

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

---

**Olfaktorischer Fingerabdruck: Individuelle olfaktorische Wahrnehmung bei  
gesunden Probanden und Patienten mit COVID-19-assoziiertes Riechstörung.**

Dissertationsschrift  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von

Maria Rommel

Dresden 2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
Zielsetzung und Hypothesen	3
1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des olfaktorischen Systems	7
1.1.1 Anatomie der Nase	7
1.1.2 Riechepithel	7
1.1.3 Olfaktorische Signaltransduktion in der Peripherie	9
1.1.4 Zentrale Strukturen und Prozessierung von Geruchseindrücken	10
1.1.5 Neurogenese und neuronale Plastizität im olfaktorischen System	12
1.1.6 Zusammenhang zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System	15
1.2 Wahrnehmung olfaktorischer Informationen	17
1.2.1 Wahrnehmungsdimensionen	18
1.2.2 Geruchswahrnehmung auf molekularer Ebene	20
1.2.3 Geruchswahrnehmung auf Ebene der Geruchsrezeptoren	22
1.2.4 Weitere Einflussfaktoren der Geruchswahrnehmung	23
1.2.4.1 Demografische Variablen	24
1.2.4.2 Olfaktorische Leistungen	24
1.2.4.3 Verbale Fähigkeiten	25
1.2.4.4 Interozeptive Fähigkeiten	25
1.2.4.5 Persönlichkeitsmerkmale	26
1.2.4.6 Kontextuelle Einflussfaktoren	27
1.3 COVID-19-assoziierte Riechstörungen	27
1.3.1 Epidemiologie und Prävalenz	28
1.3.2 Eigenschaften des Riechverlusts	29
1.3.3 Pathophysiologie der viralen Mechanismen	31
1.3.4 Pathogenese der COVID-19-assoziierten Riechstörungen	32
1.3.4.1 Periphere Mechanismen einer COVID-19-assoziierten Riechstörung	33
1.3.4.2 Zentrale Mechanismen einer COVID-19-assoziierten Riechstörung	36
1.3.5 Therapeutische Optionen	38
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>40</b>
2.1 Ethik	40
2.2 Probandenrekrutierung und Teilnahmekriterien	41
2.3 Studiendesign	42
2.4 Variablen und Messungen	44
2.4.1 Duftstoffe der Studie	44
2.4.1.1 Erstellung der Duft-Sets	45
2.4.1.2 Intensitätsanpassung	46
2.4.2 Geruchsbeschreibung und Geruchsbewertung	47
2.4.3 Messung der olfaktorischen Leistung (Sniffin' Stick)	48
2.4.4 Olfaktorischer Fingerabdruck (Olfactory Perceptual Fingerprint; OPF)	52
2.4.5 Fragebögen	53
2.5 Datenverarbeitung und statistische Analysen	56
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>59</b>
3.1 Deskriptive Statistik	59

3.2 Auswertung der Duftbewertungen.....	63
3.3 Auswertung des olfaktorischen Fingerabdrucks.....	74
3.4 Auswertung der Fragebögen .....	79
3.4.1 Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung.....	79
3.4.2 Geruchsexplorationsverhalten .....	81
3.4.3 Geruchsträume .....	83
3.4.4 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4).....	84
3.5 Ergebnisse im Überblick.....	85
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>86</b>
4.1 Deskriptive Daten .....	86
4.2 Duftbewertungen .....	86
4.3 Olfaktorischer Fingerabdruck .....	95
4.4 Fragebögen.....	98
4.5 Fazit .....	101
<b>5. Zusammenfassung/ Summary .....</b>	<b>103</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>106</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

Der Geruch von frisch gebrühtem Kaffee am Morgen, der Duft von Meeresluft oder der vertraute Geruch eines geliebten Menschen – Geruchseindrücke wecken Erinnerungen und Emotionen und sind aus unserem Leben nicht wegzudenken. Dabei ist die Wahrnehmung von Gerüchen individuell und von verschiedenen Einflüssen abhängig. Was für den einen angenehm ist, kann für den anderen irritierend oder gar ekelerregend sein. Doch wie funktioniert dieser scheinbar unbewusste Prozess? Was beeinflusst unsere Geruchswahrnehmung? Und wie verändert sich die Wahrnehmung, wenn dieser Sinn plötzlich ausfällt oder verfälscht wird?

Die Geruchswahrnehmung basiert auf einer komplexen Kaskade physiologischer und neurologischer Prozesse. Die Aktivierung des olfaktorischen Informationsflusses beginnt mit der Bindung eines Duftmoleküls und seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften an einen Rezeptor im olfaktorischen Epithel (OE). Im Anschluss werden die Geruchsinformationen durch Olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN) an das zentrale Nervensystem (ZNS) weitergeleitet. In den olfaktorischen Arealen werden sie dann in den Kontext unserer Erfahrungen und Emotionen eingeordnet.

Wie ein Duft wahrgenommen wird, kann anhand von Wahrnehmungsdimensionen klassifiziert werden. Für den olfaktorisch-perzeptiven Eigenschaftsraum haben sich Wahrnehmungsdimensionen bzw. Deskriptoren wie „Hedonik“ und „Essbarkeit“ wiederholt als bedeutend erwiesen (Khan et al., 2007; Small et al., 2005; Yeshurun & Sobel, 2010; Zarzo, 2008). Die Hedonik eines Duftes beschreibt in diesem Zusammenhang, ob der Duft als angenehm oder als unangenehm empfunden wird. Aus einer Vielzahl chemischer Eigenschaften zeigte sich, dass die wichtigsten Merkmale im chemischen Eigenschaftsraum das Molekulargewicht, die Größe oder die Länge eines Moleküls sind (Khan et al., 2007; Mainland, 2018). Eine einzelne chemische Eigenschaft, die für die Geruchswahrnehmung bestimmend ist, konnte jedoch bisher nicht identifiziert werden. Vielmehr wird angenommen, dass eine Vielzahl chemischer Eigenschaften im Zusammenspiel die Geruchswahrnehmung prägen und sich diese in einem multidimensionalen Raum entfaltet (Genva et al., 2019; Licon et al., 2019).

Neben den chemischen Eigenschaften eines Duftstoffes, prägen vor allem auch Persönlichkeitsmerkmale (Croy et al., 2011; Shepherd et al., 2017), demografische Variablen (Doty et al., 1982; Jossain et al., 2013), genetische Merkmale (Bak et al., 2019), kontextuelle Hinweise

(Ferdenzi et al., 2014; Manescu et al., 2014) sowie gesundheitliche Umstände (Lötsch et al., 2021), wie wir Düfte erleben.

Im Jahr 2020 hat ein besonderes gesundheitspolitisches Ereignis den Geruchssinn in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses gerückt. Selten wurde der Verlust eines Sinnes so publik diskutiert wie der Verlust des Geruchssinns während der Corona-Pandemie. COVID-19 verursacht durch das SARS-CoV-2, führte neben Symptomen wie Fieber, Husten und Atemnot (Borsetto et al., 2020) auch zu einer vermehrten Beeinträchtigung des Geruchssinnes. Dieses manifestierte sich bei zahlreichen Betroffenen zunächst in einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Gerüchen, was als Hyposmie bezeichnet wird und konnte bis zum vollständigen Verlust der Geruchswahrnehmung, einer Anosmie, führen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung berichteten zahlreiche Patienten zudem von einer verzerrten Wahrnehmung vertrauter Düfte, welche als Parosmie definiert wird. Vor der Pandemie oft unbemerkt und weder von Ärzten noch von Angehörigen und Freunden der Betroffenen ernst genommen, rückten die qualitativen und quantitativen olfaktorischen Dysfunktionen plötzlich in den Blickpunkt der Öffentlichkeit. Allerdings lag die Prävalenz einer OD bereits vor dem Ausbruch von SARS-CoV-2 bei bis zu 25 % (Patel et al., 2022).

So individuell und unbewusst der Geruchssinn im Alltag auch sein mag, seine Bedeutung wird oft erst dann wirklich greifbar, wenn er plötzlich gestört ist. Der Geruchssinn spielt eine wesentliche Rolle bei der Nahrungsaufnahme und dient zudem als Warnsystem gegenüber potenziell gefährlichen Situationen. Eine Beeinträchtigung des Geruchssinns führt dazu, dass bestimmte Aromen nicht mehr wahrgenommen werden, was einen Verlust von Appetit und Genuss zur Folge haben kann. Darüber hinaus sind Patienten mit OD häufig nicht in der Lage, adäquat auf potenziell bedrohliche Situationen wie verdorbene Lebensmittel oder den Geruch von Bränden und austretenden Gasen zu reagieren. Auch für zwischenmenschliche Interaktionen spielt der Geruchssinn eine entscheidende Rolle. So vermittelt der Körpergeruch einer Person nicht nur deren Anwesenheit, sondern auch emotionale Botschaften (Croy & Bierling, 2023), wie etwa der vertraute Geruch des Partners oder der Partnerin (Mahmut et al., 2019). In der Regel konzentriert sich die klinische Bewertung des Geruchssinns auf leistungsbezogene Messungen, wobei die Geruchsschwelle, die Identifizierung und die Diskriminierung von Düften mit Hilfe von Punkten bewertet werden (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984; Kobal et al., 1996). Allerdings wird die subjektive Geruchswahrnehmung bei herkömmlichen Untersuchungsmethoden oft vernachlässigt (Secundo et al., 2015; Snitz et al., 2022; Snitz et al., 2019).

Dennoch stellt die subjektive Wahrnehmung einen entscheidenden Faktor bei der Versorgung von Patienten mit COVID-19-assoziiertes Riechstörung dar, da neben quantitativen auch qualitative Veränderungen in der Duftwahrnehmung auftreten und sich langfristig auf den Geruchssinn auswirken können.

Eine innovative Möglichkeit, die subjektive Geruchswahrnehmung in die klinische Bewertung des Geruchsinnes einzubeziehen, ist der olfaktorische Fingerabdruck (Olfactory Perception Fingerprint, OPF). Dabei wird ein Individuum anhand seiner Bewertungen von Wahrnehmungsdimensionen bzw. Deskriptoren (wie z.B. „Hedonik“ und „Essbarkeit“) für eine Gruppe von Gerüchen charakterisiert. Diese Objektivierung der Geruchswahrnehmung ermöglicht es, kleinste unbewusste Veränderungen in der Geruchswahrnehmung effektiv abzubilden (Rozenkrantz et al., 2020; Weiss et al., 2020).

Bisher wurden zwei Methoden zur Charakterisierung eines OPF veröffentlicht. Secundo et al. (2015) definierten einen geruchsspezifischen, aber deskriptorunabhängigen Fingerabdruck. Dabei wird ein Individuum durch eine Matrix der wahrgenommenen Geruchsähnlichkeit beschrieben. Snitz et al. (2022) hingegen definierten einen deskriptorspezifischen, aber geruchs-unabhängigen OPF. Obwohl die grobe Geruchswahrnehmung der Menschen ähnlich ist (Dravnieks, 1982; Secundo et al., 2015), wird angenommen, dass die individuelle Geruchswahrnehmung, die durch den OPF erfasst wird, einzigartig ist (Secundo et al., 2015) und mit individuellen neuronalen Signaturen zusammenhängt (Iravani et al., 2020).

Der Einsatz des OPF eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten zur präziseren Erfassung von Riechstörungen sowie zur Objektivierung qualitativer Veränderungen der Geruchswahrnehmung. Dies könnte langfristig dazu beitragen, psychosoziale Belastungen wie Depressionen und Frustrationen bei Betroffenen zu reduzieren.

### Zielsetzung und Hypothesen

Obwohl die subjektive Geruchswahrnehmung und die durch SARS-CoV-2 bedingten olfaktorischen Veränderungen von erheblicher wissenschaftlicher Bedeutung sind, wurden diese bislang nicht ausreichend und umfassend untersucht.

Im Rahmen der präsentierten Studie wurde daher die Veränderung der olfaktorischen Wahrnehmung bei Patienten mit einer subjektiven OD untersucht, die auf eine SARS-CoV-2 Infektion zurückgeführt werden kann. Um die Veränderungen der Geruchswahrnehmung adäquat evaluieren zu können, wurde eine Probandengruppe bestehend aus subjektiv gesunden Probanden eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Zur Untersuchung der olfaktorischen

Wahrnehmung wurden zehn Duftstoffe verwendet, die anhand verschiedener Wahrnehmungsdimensionen bzw. Deskriptoren bewertet werden.

Die Ausgangshypothese der Studie war, dass eine durch SARS-CoV-2 bedingte Einschränkung der Geruchswahrnehmung, sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht, eine Veränderung der Geruchswahrnehmung der Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zur Folge hat. Die Überprüfung der aufgestellten Hypothesen zur Geruchswahrnehmung erfolgte durch die Ermittlung signifikanter Zusammenhänge zwischen den Wahrnehmungsdimensionen innerhalb der Studienpopulation sowie zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Gleichzeitig wurde der Einfluss der Duftauswahl auf die Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe untersucht, um relevante Düfte für zukünftige Untersuchungen mit Patienten unterschiedlicher Genese der Riechstörung zu identifizieren.

Auf Grundlage der ermittelten Wahrnehmungsunterschiede erfolgt die Evaluierung eines olfaktorischen Fingerabdrucks als diagnostisches Instrument zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Patienten. Da nach aktuellem Kenntnisstand der Einsatz eines OPF bei Patienten mit einer OD nach einer SARS-CoV-2 Infektion bisher nicht untersucht wurde, liegt der Schwerpunkt dieser Forschungsarbeit auf der differenzierten Analyse des OPF. Die Analyse hat zum Ziel, auf Grundlage der Wahrnehmungsunterschiede zwischen Personen mit einer subjektiven OD aufgrund einer SARS-CoV-2 Infektion und einer Kontrollgruppe subjektiv gesunder Probanden zu unterscheiden und somit eine Evaluierung des OPF als ein diagnostisches Instrument zu ermöglichen. Im Rahmen der Analyse erfolgte zudem der Einsatz maschineller Lernmethoden, um die spezifischen Wahrnehmungsdimensionen zu identifizieren, die eine Unterscheidung der beiden Probandengruppen ermöglichen.

Gegenstand der Studie war neben der Untersuchung der Geruchswahrnehmung auch eine explorative Untersuchung der psychischen Gesundheit der Studienpopulation. Die Studienpopulation wurde unter der Annahme analysiert, dass mit dem Verlust der olfaktorischen Fähigkeiten sowohl die Bedeutung der Geruchswahrnehmung als auch die psychische Gesundheit abnimmt.

#### *Hypothese 1:*

Es gibt signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Zusammenhänge zwischen den Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“) innerhalb der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

#### *Hypothese 2:*

Es zeigen sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in den Zusammenhängen der verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

#### *Hypothese 3:*

Die Patientengruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,05$ ) und relevant ( $r > 0,3$ ) in der Geruchswahrnehmung der Deskriptoren („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“).

#### *Hypothese 4:*

Es bestehen signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Unterschiede in der Wahrnehmung der Geruchsdeskriptoren („süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

#### *Hypothese 5:*

Es bestehen signifikante ( $p < 0,05$ ) Unterschiede bei der Bewertung der Duftstoffe anhand der Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“, „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

#### *Hypothese 6:*

Es gibt signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“, „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) innerhalb der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

#### *Hypothese 7:*

Der OPF ermöglicht eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Patienten mit einer subjektiven olfaktorischen Dysfunktion aufgrund von COVID-19 und Kontrollpersonen.

#### *Hypothese 8:*

Die Wahrnehmungsdimensionen „intensiv“ und „vertraut“ spielen eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

*Hypothese 9:*

Mit dem Verlust der olfaktorischen Fähigkeiten in der Patientengruppe nimmt die Bedeutung der Geruchswahrnehmung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant zu.

*Hypothese 10:*

Die psychische Gesundheit, gemessen anhand des PHQ-4 unterscheidet sich signifikant zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

## 1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des olfaktorischen Systems

### 1.1.1 Anatomie der Nase

Die Nase wird makroskopisch aus einem äußeren Nasenskelett und einer inneren Nasenhöhle (Cavitas nasi) gebildet (s. Abbildung 1). Die Nasenhöhle ist durch eine Nasenscheidewand (Septum nasi) in zwei Hohlräume gegliedert und ist durch die zwei Nasenflügel nach außen begrenzt (Schünke et al., 2022). Der Nasenvorhof (Vestibulum nasi) liegt vor der Cavitas nasi und wird histologisch zur äußeren Nase gezählt. Dieser Bereich ist der Hautregion (Regio cutanea) mit verhorntem Plattenepithel zugeordnet. Die paarigen Nasenhöhlen werden von vier Wänden begrenzt. Die laterale Begrenzung beinhaltet drei Nasenmuschel (Conchae nasales superior, media und inferior), welche der Vergrößerung der Schleimhautoberfläche dienen. Jeder Nasenmuschel ist unterliegend ein Nasengang (Meatus nasi superior, media und inferior) zugeordnet. Entsprechend der Einteilung der Epithelien sind diese Strukturen hauptsächlich von respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidet und der Regio respiratoria zuzuordnen. Das Septum nasi bildet die mediale Begrenzung. Kranial und kaudal werden die Nasenhöhlen von Anteilen der Gesichtsschädelknochen begrenzt. Über das hintere Nasenloch (Choana) bildet der Meatus nasopharyngeus eine Verbindung zum Nasopharynx (Kirsch et al., 2017). Die Riechschleimhaut der Regio olfactoria, welche im folgenden Abschnitt (s. 1.1.2) genauer erläutert wird, bedeckt das Nasendach, die obere Nasenmuschel sowie den oberen Anteil der Nasenscheidewand und ist essentiell für die Geruchswahrnehmung (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Abbildung 1: Nasenhöhle mit Darstellung des Luftstroms (Pfeile) durch die drei Nasengänge (Schünke et al. 2022)

### 1.1.2 Riechepithel

Die Regio olfactoria des Menschen ist hauptsächlich im oberen Anteil der Nasenhöhle, genauer gesagt in der Riechspalte, lokalisiert (s. Abbildung 2). Die meisten zusammenhängenden Anteile des olfaktorischen Epithels (OE) erstrecken sich vom Meatus nasi superior bis zum Ansatz der Conchae nasalis media und bedecken die gegenüberliegenden Anteile des Septum nasi (Lane et al., 2002; Leopold et al., 2000). Bei 30- bis 40-jährigen Menschen besitzt die Riechschleimhaut eine Fläche von etwa 5 cm<sup>2</sup> (Read, 1908). Mit zunehmendem Alter entwickelt sich das Epithelbild zu einem Mosaik aus respiratorischen und olfaktorisch-dysplastischen Arealen (Jafek et al., 2002; Kern, 2000; Smith, 1942).

Der mikroskopische Aufbau (s. Abbildung 2) der Riechschleimhaut setzt sich aus einem hohen, mehrreihigen Epithel und einer subepithelialen Lamina propria zusammen. Basalzellen, olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN), Stützzellen (SUS) sowie mikrovilliäre Zellen bilden, neben Bindegewebe, Blutgefäßen und Bowman-Drüsen, die wichtigsten Bestandteile des OE.

Die Basalzellen der Riechschleimhaut sind undifferenzierte und teilungsfähige Stammzellen, welche eine lebenslange Regeneration des Epithels ermöglichen. Sie können sich in die epitheliale oder neuronale Linie differenzieren und damit ORN oder Stützzellen ersetzen.

Die ORN sind bipolare Nervenzellen. Sie befinden sich in der basalen Hälfte des mehrreihigen Riechepithels. (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Anzahl der ORN variiert von 12 (Moran et al., 1982) bis 30 Millionen Zellen (Hatt, 2004). Am apikalen Pol ist ein dendritischer Fortsatz ausgebildet, der in einen dendritischen Kolben ausläuft. Dieser überragt die Epitheloberfläche und besitzt 5-20 unbewegliche Zilien. Die olfaktorischen Zilien dienen der Oberflächenvergrößerung, da sich in ihrer Zellmembran olfaktorische Rezeptorproteine für die chemosensorische Signaltransduktion befinden (Farbman, 1992). Die basale Seite des ORN bildet ein Axon, welches bei Eintritt in die Lamina propria von olfaktorischen Gliazellen (Olfactory Ensheathing Cells; OEC) ummantelt wird. Die Axone mehrerer ORN werden gebündelt und ziehen als Filia olfactoria über die Lamina cribrosa in das ZNS (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Funktion dieser Zellen ist es, die neu gebildeten ORN zum Bulbus olfactorius (OB) zu leiten und eine Fehlverschaltung zu verhindern (Schwarting et al., 2000). Diese speziellen Gliazellen sind die einzigen Zellen im olfaktorischen System, welche eine direkte und durchgängige Verbindung zwischen der Peripherie und dem ZNS darstellen.

Apikal werden die ORN von den SUS begrenzt. Sie sind, für die Epithelbarriere, untereinander durch Tight Junctions verbunden und werden daher auch zu den Stützzellen des OE gezählt. Diese Stützzellen sind hochprismatische bipolare Zellen, die sich apikal verbreitern und Mikrovilli tragen. Die basalen Enden werden von Basalzellen umgeben und grenzen an die Basalmembran.

Deutlich seltener als ORN finden sich im Riechepithel mikrovilliäre Zellen, welche ebenfalls bipolare chemorezeptive Zellen sind (Araneda et al., 2000; Moran et al., 1982; Morrison & Costanzo, 1992). Ihr Erscheinungsbild unterscheidet sich von den ORN hauptsächlich durch die runde Form. Am apikalen Pol enden die Zellen mit einer dendritischen Endigung, welche 8-12 Mikrovilli bildet.

Neben den zahlreichen zellulären Bestandteilen des OE sind auch die serösen-tubuloalveolären Bowman-Drüsen und deren Ausführungsgänge innerhalb der Lamina propria zu erwähnen (s. Abbildung 2). Die Funktionen der Drüsen sind die Erhaltung eines konstanten Ionen-gleichgewichtes für die Signaltransduktion, die pH-Regulation des extrazellulären Milieus sowie die Stützfunktion des OE. Das gebildete Sekret dient zusätzlich als immunologische Barriere, um einen transneuronalen Transport von Pathogenen zu vermeiden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Außerdem wird vermutet, dass ihr Sekret Bindungsproteine für Duftmoleküle beinhaltet, welche die Rezeptor-Ligand-Interaktion unterstützen (Getchell et al., 1984; Pelosi, 2001).

Abbildung 2: Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum OB (AMBOSS GmbH, Kapitel: Olfaktorisches und gustatorisches System, 30.06.2024)

### 1.1.3 Olfaktorische Signaltransduktion in der Peripherie

Die Zilienmembranen der ORN besitzen Rezeptorproteine, welche beim Menschen durch 388 Gene kodiert werden (Niimura & Nei, 2003). Die olfaktorische Genfamilie entspricht bei Säugtieren mit 1000 Genen (Buck & Axel, 1991) der größten Genfamilie, was die Bedeutung des Geruchsinnes verdeutlicht (Huart et al., 2019). Ein Gen codiert für ein Rezeptorprotein. Außerdem wird in einem ORN nur ein Rezeptorprotein in großer Anzahl exprimiert (Mombaerts, 2004; Mombaerts et al., 1996; Serizawa et al., 2000). Weniger spezifisch hingegen zeigt sich die Interaktion der Duftmoleküle mit den Rezeptoren. Die Aktivierung eines Rezeptors kann aufgrund der molekularen Eigenschaften eines Duftstoffes durch verschiedene Duftmoleküle erfolgen. Somit kann ein komplexer Duftstoff an verschiedenen ORN binden (Araneda et al., 2000). Allerdings kann ein Rezeptor immer nur eine bestimmte molekulare Gruppe binden. Die Gesamtheit der Interaktionen ermöglicht letztendlich die Komplexität der Riechempfindung durch die verschiedenen Erregungsmuster (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Nachdem ein Duftstoff an einen Rezeptor gebunden hat, wird eine biochemische Transduktionskaskade ausgelöst, um einen elektrischen Impuls zu generieren. Diese Signaltransduktionskaskade kann mit Hilfe der Abbildung 3 nachvollzogen werden. Die ORN besitzen typischerweise sieben Transmembrandomänen, welche an trimere G-Proteine gekoppelt sind (Buck & Axel, 1991). Durch die Rezeptor-Ligand-Interaktion wird die alpha-Untereinheit des olfaktorischen G-Protein ( $G_{\alpha\text{-olf}}$ ) aktiviert, welches wiederum die Adenylatzyklase III stimuliert.

Durch dieses Enzym kann aus Adenosintriphosphat (ATP) das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP), als ein Second Messenger, synthetisiert werden (Wong et al., 2000; Zou et al., 2007). Die in der Zilienmembran lokalisierten Ionenkanäle (CNG-Kanäle = cyclic nucleotide-gated channels) werden durch cAMP geöffnet. Demzufolge strömen  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$  in das Innere der ORN und öffnen zusätzlich die kalziumaktivierten Chloridkanäle (Kleene, 2008; Malnic et al., 1999). Durch das Ausströmen von  $\text{Cl}^-$  aus den Zilien wird das ursprünglich negative Membranpotential (-70 mV) positiver und übersteigt das Schwellenpotential (-50 mV) (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Gleichzeitig wird eine Selbstlimitierung des Aktionspotentials durch den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  gesichert, da die CNG-Kanäle wieder verschlossen werden (Chen & Yau, 1994; Pape et al., 2019).

Der Signaltransduktion folgt der Prozess der Transformation. Dieser Schritt dient der Codierung von Stärke und Qualität eines olfaktorischen Reizes. Für die Weiterleitung des Sensorpotentials über die afferenten Bahnen wird die Größe der Potentialänderung auf Aktionspotentialfolgen mit unterschiedlichen Frequenzen umgewandelt. Die Reizgröße wird somit durch die Frequenz der an das ZNS weitergeleiteten Potentiale wiedergespiegelt (Handwerker & Schmelz, 2019).

Abbildung 3: Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftstoffes an einen spezifischen Rezeptor (AMBOSS GmbH, Kapitel: Olfaktorisches und gustatorisches System, 30.06.2024)

#### 1.1.4 Zentrale Strukturen und Prozessierung von Geruchseindrücken

Die Riechbahn, beginnt mit den ORN (1. Neuron). Durch die Bündelung ihrer Axone zu den Filia olfactoria treten sie über die Lamina cibrosa des Os ethmoidale in die Fossa cerebri anterior ein und gelangen zum OB. Die Gesamtheit der Filia olfactoria bildet den ersten Hirnnerv, auch bekannt als Nervus olfactorius (Schünke et al., 2022).

Der OB ist ein paarig angelegter Großhirnanteil des Frontallappens, welcher als Teil des Paleokortex, eine laminare Gliederung aufweist. Dabei wird die erste Schicht durch die Axone der ORN gebildet. Im folgenden Stratum glomerulosum münden dann die axonalen Endigungen der ORN und treffen auf die Dendriten der Mitral- und Büschelzellen, wodurch exzitatorische synaptische Verbindungen entstehen (Aumüller, 2020; Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Sarnat & Yu, 2016).

Diese synaptischen Komplexe bilden die Glomeruli des OB (s. Abbildung 4 A). In einem Glomerulus enden die Axone von ORN, welche dieselben Rezeptorproteine auf ihren Zilienmembranen tragen (Manzini et al., 2014; Pape et al., 2019). Dadurch entsteht für jeden Duft ein glomeruläres Aktivierungsmuster entsprechend der Rezeptoren, die aktiviert wurden (Mori et al., 2006). Olfaktorische Axonenendigungen von Neuronen mit ähnlichen Rezeptoren in ihren Membranen bilden Glomeruli in benachbarten Regionen und reagieren auf ähnliche Duftstoffe, wodurch die Erregungsmuster häufig benachbarte Glomeruli inkludieren (Tsuboi et al., 1999) (s. Abbildung 4 B). Durch eine selektive Aktivierung von Glomeruli bildet sich eine stereotype Karte, welche jedem Duftstoff eine bestimmte Identität verleiht und Rückschlüsse auf die molekulare Struktur ermöglicht (Valle-Leija, 2015).

Im OB befinden sich neben den projizierenden Mitral- und Büschelzellen auch Interneurone, zu denen die periglomerulären Zellen und Körnerzellen gezählt werden. Durch eine Verschaltung zwischen den periglomerulären Zellen und den dendritischen Aufzweigungen der Mitralzellen entstehen inhibitorische Synapsen. Auch die Körnerzellen fungieren als hemmende Interneurone, indem sie durch rekurrente Verschaltungen Mitralzellen hemmen (s. Abbildung 4 A). Die Hemmung benachbarter Glomeruli durch Körnerzellen wird als laterale Hemmung bezeichnet, welche den Riecheindruck begrenzen bzw. kontrastieren kann (Shepherd et al., 2007).

Die Mitral- und Büschelzellen repräsentieren das zweite Neuron der Riechbahn, aus deren Axonen sich der Tractus olfactorius bildet, welcher sich in die Stria olfactoria medialis und lateralis aufteilt. Allerdings ist bei Menschen häufig nur der laterale Projektionsweg nachweisbar und somit die leitende Verbindung zu den zentralen Instanzen des primären olfaktorischen Kortex (Sakamoto et al., 1999). Der mediale Projektionsweg ist häufig unvollkommen ausgebildet (Manzini et al., 2014) und ist wahrscheinlich nicht an der bewussten Geruchswahrnehmung beteiligt, scheint aber über eine Verbindung zur *Formatio reticularis* eine Schutzfunktion auszuführen (Aumüller, 2020).

Noch im Verlauf des Tractus olfactorius liegt die erste Umschaltstation, der Nucleus olfactorius anterior (s. Abbildung 4 A). Seine Axone verlaufen über die Commissura anterior zum kontralateralen Bulbus, wo sie inhibitorische Kollaterale zu den Mitral- und Büschelzellen bilden (Aumüller, 2020).

Die olfaktorische Projektion scheint primär ipsilateral zu erfolgen. Ein Informationsfluss über die vordere Kommissur wird durch funktionelle magnetresonanztomografische Untersuchungen (fMRT) gestützt (Savic, 2002).

**A** **B**  
Abbildung 4: Verschaltung der Neurone innerhalb des Bulbus olfactorius (A) und Prinzip der Musterbildung durch Rezeptorspezifität (B) (Pape et al. 2019)

Zu den primären olfaktorischen Arealen, welche durch die Stria lateralis erreicht werden, zählen der (prä-) piriforme und entorhinale Kortex, die Amygdala sowie das Tuberculum olfactorium (s. Abbildung 5). Von diesen ziehen verschiedene Fasern zu den sekundären olfaktorischen Rindenarealen, welche durch die Insula, den orbitofrontalen Kortex, den Hippocampus sowie die Basalganglien, den Hypothalamus und den Thalamus gebildet werden. Hervorzuheben ist, dass das olfaktorische System die Informationen scheinbar ohne eine Verschaltung im Thalamus direkt an die kortikalen Areale weitergibt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Allerdings wird vermutet, dass der Nucleus olfactoris anterior eine entsprechende Rolle übernimmt (Sarnat & Yu, 2016). Der größte Anteil der Bahnen des lateralen olfaktorischen Tractus zieht zum piriformen bzw. entorhinalen Kortex und zum Nucleus corticalis der Amygdala (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Vielzahl der angesteuerten kortikalen Strukturen spiegelt sich auch in der funktionellen Bedeutung des Geruchsinnes wieder.

Durch die Aktivierung des limbischen Systems, genauer gesagt der Amygdala und des Hippocampus werden emotionale Bewertungen ermöglicht. Auch die Bildung eines olfaktorischen Gedächtnisses und die Verbindung zwischen einer Duftwahrnehmung und einem Erlebnis werden vorrangig durch die angesteuerten Strukturen des limbischen Systems bedingt. Die Verbindung der primären olfaktorischen Areale zum orbitofrontalen Kortex ermöglicht, dass ein Geruch bewusst wahrgenommen und bewertet werden kann. Außerdem werden gustatorische und visuelle Reize mit olfaktorischen Informationen kombiniert. Die Vielzahl der parallel angesteuerten zentralen olfaktorischen Regionen ermöglicht letztendlich einen ganzheitlichen Riecheindruck des olfaktorischen Reizes (Hummel & Welge-Lüssen 2009, Pape et al. 2019).

Abbildung 5: Struktur der Riechbahn im zentralen Nervensystem (Pape et al. 2019)

#### 1.1.5 Neurogenese und neuronale Plastizität im olfaktorischen System

Die neuronale Plastizität bezeichnet die kontinuierliche Anpassung der Funktion und neuronaler Strukturen in Abhängigkeit ihrer Verwendung sowie der vorherrschenden Umwelteinflüsse. Sie beinhaltet dabei sowohl Veränderungen auf anatomischer Ebene als auch biochemische und physiologische Prozesse. Insbesondere das olfaktorische Sinnessystem weist die Möglichkeit auf, seine Leistung anzupassen und zu verbessern. Dabei wird eine Unterteilung in die synaptische und intrinsische Plastizität vorgenommen.

Aufgrund von Tierexperimenten konnten verschiedene Hypothesen über die Existenz und Mechanismen der Neurogenese im olfaktorischen System aufgestellt werden, welche jedoch nicht vollständig auf den Menschen übertragbar sind (Bergmann et al., 2015; Maresh et al., 2008; Paredes et al., 2016). Die Neurogenese des menschlichen olfaktorischen Systems lässt sich aufgrund methodischer Herausforderungen schwer nachvollziehen. Daher liefern Forschungsprojekte zur Neurogenese beim Menschen kontroverse Ergebnisse. Einerseits wird die Existenz der Neurogenese im OB von Erwachsenen bestätigt (Lötsch et al., 2014), andererseits wird berichtet, dass, wenn überhaupt, nur eine stark begrenzte postnatale Neurogenese im OB existiert (Bergmann et al., 2012). Dennoch wird die Plastizität des olfaktorischen Systems mit der Möglichkeit einer kontinuierlichen Neurogenese auf drei verschiedenen Mechanismen basierend diskutiert. Diese zeigen sich auf Ebene des OE, in der supraventrikulären Zone des lateralen Ventrikels sowie innerhalb der OB (Huart et al., 2019).

