27
Abbildung 4: <i>Sniffin' Sticks</i> Testbatterie .....	29
Abbildung 5: Schmecksprays für die Gustometrie .....	35
Abbildung 6: Das <i>Peak Nasal Inspiratory Flowmeter</i> .....	37
Abbildung 7: Die nasalen Silikoneinsätze „NozNoz“ .....	41
Abbildung 8: Seitenansicht der Nasenhöhle mit eingesetzten NozNoz .....	42
Abbildung 9: Riechschwelle ohne und mit geruchsmindernder Maßnahme .....	48
Abbildung 10: Veränderung der Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation .....	49
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilungen der Veränderungen der Schwellen- und SDI-Werte .	51
Abbildung 12: Veränderung der Einzelwerte der NozNoz-Träger von Riechschwelle und SDI-Wert, SDI = Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert.....	52
Abbildung 13: Veränderung des subjektiven Riechvermögens.....	53
Abbildung 14: Veränderung des PNIF und der subjektiv freien Nasenatmung.....	54
Abbildung 15: Veränderung des allgemeinen Wohlbefindens .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme .....	26
Tabelle 2: Beispiel eines Schwellentest-Protokolls .....	32
Tabelle 3: Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls .....	33
Tabelle 4: Identifikationstest-Protokolle für beide Testvarianten.....	34
Tabelle 5: Altersangaben zu den einzelnen Studiengruppen.....	44
Tabelle 6: Objektives Riechvermögen – Ausgangslage.....	45
Tabelle 7: Subjektives Riechvermögen – Ausgangslage .....	45
Tabelle 8: Objektives und subjektives Schmeckvermögen – Ausgangslage .....	46
Tabelle 9: Objektive und subjektive Nasendurchgängigkeit – Ausgangslage.....	46
Tabelle 10: Allgemeines Wohlbefinden anhand des WHO-5-Wertes – Ausgangslage.....	47
Tabelle 11: Veränderung der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerte .....	50
Tabelle 12: Gruppenunterschiede der Veränderung des Schwellen-, und des SDI-Wertes ..	50
Tabelle 13: Häufigkeiten der klinisch signifikanten Unterschiede des Schwellen- und SDI-Wertes.....	52
Tabelle 14: Häufigkeiten der klinisch signifikanten Unterschiede der WHO-5-Werte .....	56
Tabelle 15: Nebenwirkungen .....	57
Tabelle 16: Anzahl der Probanden, welche keine Nebenwirkungen angegeben haben.....	58
Tabelle 17: Angaben zum Maskentragverhalten der Kontrollgruppe .....	58

## Anhang

### Modifizierte *Morisky Scale*: NozNoz-Gruppe

---

- Haben Sie jemals vergessen, die NozNoz-Schläuche anzuwenden? **Ja / Nein**
  - Sind Sie manchmal nachlässig in der Anwendung der NozNoz-Schläuche?  
**Ja / Nein**
  - Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Riechvermögen schlechter wird, hören Sie dann manchmal mit der Anwendung der NozNoz-Schläuche auf? **Ja / Nein**
  - Hören Sie manchmal mit der Anwendung der NozNoz-Schläuche auf, wenn Sie das Gefühl haben, dass das Riechen besser wird? **Ja / Nein**
  - Haben Sie die NozNoz-Schläuche 6 bis 8 Stunden getragen?  
**Immer                      meistens                      selten                      nie**
  - Haben Sie die NozNoz-Schläuche jeden Tag angewendet?  
**Jeden Tag                      mehrfach die Woche                      wenige Male pro Woche**
- 

Code<sup>1</sup>:

Datum:

---

<sup>1</sup> Morisky's scale: D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence, Med Care 24(1) (1986) 67-74

---

## Modifizierte *Morisky Scale*: Maskengruppe

---

- Haben Sie jemals vergessen, die FFP2-Maske zu tragen? Ja / **Nein**
  - Sind Sie manchmal nachlässig in der Anwendung der FFP2-Maske? Ja / **Nein**
  - Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Riechvermögen schlechter wird, hören Sie dann manchmal mit der Anwendung der FFP2-Maske auf? Ja / **Nein**
  - Hören Sie manchmal mit der Anwendung der FFP2-Maske auf, wenn Sie das Gefühl haben, dass das Riechen besser wird? Ja / **Nein**
  - Haben Sie die FFP2-Maske 6 bis 8 Stunden getragen?  
**Immer**                      **meistens**                      **selten**                      **nie**
  - Haben Sie die FFP2-Maske jeden Tag angewendet?  
**Jeden Tag**                      **mehrfach die Woche**                      **wenige Male pro Woche**
- 