Ausgehend von der Peripherie besitzt die OE in der Basalschicht und in der Lamina propria eine Population proliferierender Vorläuferzellen, aus denen einerseits ORN und andererseits Stützzellen entstehen können (Schwob, 2002). Tierexperimentell konnte zudem gezeigt werden, dass die entstandenen axonalen Endigungen der ORN nach ihrer Neubildung auch an der Synaptogenese mit Mitral- und Büschelzellen in den Glomeruli des OB beteiligt sind (Lledo & Gheusi, 2003).

Im ZNS bleibt die adulte Neurogenese und die damit verbundene Plastizität umstritten (Huart et al., 2019). Anhand von Tierstudien konnte gezeigt werden, dass ein großes Reservoir an neuronalen Stammzellen in der supraventrikulären Zone des lateralen Ventrikels existiert (Kornack & Rakic, 2001; Lois et al., 1996; Ming & Song, 2011). Über eine Migraktionskette, den rostralen Migrationsstrom (RMS), können die Neuroblasten dann in die OB einwandern und sich zu olfaktorischen Interneuronen differenzieren (Alvarez-Buylla et al., 2008; Doetsch et al., 1999). Das Vorkommen einer proliferierenden zentralen Struktur mit migrierenden Stammzellen für die olfaktorische Neurogenese im adulten Menschen kann allerdings nicht eindeutig

belegt werden. Im erwachsenen menschlichen Gehirn kann das Vorhandensein einer Ausdehnung des lateralen Ventrikels mit der Vermutung von neurogenetischen Vorgängen beschrieben werden. Außerdem kann die Existenz weniger Neuroblasten nachgewiesen werden (Curtis et al., 2007; Sanai et al., 2011; Sanai et al., 2004; C. Wang et al., 2011). Dennoch bleibt es fraglich, ob diese in der Lage sind, eine Migrationsroute zum OB aufzubauen (Huart et al., 2019). Bei menschlichen Säuglingen hingegen konnten zumindest im ersten Lebensjahr eine Proliferation in der supraventrikulären Zone sowie auswandernde Neuroblasten beobachtet werden (Guerrero-Cázares et al., 2011; Sanai et al., 2011; C. Wang et al., 2011). Die Funktion der beschriebenen zentralen neurogenetischen Prozesse hat dabei vermutlich Einfluss auf das Geruchsgedächtnis, die Geruchsunterscheidung sowie soziale Interaktionen (Carlén et al., 2002; Lazarini & Lledo, 2011).

Als Verbindung zwischen peripherem und zentralem Nervensystem bildet der OB die wichtigste Verschaltungsstelle für Geruchsinformationen. Folglich ist anzunehmen, dass insbesondere diese neuronale Struktur Anpassungsveränderungen unterliegt. In Tierstudien wurde gezeigt, dass ein struktureller Umbau von adulten Neuronen existiert. Dabei wird durch eine sehr schnelle Verlagerung der zellulären Verbindungspunkte zwischen Körnerzellen und Mitralzellen eine Anpassung des neuronalen Netzes als Reaktion auf schnelle und anhaltende Veränderungen der sensorischen Eingänge ermöglicht. Im Vergleich zur Synaptogenese kann diese plastische Veränderung innerhalb von Minuten von statten gehen (Breton-Provencher et al., 2016; Hardy & Saghatelian, 2017). Allerdings gibt es derzeit keine Daten über die Existenz dieses Mechanismus beim Menschen (Huart et al., 2019). Des Weiteren konnten im menschlichen adulten OB neuronale Stammzellen isoliert werden, wodurch eine bulbuläre Plastizität auch beim Menschen belegt werden kann (Pagano et al., 2000).

Obwohl die zellulären Mechanismen der Plastizität des OB beim Menschen noch kontrovers diskutiert werden, verweisen Huart et al. in ihrer Übersichtsarbeit auf Studien, die die bulbuläre Plastizität anhand von bildgebenden Verfahren darstellen (Huart et al., 2019).

MRT-Untersuchungen von Patienten mit Riechstörung unterschiedlichster Genese zeigen, dass mit einer abnehmenden Geruchsfunktion auch eine Verminderung des OB-Volumens einhergeht. Beispielsweise konnte bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust (Mueller et al., 2005a; Rombaux et al., 2006) oder sinus-nasaler Riechstörung (Rombaux et al., 2008) eine Atrophie des OB beobachtet werden. Ein solcher Volumenverlust entsteht vermutlich aufgrund fehlender Informationen aus der Peripherie. Aber auch das Fehlen zentraler Signale,

wie es bei Patienten mit psychischen (Negoiias et al., 2017; Rottstädt et al., 2018) oder neurodegenerativen (Mueller et al., 2005b; Thomann et al., 2009; J. Wang et al., 2011) Erkrankungen und begleitender Riechstörungen der Fall ist, kann zu einer Verringerung des OB-Volumens führen. Interessanterweise konnte in Folgeuntersuchungen dieser Patienten außerdem beobachtet werden, dass mit der Wiederherstellung der Geruchsfunktion auch der Anstieg des OB-Volumens korreliert (Gudziol et al., 2009; Haehner et al., 2008). In einer Studie von Buschhüter et al. zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OB-Volumen und dem Gesamtergebnis des Sniffin' Stick-Tests (Buschhüter et al., 2008). Allerdings scheinen vor allem Veränderungen der Geruchsschwelle, welche die periphere Riechfunktion widerspiegelt, mit Veränderungen des Volumens einherzugehen (Jones-Gotman & Zatorre, 1988; Moberg et al., 1997). Im Gegensatz dazu scheinen Veränderungen in der Identifizierung und Unterscheidung von Gerüchen, die durch zentrale Signale wie den Vergleich eingehender Geruchssignale mit gespeicherten Mustern und Erinnerungen beeinflusst werden, weniger stark mit Veränderungen im OB-Volumen zu korrelieren (Hummel et al., 2002; Hummel et al., 2007). Im Gesamten verdeutlichen diese Untersuchungsergebnisse, dass die bulbuläre Plastizität in enger Verbindung mit dem Input aus dem OE (Haehner et al., 2008) und der daraus resultierende Synaptogenese zwischen ORN und Mitralzellen auf Ebene der Glomeruli steht (Huart et al., 2019).

Auch das Alter hat einen signifikanten Einfluss auf das Volumen des OB (Buschhüter et al., 2008; Yousem et al., 1998). Mit zunehmendem Alter lässt sich zum einen eine Abnahme der Geruchsfunktion und zum anderen eine Atrophie des OB beobachten. Hummel et al. beobachteten eine Verschlechterung der Schwellenmessung bei Probanden mit steigendem Alter (Hummel et al., 2002; Hummel et al., 2007). Dieses könnte darauf hindeuten, dass die altersbedingte Veränderung der Geruchsfunktion primär auf Schädigungen im OE zurückzuführen ist (Chen et al., 1993; Conley et al., 2003; Naessen, 1971; Paik et al., 1992; Rawson, 2006). Es ist dennoch wichtig zu bedenken, dass eine Volumenabnahme des OB auch eine Folge von Medikamentennebenwirkungen, neurodegenerativen Erkrankungen (Attems et al., 2005; Kovács et al., 1999) und der Abnahmen der Mitralzellen im OB (Bhatnagar et al., 1987; Meisami et al., 1998) sein kann (Huart et al., 2019).

#### 1.1.6 Zusammenhang zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System

Der Nervus trigeminus ist der fünfte Hirnnerv und gliedert sich in drei Hauptäste (Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris, Nervus mandibularis). Neben der sensorischen Versorgung des Gesichts und der motorischen Innervation der Kaumuskulatur ist er auch für die chemosensitive Innervation des nasalen Epithels verantwortlich (Schünke et al., 2022).

Die Weiterleitung von taktilen, propriozeptiven und nozizeptiven Informationen (Iannilli et al., 2008) erfolgt durch unmyelinisierte C-Fasern und myelinisierte A $\delta$ -Fasern (Anton & Peppel, 1991; Sekizawa & Tsubone, 1994). Diese Informationen sind wichtig für die chemosensorische Wahrnehmung und ermöglichen es, Empfindungen wie Brennen, Stechen, Wärme und Kälte wahrzunehmen.

Die Geruchswahrnehmung ist ein komplexer Prozess, der ein Zusammenwirken des olfaktorischen und trigeminalen Nervs erfordert. Eine Vielzahl von Duftstoffen weist sowohl eine olfaktorische als auch eine trigeminale Komponente auf, wodurch eine simultane Stimulation beider Systeme erfolgt. Allerdings existieren einige Düfte, die entweder das olfaktorische oder das trigeminale System spezifisch aktivieren. Ein Beispiel dafür ist Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), das ausschließlich über den Trigeminiervus wahrgenommen wird (Hummel et al., 1996). Andererseits werden Phenylethylalkohol (PEA), Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S) und Vanillin hauptsächlich vom Nervus olfactorius weitergeleitet (Frasnelli et al., 2011).

Auch die Interaktion der beiden Systeme wurde umfassend untersucht. Verschiedene Studien haben festgestellt, dass ein trigeminaler Reiz intensiver wahrgenommen wird, wenn er von einem olfaktorischen Stimulus begleitet wird. So wird beispielsweise CO<sub>2</sub> intensiver wahrgenommen, wenn gleichzeitig eine Darbietung von Vanillin bzw. H<sub>2</sub>S erfolgt (Kobal & Hummel, 1988; Livermore et al., 1992). Diese Beobachtung wird als olfaktorisches Priming trigeminaler Empfindungen bzw. kreuzmodale Plastizität bezeichnet. Es dient der Anpassung und Verstärkung des trigeminalen Systems, wodurch ein Verlust oder eine Schwächung des olfaktorischen Systems, wie beispielsweise bei Patienten mit OD, kompensiert werden kann (Hummel, 2000). In umgekehrter Weise führt das Vorhandensein einer trigeminalen Komponente in einem Geruchsstoff zu einer Verringerung der Wahrnehmung der olfaktorischen Komponente (Hummel et al., 2005; Kobal & Hummel, 1988).

Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass eine Vergrößerung des Reizvolumens eines rein olfaktorischen Reizes, d. h. eine Erhöhung der Konzentration, der Dauer der Duftexposition oder eine Vergrößerung des Volumens der dargebotenen Düfte, auch den Nervus trigeminus aktivieren kann. Zur Bestätigung dieser Beobachtung nutzten Frasnelli et al. die

trigeminale Eigenschaft der Duftlokalisation. Dieses Lateralisationsexperiment zeigt, dass mit steigender Konzentration eines olfaktorischen Reizes (z. B. PEA) besser lokalisiert werden kann, auf welcher Seite der Duft präsentiert wird (Frasnelli et al., 2011).

Bildgebende Untersuchungen zeigen ebenfalls die Zusammenhänge beider Systeme. In fMRT-Untersuchungen wurde gezeigt, dass die gemeinsame trigeminale und olfaktorische Stimulation die ventrale Insula, den medialen frontalen Gyrus und das supplementäre motorische Areal überlappend aktiviert. Zudem scheinen insgesamt mehr Hirnregionen auf trigeminale Reize anzusprechen, dafür aktivieren olfaktorische Reize das Kleinhirn stärker (Hummel et al., 2005).

## 1.2 Wahrnehmung olfaktorischer Informationen

Der olfaktorische Informationsfluss (s. Abbildung 6) beeinflusst die Wahrnehmung eines olfaktorischen Reizes. Die Modulation der Geruchsinformation erfolgt bereits vor der Bindung des Duftstoffes an einen Geruchsrezeptor, da dessen molekulare Struktur für die olfaktorische Wahrnehmung entscheidend sein kann (s. 1.1.3 und 1.2.2). Auch die Rezeptorprofile, die ein Individuum trägt, beeinflussen die Wahrnehmung (s. 1.2.3). Letztendlich tragen neben den molekularen und biologischen Faktoren auch viele weitere Variablen zur individuellen olfaktorischen Wahrnehmung bei (s. 1.2.4), so dass auf einer höheren neuronalen Ebene

eine Einbettung der Geruchsinformation in den Kontext unserer Erfahrungen und Emotionen erfolgen kann (s. 1.1.4).

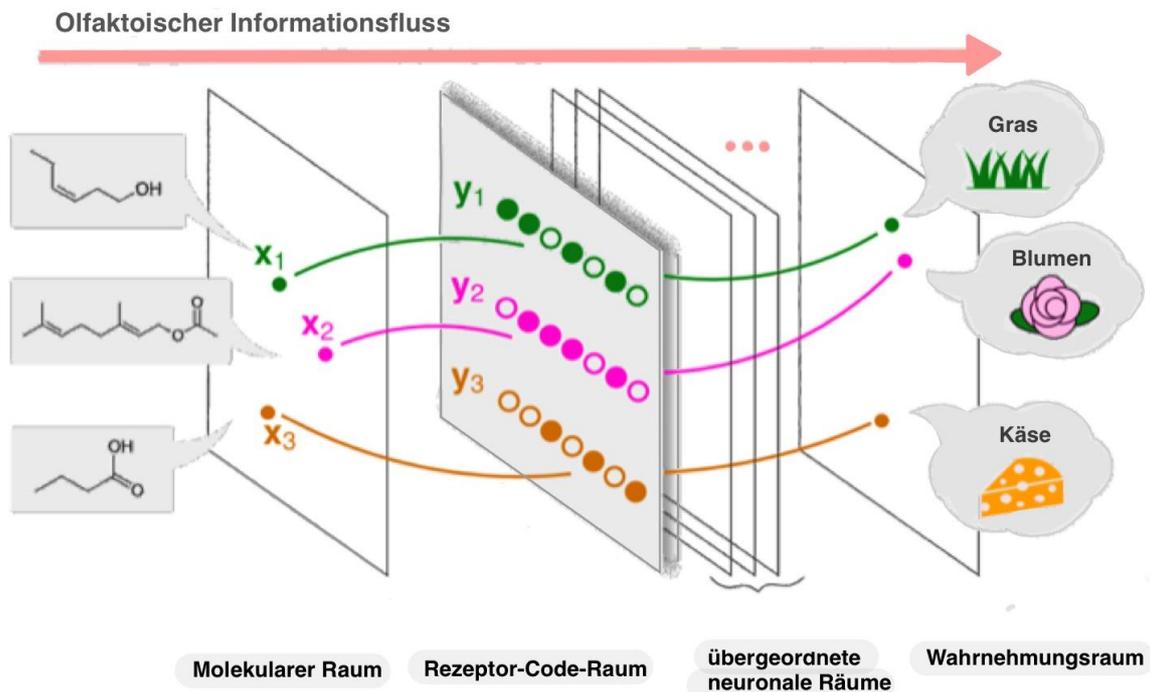


Abbildung 6: Schematische Darstellung des olfaktorischen Informationsflusses (modifiziert nach Bak et al., 2019)

Der molekulare Raum, der die physiochemischen Merkmale der Geruchsmoleküle repräsentiert, wird zunächst durch das OR-Repertoire erkannt und in den Rezeptor-Code-Raum umgewandelt. Die in den Rezeptor-Codes gespeicherte Information wird auf ihrem Weg durch die übergeordneten neuronalen Räume modifiziert und schließlich auf den Wahrnehmungsraum projiziert und als Geruch wahrgenommen.

### 1.2.1 Wahrnehmungsdimensionen

Die Differenzierung und Charakterisierung von Gerüchen erfordern die Berücksichtigung verschiedener Wahrnehmungsdimensionen. Sie ermöglichen die Einordnung und Reproduktion der Komplexität und Vielfalt von Gerüchen in unterschiedlichen Kategorien.

Der Wahrnehmungsraum von Düften kann beispielsweise durch die Angenehmheit (Yeshurun & Sobel, 2010), die Intensität (Zatorre et al., 2000), die Vertrautheit (Savic & Berglund, 2004) oder die Essbarkeit (Small et al., 2005) einer Geruchsquelle definiert werden. Auch die wahrgenommenen Geruchsqualitäten wie z. B. „blumig“, „fruchtig“, „verwest“ oder „Knoblauch“ werden in Bezug auf die bewusste Wahrnehmung eines Duftes häufig diskutiert. Neben den olfaktorischen Eigenschaften können Düfte auch Reiz- oder Kälteempfindungen hervorrufen, was auf einen trigeminalen Wahrnehmungsraum (s. 1.1.6) hinweist (Aminoff et al., 1968).

In der Tat ist die hedonische Wahrnehmung von Düften, d. h. wie angenehm oder unangenehm ein Duft empfunden wird, die erste und wichtigste Reaktion nach einer olfaktorischen Stimulation. Anders als beim Sehen, wo diese Dimension eher eine untergeordnete Rolle spielt, neigen untrainierte Versuchspersonen dazu, auf hedonische Eigenschaften von Düften zu reagieren, bevor sie über deren Qualität oder Intensität nachdenken (Köster, 2002).

Die wahrgenommene Intensität eines olfaktorischen Reizes ist die grundlegendste und eindeutigste Messgröße. Molekulare Merkmale wie bspw. das Molekulargewicht, die Teilladung am negativsten Atom oder der Dampfdruck korrelieren dabei mit der wahrgenommenen Intensität (Keller et al., 2017). Die Wahrnehmung der Intensität wird, insbesondere bei hohen Geruchskonzentrationen, sowohl von der olfaktorischen als auch von der trigeminalen Verarbeitung (s. 1.1.6) beeinflusst (Croy et al., 2015; Mainland, 2018).

Darüber hinaus konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass auch die Reizkonzentration einen Einfluss auf die Bewertung der Geruchshedonik hat (Distel et al., 1999; Doty, 1975; Li et al., 2019; Moskowitz et al., 1976; Moss et al., 2016; Sollai et al., 2020). Es wurde außerdem festgestellt, dass bei angenehmen Düften die hedonischen Bewertungen mit steigender Duftstoffkonzentration zunahmten und bei unangenehmen Gerüchen abnahmen. Allerdings konnte in einigen Fällen die Bildung eines Plateaus bzw. eine Abnahme der hedonischen Bewertung bei steigender Konzentration beobachtet werden (Bontempi et al., 2022).

Eine spannende Beobachtung ist auch, dass einige der untersuchten Wahrnehmungsqualitäten miteinander korrelieren und voneinander abhängig sind (Bierling et al., 2021; Keller et al., 2017; Keller & Vosshall, 2016). So werden beispielsweise Gerüche mit geringer Intensität als angenehmer empfunden (Bierling et al., 2021) und unangenehme Gerüche als intensiver (Bierling et al., 2021; Keller et al., 2017). Auch die Vertrautheit beeinflusst die Geruchswahrnehmung stark. In einer Studie von Keller und Vosshall wurden unbekannte Gerüche interessanterweise weder als angenehm noch als unangenehm bewertet (Keller & Vosshall, 2016). Außerdem besteht häufig eine positive Korrelation zwischen der Empfindung als angenehm und der Essbarkeit der Geruchquelle (Ayabe-Kanamura et al., 1998).

Auch die Geruchsqualitäten zeigen interessante Zusammenhänge in Bezug auf die wahrgenommene Angenehmheit eines Duftstoffes. Beispielsweise werden in einer Studie von Bierling et al. positive Beschreibungen wie „blumig“ häufiger für Gerüche angegeben, die als angenehm bewertet werden und negative Beschreibungen wie „verwest“ werden eher mit unangenehmen Gerüchen in Verbindung gebracht (Bierling et al., 2021). Ähnliche

Beobachtungen ergeben sich auch in der Studie von Keller et al., wobei Düfte, die als „fruchtig“ identifiziert werden, mit größerer Wahrscheinlichkeit auch als „süß“ wahrgenommen werden. Der Deskriptor „verwest“ korreliert entsprechend mit einer niedrigen Bewertung der Angenehmheit (Keller et al., 2017).

### 1.2.2 Geruchswahrnehmung auf molekularer Ebene

Für einen Duftstoff kann ein physikalisch-chemischer Raum definiert werden, welcher durch die molekularen Eigenschaften des Duftes wie beispielsweise die Atome, die Länge der Kohlenstoffketten, die Art der Bindungen oder die funktionellen Gruppen bestimmt wird (Haddad et al., 2008). Verschiedene Studien haben die komplexe Beziehung zwischen der molekularen Struktur einer Verbindung und ihrem Geruch untersucht (Laing et al., 2003; Poivet et al., 2018; Zarzo, 2012).

Ein wesentlicher Aspekt für die geruchsbildende Wirkung eines Stoffes ist die Flüchtigkeit der Moleküle. Ein Duftstoff muss flüchtig genug sein, um verdampfen zu können, aber auch spezifische Löslichkeitseigenschaften aufweisen, um die hydrophile Nasenschleimhaut zu passieren und an die Geruchsrezeptoren im Riechepithel binden zu können (Wixted & Thompson-Schill, 2018).

Zu Geruchsmolekülen gehören beispielsweise flüchtige organische Verbindungen (Volatile Organic Compounds; VOC). Diese zeichnen sich durch ein geringeres Molekulargewicht ( $< 300$  Da), einen hohen Dampfdruck ( $\geq 0,01$  kPa bei  $20^{\circ}\text{C}$ ) und eine hohe bis mäßige Hydrophobie aus, wodurch sie bei Raumtemperaturen verdampfen und die Nasenschleimhaut erreichen können (Herrmann, 2010).

Der Dampfdruckwert allein reicht jedoch nicht aus, um vorherzusagen, ob es sich bei einer Verbindung um einen Geruchsstoff handelt oder nicht. Denn ein Mensch kann einerseits Stickstoffdioxid ( $\text{NO}_2$ ) riechen,  $\text{CO}_2$  kann über das olfaktorische System jedoch nicht wahrgenommen werden (s. 1.1.6). Des Weiteren kann der Mensch aber auch relativ große Moleküle wie Moschusverbindungen gut riechen (De Gennaro et al., 2013; Doty, 2015; Genva et al., 2019). Geruchsmoleküle sind nicht auf kohlenstoffhaltige Verbindungen beschränkt, da sowohl organische als auch anorganische Moleküle einen Geruch haben können. Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) ist zum Beispiel eine anorganische Verbindung, die einen unverwechselbaren Fischgeruch hat. Auch Chlorgas ( $\text{Cl}_2$ ) ist anorganisch und kann durch einen stechenden Geruch beschrieben werden (Nara et al., 2011).

Einige Studien haben gezeigt, dass die hedonische Wahrnehmung von Düften durch die Struktur der Duftstoffe vorhergesagt werden kann (Haddad et al., 2010; Keller et al., 2017; Khan et al., 2007) und dass sie mit der molekularen Komplexität und Größe der Duftstoffe korreliert. Beispielsweise konnte Zarzo feststellen, dass größere sauerstoffhaltige Moleküle mit hoher Wahrscheinlichkeit als angenehm empfunden werden, während für carbonsäure- und schwefelhaltige Verbindungen das Gegenteil zutrifft (Zarzo, 2011). Je komplexer die Struktur eines monomolekularen Duftstoffs ist, desto zahlreicher sind die Geruchsnoten, die dieser hervorruft. Düfte mit geringer Komplexität werden als unangenehmer bewertet, was die Tatsache widerspiegelt, dass eine geringe molekulare Komplexität als Warnhinweis für das Geruchssystem dienen kann (Kermen et al., 2011). Es ist auch bekannt, dass hochmolekulare Duftmoleküle häufiger mit einer spezifischen Anosmie einhergehen als kleinere Moleküle (Croy et al., 2015).

Durch das Vorhandensein funktioneller Gruppen kann ein Duftstoff vom Menschen leichter und zuverlässiger wahrgenommen werden als der Duft einer einzelnen elementaren Verbindung. Geruchsbildende Verbindungen mit der gleichen funktionellen Gruppe scheinen ähnliche Gerüche zu haben. Ein Beispiel hierfür sind Ester, die für ihren fruchtigen und blumigen Geruch bekannt sind. Auch Lactone haben einen charakteristischen Geruch, der an Kokosnuss oder Aprikose erinnern kann. Es gibt zahlreiche weitere funktionelle Gruppen, denen typische Geruchsqualitäten zugeschrieben werden, so riechen Amine tierisch, Thiole faulig, flüchtige Fettsäuren sauer bis ranzig und Aldehyde nach Gras oder Blättern (Buettner, 2017; De Gennaro et al., 2013; Dufossé et al., 1994; Genva et al., 2019; Goldstein, 2002). Dennoch gibt Geruchsmoleküle, die trotz gleicher funktioneller Gruppe verschiedene Düfte aufweisen. Ein Beispiel hierfür sind die drei Lactone 4,4-Dimethyl-2-octeno- $\delta$ -lacton (minziger Geruch), 8-Methyl-2-noneno- $\delta$ -lacton (buttriger Geruch) und 5,6,6-Trimethyl-2-hepteno- $\delta$ -lacton (terpenartiger Geruch) (Nobuhara, 1968). Enantiomere Verbindungen, auch optische Isomere genannt, haben zwar offensichtlich die gleichen physikalischen Eigenschaften. Allerdings haben nur fünf Prozent der Enantiomerenpaare einen ähnlichen Geruch. So beispielsweise die beiden Enantiomere (S)-(-)-Limonen (Zitronenduft) und (R)-(+)-Limonen (Orangenduft) (Brookes et al., 2009).

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass direkte Zusammenhänge zwischen spezifischen physikalischen oder chemischen Eigenschaften und der Geruchswahrnehmung selten sind und strukturell ähnliche Geruchsmoleküle zu sehr unterschiedlichen Geruchswahrnehmungen

führen können. Darüber hinaus wird das Verständnis durch viele andere Prozesse im olfaktorischen System erschwert, wie z. B. chemische Reaktionen während des Transports durch die Nasenschleimhaut oder die Interaktion von Gerüchen in Geruchsmischungen (Boelens, 1983; Genva et al., 2019; Wixted & Thompson-Schill, 2018; Xu et al., 2020).

### 1.2.3 Geruchswahrnehmung auf Ebene der Geruchsrezeptoren

Die Wahrnehmung von Gerüchen basiert auf einem komplexen sensorischen Prozess, bei welchem molekulare Reize durch eine Vielzahl von OR erkannt werden (Buck & Axel, 1991; Niimura & Nei, 2003). Wenngleich die Verarbeitung von Geruchsinformationen in komplexen neuronalen Schaltkreisen erfolgt, spielt die selektive Bindung von Geruchsstoffen an die entsprechenden OR eine entscheidende Rolle bei der Geruchswahrnehmung (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Die erste neuronale Präsentation bildet das Aktivierungsmuster der OR, welches auch als Geruchsrezeptor-Code bezeichnet wird (s. Abbildung 6). Dieser bildet eine Verbindung zwischen dem molekularen und neuronalen Raum der Geruchswahrnehmung. Ein olfaktorischer Stimulus im molekularen Raum, der die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Geruchsstoffe repräsentiert, wird in den Rezeptorcode-Raum übersetzt, wodurch ein „Eingangscod“ entsteht. Diese Information wird dann durch die neuronalen Räume höherer Ordnung verarbeitet und ruft schließlich den Geruchssinn hervor, der den Geruchsraum der Wahrnehmung ausmacht (Bak et al., 2019).

Die genetische Variabilität der Geruchsrezeptoren trägt wesentlich zur Vielfalt der Geruchswahrnehmung bei, sodass ein und dasselbe Molekül von verschiedenen Personen oft unterschiedlich wahrgenommen wird. Interessanterweise weisen mehr als 60 % der Geruchsrezeptor-Gene des menschlichen Genoms Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) in ihren kodierenden Sequenzen auf (Genva et al., 2019). Die Bedeutung solcher SNP zeigten zum Beispiel Keller et al. anhand des Rezeptorgens OR7D4, welcher die Wahrnehmung des Steroidhormons Androsteron (5 alpha-Androst-16-en-3-one) kodiert. Der Austausch von zwei Aminosäuren in diesem OR verändert die Wahrnehmung von Androsteron von einem schweißigen, unangenehmen Geruch zu einem süßen, angenehmen Geruch (Keller et al., 2007). Des Weiteren konnten Menashe et al. einen Einzelnukleotid-Polymorphismus des Rezeptorgens OR11H7P nachweisen, welcher beim Menschen zu einer veränderten Geruchsschwelle für den Duftstoff Isovaleriansäure führt (Menashe et al., 2007).

Trotz der genetischen Vielfalt ist der Zusammenhang zwischen der Aktivität eines bestimmten Geruchsrezeptors und der Wahrnehmung bislang nicht ausreichend definiert (Kowalewski & Ray, 2020). Obwohl beispielsweise der menschliche Geruchsrezeptor OR5AN1 eine hohe Selektivität gegenüber Moschusverbindungen aufweist, reagieren auch weniger spezifische OR auf diese Chemikalien (Ahmed et al., 2018; Shirasu et al., 2014).

Dennoch gibt es einige weitere menschliche OR, die eine große Spezifität gegenüber einzelnen Duftstoffen aufweisen. Eine besonders hohe Spezifität zeigt das menschliche Rezeptorgen OR2M3, welches sowohl die Geruchsqualität als auch den Trend der Geruchsschwelle von 3-Mercapto-2-Methylalkan-1-olen erklären kann. Somit deutet OR2M3 auf eine spezifische, nahrungsbasierte Funktion bei der Erkennung des charakteristischen Duftstoffes der Zwiebel hin (Noe et al., 2017). Der Rezeptor OR1A1 wiederum spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung des Lebensmittelgeruchsstoffs 3-Methyl-2,4-Nonandion, der vor allem in Wein und Tee vorkommt (Geithe et al., 2017).

Obwohl exemplarisch spezifische Korrelationen zwischen Geruchsstoff, Rezeptor und der Geruchswahrnehmung beschrieben werden können, ist davon auszugehen, dass eine kleine Anzahl unterschiedlicher und sich überlappender Aktivitätsprofile der OR die Identität eines Geruchs kodiert. Obgleich mit steigender Konzentration mehr Rezeptoren aktiviert werden, reagieren die Rezeptoren mit der höchsten Empfindlichkeit zuerst auf eine Geruchsquelle und übermitteln vermutlich deren Identität. Dieses Modell der Geruchswahrnehmung auf Rezeptorebene wurde anhand von verschiedenen Studien beschrieben (Kowalewski & Ray, 2020; Weiss et al., 2012) und von Wilson et al. als Primacy-Modell benannt (Wilson et al., 2017).

#### 1.2.4 Weitere Einflussfaktoren der Geruchswahrnehmung

Die Geruchswahrnehmung wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, die über rein biologische und molekulare Mechanismen hinausgehen. In den folgenden Abschnitten werden weitere Einflussfaktoren beleuchtet, die bei der Geruchswahrnehmung eine Rolle spielen. Jeder dieser Faktoren trägt auf unterschiedliche Weise dazu bei, wie Gerüche wahrgenommen und interpretiert werden.

#### *1.2.4.1 Demografische Variablen*

Die Geruchswahrnehmung hängt stark von kulturellen Einflüssen und von semantischen Kenntnissen ab, da zwei Menschen mit unterschiedlicher Herkunft unterschiedlich auf den gleichen Geruch reagieren können. In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass für Gerüche, die als kulturtypisch definiert werden, bessere olfaktorische Leistungen gemessen werden können als für kulturuntypische Stimuli (Ayabe-Kanamura et al., 1998). Auch die Studie von Ferdenzi et al. belegt diese Erkenntnisse. So können beispielsweise Kanadier den Geruch von Ahorn besser beschreiben als Franzosen, während Franzosen den Geruch von Lavendel besser definieren können. Außerdem bevorzugen Menschen Gerüche, die sie aufgrund ihrer kulturspezifischen Essgewohnheiten bereits häufig erlebt haben (Kaepler & Mueller, 2013).

Zudem wird die Geruchswahrnehmung von der Vertrautheit des Geruchs (Keller & Vosshall, 2016) beeinflusst. Ähnlich wie in den kulturübergreifenden Studien führte die Vertrautheit eines Geruch zu einer höheren Bewertung der Hedonik und Intensität, was die Abhängigkeit der Beurteilung der Geruchsqualität von der Erfahrung bestätigt (Kaepler & Mueller, 2013).

Das Alter hat ebenfalls einen Einfluss auf die Wahrnehmung eines Dufts. So sind Kinder (< 16 Jahre) und ältere Menschen (> 55 Jahre) weniger empfindlich für Gerüche als junge Erwachsene und Menschen mittleren Alters (Doty, Shaman, Applebaum, et al., 1984; Hummel et al., 2007; Sorokowska et al., 2015). Außerdem wurde festgestellt, dass altersbedingte Unterschiede geruchsspezifisch sind. Wysocki und Gilbert berichten beispielsweise, dass sich die Identifizierungsrate des Duftstoffes Rose von über 80 % in der dritten Lebensdekade auf unter 60 % bei über 80-jährigen Probanden deutlich reduzierte (Wysocki & Gilbert, 1989).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Geruchswahrnehmung sind hingegen weniger ausgeprägt (Hummel et al., 2007). Eine Metaanalyse von Sorokowski et al. (2019) hat gezeigt, dass Frauen im Allgemeinen besser als Männer Geruchsstoffe identifizieren und unterscheiden können. Auch die Schwellenwerte für Geruchsmoleküle sind bei Frauen in der Regel niedriger. Allerdings sind die Unterschiede, auch wenn sie statistisch signifikant sind, gering (Sorokowski et al., 2019).

#### *1.2.4.2 Olfaktorische Leistungen*

Die olfaktorische Leistung von Versuchspersonen kann mit verschiedenen leistungsbezogenen Maßen, wie z. B. Geruchsschwellen-, Geruchsdiskriminations- und Geruchsidentifikations-scores gemessen werden (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984; Kobal et al., 1996). Es gibt

jedoch nur wenige Daten darüber, welche Wahrnehmungsdimensionen bei Probanden mit Riechverlust verloren gehen bzw. welche olfaktorischen Wahrnehmungsinformationen in den Vordergrund treten. Das bedeutet, dass die subjektive Geruchswahrnehmung in den herkömmlichen Untersuchungsmethoden oft vernachlässigt wird (Secundo et al., 2015; Snitz et al., 2022; Snitz et al., 2019).

Lötsch et al. gingen der Frage nach, welche Wahrnehmungsdimensionen durch den Verlust der Riechfunktion am meisten oder am wenigsten betroffen sind. Als Ursachen für Riechstörungen im Sinne einer Hyposmie werden in der Studie Infektionen der oberen Atemwege, Schädel-Hirn-Traumata, Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, idiopathische Ursachen und andere Ursachen wie eine Myasthenia gravis-Erkrankung oder eine Herpesenzephalitis untersucht. Lötsch et al. stellen fest, dass die Vertrautheit von Gerüchen eine wichtige Rolle bei der Geruchswahrnehmung normosmischer Probanden spielt. Diese Wahrnehmungsdimension verschwindet jedoch mit abnehmendem Geruchssinn, so dass trigeminale Empfindungen dominieren (Lötsch et al., 2021).

#### *1.2.4.3 Verbale Fähigkeiten*

Eine Grundvoraussetzung für die Beschreibung eines Duftes sind die verbalen Fähigkeiten der Probanden. Eine sprachbasierte Klassifizierung ist nur dann erfolgreich, wenn die Probanden ihre Wahrnehmungen ähnlich ausdrücken und verbale Beschreibungen von Gerüchen in ähnlicher Weise anwenden (Kaepler & Mueller, 2013). In verschiedenen Studien zeigt sich eine hohe Übereinstimmung bei Probanden mit gleichem Erfahrungsstand (Dravnieks, 1982) sowie auch zwischen trainierten und untrainierten Probanden (Jeltema & Southwick, 1986). Allerdings neigen trainierte Probanden zu detaillierteren und spezifischeren Beschreibungen als naive Probanden. Außerdem können trainierte Teilnehmer Gerüche benennen (z.B. Orange), die für naive Teilnehmer mit einem bestimmten Stimulus (z.B. fruchtig) verbunden sind (Lawless, 1984; Solomon, 1990). Folglich gibt es Unterschiede in den verbalen Bewertungen von trainierten und naiven Probanden, was auf die Inkonsistenz sprachlicher Ausdrücke für die Geruchswahrnehmung hinweist. Dies wird durch die begrenzte olfaktorische Terminologie der naiven Probanden zusätzlich verstärkt (Kaepler & Mueller, 2013).

#### *1.2.4.4 Interozeptive Fähigkeiten*

Bei der Wahrnehmung von Gerüchen geht es auch um das Zusammenspiel von exterozeptiven (Reize aus der Umwelt) und interozeptiven (innere Zustände des Körpers) Fähigkeiten. Die Insula übernimmt dabei eine zentrale Rolle, indem sie Informationen aus dem autonomen Nervensystem integriert und sowohl emotionale als auch kognitive Reaktionen steuert (Craig, 2009; Uddin, 2015). Interozeptive Fähigkeiten beeinflussen die Aufmerksamkeit für äußere Reize und umgekehrt. Dieser Zusammenhang zwischen interozeptiver Genauigkeit und der Wahrnehmung von Gerüchen ist auch durch Studien belegt. Beispielsweise ist der Geruch von frisch gebackenem Brot für Menschen mit leerem Magen und niedrigem Blutzuckerspiegel in der Regel angenehmer als für gesättigte Personen mit hohem Blutzuckerspiegel (Menon & Uddin, 2010). Darüber hinaus erreichen Personen mit einer hohen kardialen interozeptiven Genauigkeit höhere Werte in den verschiedenen olfaktorischen Funktionstests (Geruchsschwelle, Diskrimination, Identifikation) (Krajnik et al., 2015). Die Wahrnehmung interner Reize ist für den Organismus also entscheidend, um die Bedeutung der umgebenden externen Reize zu interpretieren und Gerüche wahrzunehmen (Koeppel et al., 2020).

#### *1.2.4.5 Persönlichkeitsmerkmale*

Die Art und Weise, wie sensorische Reize verarbeitet werden, beeinflusst die Wahrnehmung der Umwelt, insbesondere in Bezug auf sozial relevante oder potenziell gefährliche Stimuli. Diese Verarbeitung ist eng mit der Persönlichkeit des Individuums verbunden und variiert entsprechend. Eine Studie von Croy et al. zeigt deutlich wie Persönlichkeitsmerkmale die Geruchswahrnehmung beeinflussen. Es wird festgestellt, dass sozial verträgliche Personen eine signifikant erhöhte Geruchsempfindlichkeit aufweisen, während neurotische Probanden eine erhöhte trigeminale Empfindlichkeit zeigen (Croy et al., 2011). Des Weiteren zeigt eine Studie von Shepherd et al. die Zusammenhänge zwischen den Big Five Persönlichkeitsmerkmalen (Offenheit, Gewissenhaftigkeit, Extraversion, Verträglichkeit und Neurotizismus) und verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen (Shepherd et al., 2017). Es wird beispielsweise beobachtet, dass sowohl die Extraversion als auch die Verträglichkeit positiv mit der Geruchshe-donik korrelierten. Neurotizismus hingegen zeigt einen negativen Zusammenhang mit der Vertrautheit und der Angenehmheit von Gerüchen. Außerdem korrelieren Verträglichkeit, Extraversion und Offenheit signifikant mit der Vertrautheit von Gerüchen.

#### 1.2.4.6 Kontextuelle Einflussfaktoren

Die olfaktorische Stimulation wird ebenfalls durch kontextuelle Hinweise beeinflusst. Beispielsweise nimmt bei wiederholter Exposition die Angenehmheit bzw. Unangenehmheit eines Duftstoffes ab und eine affektive Gewöhnung tritt ein (Ferdenzi et al., 2014). Auch die farbliche oder verbale Kennzeichnung einer Geruchsquelle beeinflusst die Wahrnehmung. So zeigt ein Experiment von Manescu et al., dass positiv etikettierte Duftstoffe (z.B. „frische Blumen“) als essbarer und angenehmer eingestuft wurden als negativ etikettierte Duftstoffe (z.B. „billiges Parfum“) (Manescu et al., 2014). Darüber hinaus kann die Geruchswahrnehmung auch durch die gleichzeitige Darbietung von olfaktorischen und auditiven Reizen moduliert werden (Seo & Hummel, 2011).

### 1.3 COVID-19-assoziierte Riechstörungen

COVID-19 ist eine Infektionserkrankung, die durch das Virus SARS-CoV-2 verursacht wird und im Jahr 2020 zu einer Pandemie geführt hat. Ein häufiges Symptom von COVID-19 ist der Geruchsverlust oder die Veränderung der Geruchsqualitäten. Die Pathomechanismen hinter

diesen Symptomen sind immer noch Gegenstand intensiver Forschung, dennoch gibt es einige Hypothesen, über die zugrundeliegenden pathogenetischen Veränderungen.

### 1.3.1 Epidemiologie und Prävalenz

Die Prävalenz von OD in der Bevölkerung lag vor der pandemischen Situation zwischen 1,5 % und 25 % (Patel et al., 2022). Nachdem im März 2020 COVID-19 zur Pandemie erklärt wurde, rückten OD in den Fokus des medizinischen Interesses. Oftmals wurde der Geruchsverlust als einziges Symptom von COVID-19 beschrieben (Gane et al., 2020; Hopkins, Surda, & Kumar, 2020). Eine Metaanalyse zeigte, dass bei 20 % der Erkrankten eine Anosmie als erstes oder einziges Symptom auftrat. In 54 % der untersuchten Fälle folgten weitere Symptome und bei 28 % trat der Geruchverlust gleichzeitig mit anderen Symptomen wie Husten, Halsschmerzen, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Rhinorrhoe und Nasenverstopfung auf (Borsetto et al., 2020). In der Anfangszeit der Pandemie konnten Infektionen mit SARS-CoV-2 allein durch einen subjektiv berichteten „plötzlichen Geruchsverlust“ mit einer Spezifität von 97 %, einer Sensitivität von 65 %, einem positiven Vorhersagewert von 63 % und einem negativen Vorhersagewert von 97 % nachgewiesen werden (Haehner et al., 2020).

Die Prävalenzspanne der mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen liegt aktuell zwischen 5 % und 98 % und ist damit deutlich breiter als die Prävalenzspanne OD vor der Pandemie (Hannum et al., 2020). Gründe für diese große Schwankungsbreite sind zum einen die Studienpopulationen bzw. das Studiendesign und zum anderen die Variabilität der Methodik (Stuck et al., 2023). Aufgrund des anfänglich hoch infektiösen Viruscharakters und den noch unklaren gesundheitlichen Auswirkungen der Viruserkrankung basieren die Angaben häufig auf subjektiven Schätzungen und seltener auf psychophysischen Untersuchungen (Hummel et al., 2023). Dennoch wurde eine gepoolte Prävalenzschätzung erstellt und es zeigt sich, dass auf Grundlage von subjektiven Bewertungen die Prävalenz bei 37 % (18 - 57 %) liegt. Unter Einbeziehung psychophysischer Geruchstest präsentiert sich eine wesentlich höhere Prävalenz von 87 % (73 - 96 %). Vergleicht man diese Prävalenzen, wird deutlich, dass der Riechverlust durch die Selbsteinschätzung massiv unterschätzt wird (Tong et al., 2020). Dennoch sollte eine mögliche Selektionsverzerrung berücksichtigt werden, da Daten aus Sprechstunden spezialisierter Geruchs- und Geschmackskliniken durchaus höhere Prävalenzen aufweisen als zufällige Stichproben der subjektiv gesunden Bevölkerung (Hummel et al., 2023).

Auch scheinen verschiedene andere Variablen der Studienpopulation die Prävalenz der OD zusätzlich zu beeinflussen. COVID-19 verursacht im Vergleich zu anderen postinfektiösen Riechstörungen häufiger einen Riechverlust bei jüngeren und/oder weiblichen Personen, sowie bei Patienten mit leichten Krankheitsverläufen (Borsetto et al., 2020; Giacomelli et al., 2020; Lechien, Michel, et al., 2020; Spinato et al., 2020). Auch die ethnische Zugehörigkeit beeinflusst das Auftreten von Geruchsstörungen. So ist die Prävalenz in der europäischen Bevölkerung höher als in der asiatischen Population (von Bartheld et al., 2020). Eine genomweite Assoziationsstudie fand heraus, dass der UGT2A1/A2-Locus (UDP-Glucuronosyltransferase Family 2 Member A1/A2 Complex Locus) der Wirtsfaktor ist, welcher zu den Unterschieden in der Anosmieprävalenz zwischen den Populationen beiträgt. Die UGT2A1-Glucuronosyltransferase verstoffwechselt vor allem Geruchsstoffe und wird im OE am stärksten von den SUS exprimiert. Obwohl die genaue Rolle von UGT2A1/A2 noch geklärt werden muss, scheinen Ostasiaten die niedrigste und Populationen mit europäischer Abstammung die höchste Expression aufzuweisen (Khan et al., 2021; Shelton et al., 2022; Villar et al., 2017).

Darüber hinaus zeigt sich auch ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz und den Virusvarianten (Boscolo-Rizzo, Tirelli, et al., 2022; Hintschich, Vielsmeier, et al., 2022). Die höchste Wahrscheinlichkeit, nach einer Infektion an einer Riechstörung zu erkranken, bestand bei einer Infektion mit der Alpha-Variante (50 %), gefolgt von der Delta- (44 %) und Omikron-Variante (17 %) (Karamali et al., 2022; Whitaker et al., 2022). Diese Beobachtung ist auf die Virus-eigenschaften, die für den Zelleintritt in die Stützzellen essentiell sind, zurückzuführen. Die Omikron-Variante ist beispielsweise weniger hydrophob und somit weniger gut im Schleim löslich (Butowt et al., 2022). Zusätzlich besitzt diese Virusvariante eine geringere Membranfusionsaktivität, was zu einer Verlagerung des Zelleintritts über den endosomalen Weg führt (Jackson et al., 2022; Meng et al., 2022; Peacock et al., 2022; Zhang et al., 2022), für den die Stützzellen über wirksamere Abwehrmechanismen wie IFITM-Proteine (Interferon-Induced Transmembrane proteins) verfügen (Zazhytska et al., 2022).

### 1.3.2 Eigenschaften des Riechverlusts

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 und eine daraus bedingte Riechstörung weist oftmals typische zeitliche Verläufe auf. Der Geruchsverlust beginnt häufig sehr abrupt (5 - 12 dpi) und dauert

wenige Tage an (7 - 21 d) (Lechien, Chiesa-Estomba, et al., 2020; Lee et al., 2020). Auch das Erholungsprofil folgt typischen zeitlichen Mustern. Diese zeigen einerseits, dass sich der Geruchssinn ebenso abrupt wieder erholen kann, wie er verloren gegangen ist oder andererseits eine allmähliche Erholung über eine längere Zeitperiode notwendig ist (Butowt et al., 2023). Etwa 50 % der Patienten mit OD nach COVID-19 weisen eine signifikante Besserung oder vollständige Erholung innerhalb von ein bis vier Wochen auf (Hopkins, Surda, Whitehead, et al., 2020; Lee et al., 2020; Stuck et al., 2023). Jedoch kann diese Erholung nach circa acht Wochen eine Art Plateau erreichen (Boscolo-Rizzo et al., 2021). Eine Studie von Boscolo-Rizzo et al. untersucht eine Patientenpopulation mit 110 Teilnehmern nach sechs Monaten. Die Auswertungen zeigen, dass 77,3 % der Befragten ihre ursprüngliche Geruchsstörung als vollständig wiederhergestellt bewerteten, während 20 % eine Verbesserung und 2,7 % eine Verschlechterung beschrieben (Boscolo-Rizzo et al., 2021). Über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren zeigt eine weitere Studie von Boscolo-Rizzo et al. mit 168 Teilnehmern, dass 88 % der Patienten eine vollständige Symptomrückbildung erlangten, es bei 9,2 % der Patienten zu einer Verbesserung kam und bei 2,5 % die Symptome unverändert blieben (Boscolo-Rizzo, Fabbris, et al., 2022).

Die unterschiedliche Erholung scheint vom anfänglichen Schweregrad der Dysfunktion sowie vom Alter und Geschlecht der Patienten abhängig zu sein. Vor allem junge weibliche Patienten haben eine bessere Prognose (Ohla et al., 2022). Interessant ist auch, dass selbst bei einem längeren Beobachtungszeitraum der Anteil mit psychophysikalisch nachweisbaren Riechstörung deutlich höher war als bei der subjektiven Beurteilung des Geruchsinns (Hummel et al., 2023; Tognetti et al., 2022).

Im Verlauf der Erkrankung ändert sich auch deren Qualität, was ebenfalls ein typisches Merkmal der mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen ist. Zu Beginn der Pandemie waren vor allem quantitative Riechstörungen wie Hyposmien oder Anosmien ein häufiges Symptom bzw. ein typischer Vorstellungsgrund in den Geruchs- und Geschmacksambulanzen (Parma et al., 2020).

Im Verlauf der Erkrankung ändert sich die Geruchstörungen von einer quantitativen Dysfunktion hin zu einer qualitativen Einschränkung (Duyan et al., 2021; Lerner et al., 2022). Dabei berichten die Betroffenen von einer verzerrten olfaktorischen Wahrnehmung in Gegenwart einer vertrauten Geruchsquelle. Diese qualitativ veränderte Geruchswahrnehmung wird als Parosmie definiert (Walker et al., 2022; Watson et al., 2021). Unter Parosmien werden in der

Regel unangenehme („verbrannt“, „fäkal“, „faulig“, „muffig“) Geruchsverzerrungen verstanden, wobei prinzipiell auch angenehme Veränderungen („Euosmie“) auftreten können (Halabe-Cherem et al., 2021; Landis et al., 2006). Zu den primären Auslösern einer Parosmie zählen zum Beispiel die Gerüche von „Kaffee“, „Zitrusfrüchte“, „Fleisch“, „Zwiebel“, „Gurke“, „Zahnpasta“ und einige weitere (Karamali et al., 2022; Raad et al., 2021). Durchschnittlich treten Parosmien drei Monate nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf und lösen häufig eine vorher bestehende quantitative Riechstörung ab (Boscolo-Rizzo, Polesel, et al., 2022; Karamali et al., 2022; Lerner et al., 2022; Olofsson et al., 2022). Die Prävalenz der Parosmie liegt bei der Ausgangsuntersuchung von Patienten mit Geruchsverlust bei 10 % und steigt im Vergleich zur Nachuntersuchung nach durchschnittlich 7 Monaten (225 dpi) auf 47 % an (Ohla et al., 2022). Diese Beobachtung zeigt, dass fast die Hälfte aller vorstelligen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine qualitative Störung entwickelt.

Neben Parosmien werden auch Phantosmien als eine weitere Art von qualitativen OD beschrieben. Phantosmien sind spezielle olfaktorische Halluzinationen, bei welchen ein Geruch wahrgenommen wird, obwohl ein tatsächlicher olfaktorischer Reiz fehlt.

Nicht zu unterschätzen sind auch die psychosozialen Auswirkungen einer qualitativen Riechstörung, die sich auf die Stimmung, die Essgewohnheiten und die Gefahrenerkennung auswirken (Andrea et al., 2023). Da alltägliche Tätigkeiten wie bspw. Kochen oder die persönliche Hygiene durch Parosmien stark eingeschränkt sind und Betroffene häufig nicht in der Lage sind ihre Geruchswahrnehmungen zu beschreiben, korrelieren Frustration und Depression signifikant mit diesem Krankheitsbild (Olofsson et al., 2022; Parker, Methven, et al., 2022; Watson et al., 2021). In den meisten Fällen bilden sich Parosmien über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren zurück, was mit der Erholung des Geruchsinnes einhergeht. Dennoch sind der genaue zeitliche Verlauf und die Prädiktoren, die mit ihrem Verschwinden in Verbindung stehen, nach wie vor unklar (Ohla et al., 2022).

### 1.3.3 Pathophysiologie der viralen Mechanismen

Das einzelsträngige RNA-Virus (Ribonukleinsäure) SARS-CoV-2 setzt sich aus einem Nukleokapsid-Protein, einer Membran aus Glykoproteinen, Hüllproteinen und den Spike-Proteinen, bestehend aus den zwei Untereinheiten S1 und S2, zusammen. Es kann seine Zielzellen infizieren

(Abbildung 7), indem es über die S1-Untereinheit des Spike-Proteins mit dem ACE2-Rezeptor (Angiotensin-konvertierendes Enzym II) an der Wirtszellmembran interagiert (Lan et al., 2020; Shang et al., 2020; Walls et al., 2020; Wang et al., 2020). Für den Eintritt des Virus sind zwei proteolytische Spaltungsschritte notwendig. Der erste befindet sich an der Verbindungsstelle zwischen den Untereinheiten S1 und S2 und der zweite an der S2'-Stelle innerhalb der S2-Untereinheit. Die Spaltung der S2'-Stelle erfolgt durch TMPRSS2 (transmembrane Serinprotease 2) (Glowacka et al., 2011; Matsuyama et al., 2010; Shulla et al., 2011) an der Zelloberfläche der Wirtszelle oder durch Cathepsin L (Huang et al., 2006; Simmons et al., 2005) im endosomalen Kompartiment nach ACE2-vermittelter Endozytose (Bayati et al., 2021; Inoue et al., 2007). Durch die Spaltung an der S2'-Stelle wird das Fusionspeptid freigelegt. Dieses wird in die Zielmembran vorgeschoben, wodurch die Virus- und Zellmembran fusionieren und eine Fusionspore entsteht (Jackson et al., 2022). Durch die entstandene Pore kann die virale RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle gelangen, wo diese sich repliziert und translatiert und somit zur Bildung von viralen Proteinen führt. Die Virusproteine können dann mit dem viralen Genom zusammengebaut werden und es können neue Viruspartikel entstehen. Die entstandenen Partikel verlassen die Zellen und können weitere Zielzellen befallen. Nachdem SARS-CoV-2 verschiedene Zielzellen befallen hat, reagiert das angeborene Immunsystem, indem es Toll-Like-Rezeptoren (TLR3 und TLR7) aktiviert. Dadurch wird neben der viralen Replikationsphase und Unterwanderung des Stoffwechsels der einzelnen befallenen Zellen, auch eine direkte Gewebeschädigung durch das Virus induziert. Das Ausmaß dieser Schädigung bestimmt, welche speziellen Effektor-Immunzellen rekrutiert werden, um eine lokale und systemische Immunreaktion auszulösen (Andrea et al., 2023).

#### 1.3.4 Pathogenese der COVID-19-assoziierten Riechstörungen

Die Schädigung des Geruchsystems kann auf verschiedenen Ebenen der Geruchwahrnehmung erfolgen. Es wird dabei von peripheren und zentralen Mechanismen gesprochen, welche im Folgenden diskutiert werden.

Abbildung 7: Zwei verschiedene SARS-CoV-2 Eintrittspfade.  
(modifiziert nach Jackson et al., 2022)

#### *1.3.4.1 Periphere Mechanismen einer COVID-19-assoziierten Riechstörung*

Eine der ersten und physikalisch nachvollziehbarsten Hypothesen ist die mechanische Behinderung des Luftstroms in der Peripherie durch ein Schleimhautödem. Dieses führt dazu, dass die Geruchstoffe das olfaktorische Epithel nicht erreichen kann und die damit verbundene Duftstoff-Rezeptor-Interaktion nicht oder nur schwer zustande kommt (Stuck et al., 2023). Obwohl die Computertomographie (CT) eine Verengung des Riechspaltes zeigte, löst sich diese nach der Infektion wieder auf, so dass dieser Mechanismus als Ursache der persistierenden Geruchstörung ausgeschlossen werden kann (Mastrangelo et al., 2021; Najafloo et al., 2021; Xydakis et al., 2021).

Die primäre Zerstörung der ORN durch eine virale Infektion auf Epithelebene und das dadurch bedingte Absterben der Riechneurone ist eine weitere frühere Hypothese. Allerdings kann auch diese Überlegung aufgrund des aktuellen Forschungsstands zu den pathophysiologischen viralen Mechanismen schnell widerlegt werden. Da die ORN die Eintrittsmediatoren ACE 2 und TMPRSS2 (s. Abschnitt 1.3.3), ist davon auszugehen, dass die Neuronen der Riechrezeptoren selten oder gar nicht durch das Virus infiziert werden (Butowt et al., 2021; Chen et al., 2022; Dolgin, 2022; Khan et al., 2021; Liang & Wang, 2021; Zazhytska et al., 2022).

Eine immunologische Zerstörung des Riechepithels kann, so eine weitere Hypothese der peripheren Mechanismen, zu einer sekundären Schädigung der ORN führen. SARS-CoV-2 verursacht eine rasche Infiltration des Riechepithels durch Immunzellen, was zu einer Abschuppung des Epithels durch Apoptose von Epithelzellen führt. Die Invasion von Leukozyten, die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und Proteasen im gesamten OE kann zu einem Verlust von nicht infizierten ORN führen. Bedenkt man, dass ORN in der Lage sind sich zu regenerieren (Hummel & Welge-Lüssen, 2009), könnte der konsekutive Ersatz dieser aus globulären Basalzellen eine vorübergehende Anosmie gut erklären (Butowt & von Bartheld, 2021; Karamali et al., 2022; Rodriguez et al., 2020; Stuck et al., 2023). Allerdings wurde anhand von Tierstudien an Mäusen nachgewiesen, dass mehr als 90 % der Riechrezeptorneurone funktionsunfähig sein müssten, um den Geruchssinn im Sinne einer Anosmie zu verlieren (Fleischmann et al., 2008; Harding et al., 1978; Youngentob et al., 1997). Es ist aber bekannt, dass bei COVID-19-Patienten mit Anosmie die Anzahl der ORN nicht dieses Maß der Schädigung erreicht (Khan et al., 2021; Zazhytska et al., 2022). Selbst wenn also ORN sporadisch infiziert werden oder absterben, kann dieses kaum mit dem häufigen klinischen Befund eines ausgeprägten Geruchsverlustes in Verbindung gebracht werden (Stuck et al., 2023).

Es gibt dennoch Hinweise darauf, dass die Pathogenese der durch SARS-CoV-2 verursachten Riechstörungen durch Hypothesen gestützt werden kann, die auf peripheren Prozessen beruhen. Einer der Schwerpunkte liegt dabei auf den Stützzellen, d. h., den SUS und Bowmann-Drüsenzellen (Butowt et al., 2023). Im Gegensatz zu den ORN produzieren die Stützzellen ACE2 und TMPRSS2 und sind damit das Hauptziel von SARS-CoV-2 im olfaktorischen System. Das Virus infiziert die Zellen schnell und zerstört sie extensiv (Khan et al., 2021; Zazhytska et al., 2022). Die Stützzellen im OE erfüllen wesentliche Funktionen bei der Signalübertragung sowie der Bildung von Schleim, der das Riechepithel bedeckt. Das Absterben dieser zellulären Einheit bedingt eine Veränderung der Menge und Zusammensetzung des Schleims, was wiederum die Diffusion von Geruchsmolekülen und die Signalübertragung beeinträchtigt und zu einer verminderten Geruchswahrnehmung führen kann (Breer, 2003; Nagashima & Touhara, 2010). Gestützt wird diese Hypothese durch Tiermodelle, welche zeigen, dass nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 die Schleimmenge signifikant reduziert ist (de Melo et al., 2021; Finlay et al., 2022). Außerdem ist unter dem Aspekt der Eliminierung von Stützzellen der Glukosetransport und die Bereitstellung von Energie für die Signaltransduktion zu berücksichtigen. Der Glukosetransport erfolgt durch die Aufnahme von Glukose aus den Blutgefäßen der Basallamina in die Stützzellen und die Glukoseabgabe in den Mukus. Durch den Schleim nehmen die Zilien der ORN, denen Mitochondrien zur Energiegewinnung fehlen, Glukose auf und erzeugen Energie durch Glykolyse (Acevedo et al., 2019; Villar et al., 2017; Villar et al., 2021). Ist dieser Prozess jedoch gestört, werden die ORN sekundär geschädigt. Durch die Beeinträchtigung des Glukosetransports bei virus-infizierten Stützzellen, verringert sich die Glukosekonzentration im Mukus und die energieabhängige Signaltransduktion wird unterbrochen. Zusätzlich unterwandert SARS-CoV-2 die Stoffwechselwege der Wirtszellen zur viruseigenen Replikation (Krishnan et al., 2021). Daher ist es möglich, dass die Glukose in den infizierten Stützzellen abgezweigt wird, noch bevor die Zellen absterben. Somit kann die Glukose auch nach dem Zelluntergang nicht mehr freigesetzt werden (Butowt et al., 2023). Im Einklang mit dieser Annahme steht außerdem die frühe Herunterregulierung von Genen für den Glukosetransport in den Stützzellen nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 in Tiermodellen (Zazhytska et al., 2022).

Eine weitere Hypothese ist, dass sich die Zilien der ORN zurückbilden, weil die Stützzellen absterben und ein Erhaltungssignal zwischen den ORN und den Stützzellen verloren geht. Bilden sich die Zilien zurück, so wird der wichtigste Ort der Signaltransduktion ausgeschaltet und

Duftstoffe können nicht mehr an die Rezeptoren binden (Butowt et al., 2023). Die ORN werden, durch die sekundäre Schädigung, unreif. Diese so genannte Deziliation der ORN nach SARS-CoV-2 Infektion wurde durch mehrere Studien (Bryche et al., 2020; de Melo et al., 2021; Ye et al., 2021) sowohl an Tieren als auch an Menschen bestätigt und deutet darauf hin, dass ein lokales und kontaktvermitteltes Erhaltungssignal zwischen Stützzellen und ORN gibt. Auch dieser Pathomechanismus wird auf der Expressionsebene verdeutlicht, da der Transkriptionsfaktor FOXJ1 (Forkhead Box Protein J1) für die Ziliengenese in den ORN kurz nach der Inokulation mit dem Virus signifikant herunterreguliert wird (Zazhytska et al., 2022).

Weiterhin besteht jedoch die Frage, ob diese Hypothesen auch mit Veränderungen der Geruchsqualität im Sinne einer Parosmie in Verbindung gebracht werden können.

Da eine Parosmie typischerweise im Rahmen der Erholung einer anosmischen bzw. hyposmischen Episode auftritt, kann diese Geruchsveränderung mit der beginnenden Regeneration des olfaktorischen Epithels in Verbindung gebracht werden.

Betrachtet man die Theorien zur Wiederherstellung des Geruchssinnes nach einer Infektion mit SARS-CoV-2, werden zwei Mechanismen diskutiert. Einerseits kann es, durch synchronisierte Regeneration der Stützzellen, zum Nachwachsen von Zilien auf überlebenden Rezeptorneuronen kommen. Andererseits kann die Wiederherstellung des Geruchs auf eine ausreichende Anzahl unreifer ORN zurückzuführen sein, die sich vor der Infektion bereits entwickelt haben und nun heranreifen. Beide Mechanismen schließen sich nicht aus und haben außerdem gemeinsam, dass sie eine große Anfälligkeit gegenüber Fehlverschaltungen mit sich bringen (Butowt et al., 2023). Durch die umfassende Zerstörung des gesamten Riechepithels können die nachwachsenden oder sich regenerierenden ORN nicht die richtigen Signale für die Innervation des passenden Glomerulus erhalten, was zu einer Diskrepanz zwischen der Peripherie und den zentralen Strukturen führen kann (Butowt et al., 2023; Lerner et al., 2022; Parker, Kelly, et al., 2022).

Außerdem berichten verschiedene Studien über einen erhöhten Interferonspiegel im Riechepithel nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 (de Melo et al., 2021; Ye et al., 2021; Zazhytska et al., 2022). Dieser kann zu einer chronischen Entzündung durch persistierende Viren oder virale Antigene im Gewebe und zu irreparablen Gewebeschäden führen. Die Folge ist eine unvollständige Regeneration der ORN, wodurch Lücken und Veränderungen in der Musterbildung hervorgerufen werden (Butowt et al., 2023; Lerner et al., 2022; Parker, Kelly, et al., 2022).

Wie bereits bei den vorherigen Hypothesen deutlich wurde, wirkt das Virus aber nicht nur auf die Zellmorphologie, sondern verändert auch das Transkriptom der Zielzellen. Von besonderem Interesse ist dabei die Annahme, dass sich durch immunologische Prozesse im OE die Genexpression von olfaktorischen Rezeptoren und deren Signalmolekülen verändert. Eine gesteigerte Konzentration von systemischen proinflammatorischen Zytokinen, wie Interferonen oder Interleukinen, könnten die Expression von Riechrezeptoren auf ORN herabregulieren (Pozharskaya & Lane, 2013). Diese Hypothese wurde erstmals an Tiermodellen getestet und zeigt, dass neben der verringerten Expression von olfaktorischen Rezeptoren auch weitere Moleküle der olfaktorischen Signalübertragung wie ADCY3 (Adenylylcyclase Typ 3) herunterreguliert werden (Zazhytska et al., 2022).

#### *1.3.4.2 Zentrale Mechanismen einer COVID-19-assoziierten Riechstörung*

An Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Viren, darunter das Herpes-Simplex-Virus Typ 1 und 2 (Allavena et al., 2011; Barnett et al., 1993), das humane Coronavirus OC43 (St-Jean et al., 2004) und das Adenovirus (Lemiale et al., 2003), das ZNS erreichen können (Glezer et al., 2021). Diese Beobachtungen legen die Überlegung nahe, dass auch SARS-CoV-2 eine Invasion des ZNS über den Geruchsweg gelingt und eine zentrale OD verursacht.

Für den viralen Befall des ZNS können zwei Eigenschaften, der Neurotopismus und die Neuroinvasion, verantwortlich sein. Neurotope Viren besitzen die Fähigkeit, Zellen des ZNS, also die Axonenfaszikel der ORN oder die Parenchymzellen des OB und des Frontallappens, zu infizieren und sich in diesen zu replizieren. Neuroinvasion hingegen bezeichnet die Eigenschaft eines Virus, in das ZNS einzudringen, ohne dabei die Zellen zu infizieren.

Auf Grundlage dieser viralen Eigenschaften stellt sich die Frage, ob SARS-CoV-2 auf Ebene des olfaktorischen Epithels die Riechprojektion infizieren oder ob das Virus über einen anterograden axonalen Transport in das ZNS gelangen (Khan et al., 2022).

Wie in transgenen Tiermodellen beobachtet, nutzt SARS-CoV-2 das OE als effizientes Reservoir für die Replikation und Amplifikation, bevor es im ZNS nachgewiesen werden kann (Butowt & Bilinska, 2020; Netland et al., 2008). Bei Betrachtung des anatomischen Aufbaus der Riechprojektion lässt sich feststellen, dass ORN-Axone das OE verlassen und in die Lamina propria eindringen. Dort bilden sie gemeinsam mit den OEC die Axonenfaszikel. Diese werden mit zunehmendem Durchmesser zusätzlich von peripheren Neuronenfibroblasten (pONF) umhüllt.

Die dadurch entstehende unscharfe und lockere Konfiguration der fortschreitenden Faszikulation der ORN-Axone, der Umhüllung durch OEC und pONF kann eine potenzielle Verwundbarkeit der Riechbahn und des Gehirns darstellen. Obwohl die Viren sich den Axonfaszikeln des Riechorgans nähern und ihren Konturen zu folgen scheinen, wird diese Hypothese durch die Studie von Khan et al. widerlegt. Die pONF werden nicht infiziert und die Umhüllung wird nicht überwunden. Diese Zellen scheinen also eine wichtige Rolle in der anatomischen Barriere zu spielen und können das Eindringen der Viren in die Riechprojektion an einer empfindlichen Stelle der Riechschleimhaut verhindern. Die mechanische Grundlage der pONF-Barriere muss allerdings noch geklärt werden (Khan et al., 2022).