Code<sup>2</sup>:

Datum:

---

<sup>2</sup> Morisky's scale: D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence, Med Care 24(1) (1986) 67-74

## Interventionsfeedback: NozNoz-Gruppe

Probanden-ID:

Datum:

- Wie angenehm/ unangenehm war das Tragen des NozNoz für Sie?  
**Angenehm**   **eher angenehm**   **weder noch**   **eher unangenehm**  
**unangenehm**
- Haben Sie das NozNoz aufgrund einer Nebenwirkung weniger getragen?  
**Ja-oft**   **Ja-manchmal**   **Ja-selten**   **Nein**
- Welche Nebenwirkungen haben Sie durch das Tragen des NozNoz bekommen?  
**Niesen**   **Nasensekret-Fluss**   **Kopfschmerzen**  
**Nasenbluten**   **Sonstiges:**
- Würden Sie das NozNoz auch aus Eigeninteresse (z.B. zur Gewichtsabnahme, Geruchsminderung) tragen?  
**Ja**   **eher Ja**   **eher Nein**   **Nein**

## Interventionsfeedback: Maskengruppe und Kontrollgruppe

Probanden-ID:

Datum:

- Wie angenehm/ unangenehm war das Tragen der (FFP2-) Masken für Sie?  
**Angenehm**   **eher angenehm**   **weder noch**   **eher unangenehm**  
**unangenehm**
- Haben Sie die (FFP2-) Maske aufgrund einer Nebenwirkung weniger getragen?  
**Ja-oft**   **Ja-manchmal**   **Ja-selten**   **Nein**
- Welche Nebenwirkungen haben Sie durch das Tragen der (FFP2-) Maske bekommen?  
**Niesen**   **Nasensekret-Fluss**   **Kopfschmerzen**  
**Nasenbluten**   **Sonstiges:**
- Würden Sie die (FFP2-) Masken auch aus Eigeninteresse  
(z.B. Zum Schutz/ zur Geruchsminderung) tragen?  
**Ja**   **eher Ja**   **eher Nein**   **Nein**

## Maskentragerverhalten der Kontrollgruppe

Probanden-ID:

Datum:

### Fragen zum Masken-Trageverhalten im Versuchszeitraum

- An wie vielen Tagen haben Sie eine Maske getragen?  

<b>&lt;2</b>	<b>2-4</b>	<b>4-6</b>	<b>6-8</b>	<b>8-12</b>	<b>12-14</b>	<b>&gt;14</b>
--------------	------------	------------	------------	-------------	--------------	---------------
- An wie vielen Tagen haben Sie keine Maske getragen?  

<b>&lt;2</b>	<b>2-4</b>	<b>4-6</b>	<b>6-8</b>	<b>8-12</b>	<b>12-14</b>	<b>&gt;14</b>
--------------	------------	------------	------------	-------------	--------------	---------------
- Wie viele Stunden am Tag haben Sie eine medizinische Maske / OP-Maske getragen?  

<b>&lt;1</b>	<b>1-3</b>	<b>3-6</b>	<b>6-9</b>	<b>&gt;9</b>
--------------	------------	------------	------------	--------------
- Wie viele Stunden am Tag haben Sie eine FFP2-Maske getragen?  

<b>&lt;1</b>	<b>1-3</b>	<b>3-6</b>	<b>6-9</b>	<b>&gt;9</b>
--------------	------------	------------	------------	--------------

### Fragen zum Masken-Trageverhalten der letzten 14 Tage vor Versuchsbeginn

- Haben Sie subjektiv betrachtet mehr oder weniger Maske getragen als im Versuchszeitraum?  

<b>Mehr</b>	<b>Weniger</b>
-------------	----------------
- An wie vielen Tagen haben Sie eine Maske getragen?  

<b>&lt;2</b>	<b>2-4</b>	<b>4-6</b>	<b>6-8</b>	<b>8-12</b>	<b>12-14</b>
--------------	------------	------------	------------	-------------	--------------
- Wie viele Stunden am Tag haben Sie eine medizinische Maske / OP-Maske getragen?  

<b>&lt;1</b>	<b>1-3</b>	<b>3-6</b>	<b>6-9</b>	<b>&gt;9</b>
--------------	------------	------------	------------	--------------
- Wie viele Stunden am Tag haben Sie eine FFP2-Maske getragen?  

<b>&lt;1</b>	<b>1-3</b>	<b>3-6</b>	<b>6-9</b>	<b>&gt;9</b>
--------------	------------	------------	------------	--------------