Folgt man den beschriebenen Axonenfaszikeln, dringen diese dann als Fila olfactoria durch die Foramina der cribriformen Platte in die Schädelhöhle ein und grenzen an die Leptomeningen (Pia und Arachnoidea mater) des OB. Diese anatomische Kontiguität lässt die Vermutung entstehen, dass die Viren der Riechprojektion folgen und damit bis in das ZNS gelangen, um dann in das Parenchym des olfaktorischen Kortex einzudringen. Aber auch hier zeigen die Beobachtungen der Studie von Khan et al., dass die Viren zwar leptomeningeal auftreten, allerdings nicht das Parenchym des OB infizieren. Ebenfalls wurde kein Nachweis für eine virale Invasion des Parenchyms des Frontallappens gefunden (Khan et al., 2022).

Die Untersuchungsergebnisse zeigen jedoch auch, dass virale Signale in der Endothelschicht zerebraler Blutgefäße auftreten, dabei aber nicht deren Grenzmembran (Membrana limitans gliae perivascularis) überschreiten. Diese Überlegung lässt die alternative Hypothese zu, dass das Virus auch über den hämatogenen Weg die Strukturen der Riechprojektion infizieren und durch eine Entzündungsreaktion eine Anosmie verursachen kann (Brann et al., 2020). In Übereinstimmung mit den zuvor dargelegten Beobachtungen wird darüber hinaus nachgewiesen, dass ACE2 in signifikantem Maß von den Perizyten der Blutgefäße im OB exprimiert wird (Brann et al., 2020; Fodoulian et al., 2020).

Der fehlende Nachweis von SARS-CoV-2 im Parenchym (Khan et al., 2022), lässt sich dadurch erklären, dass eine regelmäßige lymphatische Reinigung des Gehirns durch die meningealen Lymphgefäße die Viren effektiv verdünnt oder sogar abtransportiert (Da Mesquita et al., 2018; Hablitz & Nedergaard, 2021). Andererseits kann die Integrität der anatomischen Barriere beeinträchtigt sein, was zu Durchbrüchen und einer Neuroinvasion führen kann. Diese könnten ausreichen, um eine Abfolge von pathobiologischen Ereignissen auszulösen, die in einer chronischen Neuroinflammation und dauerhaften Funktionsstörung kulminieren. Exemplarische

neurologische Manifestationen eines Long-Covid-Syndroms sind in diesem Kontext zu nennen (Monje & Iwasaki, 2022). Im Rahmen dieser Betrachtung sind insbesondere auch neurodegenerative Erkrankungen und Mikroblutungen zu erwähnen, welche die Funktion der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen können. Die Ergebnisse der Liquor-Untersuchungen von SARS-CoV-2-infizierten Patienten stützen diese Annahmen. In einem weiteren Fall konnte die Liquorprobe eines Alzheimer-Patienten mittels qRT-PCR (quantitative Real-Time-Polymerase Chain Reaction) positiv auf SARS-CoV-2 getestet werden. Des Weiteren konnte aus keiner der untersuchten Liquorproben von gesunden Probanden SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Auch eine virale Replikation konnte nicht beobachtet werden (Khan et al., 2022).

Bildgebende explorative Studien an Patienten mit COVID-19-assoziiertes Riechstörung geben Anlass zur Annahme, dass eine mögliche Invasion des ZNS durch SARS-CoV-2 stattfinden kann. In mehreren bildgebenden Fallberichten wurden unterschiedliche Veränderungen im OB dokumentiert. Mittels MRT wurden verschiedene Untersuchungen an Patienten mit Anosmie nach einer SARS-CoV-2 Infektion durchgeführt. Dabei konnten neben erhöhten Signalintensitäten im OB auch eine Volumenminderung des OB festgestellt werden (Aragão et al., 2020; Chiu et al., 2021; Laurendon et al., 2020; Politi et al., 2020). Darüber hinaus wurden mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) bei Patienten mit anhaltender Riechstörungen im Zusammenhang mit COVID-19, reduzierte Stoffwechselzustände im Gyrus rectus beobachtet (Guedj et al., 2021). Dennoch sollte an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass die beobachteten Veränderungen auch als Konsequenz des Funktionsverlusts auf der Ebene des Riechepithels interpretiert werden könnten (s. 1.1.5). Daher können diese Befunde nicht als unmittelbarer Nachweis für eine virale Infektion des ZNS gewertet werden (Klimek et al., 2022).

### 1.3.5 Therapeutische Optionen

Eine in den Leitlinien (AWMF) empfohlene Therapie ist das Riechtraining. Dabei riechen die Patienten zweimal täglich für 30 Sekunden an vier intensiven Düften über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Dieses Training kann dabei helfen, die Wiederherstellung der Riechfunktion durch Effekte auf Ebene der Riechschleimhaut, des Riechkolbens, der Konnektivität des zentralnervösen Geruchsnetzwerks und kognitiver Faktoren zu unterstützen (Patel et al., 2022).

Der Einsatz von systemischen und topischen Kortikosteroiden wird hingegen kontrovers diskutiert. Insgesamt ist die Evidenz für positive Effekte durch den Einsatz von Kortikosteroiden

bei COVID-19-assoziierten Riechstörungen allerdings gering (Abdelalim et al., 2021; Asvapoositkul et al., 2023; Hintschich, Dietz, et al., 2022; Kasiri et al., 2021). Trotz dessen werden Kortikosteroide weiterhin häufig in der Therapie nicht sinunasaler Riechstörungen eingesetzt (Addison et al., 2021; Damm et al., 2004).

Zusätzlich existieren weitere medikamentöse Behandlungsansätze, die in der Therapie von OD unterschiedlichster Genese eingesetzt werden. Zu erwähnen sind dabei topisches Vitamin A, welches durch seine transkriptionsregulatorischen Eigenschaften für die Gewebeentwicklung und -regeneration von Bedeutung ist (Hummel et al., 2017; Rawson & LaMantia, 2007). Auch die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren scheint einen positiven Effekt auf die olfaktorische Erholung zu haben (Hernandez et al., 2022).

Ergänzend zu den bereits genannten Therapieoptionen wird auch der Einsatz von Phosphodiesterase-Hemmern in Erwägung gezogen. Diese verhindern den intrazellulären Abbau von cAMP und verringern die Sekretion von Interleukin-10 (Henkin et al., 2017; Hosein & Henkin, 2022). Ebenso wird der Einsatz von intranasalen Calcium-Puffern vorgeschlagen, da diese die negative Rückkopplung in der intrazellulären olfaktorischen Signalkaskade hemmen. Daraus resultiert eine verminderte Geruchsadaption sowie eine gesteigerte Empfindlichkeit der ORN gegenüber Gerüchen (Zufall et al., 1991). Allerdings sind die beschriebenen Therapiemöglichkeiten bislang in den Leitlinien zur Behandlung einer COVID-19-assoziierten Riechstörung nicht empfohlen, da diese aktuell nicht ausreichend etabliert sind (Rabady et al., 2021).

Eine weitere potenziell vielversprechende therapeutische Option ist die Verabreichung von plättchenreichem Plasma (PRP). Dieses hat die Eigenschaften entzündungshemmend und regenerationsfördernd zu wirken, indem es Wachstumsfaktoren wie den transformierenden Wachstumsfaktor, den vaskulären-endothelialen Wachstumsfaktor, den epidermalen Wachstumsfaktor sowie den insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor hochreguliert (Anitua et al., 2013; Karamali et al., 2022; Kuffler, 2015).

Die Transplantation von Schleimhaut aus der Riechspalte zur Einbringung von Stammzellen ist ein möglicher zukünftiger therapeutischer Ansatz. Allerdings wird diese Behandlungsoption bislang nur an Tiermodellen erforscht (Dörig et al., 2021; Kurtenbach et al., 2019; Yagi & Costanzo, 2009). Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine solche Transplantation mit Chemotherapie, Strahlentherapie und Immunsuppression verbunden ist, was wiederum ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für die Patienten bedeutet (Dörig et al., 2021).

Der Einsatz von Riechimplantaten zur Stimulation des OB wurde hingegen bereits in einem Pilotprojekt an Patienten getestet und zeigt eine subjektive Verbesserung der olfaktorischen Funktion (Coelho & Costanzo, 2016; Holbrook et al., 2019).

## 2. Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wird ein Teil der präregistrierten Studie „Entwicklung eines chemisch-perzeptuellen Raums olfaktorischer Wahrnehmung“ (CROWN-Studie) vorgestellt. Die CROWN-Studie war Teil eines Forschungsprojektes der Technischen Universität Dresden in Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Es ist anzumerken, dass die Hypothesen 7 und 8 zur Analyse der Daten in Form eines olfaktorischen Fingerabdrucks vorher nicht registriert wurden.

### 2.1 Ethik

Die CROWN-Studie wurde im September 2021 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt (Ethikantrag: BO-EK-361082020). Sie steht im Einklang mit den ethischen Grundsätzen zur Durchführung klinischer Untersuchungen am Menschen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 1997) und wurde gemäß diesen durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden zuvor sowohl mündlich als auch schriftlich über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt. Erst nach Einwilligung in die Studie und nach einer Einverständniserklärung wurden die Messungen durchgeführt. Für die Durchführung einer Vorabbefragung, die online absolviert wurde, erfolgte die Aufklärung über die Studie und den Datenschutz sowie die Einwilligung online. Um die Daten anonym auswerten zu können, wurden die Probanden gebeten einen sechsstelligen Code zu erstellen. Dieser setzte sich als Buchstabenfolge aus den ersten beiden Buchstaben des Vornamens der Mutter, dem ersten Buchstaben des Geburtsortes, dem letzten Buchstaben des eigenen Vornamens und dem Tag des Geburtsdatums des Probanden zusammen. Der

Code wurde zum ersten Mal in der Online-Umfrage generiert und für die Zuordnung zur nachfolgenden Vor-Ort-Untersuchung erneut verwendet.

## 2.2 Probandenrekrutierung und Teilnahmekriterien

Die Rekrutierung der gesunden Teilnehmer erfolgte mit Hilfe von öffentlichen Bekanntmachungen, Flyern sowie Beiträgen in sozialen Netzwerken oder Foren. Zusätzlich wurde eine Internetseite generiert, welche wichtige Informationen sowie eine Verlinkung zur Studienteilnahme enthielt (<https://crown-studie.de>). Die Patienten wurden ausschließlich durch die Sprechstunde der Ambulanz des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Dresden rekrutiert. Es wurde ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis angestrebt.

In Tabelle 1 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandengruppen aufgelistet. Eingeschlossen wurden Probanden im Alter zwischen 18 und 45 Jahren. Ein Einschlusskriterium für Patienten war eine subjektive Geruchsstörung nach einer COVID-19-Infektion. Ein Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppen war eine normale subjektive Geruchsfunktion. Eine Schwangerschaft war für beide Gruppen ein Ausschlusskriterium. Ausschlusskriterien für die Kontrollen waren erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die die Riechfunktion beeinträchtigen könnten (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen, andere relevante vorbestehende sowie begleitende Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder zentralnervöse Störungen wie Epilepsie, Schizophrenie oder Morbus Parkinson.

Andere Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen sowie der Konsum von Alkohol bzw. Nikotin stellten kein Ausschlusskriterium, entsprechende Informationen wurden dokumentiert.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

	<b>Gesunde Probanden</b>	<b>Patienten</b>
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Alter zwischen 18 und 45 Jahren</li><li>○ normales Riechvermögen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Alter zwischen 18 und 45 Jahren</li><li>○ subjektive Riechstörung nach COVID-19</li></ul>

<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können</li> <li>○ akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen</li> <li>○ andere relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich oder hirnorganische Grunderkrankungen</li> <li>○ Schwangerschaft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwangerschaft</li> </ul>
----------------------------	--	---

### 2.3 Studiendesign

Die CROWN-Studie war eine Querschnittsstudie mit einer Datenerhebungsperiode von September 2021 bis Oktober 2023. Insgesamt wurden zehn Gruppen, die jeweils unterschiedliche Düfte beschrieben und bewerteten, erhoben. Die Gruppen eins bis neun bestanden aus gesunden Probanden, die Gruppe zehn aus Patienten mit COVID-19-assoziiertes Riechstörung. Die gesunden Probanden konnten auswählen, ob sie an einer Vor-Ort-Testung (CROWN@lab) teilnahmen oder die Studie mit Hilfe der Duft-Sets zu Hause (CROWN@home) absolvierten. Für die Patientengruppe bestand diese Auswahl nicht, da die Studienteilnahme im Anschluss an die Untersuchungen der Sprechstunde des Zentrums für Riechen und Schmecken am Universitätsklinikum Dresden absolviert wurde. Die Testungen vor Ort dauerten circa 45 bis 60 Minuten. Alle Teilnehmer durchliefen den Untersuchungsprozess einmalig.

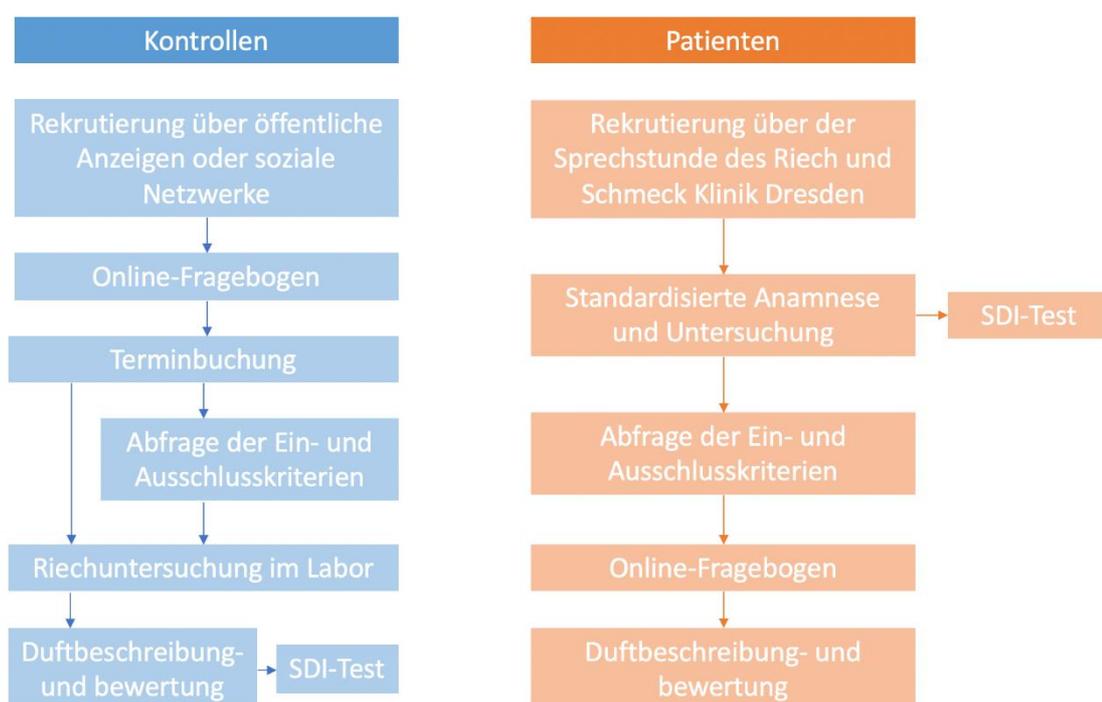
Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Daten umfassten eine gesunde Kontrollgruppe (Gruppe 9) sowie die Patientengruppe (Gruppe 10). Beide Gruppen erhielten die gleichen zehn Düfte und wurden vor Ort (CROWN@lab) getestet, um eine maximale Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die zwei Gruppen umfassten insgesamt eine Teilnehmeranzahl von 140 Probanden: 41 Patienten sowie 99 gesunde Kontrollprobanden. Der Untersuchungsablauf unterteilte sich für beide Gruppen in zwei Abschnitte: einer Onlineuntersuchung mittels Fragebögen in dem Umfragetool LimeSurvey (Version: 5.6.9, LimeSurvey GmbH, Hamburg, Deutschland) und der Geruchsuntersuchung im Labor. In Abbildung 8 kann der Ablauf für die Patientengruppe (orange) und Kontrollgruppe (blau) schematisch nachvollzogen werden. Für die Studienteilnahme erhielten die Kontrollprobanden eine Aufwandsentschädigung von zehn Euro.

Die Kontrollprobanden füllten einen Online-Fragebogen aus, der über einen Link oder durch das Scannen eines QR-Codes aufgerufen werden konnte. Nach vollständiger Bearbeitung der Fragebögen konnten die Probanden mit Hilfe der online-Terminvergabe Calendly (Atlanta,

USA) den Termin für die Untersuchungen vor Ort buchen. Zu Beginn wurden die Probanden gebeten, für alle zehn Düfte eine freie Duftbeschreibung zu erstellen und eine Bewertung der Düfte abzugeben. Im Anschluss erfolgte die Prüfung der Riechfunktion durch den Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest (SDI-Test) mittels der Sniffin' Sticks-Testbatterie der Firma Burghart Messtechnik GmbH (Holm, Deutschland) (Oleszkiewicz et al., 2019).

Bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung. Die Riechfunktion wurde ebenfalls mit der Sniffin' Sticks-Testbatterie getestet. Die Patienten unterzogen sich, entsprechend des standardisierten Untersuchungsablaufs der Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken, zusätzlich einem retronasalen Test mit Pulvern (Heilmann et al., 2002; Pieniak et al., 2022) und einem trigeminalen Test mit dem AmmoLa-Stick der Firma Skillworld UG (Ostenfeld, Deutschland) (Sekine et al., 2022). Außerdem wurde die Geschmacksfunktion anhand von vier Geschmackssprays oder einer erweiterten Version mit „Geschmacksstreifen“ bewertet (Landis et al., 2009). Diese zusätzlichen Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter ausgewertet. Ergänzende Daten über den Monat der Infektion mit SARS-CoV-2, die Dauer der Anosmie, den Beginn der Parosmie und den Schweregrad der Parosmie wurden aus den Patientenakten entnommen.

Die Teilnehmer der CROWN@home-Studie (Gruppe 1-7) führten die Geruchsprüfung selbstständig zu Hause durch. Zu diesem Zweck erhielten die Probanden vorab ein Test-Set mit den zehn nummerierten Duftbehältnissen. Die Geruchsprüfung fand im Anschluss an die Online-



Fragebögen in derselben LimeSurvey-Umfrage statt. Die Probanden wurden zunächst gebeten, den Test an einem möglichst ruhigen und geruchsfreien Ort durchzuführen und die beiliegenden Duftproben bereitzuhalten. Der standardisierte Test des Riechvermögens entfiel, da hierfür geschultes Personal vor Ort erforderlich wäre. Dennoch wurde das subjektive Riechvermögen abgefragt.

#### Abbildung 8: Untersuchungsablauf der Studie

Abgebildet ist der Untersuchungsablauf der Studie für Kontroll- und Patientengruppe, einschließlich Rekrutierung, Kriterienprüfung, Geruchsbewertung und SDI-Test.

## 2.4 Variablen und Messungen

### 2.4.1 Duftstoffe der Studie

Um Zusammenhänge zwischen chemischer Zusammensetzung der Duftstoffe und subjektiver olfaktorischer Wahrnehmung beim Menschen herstellen zu können, wurde im Vorfeld der Untersuchung der „chemische Eigenschaftsraum“ von Düften mithilfe des statistischen Verfahrens der Hauptkomponentenanalyse charakterisiert (Bierling et al., 2021). Dazu wurden etwas mehr als 9000 Moleküleigenschaften für 1290 bekannte Duftstoffe ermittelt, die häufig in Experimenten und in der Industrie eingesetzt werden (Khan et al., 2007). Die Moleküleigenschaften (Molekulargewicht, Komplexität, Anzahl bestimmter funktioneller Gruppen, etc.) wurden mithilfe der Online Chemical Database (<https://ochem.eu/>) berechnet.

Die finale Auswahl der Duftstoffe erfolgte mit der Zielstellung, ein möglichst breites Spektrum der Moleküleigenschaften der Duftstoffe abzudecken und gleichzeitig eine möglichst weite Streuung über die zu untersuchenden Wahrnehmungsdimensionen zu realisieren.

Es wurden nach diesem Verfahren monomolekulare Düfte ausgewählt, die sich in ihrer Position im physikalisch-chemischen Geruchsraum unterschieden. In Tabelle 2 wurden die verwendeten Duftstoffe mit den dazugehörigen Registrierungsnummern des „Chemical Abstract Service“ (CAS) sowie der „Compound-ID“ (CID) von „PubChem“ für die Kontroll- und Patientengruppe aufgelistet.

Jeder Gruppe wurden zehn Düfte zufällig zugeordnet, wobei zwei davon sogenannte „Anker-Düfte“ darstellten. Das bedeutet, dass in jeder der insgesamt zehn Studiengruppen sich zwei Düfte immer wiederholten. Die anderen acht Düfte unterschieden sich pro Studiengruppe. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, waren die Düfte der Patienten- und Kontrollgruppe identisch.

Tabelle 2: Auflistung der verwendeten Düfte inklusive der Duftbeschreibung. Blau hinterlegte Düfte entsprechen den Ankerdüften.

Duftstoff	CAS	CID	Beschreibung
Benzylacetate	140-11-4	8785	Jasmin, fruchtig, Ylang-Ylang
4-Decanolid	706-14-9	12813	Pfirsich
Isobutyraldehyde	78-84-2	6561	feuchte Getreideflocken, Stroh
Anisol	100-66-3	7519	Anissamen, würzig-süß
Geraniol	106-24-1	637566	fruchtig, Rose
1-Undecanol	112-42-5	8184	blumig, Zitrusfrucht
Capronsäure	142-62-1	8892	fettig, käsig, wachsartig
D-Camphor	464-49-3	159055	Kampfer, Erde, Kiefer, würzig
2-Phenylethanol	60-12-8	6054	Rose, blumig
trans-2-Hexenylacetate	2497-18-9	17243	fruchtig, Apfel, wachsartig

#### 2.4.1.1 Erstellung der Duft-Sets

Die Erstellung der Duft-Sets erfolgte im Labor. Dabei wurden für jede Gruppe jeweils vier Duft-Sets erstellt. Diese enthielten in randomisierter Reihenfolge die zehn Düfte der entsprechenden Duftgruppe (s. Abbildung 9 A und Tabelle 3). Für die Erstellung einer Duftprobe (s. Abbildung 9 B) wurde der Duftstoff in entsprechender Konzentration und Menge mit Hilfe einer Pipette auf einen Mulltupfer gegeben. Dieser befand sich in einem runden Gefäß (Volumen: 7 cm<sup>3</sup>, Durchmesser 3 cm), welches durch einen Drehverschluss verschlossen werden kann. Um den Duftstoff hygienisch und sicher zu präsentieren, wurde der Mulltupfer durch ein Sicherheitssieb abgedeckt. Die Duftprobe wurde durch einen Deckel mit innenliegender Verschlusssicherung verschlossen. Die Zahl auf dem Deckel gab die Reihenfolge für die Bearbeitung im



Fragebogen an. Die Duft-Sets wurden alle sechs bis acht Wochen erneuert, um eine konstante und vergleichbare Intensität der Düfte zu gewährleisten.

Abbildung 9: A) Duft-Sets in den vier Randomisierungsgruppen (A-D); B) Bestandteile einer Duftprobe (Behältnis, Mulltupfer mit Duftstoff, Sicherheitssieb, Deckel mit Verschlussicherung)

Tabelle 3: Verteilung der 10 Duftstoffe entsprechend der vier Randomisierungsgruppen

Duft	Randomisierung A	Randomisierung B	Randomisierung C	Randomisierung D
1	Benzylacetat	Benzylacetat	Isobutyraldehyd	Geraniol
2	4-Decanolid	trans-2-Hexenylacetat	1-Undecanol	2-Phenylethanol
3	Anisol	2-Phenylethanol	4-Decanolid	trans-2-Hexenylacetate
4	Geraniol	Isobutyraldehyd	Geraniol	D-Camphor
5	1-Undecanol	Geraniol	Capronsäure	Isobutyraldehyd
6	Isobutyraldehyd	Capronsäure	trans-2-Hexenylacetat	1-Undecanol
7	Capronsäure	Anisol	Anisol	Anisol
8	2-Phenylethanol	4-Decanolid	D-Camphor	4-Decanolid
9	D-Camphor	1-Undecanol	Benzylacetat	Benzylacetat
10	trans-2-Hexenylacetat	D-Camphor	2-Phenylethanol	Capronsäure

#### 2.4.1.2 Intensitätsanpassung

Alle Düfte wurden vorab auf ihre Intensitätswahrnehmung getestet, um möglichst ähnliche Intensitäten für alle Düfte herzustellen. Als Referenzpunkte dienten hierbei die zwei Ankerdüfte Benzylacetat und 4-Decanolid, die in allen Gruppen verwendet wurden und auf eine mittlere Intensität von 50 (auf einer Skala von 0 = gar nicht wahrnehmbar bis 100 = extrem intensiv) ausgerichtet wurden. Für die Pilotierung aller anderen Düfte wurde entweder die von der „GoodScent-Company“ empfohlene Intensität verwendet oder, sofern keine Angaben vorhanden waren, anhand der Angaben einer kleinen Expertengruppe festgelegt.

Danach erfolgte die Intensitätsprüfung mit Hilfe von zehn unabhängigen Testpersonen (s. Abbildung 10), welche später nicht an der Studie teilnahmen. Die Probanden wurden gebeten, die Intensität jedes Dufts auf einer Skala von 0 bis 100 einzuordnen. Die Konzentration oder Menge von Düften, deren mittlere Intensität deutlich schwächer oder stärker im Vergleich zu den zwei Ankerdüften war, wurden entsprechend stärker oder schwächer verdünnt. Es ergaben sich dann die in Tabelle 4 aufgelisteten Konzentrations- und Mengenangaben.

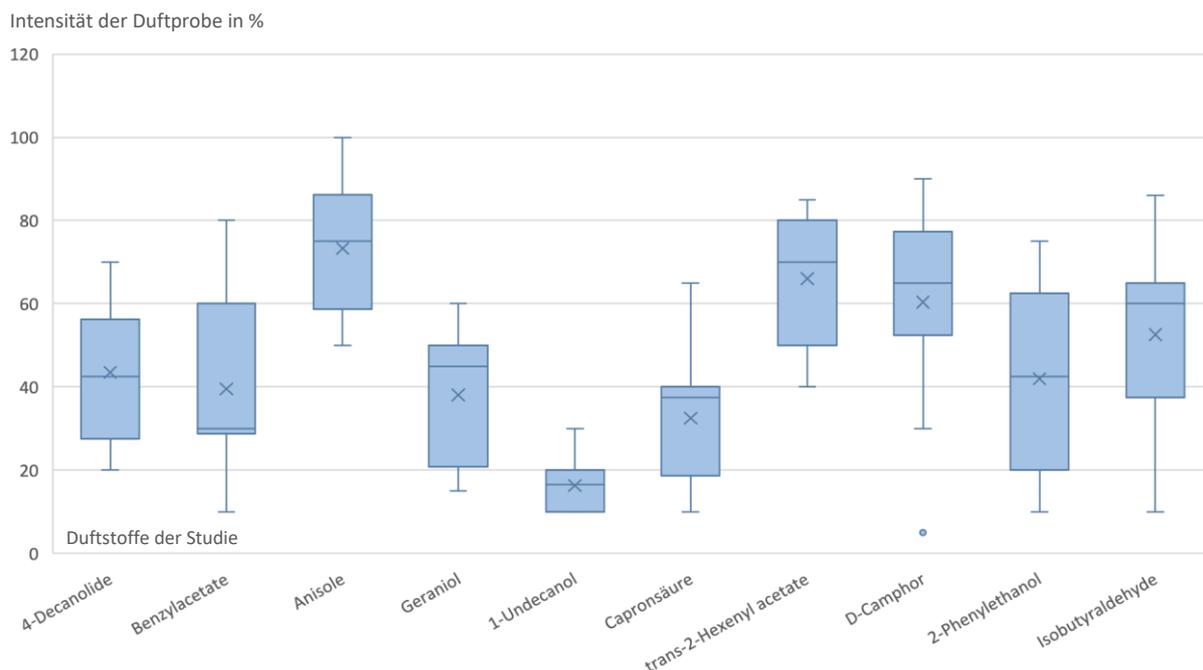


Abbildung 10: Intensitätspilotierung

Die Box-Plot-Diagramme zeigen die Verteilung der wahrgenommenen Intensität (abgebildet an der x-Achse in %) der verwendeten Duftstoffe (abgebildet an der y-Achse).

Die Intensitätsprüfung wurde von 10 Testpersonen durchgeführt. Die Ankerdüfte (Benzylacetat und 4-Decanolide) wurden auf eine mittlere Intensität von 50 eingestellt, die anderen Duftproben wurden entsprechend angepasst.

Tabelle 4: Intensitätsanpassung der Düfte

Dargestellt sind Mittelwert, Median, die verwendete Menge und Konzentration sowie die korrigierten Werte zur Standardisierung der Geruchsintensitäten.

Nr.	Duft	Mittelwert	Median	Menge	Konzentration	angep. Menge	angep. Konzentration
1	Benzylacetat	39,50	30	0,5 ml	1/100	0,5 ml	1/100
2	4-Decanolid	43,50	42,5	0,5 ml	1/10	0,5 ml	1/10
3	Isobutyraldehyd	73,30	75	0,5 ml	1/10	0,5 ml	1/10
4	Anisol	38,10	45	0,5 ml	1/100	0,5 ml	1/10
5	Geraniol	16,30	16,5	0,5 ml	1/10	0,5 ml	1/10
6	1-Undecanol	52,60	60	0,5 ml	1/10	0,5 ml	1/10
7	Capronsäure	32,50	37,5	0,5 ml	1/100	0,75 ml	1/10
8	D-Camphor	42,00	42,5	0,5 ml	1/100	0,75 ml	2g/10ml
9	2-Phenylethanol	60,40	65	0,5 ml	1/100	0,5 ml	1/100
10	trans-2-Hexenylacetat	66,00	70	0,5 ml	1/10	0,5 ml	1/10

#### 2.4.2 Geruchsbeschreibung und Geruchsbewertung

Um die olfaktorische Wahrnehmung eines jeden Dufts zu messen, wurden die Probanden gebeten die Düfte zu beschreiben und zu bewerten. Nachdem die Probanden beider Gruppen einer der vier Randomisierungsgruppen (A-D) nach dem Zufallsprinzip zugeteilt wurden, wurde mit der Geruchsbeschreibung begonnen.

Zu diesem Zweck wurde den Probanden jeder der insgesamt zehn Düfte einmal dargeboten. An jeder Duftprobe durfte dann beliebig oft gerochen werden, bis die Probanden zur nächsten Probe wechselten. Sämtliche Instruktionen erfolgten über die Implementierungen in dem Umfragetool LimeSurvey. Die Probanden wurden gebeten, den Duft zu öffnen, daran zu riechen und diesen frei zu beschreiben („Wie riecht diese Duftprobe? Bitte beschreiben Sie den Geruch so genau wie möglich.“). Dabei sollten sie mit eigenen Worten und ohne Vorgaben seitens des Versuchsleiters die Gerüche beschreiben. Für die Beschreibung stand ein freies Textfeld ohne Zeichenbegrenzung im Fragebogen zur Verfügung. Die Geruchsbeschreibung diente ausschließlich der Datenerfassung der CROWN-Studie und wurde in der vorliegenden Forschungsarbeit nicht weiter ausgewertet.

Nachdem alle zehn Düfte beschrieben wurden, folgte die qualitative Geruchsbewertung. Jede Duftprobe wurde erneut zweimal präsentiert. Die Probanden wurden zuerst gebeten, den Geruch mithilfe von visuellen Analogskalen (von 1 = riecht überhaupt nicht bis 100 = riecht sehr) zu bewerten. Dabei wurden die folgenden acht Dimensionen bewertet: Zu Beginn sollten die Probanden angeben, wie „angenehm“ und „intensiv“ sie den Geruch empfinden (Hedonik und Intensität), wie „vertraut“ ihnen der Geruch vorkommt (Bekanntheit), wie „ekelerregend“ sie den Geruch wahrnehmen (I. Croy et al., 2011) und wie sie den Geruch in den Dimensionen „warm“ und „kalt“ beurteilten. In Anlehnung an die von Stevenson beschriebenen Hauptfunktionen des Riechens (Nahrungsaufnahme, Abwenden von Gefahren und soziale Interaktion) wurde auch der Deskriptor „essbar“ abgefragt (Stevenson, 2010).

Zur weiteren Bewertung der Düfte sollten die Probanden mit Hilfe von Entscheidungsfragen festlegen, ob sich die Düfte durch eine Reihe von etablierten Deskriptoren (Keller & Vosshall, 2016) beschreiben lassen („Bitte geben Sie für alle Beschreibungen an, ob sie Ihrer Meinung nach zutreffen.“: ja oder nein). Die verwendeten Entscheidungsdeskriptoren waren: „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backwaren“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „verwest“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „Moschus“, „Schweiß“, „Ammoniak/Urin“.

#### 2.4.3 Messung der olfaktorischen Leistung (Sniffin' Stick)

Die Untersuchung der nasalen chemosensorischen Funktion erfolgte mit Hilfe der Sniffin' Stick-Testbatterie der Firma Burghart Messtechnik GmbH (s. Abbildung 11). Sie stellte eine semi-objektive Testung des orthonasalen Riechvermögens dar und erfolgte mit Hilfe von stift-ähnlichen Geruchsspendern. Für optimale Testbedingungen sollte die Untersuchung in einem ruhigen, geruchneutralen und gut ventilierten Raum durchgeführt werden (Katotomichelakis et al., 2007). Den Probanden wurden dabei 14 cm lange, farbcodierte Filzstifte mit einem Durchmesser von 1,3 cm präsentiert. Diese enthielten im Inneren einen Tampon, welcher mit 4 ml Duftstoff bzw. Lösungsmittel beträufelt wurde (Hummel et al., 2007).

Die Untersuchung umfasste drei Testungen. Beginnend mit einer Riechschwelle wurden im Laufe der Untersuchung zusätzlich die Diskrimination sowie die Identifikation von Gerüchen mit verschiedenen Stiften getestet (Hummel et al., 2007).

Die Untersuchung der Riechschwelle war der erste Bestandteil des Sniffin' Stick Tests. Es handelte sich dabei um eine Duft-Verdünnungsreihe mit 16 Stufen. Eine Verdünnungsstufe bestand aus einem Triplet mit zwei geruchsneutralen Stiften und einem duftstoffhaltigen Stift in entsprechender Konzentration. Die höchste Konzentration des Geruchsstoffes Phenylethylalkohol (PEA) wies das erste Triplet auf, die niedrigste Konzentration das Triplet 16. Ausgehend von einer 4%-igen PEA-Konzentration der ersten Stufe wurde dann mit einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 gearbeitet. Dabei wurde Wasser als Lösungsmittel verwendet (Hummel et al., 2007).

Dem verblindeten Patienten wurden beginnend mit der geringsten Konzentration (Triplet 16) alle drei Stifte einer Verdünnungsstufe in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Um die Objektivität der Untersuchung zu sichern, erfolgte die Testung nach dem 3-ACF (three alternative forced choice) Verfahren. Dieses bedeutet, dass die Testperson immer eine Aussage darüber treffen musste, welcher der drei Stifte den Duftstoff enthielt, auch wenn der Duft nicht sicher wahrgenommen wurde (Doty et al., 1991). Mit ansteigenden Duftkonzentrationen wurden die Stufen-Triplets so lang präsentiert, bis die Testperson den Duft in zwei aufeinanderfolgenden Prüfungen richtig erkannte. Die zweite Duftdarbietung erfolgte ebenfalls in randomisierter Reihenfolge und diente dem Ausschluss eines zufällig richtigen Ergebnisses. Die wiederholte korrekte Erkennung des Duftstoffes wurde als erster Wendepunkt betrachtet. Nachfolgend wurde die Duftkonzentration wieder so lang verringert bis die Testperson den Duft nicht mehr erkannte. Diese Konzentrationsstufe wurde als zweiter Wendepunkt betrachtet. Insgesamt wurden sieben Treppenwendepunkte angestrebt. Bei den Probanden der Kontrollgruppe

wurde eine Kurzriechschwelle mit lediglich fünf Wendepunkten erstellt. Der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte definierte den Schwellenwert des Geruchssinnes (Doty et al., 1991), wie im Beispiel in Tabelle 5 gezeigt wird.

Die Diskrimination von Düften stellte den zweiten Bestandteil der Sniffin' Stick Untersuchung dar. Dabei wurden der Testperson 16 Dufttriplets nacheinander präsentiert. Diese enthielten zweimal einen identischen und einmal einen anderen Duft. Die Aufgabe der Testperson war es, herauszufinden, welcher Duftstift anders roch (Kobal et al., 1992). Der Patient wurde wieder verblindet, um eine optische Identifikation auszuschließen (Hummel et al., 1997). Die zu testende Person roch einmal an jedem Stift (Hummel et al., 1997) und musste dann nach dem ACF-Verfahren den anders riechenden Stift benennen (Hummel et al., 2007).

Abschließend folgte der Identifikationstest. Hierbei wurden der Testperson 16 einzelne Duftstifte präsentiert. Die Testperson sollte den gerochenen Duft dann mit Hilfe einer Auswahl von vier Bildern identifizieren (Hummel et al. 1997). Die entsprechenden Beispiele und Lösungen werden in Tabelle 6 abgebildet. Diese Untersuchung basierte auf überschwelligem Duftintensitäten (Katotomichelakis et al., 2007). Weitere Untersuchungsanforderungen waren einerseits die Vertrautheit der geruchsbeschreibenden Gegenstände für den Patienten und andererseits ähnlich intensive Duftstoffe (Hummel et al., 1997).

In allen Untersuchungsabschnitten des SDI-Tests konnten maximal 16 Punkte und minimal null Punkte erreicht werden (Hummel et al., 2007). Die Punktzahlen der Einzeltests wurden addiert und das Riechvermögen wurde dann anhand von Normwerten eingestuft (Oleszkiewicz et al., 2019). Die olfaktorische Fähigkeit ließ sich dabei unterteilen in normosmisch (> 30,5 Punkte), hyposmisch (30,5 – 16,5 Punkte) oder anosmisch (< 16,5 Punkte).

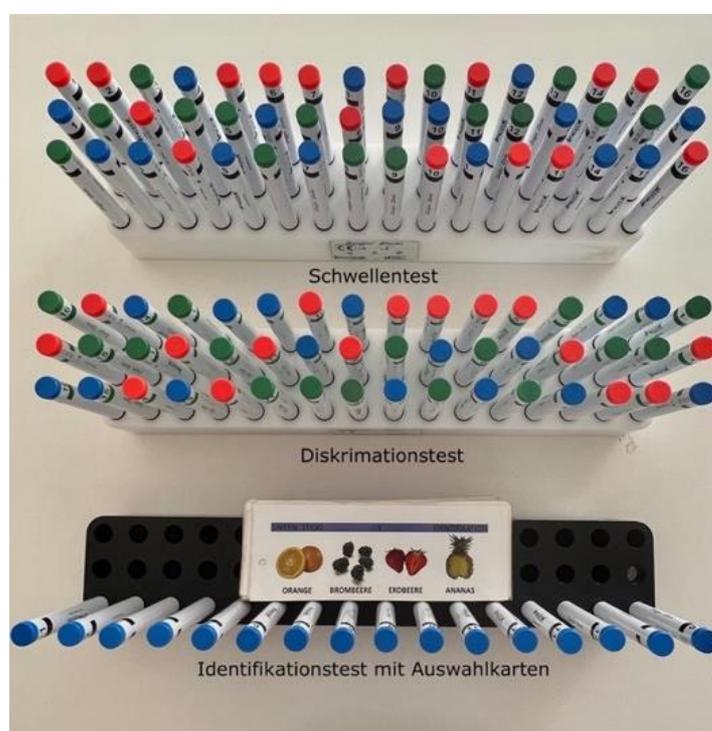


Abbildung 11: Sniffin' Sticks Testbatterie der Firma Burghart Messtechnik GmbH

Sniffin' Sticks Testbatterie zur standardisierten Prüfung des Geruchssinns, bestehend aus Schwellen- (oben), Diskriminations- (mittig) und Identifikationstest (unten).

Tabelle 5: Exemplarische Auswertung des Schwellentests mit farblich markierten Wendepunkten zur Berechnung des Schwellenwertes.

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

Für das gewählte Beispiel ergibt sich eine Summe von  $8+7+8+7 = 30$ . Die Summe geteilt durch die Anzahl der Wendepunkte ergibt den Schwellenwert,  $30:4 = 7,5$  Punkte.

(+ = korrekte Auswahl, - = inkorrekte Auswahl)

Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests. Die richtige Auswahl ist jeweils blau markiert.

Riechstiftnummer	Auswahlmöglichkeit			
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>Pfefferminze</b>
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	<b>Banane</b>
6	Pfirsich	Apfel	<b>Zitrone</b>	Grapefruit
7	Gummi-Bär	<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

#### 2.4.4 Olfaktorischer Fingerabdruck (Olfactory Perceptual Fingerprint; OPF)

Die OPF wurden anhand der zuvor von Snitz et al. veröffentlichten Formel berechnet (Snitz et al., 2022). Dieser deskriptorbasierte OPF wurde anhand der acht oben beschriebenen Deskriptoren „angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“ und „ekelerregend“ für zehn Düfte berechnet. Somit hatte jeder Teilnehmer  $8 \times 10 = 80$  Bewertungen. Jeder Teilnehmer  $m$  bewertete  $M$  (in dieser Studie 10) Gerüche mit  $N$  (in dieser Studie 8) Deskriptoren. Es folgte die Berechnung der Unterschiede zwischen der Bewertung für den Duftstoff  $i$  mit dem Deskriptor  $j$  und der mittleren Bewertung für denselben Duftstoff  $i$  mit demselben Deskriptor  $j$  in der Kontrollgruppe. Jeder Teilnehmer wurde durch eine  $M \times N$ -Matrix von relativen Bewertungen für jeden Deskriptor und jeden Duft beschrieben. Am Ende wurde jeder Teilnehmer durch einen  $N$ -dimensionalen Vektor beschrieben: Seine Koordinaten waren die durchschnittlichen relativen Bewertungen jeweils eines Deskriptors entlang der zehn Düfte. Seine erste Koordinate war somit die durchschnittliche relative Bewertung der Angenehmheit entlang der zehn Gerüche, (...) die achte Koordinate war die durchschnittliche relative Bewertung des Ekels entlang der zehn Düfte.

Die Formel zur Berechnung einer Koordinate eines OPF wird in Formel 1 dargestellt.

$$(p_m)_j = \frac{\sum_{i=1}^M (p_{i,j} - \bar{p}_{i,j})}{M}$$

- j Wahrnehmungsdeskriptor
- m Teilnehmer
- M Anzahl der Geruchstoffe
- i Geruchstoff
- $p_{i,j}$  Bewertung des Teilnehmers für den Geruchsstoff i entlang eines Deskriptors j
- $\bar{p}_{i,j}$  durchschnittliche Bewertung für den Geruchsstoff i entlang eines Deskriptors j unter den Kontrollpersonen

Formel 1: Gleichung für eine Koordinate (oder einen Wahrnehmungsdeskriptor) des OPF für einen Teilnehmer.

#### 2.4.5 Fragebögen

Die Umfrage gliederte sich in sechs bzw. sieben verschiedene Fragebögen, welche entsprechend ihrer Reihenfolge in Tabelle 7 aufgelistet werden.

Tabelle 7: Übersicht der verwendeten Fragebögen der Probandengruppen

Kontrollgruppe	Patientengruppe
soziodemografische Kenndaten	soziodemografische Kenndaten
Eigenanamnese	Eigenanamnese
	Geruchsanamnese
Bedeutung des Geruchssinns	Bedeutung des Geruchssinns
Geruchsexplorationsverhalten	Geruchsexplorationsverhalten
Geruchsträume	Geruchsträume
PHQ-4	PHQ-4

Zu Beginn wurden die Kontroll- und Patientengruppe gebeten, den ersten Fragebogen zur Erfassung soziodemografischer Kenndaten auszufüllen. Gefragt wurde nach dem Alter, dem Geschlecht („männlich“; „weiblich“; „divers“), der Nationalität, der Muttersprache, dem höchsten Schulabschluss und der höchsten Ausbildung. Im Anschluss erfolgte eine Eigenanamnese über Vorerkrankungen, Operationen im Bereich des Kopfes, Medikamenteneinnahmen, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie familiärer Parkinson- und Alzheimererkrankungen bei Verwandten ersten Grades. Ergänzend wurde eine kurze Berufsanamnese abgefragt („Ist oder war Ihre berufliche Tätigkeit besonders gegenüber Gasen, Chemikalien oder Staub exponiert?“).

Darüber hinaus enthielt der Online-Fragebogen der Patientengruppe zusätzliche Fragen zu ihrer Geruchsanamnese. Dabei wurde erfasst, was für ein Problem vorliegt („Problem mit dem Geruchssinn“, „Problem mit dem Feingeschmack“, „Problem im Geschmack von süß, sauer, bitter und/oder salzig“) und seit wann dieses Problem bestand („seit weniger als drei Monaten“; „seit drei bis 24 Monaten“; „seit mehr als zwei Jahren“; „schon immer“; „unbekannt“). Außerdem wurden die Patienten befragt, wie das Problem begann („allmählich“; „plötzlich“; „schon immer bestehend“; „unbekannt“) und wie es sich veränderte („verbessert“;

„unverändert“; „verschlechtert“). Schließlich wurden die Patienten gebeten anzugeben, worauf sie ihr Problem zurückführten („Unfall“, „Erkältung/ Infekt“, „COVID-19 Infektion“, „Medikamenteneinnahme“, „Operationen“, „Nasatmung/Polypen/Nasennebenhöhlenentzündung“, „Mundtrockenheit“, „Zahnersatz“, „Asthma/COPD“, „andere Ursachen“).

Die darauffolgenden Fragebögen galten der Erfassung der persönlichen Erfahrungen und der Bedeutsamkeit von Gerüchen.

Um die individuelle Signifikanz des Geruchssinns im täglichen Leben der Probanden zu erfragen, wurde dafür der Fragebogen zur Bedeutung des Geruchssinns von Croy et al. herangezogen. Dieser kann sowohl für normosmische Probanden als auch für Patienten mit Riechstörungen verwendet werden (Croy et al., 2010) und eignete sich daher gut für die untersuchte Stichprobe. Der Fragebogen bestand aus 21 Items, die als persönliche Aussagen formuliert waren. Die Probanden konnten anhand der Formulierungen „trifft überhaupt nicht zu“, „trifft eher nicht zu“, „trifft eher zu“, „trifft voll und ganz zu“ angeben, wie sehr sie den Aussagen zustimmen. Die Items wurden in drei Unterskalen gegliedert: Assoziation mit Geruchsempfindungen, Anwendung des Geruchssinns und die Bereitschaft, Konsequenzen aus der Geruchswahrnehmung zu ziehen. Die Assoziationsskala spiegelte die Gefühle, Erinnerungen und Bewertungen wider, die durch den Geruchssinn ausgelöst wurden (z. B. „Ich fühle mich durch Gerüche in meiner Umgebung ziemlich schnell gestört“). Diese Prozesse finden aufgrund der engen Verknüpfung zwischen dem Geruchssinn und dem limbischen System unbewusst, automatisch und in hoher Geschwindigkeit statt (Landis et al., 2005; Lledo et al., 2005; Willander & Larsson, 2007).

Die Fragen der Anwendungsskala zielten darauf ab, wie stark eine Person ihren Geruchssinn im Alltag einsetzte und wie sich die Befragten in der bewussten Verwendung ihres Geruchssinns in verschiedenen Situationen unterschieden (z. B. „Wenn ich Tomaten kaufe, achte ich darauf, wie sie riechen.“). Die Skala zur Konsequenz eines Geruchseindrucks konzentrierte sich darauf, welche Bedeutung der Geruchssinn in alltäglichen Entscheidungen hat (z. B. „Wenn mir der Geruch eines Shampoos nicht gefällt, kaufe ich es nicht“).

Im Anschluss wurde eine Analyse des Geruchsexplorationsverhaltens von intrinsischen (Eigengerüchen) und extrinsischen Quellen (Fremdgerüchen) anhand von zehn Fragen durchgeführt. Hierfür wurde der Fragebogen von Perl et al. verwendet, der nach Han et al. modifiziert wurde (Han et al., 2022; Perl et al., 2020). Die Probanden wurden gebeten anzugeben, wie häufig („nie“; „sehr selten“; „gelegentlich“; „oft“; „trifft nicht zu“) sie an verschiedenen Personen

oder Gegenständen riechen. Der Fragebogen enthielt fünf Fragen zur olfaktorischen Selbstbeobachtung bzw. zu intrinsischen Quellen, die sich auf Körperstellen mit wahrnehmbaren Chemosignalen bezogen („Wie oft riechen Sie an getragener Unterwäsche?“, „...getragenen Schuhen/Socken?“, „...der Kleidung von gestern“, „...den Händen, nachdem Sie die Achselhöhle berührt haben?“, „...an Ihrer Achselhöhle?“). Vier weitere Fragen bezogen sich auf die olfaktorische Exploration extrinsischer Quellen („Wie oft riechen Sie an Ihrem Liebespartner?“, „...an anderen Menschen?“, „...Ihren Kindern?“, „...Ihren eigenen Händen?“).

Die Teilnehmer beantworteten außerdem in einem weiteren Fragebogen drei Fragen zu Träumen im Allgemeinen bzw. zu Geruchsträumen. Dabei wurden sie gefragt, ob sie sich an ihre Träume im Allgemeinen erinnern können und ob sie sich erinnern, während eines Traums Geschmacks- oder Geruchseindrücke erlebt zu haben. Die Beantwortung der drei Fragen erfolgte mittels einer vierstufigen Skala („ja, immer“; „ja, meistens“; „ja, manchmal“; „nein, nie“). Dieser Fragebogen ermöglichte Rückschlüsse auf die Bedeutung des Geruchsinns, da Personen mit olfaktorischen Träumen ein größeres olfaktorisches Interesse aufweisen als Personen ohne Geruchsträume (Stevenson & Case, 2004; Weitz et al., 2010).

Anhand des Patient Health Questionnaire (PHQ-4; Kurzform mit vier Items) erfolgte ein Screening der psychischen Gesundheit der Stichprobe (Löwe et al., 2010). Der PHQ-4-Fragebogen setzte sich aus einer 2-Item-Depressionsskala (PHQ-2) (Kroenke et al., 2003; Löwe et al., 2005) und einer 2-Item-Angstskala (GAD-2) (Kroenke et al., 2007) zusammen. Die Stammfrage des Fragebogens lautete: „Wie oft wurden Sie in den letzten zwei Wochen von den folgenden Problemen geplagt?“. Es folgten vier Items („Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten“, „Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit“, „Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung“, „Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren“), welche die Probanden mit Hilfe von vier Antwortmöglichkeiten bewerteten („überhaupt nicht“; „an einzelnen Tagen“; „an mehr als der Hälfte der Tage“; „beinahe jeden Tag“). Die Antwortmöglichkeiten wurden mit 0 („überhaupt nicht“) bis 3 Punkten („beinahe jeden Tag“) bewertet.

Zusätzlich zu den beschriebenen Fragebögen erhielt jede Gruppe noch einen weiteren nicht identischen Fragebogen, welcher in der vorliegenden Datenanalyse nicht ausgewertet wurde, da keine Vergleichbarkeit möglich war. Die Auswahl der Fragebögen variierte einerseits aufgrund des unterschiedlichen Forschungsinteresses des interdisziplinären CROWN-Teams, andererseits wurde für die Patienten ein kürzerer Fragebogen aufgrund der Zeitersparnis und der Compliance gewählt.

Die Kontrollprobanden erhielten die deutsche Version des Big Five Inventory Fragebogens, welcher auf Grundlage des fünf Faktorenmodells der Persönlichkeit die Domänen Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Negative Emotionalität (Neurotizismus) und Offenheit abfragt (Danner et al., 2019). Dabei wurden 60 Items verwendet, wobei sich jedes dieser Items auf eine Domäne bezog. Die Teilnehmer beurteilten dann anhand einer fünfstufigen Likert-Skala („stimme überhaupt nicht zu“; „stimme eher nicht zu“; „teils, teils“; „stimme eher zu“; „stimme voll und ganz zu“), inwieweit das entsprechende Item für sie selbst repräsentativ war. Die Auswertung erfolgte durch die Berechnung des Summenscores für die fünf Dimensionen, wobei einige Fragen aufgrund ihrer Formulierung gegenläufig bewertet wurden. Das bedeutet, dass ein positiver Wert negativ und ein negativer Wert positiv in den Summenscore einberechnet wurde.

Die Patientengruppe erhielt die Kurzversion (brief-QOD; Questionnaire of Olfactory Disorders) des Fragebogens zu Riechstörungen (Mattos et al., 2019; Zou et al., 2022). Dieser Kurzfragebogen bestand aus 11 Items, die auf zwei Subskalen verteilt waren. Vier Items bezogen sich auf das Vorhandensein von parosmischen Riecheindrücken (QOD-P) und sieben Items bezogen sich auf die Lebensqualität der Patienten mit Riechstörungen (QOD-QOL). Jedes Item konnte von den Patienten anhand von vier Antwortmöglichkeiten („trifft zu“; „trifft eher zu“; „trifft eher nicht zu“; „trifft nicht zu“) bewertet werden. Weiterhin waren in diesem Fragebogen drei visuelle Analogskalen (QOD-VAS) enthalten, die den Grad der Belastung, die Häufigkeit der Wahrnehmung der chemosensorischen Störung sowie das Ausmaß der Probleme am Arbeitsplatz im Zusammenhang mit der Riechstörung erfassten. Die Punktwerte reichten von 1 bis 100, wobei das linke Ende (1 Einheit) als „überhaupt nicht“ und das rechte Ende (100 Einheiten) als „sehr stark/ sehr häufig“ definiert war.

## 2.5 Datenverarbeitung und statistische Analysen

Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse des SDI-Tests erfolgte mit Hilfe von vorgefertigten Untersuchungsprotokollen, welche mit den individuell erstellten Probanden-Codes anonymisiert abgelegt wurden. Die Übertragung der Untersuchungsdaten erfolgte anschließend in Microsoft Office Excel (Version: 16.60, Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Die Dokumentation der online-Umfragen erfolgte ebenfalls anonymisiert durch die Probanden-Codes mit Hilfe von LimeSurvey (Version: 5.6.9, LimeSurvey GmbH, Hamburg,

Deutschland) und wurde anschließend exportiert und ebenfalls in Microsoft Office Excel (Version: 16.60, Microsoft Corporation, Redmond, USA) abgelegt.

Die statistischen Analysen wurden mit JASP (Version 0.16.3; Amsterdam, Niederlande) oder mit R Statistical Software (Version 3.5.1; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt und mit den zusätzlichen Paketen „tidyverse“, „stats“, „ggpubr“, „ggplot2“, „factoextra“, „gridExtra“, „ggfortify“, „NbClust“, „caret“ und „prcomp“ bearbeitet. Bei der statistischen Analyse wurden der Median und der Interquartilsbereich verwendet, um die zentrale Tendenz und die Variabilität der kontinuierlichen Variablen zu beschreiben. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob eine kontinuierliche Variable einer Normalverteilung folgt. Da ein Großteil der Daten nicht normalverteilt war, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-Test zum Vergleich kontinuierlicher Variablen verwendet. Konkreter wurden die folgenden Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-Test untersucht: SDI-Scores, Schwellenwert, Diskrimination, Identifikation, Alter, Zeit nach der Erkrankung an COVID-19, Dauer der Anosmie, Anzahl der Tage nach der Erkrankung an COVID-19 bis zum Beginn der Parosmie. Für die kategorialen Variablen, wie Geschlecht, Anosmie, Parosmie und Phantosmie wurden Häufigkeiten verwendet. Um kategoriale Variablen zu vergleichen, wurde der  $\chi^2$ -Test angewendet.

Für die Analyse der olfaktorischen Wahrnehmung wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten verwendet, um Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“, „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „verwest“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „Moschus“, „Schweiß“, „Ammoniak/Urin“) innerhalb der Probandengruppen sowie zwischen der Kontroll- und Patientengruppe zu ermitteln. Außerdem wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, um zu prüfen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Bewertungen existieren. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Auswertung der Fragebögen zur individuellen Geruchsbedeutung, dem Geruchsexplorationsverhalten, den Geruchsträumen sowie zur psychischen Gesundheit (PHQ-4) erfolgte ebenfalls durch die Anwendung von t-Tests für unabhängige Stichproben.

Die OPF wurden wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben berechnet. Es wurden Methoden des maschinellen Lernens eingesetzt, um zu bewerten, ob man die Geruchsfunktion auf der Grundlage der individuellen Geruchswahrnehmung, die mit OPF gemessen wurde, vorhersagen

kann. Ziel war es, mit Hilfe einer maschinellen Lernmethode Patienten und Kontrollprobanden voneinander zu trennen. Um die Robustheit der Vorhersagen zu überprüfen, wurden verschiedene Methoden des maschinellen Lernens eingesetzt. Um natürliche Muster und Gruppierungen in den Daten zu identifizieren wurde eine unüberwachte maschinelle Lernmethode auf Basis der OPF, der SDI-Scores und der Kombination beider Variablen, durchgeführt. Mit Hilfe der Ward-Methode wurde eine hierarchische Clusteranalyse der OPF (der SDI-Scores oder der SDI-Scores und der OPF) erstellt. Da es sich bei dem analysierten Datensatz um eine homogene Gruppe mit geringer interner Varianz handelte, eignete sich diese Methode für die analysierte Stichprobe sehr gut.

Die Ward-Methode verwendet euklidische Distanzen, um die Ähnlichkeit oder Unähnlichkeit zwischen den Datenpunkten zu bewerten und fusioniert die Cluster auf Grundlage dieser Abstände. Es wurden schrittweise ähnliche Cluster miteinander verknüpft, bis alle Datenpunkte in einem Cluster zusammengefasst waren. Die Ward-Methode verwendet die Varianzanalyse (ANOVA), wobei die Fusion bevorzugt wurde, die die geringste Erhöhung der internen Varianz bewirkte. Die geeignete Anzahl von Clustern wurde mit dem R-Paket „NbClust“ geschätzt. Auf Grundlage des vorliegenden Datensatzes wurde die Bildung von zwei Clustern vorgeschlagen. Während des Clustering-Prozesses wurde mit dem R-Paket „factoextra“ ein zirkuläres Dendrogramm erstellt, welches mit Hilfe von Baumdiagrammen die hierarchische Struktur des Clusters visualisiert. Die Konfusionsmatrix mit den Leistungsmaßen Genauigkeit (Accuracy), Sensitivität und Spezifität wurde mit dem R-Paket „caret“ berechnet.

Um die Varianz der Daten zu erklären, wurde eine unüberwachte maschinelle Lernmethode, die Hauptkomponentenanalyse (PCA: primary components analysis), durchgeführt. Gleichzeitig ermöglichte dieses Verfahren auch eine Dimensionsreduktion, sodass Muster im Datensatz besser identifiziert werden konnten. Die PCA wurde mit der Basissoftware R „prcomp“ für skalierten Daten durchgeführt, wobei die Skalierung der Daten unter Verwendung des Mittelwerts und der Standardabweichung erfolgte. Hauptkomponenten (PC: primary components) mit Eigenwerten von mehr als 1 wurden beibehalten, da PC mit Eigenwerten von mehr als 1 mehr Varianz erklärten als eine der ursprünglichen Variablen. Außerdem wurden die Ladungswerte oder Beiträge der Variablen zu den PC untersucht. Die PCA wurde mit den R-Paketen „ggplot2“, „factoextra“, „gridExtra“ und „ggfortify“ visualisiert.

Ein überwachter Algorithmus für maschinelles Lernen, der Random-Forest-Klassifikator, wurde verwendet, um die Robustheit der Trennung zu prüfen und weiter zu untersuchen,

welche Merkmale (Wahrnehmungsdeskriptoren) für die Trennung von Patienten und Kontrollen am wichtigsten waren. Dafür wurde das R-Paket „random Forest“ verwendet. Aufgrund des unterschiedlichen Stichprobenumfangs der Kontrollprobanden und Patienten wurde eine geschichtete Stichprobe verwendet, um die Daten im Verhältnis 3:1 in Training und Test aufzuteilen. Die Aufteilung der Daten erfolgte mit Hilfe von „stratified sampling“, wobei die Funktion „initial\_split“ aus dem R-Paket „rsample“ verwendet wurde. Bei dieser Methode wurden die Datenpunkte des Datensatzes so ausgewählt, dass die Verteilung der Stichprobe ähnlich der Verteilung im Gesamtdatensatz war. Das Random-Forest-Modell wurde dann auf den Trainingsdaten der Hyperparameter von 500 Bäumen und der Auswahl von zwei zufällig Merkmalen (Wahrnehmungsdeskriptoren) trainiert. Diese Hyperparameter wurden vor dem eigentlichen Training als Konfigurationen des Modells festgelegt. Das Modell bestand somit aus einem Ensemble von 500 Entscheidungsbäumen, die zusammenarbeiten, um Vorhersagen zu treffen. Das Modell wurde später anhand der Testdaten evaluiert und die Konfusionsmatrix (Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität) wurde mit dem R-Paket „caret“ berechnet. Um zu verstehen, wie sehr einzelne Merkmale zur Vorhersage oder zur Trennung von Gruppen beitrugen, wurde die Permutationswichtigkeit gemessen. Diese beschreibt die Veränderung der Leistung des Modells, wenn die Merkmale (Wahrnehmungsdeskriptoren) zufällig umsortiert werden und somit die Wichtigkeit der Wahrnehmungsdeskriptoren für die Trennung von Patienten und Kontrollprobanden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

In die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 140 Teilnehmer, bestehend aus 99 Kontrollprobanden ohne subjektive Riechstörung und 41 Patienten mit subjektiver Riechstörung nach einer Erkrankung an COVID-19, eingeschlossen. Es ist zu beachten, dass aufgrund unvollständig ausgefüllter Online-Fragebögen einige Datensätze auf einer geringeren Teilnehmerzahl beruhen, was in den entsprechenden Textabschnitten und Tabellen vermerkt wurde.

Obwohl die Altersspanne bereits durch die Ein- und Ausschlusskriterien auf 18 bis 45 Jahre begrenzt war, war die Patientengruppe im Mittel signifikant älter ( $p = 0,03$ ) (s. Abbildung 12 A). Das mediane Alter in der Kontrollgruppe betrug 29 Jahren, wobei das 25%-Quantil 24 Jahre

und das 75%-Quantil 36 Jahre betrug. In der Patientengruppe befand sich der Median bei 34 Jahren, mit einem 25%-Quantil von 29 Jahren und einem 75%-Quantil von 39 Jahren (Tabelle 8).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 1,00$ ) zwischen den beiden Gruppen. Wie in Abbildung 12 B ersichtlich wird, waren sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe circa 70 % weibliche Studienteilnehmer (Tabelle 8).

Zusätzlich wurde innerhalb der soziodemographischen Daten abgefragt, ob die Teilnehmer in den letzten 12 Monaten an einer Infektion mit SARS-CoV-2 erkrankt waren. 49 % der Kontrollpersonen gaben an, an COVID-19 erkrankt gewesen zu sein. Sie zeigten allerdings keine subjektiven Symptome einer OD, was als Einschlusskriterium zur Studienteilnahme erforderlich war. Für die Patientengruppe stellte COVID-19 ein Einschlusskriterium dar (s. 2.2).

Die SDI-Scores der Sniffin' Sticks-Tests zeigten bei den Patienten signifikant niedrigere Werte als bei den Kontrollprobanden ( $p < 0,001$ ). Eine Übersicht kann aus Tabelle 8 entnommen werden. Die Kontrollgruppe erreichte im Summenscore einen Median von 37,5 Punkten mit einem 25%-Quantil von 34 Punkten und einem 75%-Quantil von 40 Punkten, während die Patientengruppe 27,5 Punkte im Median erreichte und einen Quantilsbereich von 23,5 Punkten – 32,5 Punkten aufwies. Auch bei der Analyse der Einzeltests (Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation) ergaben sich jeweils signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). Die Messung der Riechschwelle ergab einen Median von 10 Punkten mit 25%-Quantil von 7,5 Punkten und 75%-Quantil von 11,5 Punkten für die Kontrollgruppe und einen Median von 6 Punkten mit 25%-Quantil von 2 Punkten und 75%-Quantil von 7,5 Punkten für die Patientengruppe. Die Diskrimination von Gerüchen wurde mit einem Median von 14 Punkten und einem Interquartilsbereich von 12-15 Punkten in der Kontrollgruppe und 11 Punkten mit einem Interquartilsbereich von 10-12 Punkten in der Patientengruppe gemessen. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Identifikation von Gerüchen mit einem Median von 14 Punkten (25%-Quantil = 13 Punkte, 75%-Quantil = 15 Punkte) in der Kontrollgruppe und 10 Punkten (25%-Quantil = 9 Punkte, 75%-Quantil = 13 Punkte) in der Patientengruppe.

Von den 99 Kontrollpersonen ohne subjektive OD waren 89 % normosmisch und 11 % hyposmisch. Von den 41 Patienten mit subjektiver OD nach COVID-19 wurden 34 % als normosmisch, 59 % als hyposmisch und 7 % als anosmisch eingestuft.

Die im Folgenden analysierten Anamnesedaten wurden aus den Patientenakten gewonnen. Zwischen der Infektion mit SARS-CoV-2 mit subjektiver Riechstörung und Vorstellung in der

Datenerfassung in der Sprechstunde für Riechen und Schmecken am Universitätsklinikum Dresden lagen im Median 344 Tage (25%-Quantil = 280 Tage, 75%-Quantil = 410 Tage). Dabei litten 78 % der Patienten nach der Infektion an einer Anosmie, wobei diese Information für nur 39 der 41 Patienten in den Patientenakten erfasst wurde. Die Dauer der Anosmie wurde für 32 Patienten erfasst und betrug im Median 28 Tage. Des Weiteren wiesen 71 % der 41 Patienten eine Parosmie auf. Die Verteilung der Schweregrade der Parosmien wurde für 27 Patienten erfasst und kann in Tabelle 9 eingesehen werden. Mit 56 % litten mehr als die Hälfte der erfassten Patienten an einer Parosmie zweiten Grades. Die Zeitspanne zwischen der Virusinfektion und dem Beginn einer Parosmie wurde für 24 Probanden erfasst und betrug im Median 120 Tage. Außerdem wiesen 12 % der Patientengruppe eine Phantosmie auf. Aus den Anamnese-Fragen der online-Umfrage ergab sich außerdem, dass sich die subjektive Riechstörung nach COVID-19 für 41 % der Patienten verbessert hat. Allerdings berichteten 34 % der Patienten, keine Veränderung festgestellt zu haben und 7 % berichteten sogar über eine Verschlechterung der Symptomatik. Eine Zusammenfassung über die Anamnesedaten der Patienten wird in den Tabellen 9 und 10 gezeigt.

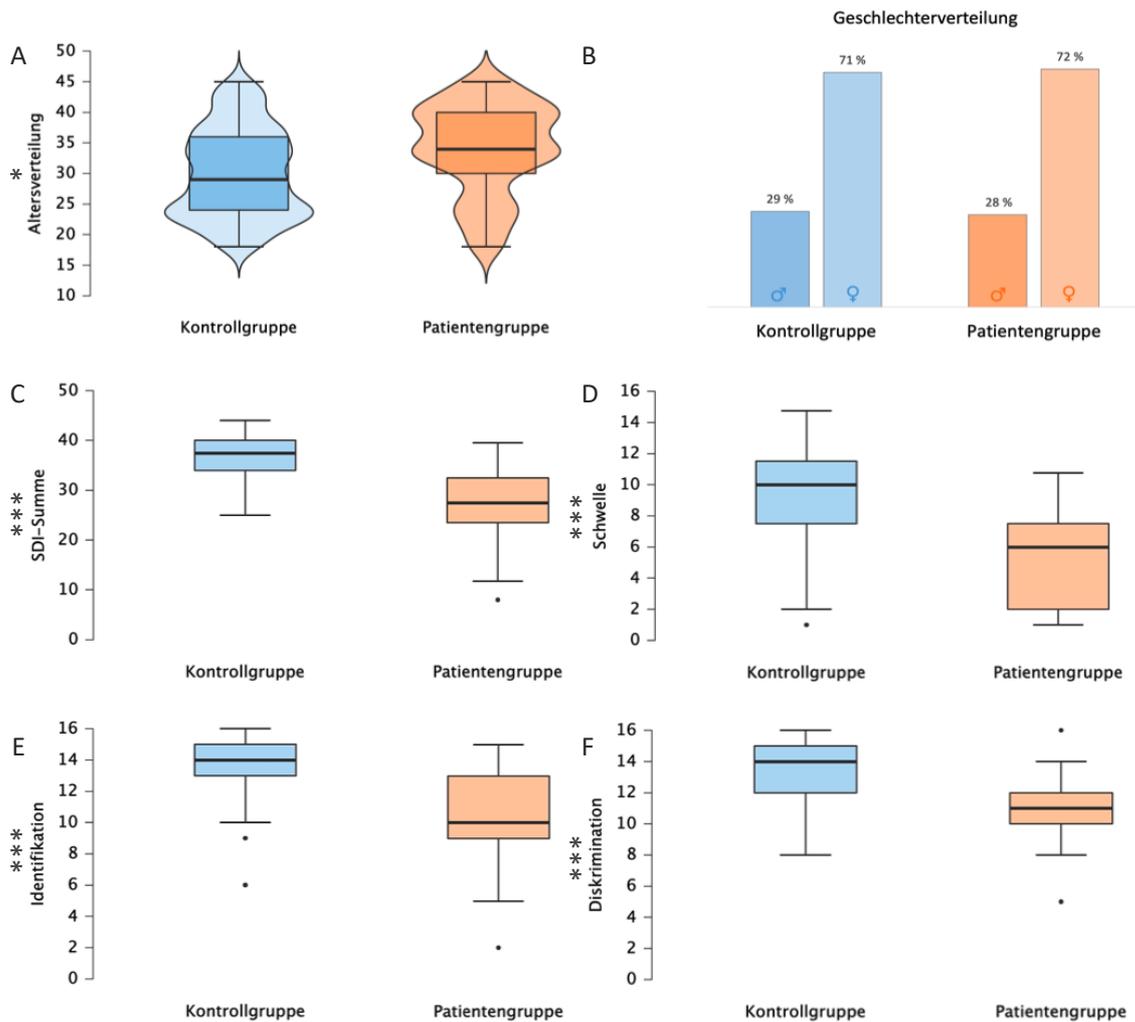


Abbildung 12: Übersicht der deskriptiven Daten für Kontroll- und Patientengruppe

A) Altersverteilung; B) Geschlechterverteilung; C) SDI-Score des Sniffin' Stick-Tests; D) Schwellenwerte; E) Identifikations-Punktwerte; F) Diskriminations-Punktwerte. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Tabelle 8: Übersicht der deskriptiven Daten und deren Signifikanz

	<b>Kontrollgruppe (N = 99)</b> Median (25% Quantil - 75% Quantil) oder n (%)	<b>Patienten (N = 41)</b> Median (25% Quantil - 75% Quantil) oder n (%)	<b>p-Wert</b>
Alter	29,0 (24,0-36,0) [93]	34,0 (29,0-39,0) [36]	0,03 *
Geschlecht	27 (29 %) männlich 66 (71 %) weiblich [93]	10 (28 %) männlich 26 (72 %) weiblich [36]	1,00
SDI-Score	37,5 (34,0 – 40,0)	27,5 (23,5 – 32,5)	<0,001 ***
○ Schwelle	10,0 (7,5 – 11,5)	6,0 (2,0 – 7,5)	<0,001 ***
○ Diskrimination	14,0 (12,0 – 15,0)	11,0 (10,0 -12,0)	<0,001 ***
○ Identifikation	14,0 (13,0 – 15,0)	10,0 (9,0 -13,0)	<0,001 ***

[ ] - die Anzahl der Personen mit den Daten (wird nur angezeigt, wenn die Daten nicht für alle Teilnehmer vorlagen); Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Tabelle 9: Ergänzende Patienten-Daten  
(zeitliche Aspekte, Anosmie, Parosmie, Phantosmie)

	<b>Patienten (N = 41)</b> Median (25% - 75%) oder n (%)
Zeit nach SARS-CoV-2 Infektion bis zur Erfassung (in Tagen)	344 (280 – 410)
Anosmie	32 (78%) [39]
○ Dauer der Anosmie (in Tagen)	28 (7 – 98) [32]
Parosmie	29 (71%)
○ Anzahl der Tage nach SARS-CoV-2 Infektion bis zum Beginn der Parosmie	120 (61 – 121) [24]
○ Grad 1	6 (22%) [27]
○ Grad 2	15 (56%) [27]
○ Grad 3	6 (22%) [27]
Phantosmie	5 (12%)

[ ] - die Anzahl der Personen mit den Daten (wird nur angezeigt, wenn die Daten nicht für alle Teilnehmer vorlagen)

Tabelle 10: Geruchs- und Geschmacksanamnese der Patienten

	<b>Patienten (n = 41)</b> <b>N (%)</b>
<b>Was für ein Problem haben Sie?</b>	
ein Problem mit dem Riechen	34 (83%)
ein Problem mit dem Schmecken	26 (63%)
ein Geschmacksproblem, das die Wahrnehmung von süß, sauer, bitter oder salzig betrifft	7 (17%)
<b>Wann hat das Problem begonnen?</b>	
vor weniger als 3 Monaten	0
vor 3 bis 24 Monaten	33 (81%)
vor mehr als 2 Jahren	1 (2%)
schon so lange, wie ich mich erinnern kann	0
Ich weiß es nicht.	0
<b>Wie hat das Problem begonnen?</b>	
langsam	5 (12%)
plötzlich	29 (71%)
Ich konnte noch nie in meinem Leben riechen.	0
Ich weiß es nicht.	0
<b>Wie hat sich die Situation verändert?</b>	
es gab eine Verbesserung	17 (41%)
die Situation ist unverändert	14 (34%)
es gab eine Verschlechterung	3 (7%)

### 3.2 Auswertung der Duftbewertungen

Unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten wurden die Beziehungen zwischen den qualitativen Deskriptoren („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „reizend“, „essbar“, „ekelerregend“) analysiert und interpretiert. Die verwendete Analyse-methode bot außerdem einen Überblick über die Wahrnehmungsunterschiede zwischen den zwei Probandengruppen und half, Muster und Trends in den Wahrnehmungsdaten zu

erkennen. Dabei wurden signifikante Wahrnehmungsunterschiede zwischen fast allen analysierten Wahrnehmungsdeskriptoren festgestellt. Die Ergebnisse wurden in einer Korrelations-Heatmap in Abbildung 13 veranschaulicht.

Die stärkste positive Korrelation zeigte sich zwischen den Deskriptoren „ekelerregend“ und „reizend“ (Kontrollen:  $r = 0,48$ ; Patienten:  $r = 0,64$ ). Innerhalb der Patientengruppe zeigten sich weitere stark bis mäßig positiv korrelierende Variablen, wie z. B. die Korrelationen zwischen den Deskriptoren „intensiv“ und „reizend“ ( $r = 0,58$ ), sowie „intensiv“ und „vertraut“ ( $r = 0,49$ ) oder „angenehm“ und „essbar“ ( $r = 0,47$ ), sowie „angenehm“ und „kalt“ ( $r = 0,49$ ). Auch in der Kontrollgruppe korrelierten diese Variablen positiv, allerdings nur mit einer mittleren Effektstärke ( $r > 0,3$ ). Zusätzlich zeigte sich in beiden Gruppen eine mäßig positive Korrelation für die Wahrnehmungsdeskriptoren „angenehm“ und „vertraut“ (Kontrollen:  $r = 0,41$ ; Patienten:  $r = 0,38$ ). Darüber hinaus stand die Hedonik eines Duftes in einem negativen Zusammenhang mit den Wahrnehmungsdeskriptoren „ekelerregend“ (Kontrollen:  $r = -0,71$ ; Patienten:  $r = -0,48$ ) und „reizend“ (Kontrollen:  $r = -0,41$ ; Patienten:  $r = -0,26$ ). Bei genauerer Betrachtung des Deskriptors „ekelerregend“, konnte beobachtet werden, dass dieser in der Patientengruppe positiv mit der Intensität einer Duftprobe korrelierte ( $r = 0,38$ ). Während in der Kontrollgruppe die Deskriptoren „ekelerregend“ und „vertraut“ negativ miteinander korrelierten ( $r = -0,36$ ), schienen diese Variablen für die Patientengruppe in keinem Zusammenhang zu stehen. Eine weitere Besonderheit der Kontrollgruppe war die starke negative Korrelation ( $r = -0,55$ ) zwischen den Wahrnehmungsdeskriptoren „warm“ und „kalt“, welche in der Patientengruppe nicht aufzufinden war, obwohl die Patienten „warme“ und „kalte“ Düfte häufig als ihnen „vertraut“ ( $r > 0,3$ ) einordneten.

Um Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen beiden Gruppen herauszustellen, wurden die Korrelationskoeffizienten der Patientengruppe von denen der Kontrollgruppe subtrahiert (s. Abbildung 13 B).

Die statistische Signifikanz wurde mittels t-Test berechnet. Dabei ergaben sich zwei signifikante Ergebnisse. Wie bereits beschrieben, gab es einen signifikanten Unterschied in der Wahrnehmung von „warm“ und „kalt“ zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den Patienten. Außerdem war die Wahrnehmung von „intensiv“ und „ekelerregend“ zwischen der Kontroll- und Patientengruppe signifikant unterschiedlich.

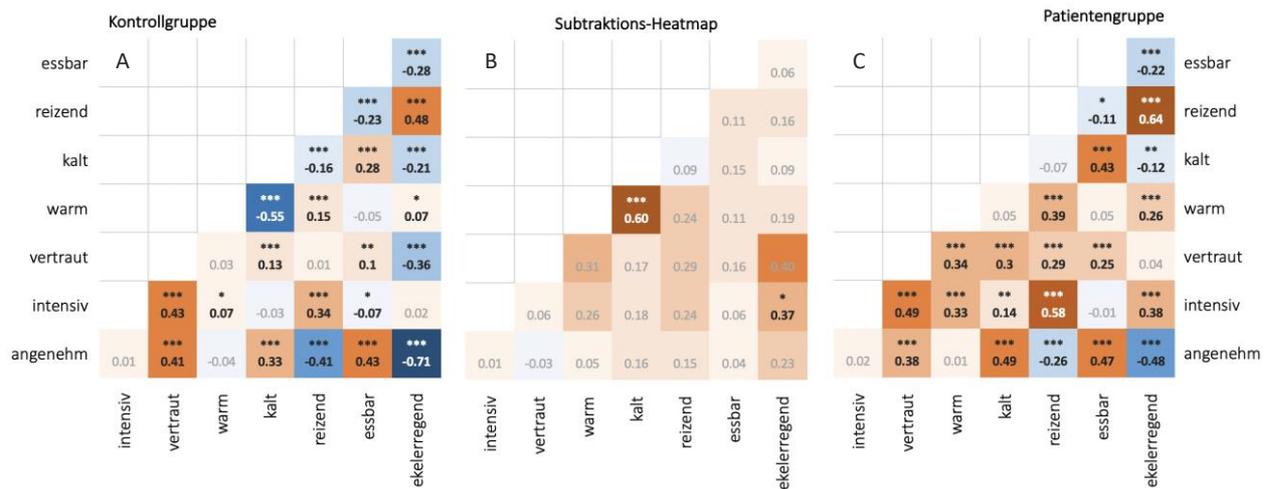


Abbildung 13: Heatmap der Korrelationen für die Bewertungen der Wahrnehmungsdeskriptoren

Die Abbildung 13 A (Kontrollgruppe) und 13 C (Patientengruppe) zeigen unter Verwendung der Spearman-Korrelationskoeffizienten die Korrelationen zwischen den einzelnen Wahrnehmungsdeskriptoren. In Abbildung 13 B wurden die Korrelationskoeffizienten der Patientengruppe von denen der Kontrollgruppe subtrahiert. Mit Hilfe eines t-Test wurden die Differenzen der Korrelationskoeffizienten gegen null verglichen. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Abbildung 14 visualisiert die t-Werte eines unabhängigen t-Test zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten für die acht qualitativen Deskriptoren aufgeschlüsselt nach den zehn verwendeten Duftstoffen.

Bereits auf den ersten Blick ist deutlich zu erkennen, dass die Deskriptoren „intensiv“ und „vertraut“ über alle Duftstoffe hinweg signifikante Unterschiede in der Geruchswahrnehmung der Kontrollgruppe und den Patienten zeigten. Ähnliches ließ sich auch für den Deskriptor „reizend“ feststellen, welcher bei neun von zehn Düften zwischen den Gruppen signifikant unterschied. Im Gegensatz dazu unterschied sich der Deskriptor „ekelerregend“ nur für den Duftstoff Campher in der Wahrnehmung zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten. Auch für den Deskriptor „essbar“ war eine signifikante Unterscheidung zwischen Kontrollgruppe und Patienten nur für die Düfte 4-Decanolid, Geraniol und trans-2-Hexenylacetate möglich.

Hinsichtlich der Düfte zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede in der Geruchswahrnehmung der beiden Gruppen über die entsprechenden Deskriptoren hinweg. Insbesondere die Duftstoffe 4-Decanolid und Geraniol wiesen signifikante Unterschiede in Bezug auf nahezu alle Deskriptoren auf, mit Ausnahme des Deskriptors „ekelerregend“. Ähnliches galt für den Duftstoff trans-2-Hexenylacetate, bei welchem nur die Deskriptoren „warm“ und „ekelerregend“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe

zeigten. Am wenigsten geeignet für die Differenzierung zwischen Kontroll- und Patienten- gruppe schien der Duftstoff Anisol zu sein, bei welchem nur für drei der acht Deskriptoren signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden konnten. Von Interesse war auch eine genauere Betrachtung der einzelnen t-Werte. Wie zuvor erwähnt, bestanden für die Deskriptoren „intensiv“ und „vertraut“ signifikante Unterschiede in Bezug auf alle Duftstoffe. Bei genauerer Betrachtung der t-Werte zeigte sich, dass der Deskriptor „vertraut“ t-Werte zwischen 4,55 und 8,13 aufwies. Dabei konnte für den Duftstoff Campher der höchsten t-Wert der gesamten Tabelle berechnet werden. Im Vergleich dazu lagen die t-Werte des Deskriptors „intensiv“ zwischen 2,81 und 6,94 und sind dementsprechend niedriger.

Ein auffälliges Muster zeigte sich für den Duftstoffe Campher. Zum einen wurde für diesen Duftstoff der einzig negative t-Wert ermittelt. Zum anderen wiesen die Deskriptoren „angenehm“, „intensiv“, „vertraut“ und „ekelerregend“ im Vergleich zur gesamten Tabelle besonders hohe t-Werte auf.

	1Unde	PEA	Decan	Ansiol	Benzyl	Capron	Dcamph	Gera	Isobut	Trans2Hex
angenehm	1.098	1.325	<b>3.368***</b>	0.979	<b>2.279*</b>	-0.274	<b>6.467***</b>	<b>4.093***</b>	0.391	<b>2.450*</b>
intensiv	<b>2.811**</b>	<b>2.836**</b>	<b>4.569***</b>	<b>4.140***</b>	<b>3.687***</b>	<b>3.874***</b>	<b>5.770***</b>	<b>3.413***</b>	<b>3.794***</b>	<b>6.937***</b>
vertraut	<b>4.707***</b>	<b>5.412***</b>	<b>5.751***</b>	<b>5.911***</b>	<b>7.887***</b>	<b>4.876***</b>	<b>8.126***</b>	<b>5.211***</b>	<b>4.553***</b>	<b>6.234***</b>
warm	<b>3.014**</b>	1.583	<b>2.595*</b>	1.258	<b>3.198**</b>	<b>2.248*</b>	1.969	<b>2.188*</b>	<b>2.444*</b>	0.746
kalt	1.521	<b>2.484*</b>	<b>2.466*</b>	1.560	1.891	1.959	<b>2.274*</b>	<b>3.332**</b>	1.543	<b>3.035**</b>
reizend	<b>2.812**</b>	<b>1.987*</b>	<b>2.162*</b>	<b>4.111***</b>	<b>3.563***</b>	<b>3.031**</b>	-0.697	<b>3.509***</b>	<b>2.906**</b>	<b>2.081*</b>
essbar	-1.249	-0.014	<b>2.129*</b>	0.904	1.345	-1.070	1.605	<b>1.993*</b>	0.487	<b>4.431***</b>
ekelerregend	2.150	0.660	0.850	0.513	0.615	2.514	<b>-6.181***</b>	-0.216	1.382	0.434

Abbildung 14: Unterschiede in der Duftwahrnehmung: t-Werte und statistische Signifikanzen nach Deskriptoren

Abgebildet sind die t-Werte aus unabhängigen t-Tests, die die olfaktorische Wahrnehmung von zehn Duftstoffen entsprechend der verwendeten Deskriptoren bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe analysieren. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Durch die Anwendung eines t-Tests für unabhängige Stichproben konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und Patientengruppe in der Wahrnehmung der acht qualitativen Deskriptoren bestanden. Diese Unterschiede waren besonders deutlich für die Deskriptoren „vertraut“ ( $t(1398) = 17,44$ ;  $p < ,001$ ), „intensiv“ ( $t(1398) = 11,65$ ;  $p < ,001$ ), „kalt“ ( $t(1398) = 6,89$ ;  $p < ,001$ ), „reizend“ ( $t(1398) = 7,45$ ;  $p < ,001$ ), „warm“ ( $t(1398) = 6,16$ ;  $p < ,001$ ), „angenehm“ ( $t(1398) = 6,37$ ;  $p < ,001$ ) und „essbar“ ( $t(1398) = 3,59$ ;  $p < ,001$ ), wobei die berechneten Effektstärken von  $d = 0,95$  für den Deskriptor „bekannt“ bis hin zu  $d = 0,20$  für den Deskriptor „essbar“ reichten. Nur für den Deskriptor „ekelerregend“ ( $t(1398) = 0,97$ ;  $p = 0,267$ ) wurde kein signifikanter Unterschied in der Wahrnehmung festgestellt. Die Ergebnisse werden in der Abbildung 15 in sogenannten „Raincloud-Plots“ veranschaulicht. Bei der visuellen Inspektion fiel auf, dass die Punktwerte für alle Deskriptoren breit über die gesamte Punktskala verteilt waren. Insbesondere der Deskriptor „angenehm“ ( $M = 49,5$ ;  $SD = 30,1$ ) zeigte in der Kontrollgruppe eine auffällige Verteilungsbreite mit einem flachen Peak, wobei die Datenpunkte symmetrisch um den Mittelwert von 49,5 verteilt waren. Eine ähnlich breite Verteilung zeigte sich bei der Wahrnehmung der Deskriptoren „warm“ ( $M = 42,1$ ;  $SD = 28,6$ ) und „reizend“ ( $M = 46,1$ ;  $SD = 29,6$ ) in der Kontrollgruppe. Dennoch ließen sich auch spezifische Muster der Geruchswahrnehmung in Bezug auf die Deskriptoren erkennen. Im Vergleich zu den Graphen der Kontrollgruppe zeigten die Patienten zwar auch ein breites, aber häufig biphasisches Verteilungsmuster. Dieses konnte besonders gut für die Wahrnehmungsdeskriptoren „angenehm“ und „intensiv“ beobachtet werden. Interessanterweise zeigte sich aber auch ein zweites charakteristisches Muster in der Patientengruppe. Betrachtete man die trigeminalen Deskriptoren „warm“, „kalt“ sowie „reizend“ fiel auf, dass die Verteilung linkssteil und biphasisch ausgeprägt war. Einen besonders markanten Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe wies der Deskriptor „vertraut“ auf. Während die Werte der Patientengruppe durch eine linkssteil-verlaufende Kurve gekennzeichnet waren, zeigte die Verteilung der Kontrolldaten einen gegensätzlichen Verlauf mit einem flachen Anstieg zur rechten Seite. Ähnlich dem Verteilungsmuster der Kontrollgruppe für den Deskriptor „vertraut“ verläuft auch die Intensitätswahrnehmung innerhalb der Kontrolldaten rechtssteil, allerdings mit einem höheren Spitzenwert. Eine weitere Auffälligkeit war, dass die Graphen der Deskriptoren „essbar“ und „ekelerregend“ sowohl im Vergleich zueinander als auch im Vergleich der Daten beider Probandengruppen einen linkssteilen Verlauf mit einem hohen Peak aufwiesen. Die Graphen des Deskriptors

„essbar“ zeichneten sich durch den steilsten Verlauf aus und zeigten damit, dass die Bewertungen besonders deutlich zu niedrigeren Werten hin verteilt waren.

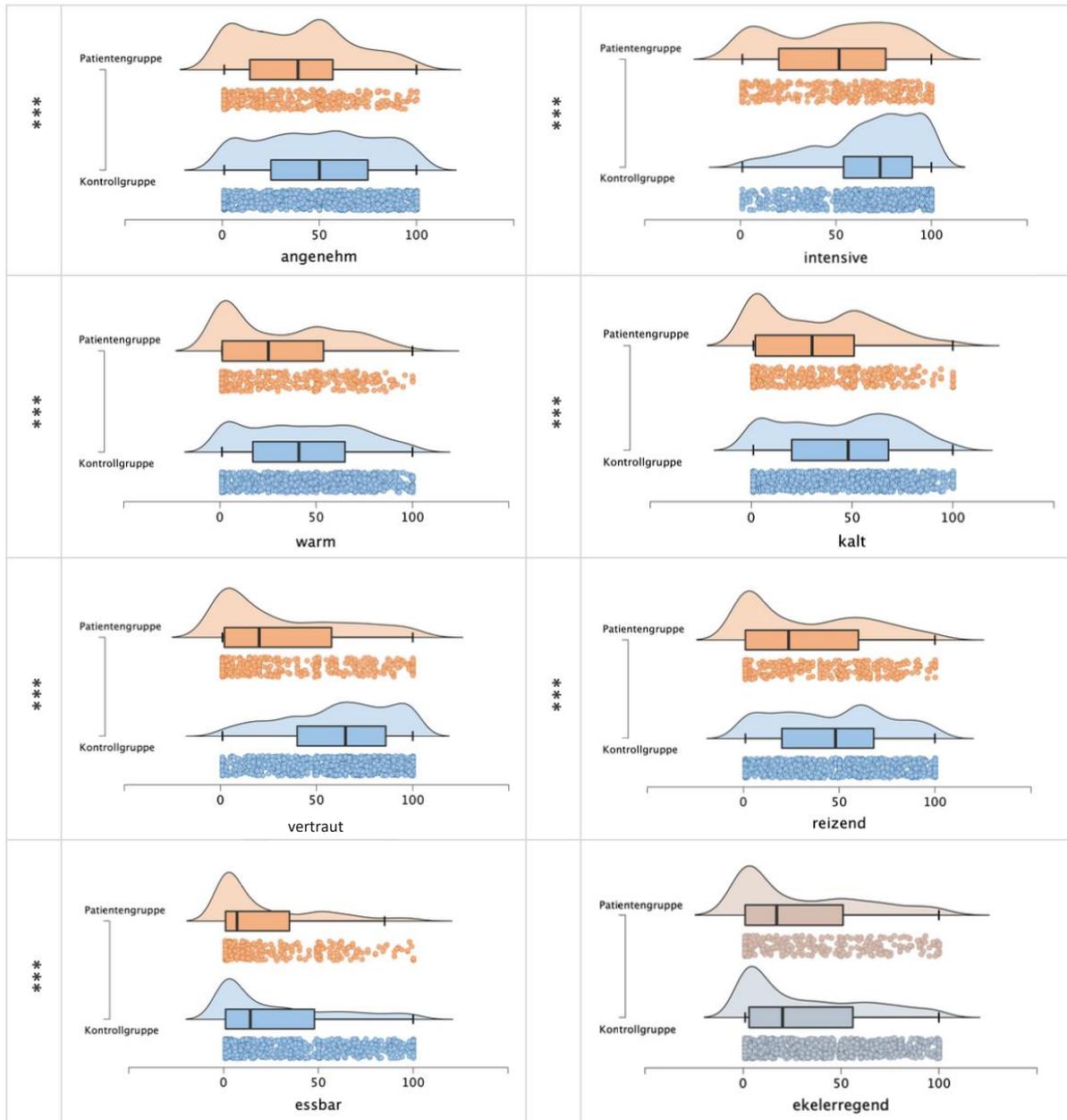


Abbildung 15: Raincloud-Plots: Vergleich der Wahrnehmungsdeskriptoren zwischen Kontroll- und Patientengruppe für alle zehn Düfte

Die Grafiken visualisieren die olfaktorische Wahrnehmung mit Hilfe der verwendeten Deskriptoren zwischen den gesunden Probanden der Kontrollgruppe und den Patienten zusammengefasst für alle zehn Düfte. Diese Darstellung ermöglicht es, die Verteilung der Daten, die zentralen Tendenzen und die Streuung des Datensatzes innerhalb des festgelegten Bewertungsrahmens der visuellen Analogskalen von 1 bis 100 in einem Überblick zu erfassen. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben wurden auch die Duftbewertungen für die Entscheidungsfragen („ja, riecht (nach) ...“ oder „nein, riecht nicht (nach) ...“) auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe untersucht. Diese Analysen zeigten, dass zehn der sechzehn Entscheidungsdeskriptoren signifikante Unterschiede in der Geruchswahrnehmung aufwiesen. Die t- und p-Werte für die signifikanten Deskriptoren betragen dabei: „süß“ ( $t(1398) = 5,80$ ;  $p < 0,001$ ), „chemisch“ ( $t(1398) = 4,83$ ;  $p < 0,001$ ), „würzig“ ( $t(1398) = 3,07$ ;  $p = 0,002$ ), „Holz“ ( $t(1398) = 3,06$ ;  $p = 0,002$ ), „Gras“ ( $t(1398) = 2,88$ ;  $p = 0,004$ ), „Ammoniak/Urin“ ( $t(1398) = 2,84$ ;  $p = 0,005$ ), „sauer“ ( $t(1398) = 2,49$ ;  $p = 0,013$ ), „blumig“ ( $t(1398) = 2,25$ ;  $p = 0,024$ ), „fruchtig“ ( $t(1398) = 2,25$ ;  $p = 0,025$ ), „Knoblauch“ ( $t(1398) = -2,18$ ;  $p = 0,03$ ). Die berechneten Effektstärken reichten von  $d = 0,341$  für den Deskriptor „Knoblauch“ bis  $d = 0,128$  für den Deskriptor „würzig“. Insgesamt kann also für die zehn aufgeführten Entscheidungsdeskriptoren von sehr kleinen bis kleinen Effekten gesprochen werden. Für die Deskriptoren „Moschus“, „verwest“, „Schweiß“, „Backwaren“, „verbrannt“ und „Fisch“ wurden wiederum keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) der Bewertung festgestellt.

Nachfolgend wurden in Abbildung 16 die einzelnen Entscheidungsdeskriptoren der zweiten Duftbewertung dargestellt. Der Deskriptor „chemisch“ wurde von 59 % in der Kontrollgruppe und 54,6 % in der Patientengruppe am häufigsten mit „ja“ beantwortet (s. Abbildung 16). Es folgten die Deskriptoren „süß“, „fruchtig“ und „blumig“. Interessanterweise war der Deskriptor „Knoblauch“ der einzige, welcher von den Patienten häufiger mit „ja“ ausgewählt wurde, wobei die Prozentangaben für die Patientengruppe bei 3,2 % und bei der Kontrollgruppe bei 1,4 % lagen.

Angaben in %  
 ja nein ja nein



Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der bewerteten Entscheidungsdeskriptoren für alle zehn Düfte

Die Diagramme zeigen unter Verwendung von prozentualen Angaben die Bewertung („ja“ oder „nein“) der sechzehn Deskriptoren zusammengefasst für alle zehn Düfte. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Auch für die sechzehn Entscheidungsdeskriptoren wurde ein unabhängiger t-Test zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten aufgeschlüsselt auf die zehn verwendeten Duftstoffe berechnet.

Wie Abbildung 17 zu entnehmen ist, bestanden für den Deskriptor „chemisch“ für sechs der zehn Düfte signifikante Unterschiede in der Duftbewertung zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe. Demnach wies der Deskriptor „chemisch“ insgesamt die meisten signifikanten Unterschiede auf. Darauf folgte der Deskriptor „süß“, welcher für die vier Duftstoffe 4-Decanolid, Benzylacetat, Geraniol und trans-2-Hexenylacetate signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe aufwies.

Auch eine Betrachtung der einzelnen Duftstoffe war an dieser Stelle von Interesse. Die meisten negativen t-Werte wies z. B. der Duftstoff Campher auf. In diesem Zusammenhang waren die Deskriptoren „Moschus“, „chemisch“ und „verbrannt“ zu nennen. Es zeigte sich, dass dieser Duft in den entsprechenden Deskriptoren von der Kontrollgruppe signifikant seltener mit „ja“ bewertet wurde, bzw. die Patientengruppe den Duft Campher signifikant häufiger mit „ja“ bewertete. Auch der Duft Isobutyraldehyde wies bei drei der sechzehn Deskriptoren signifikante Unterschiede auf. Zu nennen waren an dieser Stelle der Deskriptor „chemisch“ sowie die Deskriptoren „würzig“ und „sauer“. Eine weitere Auffälligkeit zeigte sich in der Bewertung des Deskriptors „fruchtig“ für den Duft trans-2-Hexenylacetate. Dieser Deskriptor wies für diesen Duft den höchsten t-Wert sowie den niedrigsten p-Wert ( $p < 0,001$ ) auf.

	1Unde	PEA	Decan	Ansiol	Benzyl	Capron	Dcamph	Gera	Isobut	Trans2Hex
süß	1.019	1.272	<b>3.181**</b>	1.221	<b>3.029**</b>	1.440	1.952	<b>2.346*</b>	1.159	<b>2.986**</b>
fruchtig	-1.478	-1.218	<b>2.627*</b>	1.062	0.008	-0.051	1.365	0.519	0.536	<b>5.495***</b>
Schweiß	0.581	-	-1.259	0.722	-0.613	1.636	-1.483	-	0.783	-0.613
Knoblauch	-	-	-0.121	<b>-1.999*</b>	-	-0.874	-0.613	-0.874	-	-0.121
Moschus	1.054	1.067	-0.214	0.070	0.722	1.249	<b>-2.354*</b>	1.365	1.853	0.533
chemisch	<b>2.877**</b>	<b>2.547*</b>	1.572	1.817	<b>3.029**</b>	0.369	<b>-2.838**</b>	<b>2.272*</b>	<b>2.669**</b>	1.566
Backwaren	0.226	0.501	0.226	0.732	-	0.732	-	0.732	1.463	-0.121
würzig	0.257	1.284	0.602	<b>2.093*</b>	-0.314	1.482	0.074	<b>2.179*</b>	<b>2.347*</b>	0.319
sauer	0.967	1.198	0.927	0.960	-0.117	0.550	0.257	1.019	<b>2.073*</b>	0.901
verbrannt	-	-	-	1.198	-	0.732	<b>-2.509*</b>	-	0.226	-0.613
verwest	1.198	1.642	-1.259	0.747	1.118	0.840	-1.601	-0.214	1.463	-0.748
blumig	0.257	0.977	0.977	0.404	0.182	0.898	1.773	1.813	0.684	0.069
Fisch	0.226	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gras	-0.214	<b>2.025*</b>	0.325	0.093	0.325	1.443	1.712	1.731	0.722	0.732
Ammoniak/Urin	1.729	0.898	-1.081	<b>2.724**</b>	1.443	<b>2.186*</b>	-0.864	-0.748	1.054	-0.748
Holz	0.935	0.215	-	1.217	1.443	0.722	0.927	-	0.722	-

Abbildung 17: Unterschiede in der Duftwahrnehmung: t-Werte und statistische Signifikanzen nach Entscheidungsdeskriptoren

Die Abbildung zeigt die t-Werte der unabhängigen t-Tests zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten, die für zehn verschiedene Duftstoffe in Bezug auf sechzehn Wahrnehmungsdeskriptoren berechnet wurden. Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

In Abbildung 18 wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten für die acht qualitativen Deskriptoren und die Entscheidungsdeskriptoren abgebildet. Für beide Probandengruppen konnten signifikante und relevante Wahrnehmungsunterschiede berechnet werden, welche im Folgenden genauer beschrieben werden.

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe waren positive Beschreibungen wie z. B. „süß“, „fruchtig“ und „blumig“ mit einer hohen Bewertung der Angenehmheit korreliert ( $r > 0,3$ ). Auch der Deskriptor „essbar“ korrelierte in beiden Probandengruppen positiv mit den Wahrnehmungsqualitäten „süß“ und „fruchtig“ ( $r > 0,3$ ), wobei für die Wahrnehmungsdeskriptoren „essbar“ und „fruchtig“ die größte Korrelation ( $r = 0,4$ ) innerhalb der Kontrollgruppe bestand. Dementsprechend negativ korrelierten die Deskriptoren „süß“, „fruchtig“ und „blumig“ in beiden Gruppen mit dem Geruchs-Ekel und schlossen sich damit gegenseitig aus. Außerdem korrelierte die Angenehmheit eines Duftes innerhalb der Kontrollgruppe negativ mit den Deskriptoren „verwest“ ( $r = -0,31$ ) und „Ammoniak/Urin“ ( $r = -0,33$ ). Der Deskriptor „ekelerregend“ korrelierte in der Kontrollgruppe positiv mit den unangenehmen

Geruchsbewertungen „Schweiß“ ( $r = 0,3$ ), „verwest“ ( $r = 0,34$ ) und „Ammoniak/Urin“ ( $r = 0,34$ ). Diese Deskriptoren zeigten in der Patientengruppe eine weniger relevante Korrelation, dafür korrelierten die Deskriptoren „ekelerregend“ und „chemisch“ ( $r = 0,42$ ) miteinander. Hervorzuheben war auch, dass die größte Korrelation innerhalb der Patientengruppe zwischen dem Deskriptor „chemisch“ und der trigeminalen Wahrnehmungsqualität „reizend“ bestand ( $r = 0,51$ ). Außerdem korrelierten „chemisch“ und „intensiv“ ( $r = 0,31$ ).

Interessanterweise zeigten sich innerhalb der Patientengruppe auch positive Korrelationen zwischen dem trigeminalen Deskriptor „kalt“ und den Bewertungen „süß“ ( $r = 0,31$ ) sowie „fruchtig“ ( $r = 0,33$ ).

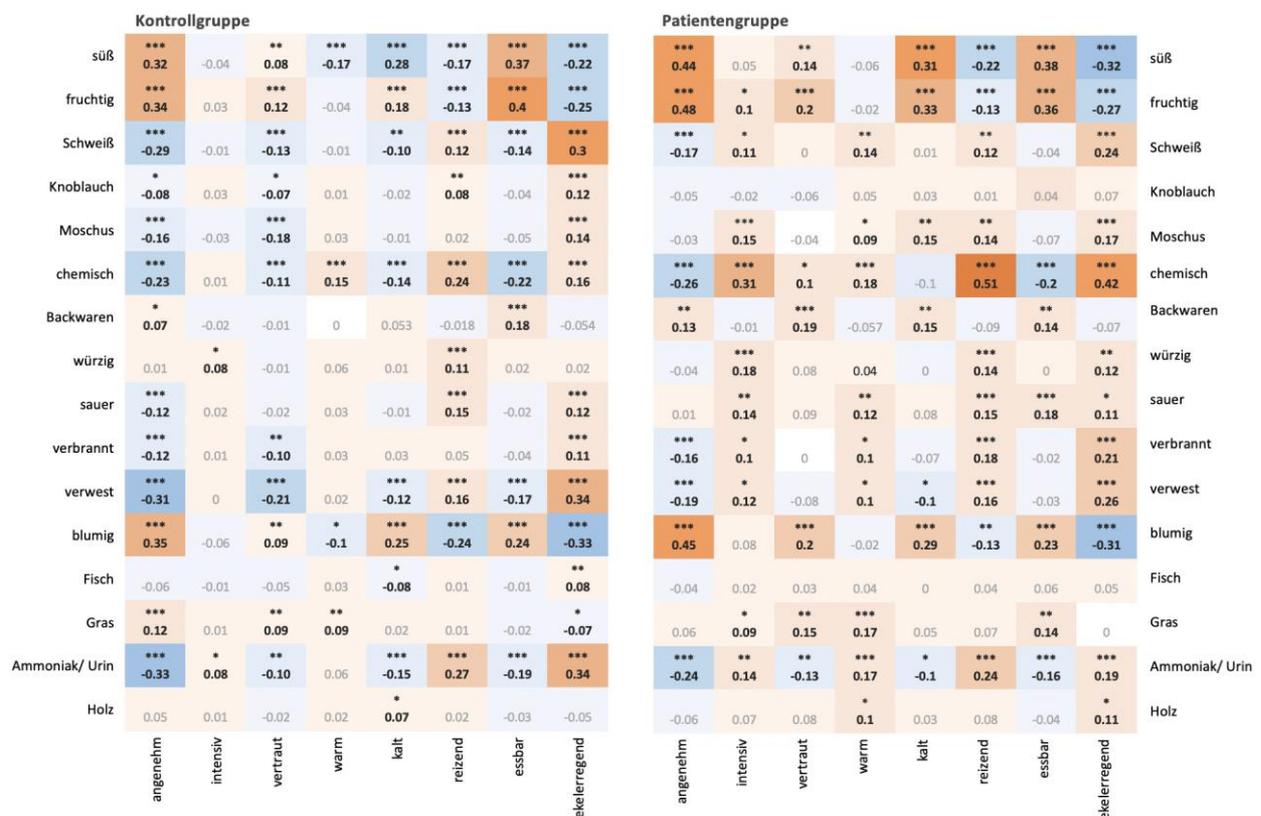


Abbildung 18: Korrelations-Heatmap der Wahrnehmungsdeskriptoren

In dieser Abbildung werden die Spearman-Korrelationskoeffizienten der Korrelationen zwischen den verschiedenen Wahrnehmungsdeskriptoren innerhalb der Probandengruppe sowie die dazugehörigen statistischen Signifikanzen dargestellt. Diese sind wie folgt angegeben: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.3 Auswertung des olfaktorischen Fingerabdrucks

Das erste Ergebnis der hierarchischen Clusteranalyse wurde anhand der OPF erstellt und ist in Abbildung 19 dargestellt. Im ersten (orangenen) Cluster befanden sich vier Kontrollprobanden und 21 Patienten, während im zweiten (blauen) Cluster 95 Kontrollprobanden und 20 Patienten abgebildet wurden. Die Clusteranalyse auf Basis der OPF führte damit zu einer Genauigkeit von 83 % (95 % CI: 76 % - 89 %) bei der Unterscheidung zwischen Patienten und Kontrollen, wobei die Sensitivität bei nur 51 % und die Spezifität bei 96 % lag.

In Tabelle 12 wurden die Untersuchungs- und Anamnesedaten der Patienten entsprechend der Cluster aufgelistet. Es zeigte sich, dass der Summenscore des Sniffin' Stick-Tests der Patienten des ersten Clusters ( $M = 26,5$ ) signifikant niedriger war, als derjenige der Patienten des zweiten Clusters ( $M = 30,1$ ) ( $p = 0,03$ ). Konkret waren die Identifikationswerte bei den Patienten des ersten Clusters ( $M = 9,0$ ) im Vergleich zu denen des zweiten Clusters ( $M = 12,0$ ) signifikant niedriger ( $p = 0,03$ ), während es keine signifikanten Unterschiede bei der Schwelle (Cluster 1:  $M = 5,5$ ; Cluster 2:  $M = 6,5$ ;  $p = 0,41$ ) und der Diskrimination (Cluster 1:  $M = 11,0$ ; Cluster 2:  $M = 12,0$ ;  $p = 0,08$ ) gab. Darüber hinaus bestand ein statistisch nicht signifikanter ( $p = 0,07$ ), aber tendenzieller Unterschied im Vorhandensein einer Parosmie zwischen den Patienten des ersten (Parosmie: 86 %) und des zweiten Clusters (Parosmie: 55 %). Eine Parosmie schien folglich bei den Patienten des ersten Clusters häufiger aufzutreten.

Anschließend wurde eine weitere hierarchische Clusteranalyse durchgeführt, wobei nur die Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerte für die Clusterbildung verwendet wurden. Hierbei befanden sich 21 Probanden der Kontrollgruppe und 33 Patienten im ersten Cluster, während das zweite Cluster 78 Kontrollen und 8 Patienten enthielt. Damit wurde eine Genauigkeit von 79 % (95% CI: 72 % - 86 %) bei der Unterscheidung von Patienten und Kontrollen anhand der SDI-Werte erzielt. Die Sensitivität betrug 80 % und die Spezifität 79 %.

Abschließend wurde eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt, die sowohl den OPF als auch die SDI-Werte berücksichtigte. Die Analyse zeigte im ersten Cluster 6 Kontrollen und 28 Patienten und im zweiten Cluster 93 Kontrollen und 13 Patienten. Diese Clusteranalyse führte zu einer Genauigkeit von 86 % (95 % CI: 79 % - 92 %) bei der Unterscheidung von Patienten und Kontrollen anhand der OPF und SDI-Werte. Die Sensitivität und Spezifität bei der Verwendung der OPF und SDI-Werte lagen bei 68 % bzw. 93 %. Eine Zusammenfassung aller hierarchischen Clusteranalysen kann aus Tabelle 11 entnommen werden.

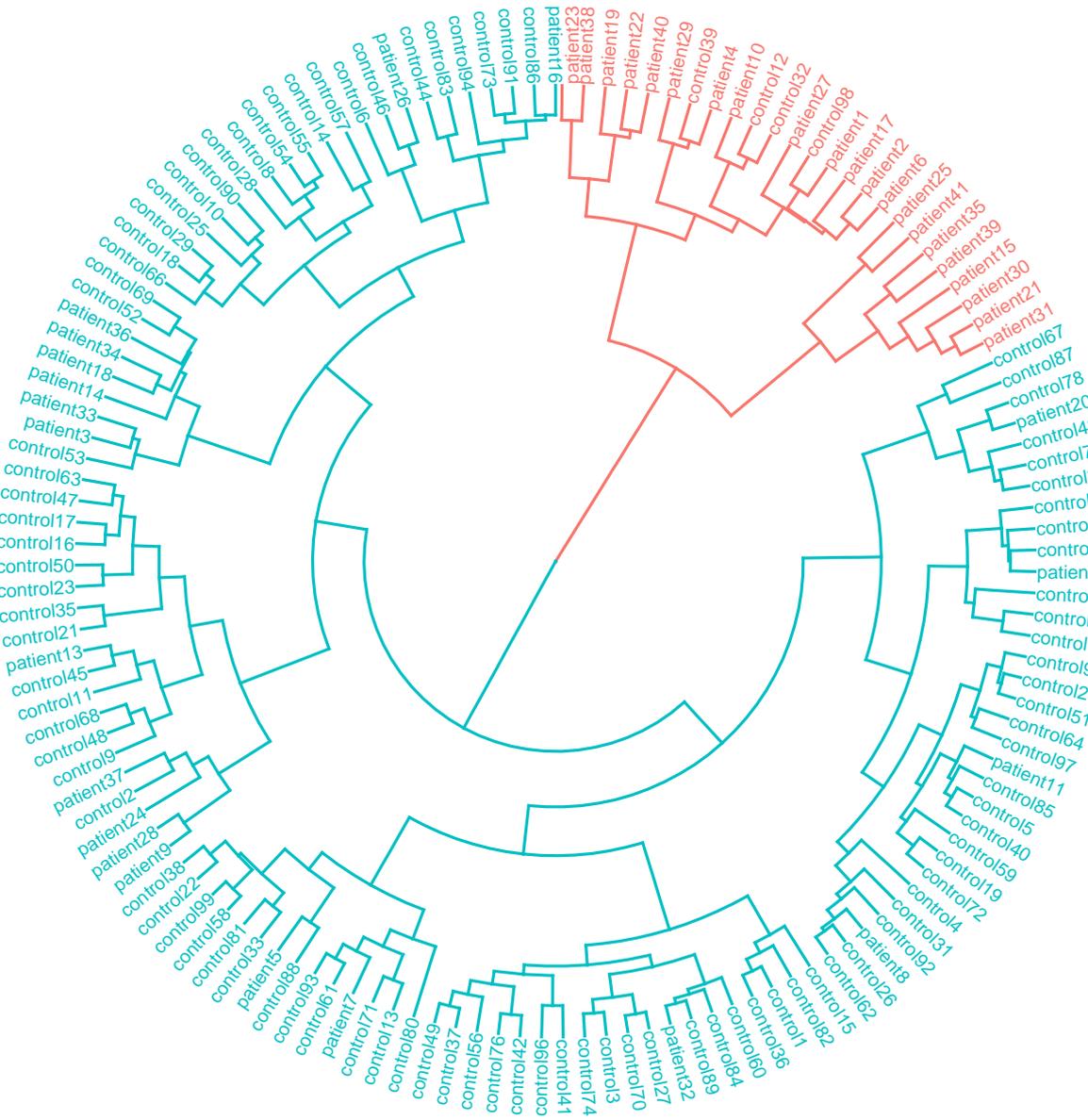


Abbildung 19: Kreisförmiges Dendrogramm der hierarchischen Clusteranalyse des OPF

Cluster 1 (orange) umfasst 4 Kontrollen und 21 Patienten, Cluster 2 (blau) umfasst 95 Kontrollen und 20 Patienten. Die Analyse ergab eine Gesamtgenauigkeit von 83 % für die Unterscheidung zwischen Patienten und Kontrollen. Der Identifikationswert des Sniffin' Stick-Tests der Patienten des ersten Clusters war signifikant niedriger als der der Patienten des zweiten Clusters.

Tabelle 11: Vergleich der hierarchischen Clusteranalysen

Method	hierarchische Clusteranalyse auf Basis des OPF	hierarchische Clusteranalyse auf Basis der SDI-Werte	hierarchische Clusteranalyse auf Basis des OPF & der SDI-Werte
<b>Genauigkeit</b>	83 % (95 % CI: 76 % - 89 %)	79 % (95% CI: 72 % - 86 %)	86 % (95 % CI: 79 % - 92 %)
<b>Sensitivität</b>	51 %	80 %	68 %
<b>Spezifität</b>	96 %	79 %	93 %

Tabelle 12: Vergleich zwischen den Patienten des ersten und zweiten Clusters

	<b>Patienten in Cluster 1</b> (N = 21) Median (25% - 75%) oder n (%)	<b>Patienten in Cluster 2</b> (N = 20) Median (25% - 75%) oder n (%)	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	34,0 (25,0 - 40,0) [17]	34,0 (32,0 – 38,0) [19]	0,87
<b>Geschlecht</b>	5 (29 %) männlich, 12 (71%) weiblich [17]	5 (26 %) männlich, 14 (74 %) weiblich [19]	1,00
<b>SDI-Score</b>	26,5 (22,0-28,8)	30,1 (25,1 – 33,5)	<b>0,03</b> *
○ Schwelle	5,5 (1,5 – 7,0)	6,5 (4,1 – 7,6)	0,41
○ Diskrimination	11,0 (10,0 – 12,0)	12,0 (10,0 – 13,0)	0,08
○ Identifikation	9,0 (9,0 -11,0)	12,0 (9,7 – 13,2)	<b>0,03</b> *
<b>Zeit nach der Infektion bis zur Studienteilnahme (in Tagen)</b>	349,0 (296,0 – 470,0)	332,0 (257,0 – 388,0)	0,35
<b>Anosmie</b>	16 (84%) [19]	16 (80%)	1,00
Dauer der Anosmie (in Tagen)	28,0 (10,5 – 70,0) [18]	56,0 (7,0 – 112,0)	0,63
<b>Parosmie</b>	18 (86%)	11 (55%)	0,07
Anzahl der Tage nach SARS-CoV-2 Infektion bis zum Beginn der Parosmie	120,0 (60,0 – 120,5) [15]	120,0 (90,0 – 121,0) [9]	0,65

[ ] - die Anzahl der Personen mit den Daten (wird nur angezeigt, wenn die Daten nicht für alle Teilnehmer vorlagen); Die statistischen Signifikanzen sind wie folgt gekennzeichnet:

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Die Ergebnisse der PCA-Analysen zeigten, dass die ersten beiden Hauptkomponenten (PC1 und PC2) etwa 39 % bzw. 24 % der Varianz im Datensatz erklären konnten. Dieses wird auch in Abbildung 20 E ersichtlich. Gemeinsam erklärten die beiden Hauptkomponenten somit 63 % der Datenvarianz.

In den Ergebnissen wurden nur die Hauptkomponenten mit Eigenwerten größer eins herangezogen. Diese Eigenwerte stellen die Varianzen der Hauptkomponenten dar. Die ersten beiden Hauptkomponenten (PC1 und PC2) wiesen Eigenwerte von 3,1 bzw. 1,9 auf, während alle weiteren Hauptkomponenten Eigenwerte kleiner eins zeigten.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Daten in einem 2D-Diagramm in Abbildung 20 A dargestellt. Die Abbildung zeigte, dass die Datenpunkte der Patientengruppe tendenziell höhere Werte entlang der ersten Hauptkomponente (PC-1) aufwiesen als die der Kontrollgruppe. Während die Datenpunkte der Kontrollgruppe hauptsächlich im Bereich von 0 bis -0,1 entlang der X-Achse verteilt waren, waren die Datenpunkte der Patientengruppe zu höheren Werten auf der X-Achse im Bereich von 0 bis 0,2 verschoben. Entlang der zweiten Hauptkomponente (PC-2) waren die Datenpunkte beider Gruppen um den Nullpunkt der Y-Achse verteilt, ohne dass eine klare Trennung erkennbar war. Somit schien vor allem PC-1 als Unterscheidungskriterium zwischen Kontrollpersonen und Patienten zu fungieren. Die genaue

Verteilung der Datenpunkte entlang der Achsen wird in der Abbildung 20 A dargestellt und verdeutlicht die beobachteten Muster.

Welche Geruchsdeskriptoren die größte Rolle bei der Bildung der Hauptkomponenten spielten und zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Patienten herangezogen wurden, zeigen die Abbildungen 20 B und C. Es wird deutlich, dass alle Deskriptoren zur ersten Dimension (Dim-1) beitrugen, mit Ausnahme des „Ekel“. Besonders die Deskriptoren „vertraut“ und „intensiv“ trugen am meisten zur Bildung der Dim-1 bei. Daraus folgt, dass diese Deskriptoren die Varianz der Daten am effektivsten erklärten. Im Gegensatz dazu waren „Ekel“, „Reizbarkeit“ und „Angenehmheit“ die dominierenden Deskriptoren für die zweite Dimension (Dim-2). Die Deskriptoren „essbar“, „intensiv“, „kalt“, „warm“ und „vertraut“ trugen am wenigsten zur Dim-2 bei.

In Abbildung 20 D wurden diese Ergebnisse zusätzlich in einem Vektordiagramm dargestellt. Projiziert man die Vektoren zu den Achsen ist zu erkennen, dass „Vertrautheit“ und „Intensität“ die größten Projektionen der ersten Dimension bilden, wohingegen „Ekel“ die kürzeste Projektion in der Dim-1 darstellte. Gleiches zeigte sich für die auf der Y-Achse abgebildete zweite Dimension. Die Vektoren für „Ekel“, „Reizbarkeit“ und „Angenehmheit“ waren die längsten Projektionen und trugen daher am meisten zur Bildung der Dim-2 bei.

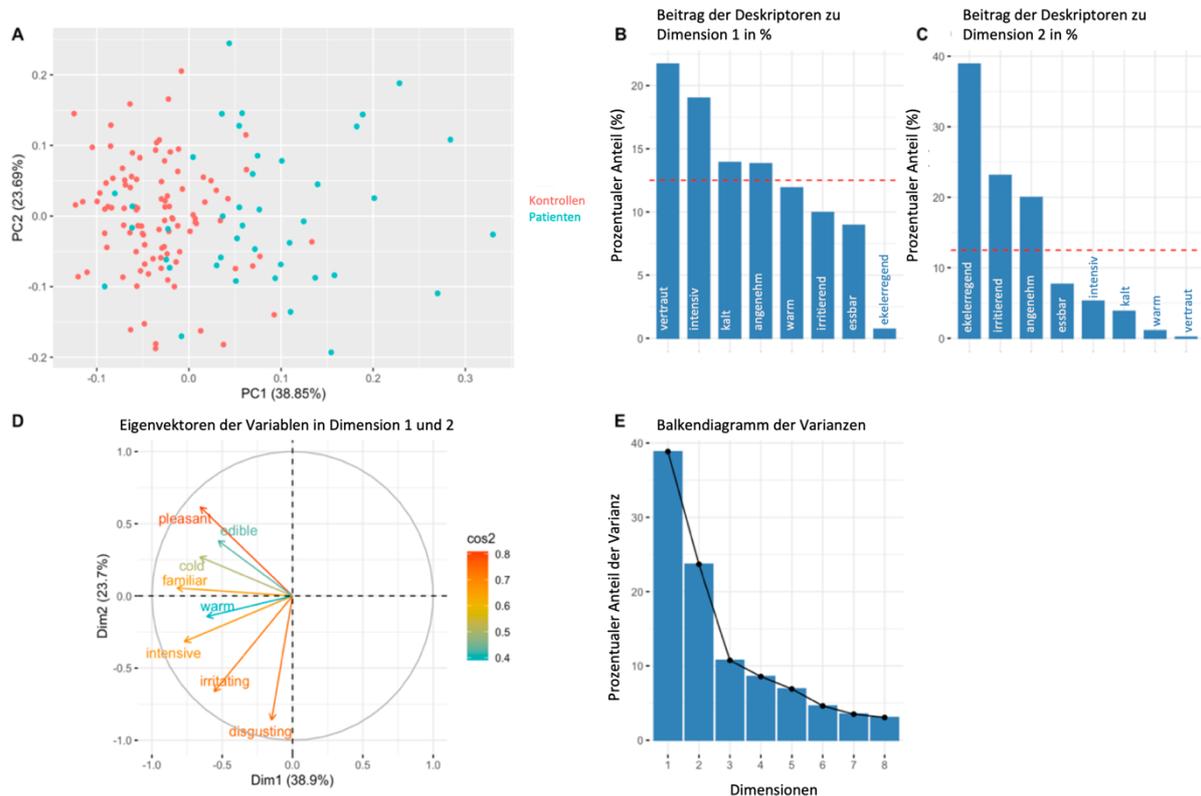


Abbildung 20: Hauptkomponentenanalyse zur Differenzierung von Patienten und Kontrollgruppen

- A)** Verteilung der Probandengruppen entlang der Hauptkomponenten 1 und 2
- B)** Beitrag der Deskriptoren zur Hauptkomponente 1  
Die rote gepunktete Linie ist der erwartete durchschnittliche Beitrag
- C)** Beitrag der Deskriptoren zur Hauptkomponente 2  
Die rot gestrichelte Linie ist der erwartete durchschnittliche Beitrag
- D)** Visualisierung der Eigenvektoren in den Hauptkomponenten 1 und 2
- E)** Kumulierte Varianz der Hauptkomponenten

Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurde zusätzlich untersucht, ob der OPF mit Hilfe anderer maschineller Lernmethoden Patienten von Kontrollen unterscheiden kann. Im Gegensatz zu den vorherigen maschinellen Lernmethoden wurde an dieser Stelle eine überwachte Methode verwendet. Der Random-Forest-Klassifikator wurde auf die OPF von 75 % der Kontrollen und 75 % der Patienten trainiert. Die „Out-of-Bag-Fehlerrate“ betrug 12 %. Dies wies darauf hin, dass das Modell bei Verwendung von Daten, die es während des Trainings nicht gesehen hatte, in etwa 12 % der Fälle ungenaue Vorhersagen traf. Anschließend wurde das Modell mit den restlichen 25 % der Kontrollen und 25 % der Patienten getestet. Die Genauigkeit des Random-Forest-Modells bei den vorliegenden Testdaten ergab 86 % (95 % CI: 71 % -

95 %). Darüber hinaus betrugen die Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung von Patienten und Kontrollen 64 % bzw. 96 %. Die Bedeutung der Wahrnehmungsdeskriptoren für die Unterscheidung von Patienten und Kontrollen wird in Abbildung 21 dargestellt. In dieser ist die mittlere Abnahmegenauigkeit an der X-Achse des Diagramms abgebildet, welche das Maß für die Leistung des Modells war. Ein höherer Wert zeigte an, wie wichtig ein Deskriptor für die Vorhersage der Gruppe (Kontrollgruppe vs. Patientengruppe) war. Wurde dieser Deskriptor entfernt, verlor das Modell an Genauigkeit bei der Vorhersage. Auch hier waren „Vertrautheit“ und „Intensität“ eindeutig die wichtigsten Wahrnehmungsdeskriptoren zur Unterscheidung der zwei Gruppen, was mit den Ergebnissen der PCA übereinstimmte.

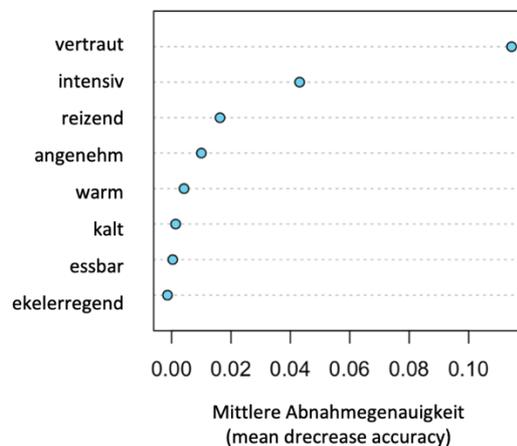


Abbildung 21: Variablen-Bedeutung des Random-Forest-Modells

Das Diagramm zeigt die relative Bedeutung der verschiedenen Merkmale innerhalb des Random-Forest-Klassifikators für die untersuchte Stichprobe. Die Abnahme der mittleren Genauigkeit gibt dabei an, wie stark die Entfernung (Eliminierung) eines bestimmten Merkmals die Gesamtgenauigkeit des Modells beeinflusst. Die geordnete Darstellung ermöglicht es, die Relevanz der Merkmale für die Leistungsfähigkeit des Modells abzuschätzen.

### 3.4 Auswertung der Fragebögen

#### 3.4.1 Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Für die Analyse der „Individuellen Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ wurden die Mittelwerte der erzielten Punktzahlen des Fragebogens unterteilt in die Skalen „Assoziation“, „Anwendung“ und „Konsequenz“, sowie die erreichten „Summenscore“ der beiden Probandengruppen berechnet und mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Die Ergebnisse werden in dem nachfolgenden Histogramm (s. Abbildung 22) dargestellt.

Für keine der drei Skalen („Assoziation“, „Anwendung“ und „Konsequenz“) konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Allerdings zeigte sich in der Subskala „Assoziation“ ein tendenzieller Unterschied ( $p = 0,06$ ). Der Mittelwert der „Assoziations-Skala“ lag in der Kontrollgruppe bei 15,4 Punkten ( $SD = 3,4$ ), wohingegen die Patientengruppe im Mittel 14,8 Punkte ( $SD = 4,0$ ) erreichte. Auch für die „Anwendungs-Skala“ wurden die Mittelwerte berechnet, welche in der Kontrollgruppe bei 13,7 Punkten ( $SD = 3,2$ ) und in der Patientengruppe bei 14,1 Punkten ( $SD = 3,7$ ) lagen. Ebenso wurde der Mittelwert der „Konsequenz-Skala“ für die Kontrollgruppe mit 14,4 Punkten ( $SD = 2,9$ ) sowie der Patientengruppe mit 14,7 Punkten ( $SD = 2,9$ ) berechnet.

Im Hinblick auf die „Summenscore“ zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Bedeutung der Geruchswahrnehmung zwischen der Kontroll- und Patientengruppe. Die Auswertung zeigte, dass der Mittelwert der „Summenscores“ in der Kontrollgruppe bei 43,5 Punkten ( $SD = 7,7$ ) und in der Patientengruppe bei 43,6 Punkten ( $SD = 9,6$ ) lagen.

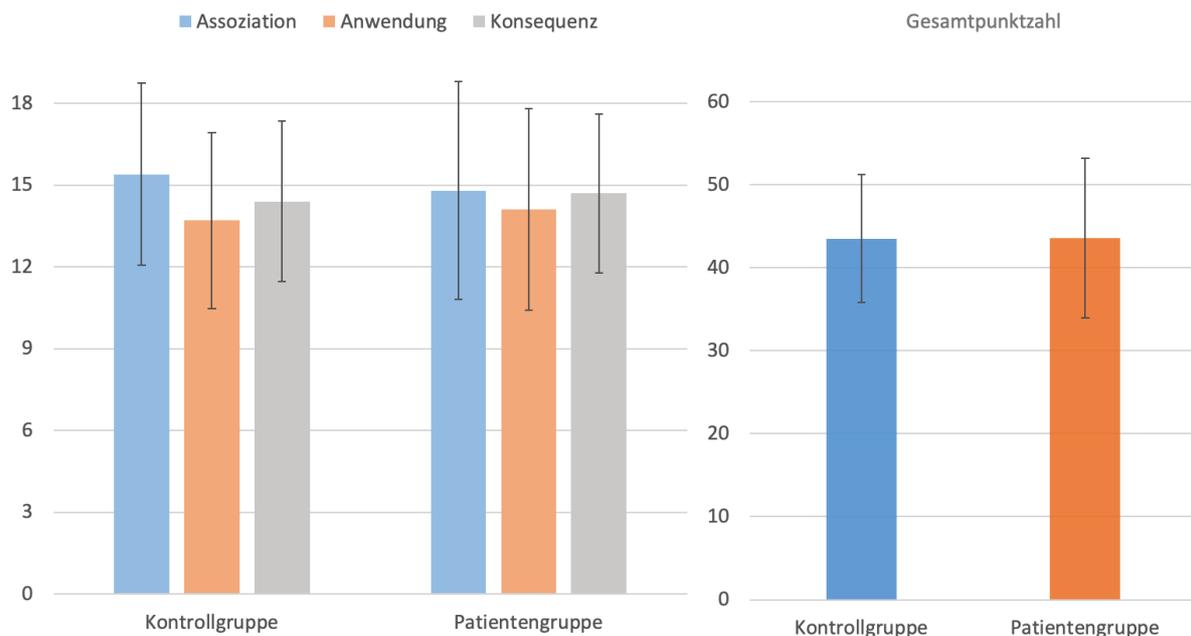


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamt- und Subskalen des Fragebogens für die „Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung“

Das Histogramm zeigt die erzielten Punktzahlen für die verschiedenen Subskalen (Assoziation, Anwendung, Konsequenz – links abgebildet) des Fragebogens für die „Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ sowie für den Summenscore (rechts abgebildet) für die Kontroll- und Patientengruppe. Zudem wurden die Standardabweichungen abgebildet.

### 3.4.2 Geruchsexplorationsverhalten

Für die Analyse des Geruchsexplorationsverhaltens der Studienpopulation wurden die Korrelationen zwischen der Wahrnehmung von Eigendüften und Fremddüften sowie deren Summenscores bzw. dem Gesamtverhalten analysiert.

Das Korrelationsdiagramm der Kontrollgruppe (s. Abbildung 23 A b) zeigt eine breite Streuung der Datenpunkte und eine nahezu horizontal verlaufende Trendlinie zwischen dem Geruchsexplorationsverhalten von Eigen- und Fremdgerüchen. Statistische Analysen bestätigten diese Beobachtung, da in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante, aber schwach positive Korrelation zwischen diesen beiden Variablen bestanden ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,139$ ).

Für die Korrelation zwischen dem Geruchsexplorationsverhalten von Fremdgerüchen und dem Gesamtverhalten der Kontrollgruppe (s. Abbildung 23 A e) war ebenfalls eine positive Korrelation ( $r = 0,665$ ) zu erkennen. Die Datenpunkte lagen leicht gestreut um die Trendgerade herum.

Die stärkste Korrelation im Geruchsexplorationsverhalten zeigte sich zwischen dem Eigengeruch- und Gesamtverhalten (s. Abbildung 23 A c). Auch bestand eine statistisch signifikante ( $p < 0,001$ ) und positive Korrelation ( $r = 0,811$ ) zwischen diesen beiden Variablen.

Die Analyse der Korrelationsdiagramme der Patientengruppe zeigte bereits visuell deutliche Gemeinsamkeiten mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe (s. Abbildung 23 B). Es existierte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Geruchsexplorationsverhalten von Eigengerüchen und Fremdgerüchen (s. Abbildung 23 B b), wobei der p-Wert  $< 0,001$  war. Allerdings betrug der Korrelationskoeffizient  $r = 0,2$  und zeigte damit eine schwache Korrelation. Die Korrelation zwischen Eigen- und Fremdgeruchverhalten war somit in der Kontrollgruppe schwächer als in der Patientengruppe, aber dennoch gleichgerichtet. Die Korrelationen zwischen den Eigenen- bzw. Fremdgeruchsverhalten und dem Gesamtverhalten der Patientengruppe waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und positiv mit ähnlichen Korrelationskoeffizienten wie in der Kontrollgruppe.

Darüber hinaus wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe zu identifizieren.

Interessanterweise zeigte der Summenscore der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein tendenziell geringeres Explorationsverhalten. Dieses wurde auch durch die statistische Auswertung bestätigt ( $t(1288) = 2,044$ ,  $p < 0,041$ ;  $d = 0,127$ ). Bei genauerer Betrachtung der Daten wurde jedoch deutlich, dass der Unterschied durch einen Interaktionseffekt erklärt

werden kann. Unterstützt wurde dies durch die Beobachtung, dass in der Kontrollgruppe das Eigengeruchsexplorationsverhalten stärker ausgeprägt war ( $t(1288) = 6,481, p < 0,001$ ), während in der Patientengruppe das Fremdgeruchsexplorationsverhalten stärker ausgeprägt war ( $t(1288) = -4,558, p < 0,001$ ). Auch die Effektstärken (Cohen's d) bestätigten die visuellen Darstellungen. Während der signifikante Unterschied im Vergleich des Eigengeruchsexplorationsverhaltens eine mittlere Effektstärke ( $d = 0,402$ ) aufwies, konnte im Vergleich des Fremdgeruchsexplorationsverhaltens nur ein kleiner Effekt ( $d = -0,283$ ) festgestellt werden. Zur Veranschaulichung dieser Analysen wurden Konfidenzintervall-Diagramme (s. Abbildung 24) erstellt.

A: Kontrollgruppe

B: Patientengruppe

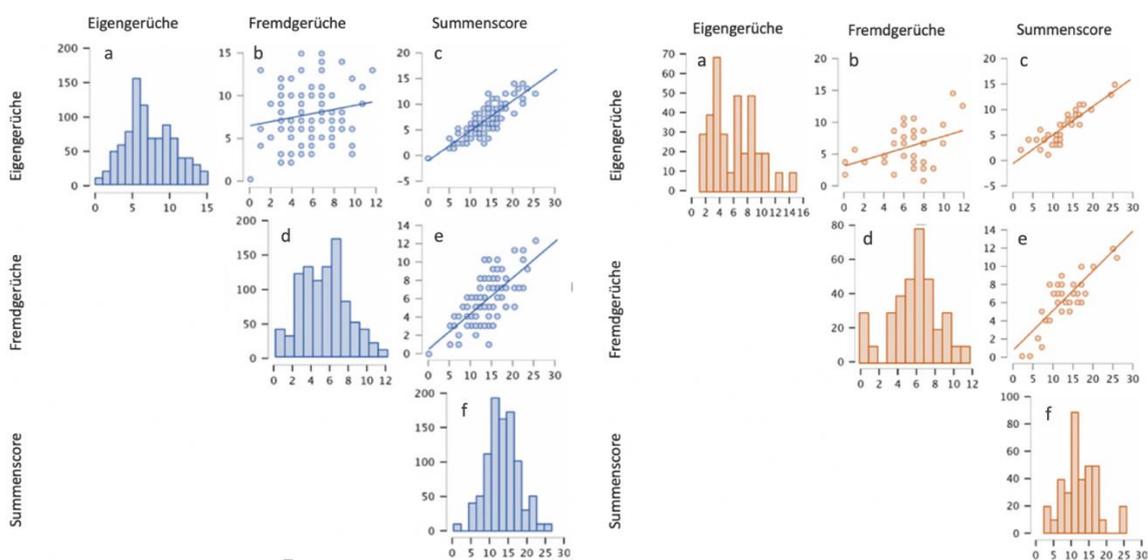


Abbildung 23: Korrelationen und Verteilungen des Geruchsexplorationsverhaltens

In der Abbildung sind die Scatterplots dargestellt, welche die Korrelation zwischen der Wahrnehmung von Eigendüften und Fremddüften sowie deren Summenscores veranschaulichen. Weiterhin sind Histogramme für die Punktwerte der einzelnen Subskalen zu sehen.

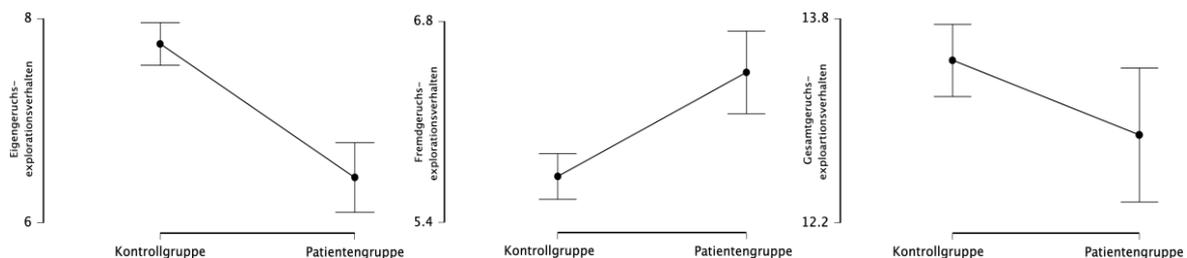


Abbildung 24: Konfidenzintervalle der Geruchsexplorationsverhalten

Die Abbildung zeigt die Konfidenzintervalle der Eigengeruchsexplorationsverhalten und Fremdgeruchsexplorationsverhalten sowie den Summenscore im Vergleich zwischen gesunder Kontrollgruppe und Patientengruppe.

### 3.4.3 Geruchsträume

In der Online-Umfrage wurde zusätzlich ein Fragebogen zur Erfassung von Geruchsträumen von den Teilnehmern bearbeitet. Zur Untersuchung möglicher Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Probandengruppe wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass bei allen drei Fragen des Fragebogens für Geruchsträume kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bestand.

Allerdings wurde für die erste Frage „Können Sie sich an Ihre Träume erinnern?“ sowie für die dritte Frage „Können Sie sich erinnern, schon einmal während eines Traumes etwas gerochen zu haben?“ ein tendenzieller Unterschied mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,08$  für das Erinnern an Träume im Allgemeinen bzw.  $p = 0,06$  für das Erinnern an olfaktorische Träume beobachtet. Die Probandenanzahl für die Antwortvariablen wird im nachfolgenden Diagramm (s. Abbildung 25) für die entsprechenden Fragen abgebildet.

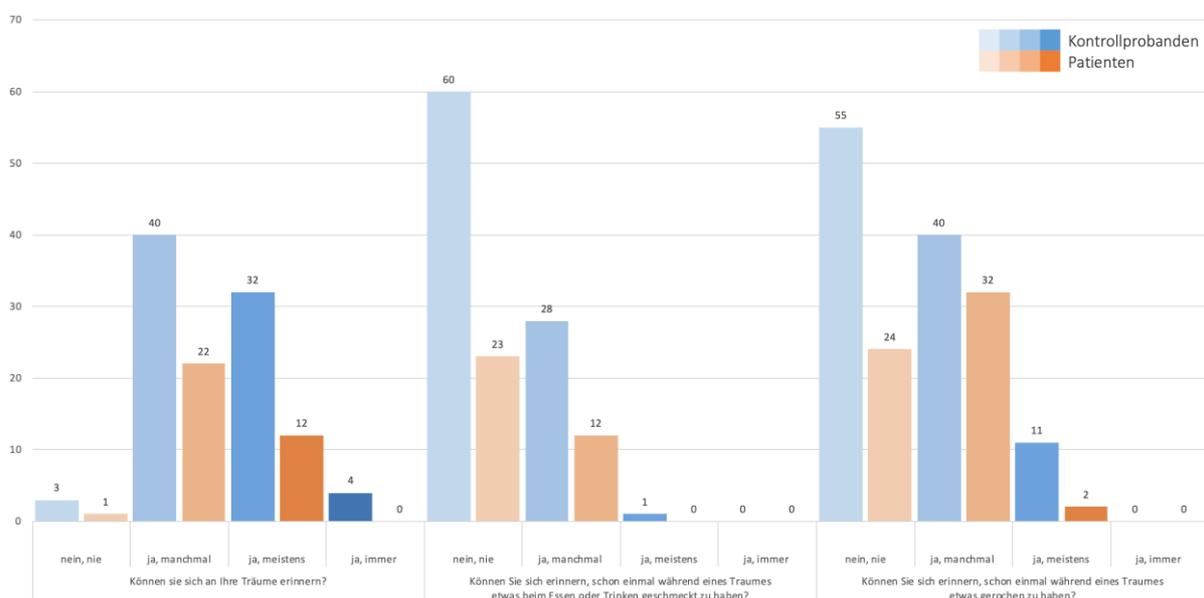


Abbildung 25: Antworthäufigkeiten für die Fragen über Geruchsträume

Dargestellt sind die Verteilungen der Antworten auf die drei Fragen des Fragebogens mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, differenziert nach Kontroll- und Patientengruppe.

### 3.4.4 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4)

Der PHQ-4 Fragebogen wurde zur Evaluierung der psychischen Gesundheit sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe angewandt.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 2,5 Punkten (SD = 1,9) erreicht wurde, während die Patientengruppe einen Mittelwert von 2,8 Punkten (SD = 2,7) aufwies. Die Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen werden in Abbildung 26 veranschaulicht.

Um die Signifikanz dieser Unterschiede zu überprüfen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Tests wiesen auf einen statistisch signifikanten Unterschied in der psychischen Gesundheit zwischen den beiden Probandengruppen hin ( $t(1278) = -2,095$ ;  $p = 0,036$ ). Allerdings war der Effekt ( $d = -0,13$ ) sehr gering.

Ergänzend dazu wurden auch die Einzelergebnisse des Fragebogens, also der PHQ-2, für die Untersuchung von depressiven Symptomen sowie der GAD-2 für Angstsymptome genauer betrachtet. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,003$ ) für den PHQ-2 Score zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe. Allerdings wurde kein signifikanter Unterschied für den GAD-2 Score ( $p = 0,343$ ) festgestellt.

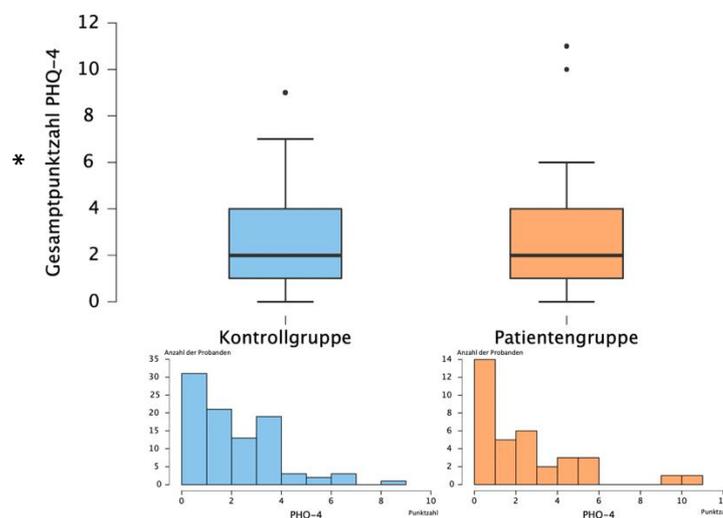


Abbildung 26: Vergleich der PHQ-4 Gesamtscores zwischen der Kontroll- und Patientengruppe

Dargestellt sind Box-Plots zur Veranschaulichung der Unterschiede in den PHQ-4 Gesamtscores zwischen der Kontroll- und Patientengruppe. Ergänzend zeigt die Abbildung Histogramme, die die Verteilung der Punktzahlen innerhalb der beiden Gruppen illustrieren. Die statistische Signifikanz wird wie folgt angegeben: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.5 Ergebnisse im Überblick

#### Deskriptive Daten:

- Die Patientengruppe war signifikant älter ( $p = 0,03$ ).
- In der Kontrollgruppe ohne subjektive OD waren 89 % der Probanden normosmisch, während in der Gruppe der COVID-19 Patienten 59 % hyposmisch und 34 % normosmisch waren.

#### Duftbewertungen:

- Hedonik und Intensität waren zentrale Deskriptoren für die Duftbewertungen und korrelierten mit „vertraut“, „essbar“, „süß“, „fruchtig“, „blumig“, „reizend“ und „ekelerregend“.
- Signifikante Unterschiede in den Korrelationsanalysen zeigten sich für die Wahrnehmungsdimensionen „warm“ und „kalt“ sowie „ekelerregend“ und „intensiv“.
- Signifikante Wahrnehmungsunterschiede zwischen den Probandengruppen zeigten sich für die Deskriptoren „angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „reizend“ und „essbar“, mit Ausnahme des Deskriptors „ekelerregend“.
- Die Patienten zeigten biphasische Wahrnehmungsmuster für trigeminale Deskriptoren, während die Kontrollprobanden symmetrischere Verteilungsmuster aufwiesen.
- Zur Differenzierung eigneten sich besonders „intensiv“, „vertraut“ und „reizend“.
- Die erweiterte Duftbewertung mithilfe der Entscheidungsdeskriptoren zeigte signifikante Unterschiede für „süß“, „fruchtig“, „Knoblauch“, „chemisch“, „würzig“, „sauer“, „blumig“, „Gras“, „Ammoniak/Urin“ und „Holz“.
- Insgesamt wurde der Deskriptor „chemisch“ am häufigsten mit den präsentierten Duftstoffen assoziiert, wobei der Deskriptor „Knoblauch“ von den Patienten signifikant häufiger ausgewählt wurde.
- Die Duftstoffe 4-Decanolid, Geraniol und trans-2-Hexenylacetate waren am besten geeignet, um Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar zu machen.

#### Olfaktorischer Fingerabdruck:

- Die beiden Probandengruppen konnten anhand des OPF mit einer Genauigkeit von 83 % bei Verwendung eines unüberwachten und von 86 % bei Verwendung eines überwachten maschinellen Lernverfahrens unterschieden werden.
- Die Clusteranalyse auf Basis des OPF & der SDI-Werte erreichte die höchste Genauigkeit mit 86 % (Sensitivität 68 %, Spezifität 93 %).
- Die Deskriptoren „Vertrautheit“ und „Intensität“ waren die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen den Gruppen.

#### Bedeutung der Geruchswahrnehmung und psychischen Gesundheit:

- Die psychische Gesundheit, gemessen anhand des PHQ-4, war in der Patientengruppe signifikant geringer.
- Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Bedeutung der Geruchswahrnehmung zwischen Kontroll- und Patientengruppe.

## 4. Diskussion

### 4.1 Deskriptive Daten

Für die Studie wurden insgesamt 140 Teilnehmer rekrutiert, welche sich aus 99 Kontrollpersonen ohne subjektive OD und 41 Patienten mit subjektiver OD nach SARS-CoV-2 Infektion zusammensetzen. Trotz der durch die Ein- und Ausschlusskriterien vorgegebenen Altersbeschränkung auf 18 bis 45 Jahre, waren die Patienten signifikant älter als die Probanden der Kontrollgruppe.

Eine wichtige Beobachtung, die sich aus den deskriptiven Daten ergab, war die Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung der Riechfunktion und den objektiven Messungen mit der Sniffin' Stick-Testbatterie. Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten alle Probanden der Kontrollgruppe vor der Einschreibung eine subjektiv gesunde Riechfunktion bestätigen und jünger als 45 Jahre sein. Dennoch zeigten die Analysen, dass 11 % der Kontrollprobanden hyposmisch waren. Außerdem waren 34 % der als Patienten klassifizierten Personen eigentlich normosmisch, wurden aber aufgrund ihrer subjektiven Riechstörung in die Studie aufgenommen. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, in denen ebenfalls eine Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung der Riechfunktion und der objektiven Messung mit Hilfe des Sniffin' Stick-Tests festgestellt wurde (Boscolo-Rizzo et al., 2023; Deng et al., 2023; Gözen et al., 2021; Molnár et al., 2023; Passali et al., 2022).

### 4.2 Duftbewertungen

*Hypothese 1: Es gibt signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Zusammenhänge zwischen den Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“) innerhalb der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.*

Für die Kontrollgruppe wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der mittleren Angenehmheit und der Vertrautheit sowie der Essbarkeit festgestellt. Darüber hinaus wurde eine umgekehrte Beziehung zwischen der Angenehmheit und den Deskriptoren „reizend“ und „ekelerregend“ beobachtet. Außerdem wurde eine negative Korrelation zwischen den Deskriptoren „ekelerregend“ und „vertraut“ festgestellt. Weiterhin korrelierte die Intensität eines Duftstoffs positiv mit den Deskriptoren „reizend“ und „vertraut“.

Die Patientengruppe zeigte ähnliche Zusammenhänge, insbesondere zwischen der Hedonik eines Duftes und den Deskriptoren „vertraut“, „essbar“ und „ekelerregend“. Ein signifikanter,

aber nicht relevanter negativer Zusammenhang wurde in der Patientengruppe zwischen der mittleren Geruchsbeliebtheit und dem Deskriptor „reizend“ beobachtet. Gleich der Kontrollgruppe korrelierte die Intensität eines Duftstoffs positiv mit den Deskriptoren „reizend“ und „vertraut“. Eine weitere interessante Beobachtung innerhalb der Patientengruppe war die positive Korrelation zwischen dem Geruchs-Ekel und der Intensität einer Geruchsprobe.

Darüber hinaus wurde in keiner der beiden Probandengruppen eine Korrelation zwischen der durchschnittlichen Angenehmheit eines Geruchs und der Intensität festgestellt. Allerdings korrelierte die Hedonik eines Duftes, vor allem in der Patientengruppe, positiv mit dem Deskriptor „kalt“.

Die Hypothese, dass innerhalb der Probandengruppen signifikante und relevante Beziehungen zwischen den Wahrnehmungsdimensionen bestehen, konnte somit für ausgewählte Deskriptoren bestätigt werden.

Wie bereits von Köster beschrieben, reagieren Testpersonen auf die hedonischen Eigenschaften von Gerüchen, noch bevor sie über deren Intensität oder Qualität nachdenken (Köster, 2002). Die dargestellten Ergebnisse zeigten ebenfalls eindrucksvoll die Bedeutung dieses Deskriptors, da bis auf zwei Ausnahmen („intensiv“; „warm“) die Geruchshedonik mit allen Deskriptoren signifikant korrelierte.

Die bereits im Jahr 1998 von Ayabe-Kanamura et al. beschriebene positive Korrelation zwischen der Essbarkeit und der Angenehmheit eines Duftes (Ayabe-Kanamura et al., 1998), konnte auch in der vorliegenden Studie in beiden Probandengruppen nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang spiegelte auch den Einfluss kultureller Erfahrungen auf die Geruchswahrnehmung wider, da Menschen aufgrund ihrer kulturspezifischen Essgewohnheiten Gerüche angenehmer empfinden und bevorzugen, die sie bereits häufig erlebt haben (Kaepler & Mueller, 2013).

Eine Ausnahme war die bereits oben erwähnte nicht signifikante Korrelation zwischen der Intensität und der Hedonik der Düfte. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bierling et al., dass Gerüche mit einer geringen Intensität als angenehmer und Gerüche mit einer hohen Intensität als unangenehmer empfunden werden (Bierling et al., 2021), konnte im vorliegenden Datensatz kein Zusammenhang zwischen diesen Deskriptoren gefunden werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergänzen allerdings die bisherigen Erkenntnisse zum Einfluss trigeminaler Faktoren auf die Wahrnehmung der Geruchsintensität, wie sie von Croy et al. und Mainland beschrieben wurden (Croy et al., 2011; Mainland, 2018). Besonders in der

Patientengruppe konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden, da alle drei trigeminalen Deskriptoren der Studie („warm“, „kalt“, „reizend“) signifikant mit der Intensität korrelierten. Auch die Beobachtung von Bierling et al., dass Gerüche, die als „reizend“ wahrgenommen werden, als „intensiver“ bewertet werden (Bierling et al., 2021), konnte sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Patientengruppe bestätigt werden.

Neben der Angenehmheit zeigten sich vor allem in der Patientengruppe Zusammenhänge zwischen einzelnen Deskriptoren und der Vertrautheit sowie der Intensität eines Duftstoffes. Somit scheinen diese beiden Wahrnehmungsdimensionen gemeinsam mit der Hedonik die Geruchsempfindungen der untersuchten Population am repräsentativsten wiederzugeben.

*Hypothese 2: Es zeigen sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in den Zusammenhängen der verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.*

Es fanden sich zwei Korrelationen, die signifikante Unterschiede in den Wahrnehmungsmustern der Probandengruppen zeigten und die Hypothese unterstützen. So wurden signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung von „warm“ und „kalt“ zwischen den Kontrollpersonen und den Patienten beobachtet. Betrachtete man die Wahrnehmungen „warm“ und „kalt“ der einzelnen Gruppen, war festzustellen, dass diese Deskriptoren in der Kontrollgruppe aufgrund ihrer negativen Korrelation sich gegenseitig ausschließende Empfindungen waren.

In der Kontrollgruppe korrelierte „kalt“ signifikant mit „angenehm“ und „vertraut“, während in der Patientengruppe sowohl „warm“ als auch „kalt“ mit anderen Deskriptoren wie „intensiv“ und „vertraut“ signifikante Korrelationen aufwiesen. Dies zeigte, dass in der Kontrollgruppe „warm“ und „kalt“ aufgrund ihrer negativen Korrelation tendenziell sich gegenseitig ausschließende Empfindungen waren, während dies in der Patientengruppe nicht der Fall war. Daraus ließ sich ableiten, dass sowohl die Kontrollgruppe als auch die Patientengruppe sensibel für die trigeminalen Temperaturempfindungen blieben, wobei in der Patientengruppe „warm“ und „kalt“ sich nicht ausschlossen.

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für die Korrelationen der Deskriptoren „intensiv“ und „ekelerregend“. Während diese Korrelation für die Probandengruppe statistisch nicht signifikant war, schien bei Patienten mit OD nach SARS-CoV-2 Infektion ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Geruchsintensität und dem damit bedingten Geruchs-Ekel zu bestehen. Dieser Zusammenhang lässt sich durch eine enge Verbindung

zwischen der Wahrnehmung der Geruchsintensität und affektiven Bewertungen wie Ekel oder Angenehmheit erklären. Wenn Gerüche nur unzureichend wahrgenommen werden, sind die damit verbundenen Affekte (Angenehmheit und Ekel) in der Regel ebenfalls gering oder nicht vorhanden, da die Düfte in solchen Fällen oft als neutral bewertet werden. Ähnliches konnten Ferdenzi et al. beobachten. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine wiederholte Exposition gegenüber Gerüchen zu einer affektiven Habituation führt. Das bedeutet, dass die Gerüche mit der Zeit als weniger intensiv oder neutral wahrgenommen werden und somit weniger emotionale Reaktionen (Angenehmheit und Ekel) auslösen (Ferdenzi et al., 2014).

*Hypothese 3: Die Patientengruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,05$ ) und relevant ( $r > 0,3$ ) in der Geruchswahrnehmung der Deskriptoren („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“).*

Die Hypothese, dass signifikante Unterschiede in der Geruchswahrnehmung der beiden Probandengruppen bestanden, konnte für die qualitativen Geruchsdeskriptoren „angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „reizend“ und „essbar“ bestätigt werden. Diese Ergebnisse legten nahe, dass die olfaktorische Wahrnehmung bei Patienten nach COVID-19 im Vergleich zu gesunden Personen grundlegende Veränderungen aufwies.

Der Deskriptor „intensiv“ eignete sich als Indikator zur Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der Kategorisierung in anosmische, hyposmische und normosmische Probanden. Eine detaillierte Betrachtung der Patientenpopulation zeigte eine zweiphasige Verteilung für diesen Deskriptor. Ein kleinerer Teil der Patienten wies eine geringere Intensitätswahrnehmung auf, die sich im unteren Viertel der Skala abzeichnete. Die Mehrheit der Patienten verteilte sich hingegen auf das obere Dreiviertel der Skala. Dieses Ergebnis stimmte mit den Studiendaten überein, in der 34 % der Patienten als normosmotisch, 59 % als hyposmotisch und 7 % als anosmotisch klassifiziert wurden. Es ist wichtig anzumerken, dass der SDI-Wert der Patienten im Median bei 27,5 Punkten lag. Dieser Wert ist angesichts der Hyposmieklassifikation bei  $< 31$  Punkten relativ hoch, was auf eine mäßige Hyposmie der Patienten hindeutete (Oleszkiewicz et al., 2019).

Die Studie von Lötsch et al. zeigte, wie auch die hier vorgestellten Ergebnisse, dass Personen mit normaler Geruchsfunktion die Deskriptoren „intensiv“ und „vertraut“ höher bewerteten als Personen mit eingeschränktem Geruchssinn. Des Weiteren wurde von Lötsch et al. beobachtet, dass mit zunehmender Verschlechterung der Riechfunktion die Vertrautheit der

Gerüche verloren ging und durch trigeminale Empfindungen ersetzt wurde (Lötsch et al., 2021). Die trigeminalen Deskriptoren der Studie „warm“, „kalt“ und „reizend“ zeigten einen biphasischen Verlauf. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei einem Teil der Patienten die trigeminale Komponente eines Geruchsstoffes mit dem Verlust der Vertrautheit zunimmt, während bei anderen Patienten die trigeminalen Empfindungen weniger stark ausgeprägt waren. Die Beobachtungen der Studie von Lötsch et al. waren allerdings nur bedingt mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar, da in der Studie nur hyposmische Patienten mit unterschiedlichen Ursachen der OD untersucht wurden.

Obwohl die Essbarkeit eines Duftes in der vorliegenden Studie von den gesunden Kontrollprobanden und den Patienten signifikant unterschiedlich bewertet wurde, zeigten die Ergebnisse, dass dieser Deskriptor eine Besonderheit in der Duftbewertung aufwies. Aus den Raincloud-Diagrammen (s. Abbildung 16) ließ sich ableiten, dass ein Duft entweder als nicht essbar oder als essbar bewertet wurde und nur sehr wenige Bewertungen zwischen diesen beiden Extremen existierten. Daraus kann abgeleitet werden, diesen Deskriptor den Entscheidungsdeskriptoren („ja, riecht essbar“ oder „nein, riecht nicht essbar“) zuzuordnen.

Eine weitere wichtige Komponente war der Geruchs-Ekel. Der Deskriptor „ekelerregend“ war der einzige Deskriptor, für den sich bei der Analyse der Wahrnehmung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab. Diese Beobachtung kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen waren 71 % der Patienten von Parosmien betroffen. In der Literatur werden Parosmien als überwiegend negative Geruchsverzerrungen beschrieben. Parosmien können aber auch angenehme Wahrnehmungen von eigentlich unangenehmen Gerüchen wie z. B. Fäkalien verursachen (Halabe-Cherem et al., 2021; Landis et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurden allerdings keine spezifischen Informationen über die Qualität der Parosmien in der Patientengruppe erhoben, was die Einschätzung der Parosmie-Qualität erschwerte. Weiterhin ist es denkbar, dass die verwendeten Duftstoffe keine Parosmie-auslösenden Trigger enthielten, was das Fehlen signifikanter Unterschiede in der Wahrnehmung des Geruchs-Ekels erklären könnte. Es zeigte sich auch, dass die Duftstoffe der Studie insgesamt als wenig ekelerregend eingestuft wurden. Es sollte daher geprüft werden, ob die Duftauswahl so modifiziert werden kann, dass ekelerregende und Parosmie-auslösende Duftstoffe integriert werden. In zukünftigen Studien sollte daher die Rolle von Parosmien und die Auswirkungen der Duftstoffauswahl genauer untersucht werden, um ein umfassenderes

Verständnis des Geruchs-Ekels zu erlangen. Dies könnte dazu beitragen, die Vielschichtigkeit der Geruchswahrnehmung in unterschiedlichen Probandengruppen besser zu verstehen.

*Hypothese 4: Es bestehen signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Unterschiede in der Wahrnehmung der Geruchsdeskriptoren („süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) zwischen der Patientengruppe und Kontrollgruppe.*

Es bestanden für zehn der 16 Entscheidungsdeskriptoren signifikante Wahrnehmungsunterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Diese Deskriptoren waren „süß“, „chemisch“, „würzig“, „Holz“, „Gras“, „Ammoniak/Urin“, „sauer“, „blumig“, „fruchtig“, „Knoblauch“. Auffällig war, dass vor allem Deskriptoren mit negativen bzw. unangenehmen Beschreibungen signifikante Unterschiede aufwiesen.

Einige der beobachteten Unterschiede in der Geruchswahrnehmung könnten ein Hinweis auf spezifische Auswirkungen der Erkrankung auf das olfaktorische System sein. Beispielsweise wurde der Deskriptor „chemisch“ innerhalb der Patientengruppe am häufigsten mit den dargebotenen Gerüchen assoziiert, gefolgt von den Deskriptoren „süß“ und „fruchtig“. Dies könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit einer OD nach COVID-19 diese Wahrnehmungskomponenten häufiger in Duftstoffen wahrgenommen haben. Allerdings wurde der Deskriptor „chemisch“ auch von den gesunden Probanden am häufigsten mit „ja“ bewertet. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung war, dass die Duftwahrnehmung auch durch den kontextuellen Einfluss wie die Etikettierung bedingt war (Manescu et al., 2014). Da die Duftpräsentation in neutralen und sterilen Behältern stattfand, kann der Schluss gezogen werden, dass dadurch eine Assoziation der Duftstoffe mit Chemikalien stattgefunden hat. Außerdem handelte es sich bei den verwendeten Duftstoffen größtenteils um unbekannte Gerüche, denen die Probanden im Alltag nur selten begegnen (s. Tabelle 2).

Darüber hinaus wurde der Deskriptor „Knoblauch“ von den Patienten häufiger genutzt als von den Kontrollpersonen, was möglicherweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber knoblauchartigen Gerüchen hinweist oder eine Wahrnehmungsverzerrung im Sinne einer Parosmie widerspiegeln kann (Halabe-Cherem et al., 2021; Landis et al., 2006).

An dieser Stelle sollte auch angemerkt werden, dass in Anbetracht der psychischen Gesundheit der getesteten Studienpopulation die Patientengruppe signifikant höhere Werte im PHQ-4 Screening erreichte. Da die Geruchsbewertung auf Entscheidungsfragen basierte, kann vermutet werden, dass die Patientengruppe aufgrund ihrer möglicherweise beeinträchtigten

Stimmung häufiger eine negative Antwort (nein riecht nicht nach ...) wählte, was zu einer geringeren Assoziation der dargebotenen Geruchsstoffe mit den entsprechenden Deskriptoren führen könnte. Diese Überlegung spricht dafür, neben den in dieser Studie untersuchten Deskriptoren auch andere Merkmale wie emotionale Bewertungen, Persönlichkeitsaspekte oder Erinnerungen an Gerüche zu untersuchen, um zu einem umfassenderen Verständnis der Geruchswahrnehmung zu gelangen.

*Hypothese 5: Es bestehen signifikante ( $p < 0,05$ ) Unterschiede bei der Bewertung der Duftstoffe anhand der Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“, „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.*

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie unterstreichen die Relevanz der Verwendung verschiedener Duftstoffe zur Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten nach einer SARS-CoV-2 Infektion.

Es zeigten sich vor allem bei den Wahrnehmungsmerkmalen „intensiv“, „vertraut“ und „reizend“ über alle Duftstoffe hinweg signifikante Unterschiede. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Untersuchungen von Lötsch et al. (2021), in welchen die Wahrnehmungsdeskriptoren in der Reihenfolge Vertrautheit, Geruchsintensität und Irritation relevante Informationen lieferten, um zwischen normosmischen und hyposmischen Personen zu unterscheiden. Bei näherer Betrachtung der 16 Entscheidungsdeskriptoren zeigte sich, dass die Deskriptoren „chemisch“, gefolgt von „süß“ und „würzig“ die meisten signifikanten Unterschiede in der Duftbewertung zwischen den Gruppen aufwiesen. Für die Unterscheidung zwischen den Gruppen schienen diese Deskriptoren daher ebenfalls gut geeignet zu sein. Es wäre interessant, diese Deskriptoren in zukünftigen Studien für eine detailliertere Analyse in die qualitative Bewertung mittels visueller Analogskalen einzubeziehen.

Interessanterweise zeigte der Deskriptor „ekelerregend“ nur für D-Campher einen statistisch signifikanten Wahrnehmungsunterschied innerhalb der untersuchten Düfte, wobei die Patientengruppe den Geruch von D-Campher im Durchschnitt als weniger ekelerregend empfand als die Kontrollgruppe. Betrachtet man die Auswertung der Entscheidungsdeskriptoren für D-Campher, so fällt weiterhin auf, dass dieser die meisten negativen t-Werte aufwies. Das bedeutet, dass dieser Duft von den Patienten im Durchschnitt signifikant häufiger mit den

Deskriptoren „Moschus“, „chemisch“ und „verbrannt“ assoziiert wurde, aber dennoch als weniger „ekelerregend“ bewertet wurde. Möglicherweise war dieser Duftstoff für die Patienten von Besonderheit, da er im Gegensatz zu den anderen Düften ein stärkeres Geruchsempfinden und eine größere Geruchsassoziation auslöste.

Signifikante Unterschiede in den acht qualitativen Wahrnehmungsdeskriptoren zeigten auch die Duftstoffe 4-Decanolid, Geraniol und trans-2-Hexenylacetat. Dagegen zeigte Anisol eine geringere Trennschärfe für diese Deskriptoren. Bei den Entscheidungsdeskriptoren zeigten jedoch Isobutyraldehyd, Geraniol, D-Campher und Anisol eine bessere Trennschärfe.

Es ist allerdings anzumerken, dass im Gegensatz zu den qualitativen Duftbewertungen mittels visueller Analogskalen bei den Bewertungen der 16 Entscheidungsdeskriptoren deutlich weniger signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Deskriptoren als auch zwischen den Düften festgestellt wurden.

Insgesamt deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass sich bestimmte Duftstoffe besonders gut zur Unterscheidung der beiden Probandengruppen eigneten und möglicherweise als Indikatoren für Unterschiede in der Geruchswahrnehmung dienen können. Aber auch die verwendeten Deskriptoren und deren Bewertungsverfahren spielten bei der Unterscheidung der Probandengruppen eine Rolle.

Lötsch et al. (2021) untersuchten ebenfalls, welche Duftstoffe in ihrer Studienpopulation am geeignetsten waren, um zwischen der normosmischen und der hyposmischen Gruppe zu unterscheiden. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie keiner der von Lötsch et al. genannten Unterscheidungsdüfte verwendet. Dennoch gab es vier identische Duftstoffe, von denen Geraniol und trans-2-Hexenylacetat in einer Schnittmenge der als gut und weniger gut geeigneten Unterscheidungsdüfte aufgeführt wurden, während 4-Decanolid und Benzylacetate zu den ungeeigneten Duftstoffen gezählt wurden, um zwischen normalen und hyposmischen Probanden zu unterscheiden (Lötsch et al., 2021).

Für die Zukunft empfiehlt es sich, die Untersuchung auf weitere Wahrnehmungsmerkmale auszudehnen und zu überlegen, welche Deskriptoren in die qualitative Analyse mittels visueller Analogskalen mit einbezogen werden sollen bzw. als Entscheidungsdeskriptor besser geeignet sind. Außerdem wäre es sinnvoll, eine breitere Palette von Duftstoffen einzubeziehen, um ein umfassenderes Verständnis für die Geruchswahrnehmung zu erhalten und die Aussagekraft der Ergebnisse zu stärken. Eine erweiterte Analyse der molekularen Eigenschaften der Duftstoffe wäre auch eine Möglichkeit, um die Duftstoffe besser für die Probandengruppen

und deren Differenzierung auszuwählen. Daraus könnten schließlich Duftstoffe ausgewählt werden, die z. B. bei Patienten mit Hyposmie oder Parosmie besser für die Testung geeignet sind und objektive Untersuchungsergebnisse zulassen.

*Hypothese 6: Es gibt signifikante ( $p < 0,05$ ) und relevante ( $r > 0,3$ ) Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Wahrnehmungsdimensionen („angenehm“, „intensiv“, „vertraut“, „warm“, „kalt“, „irritierend“, „essbar“, „ekelerregend“, „süß“, „sauer“, „fruchtig“, „würzig“, „Backware“, „Knoblauch“, „Fisch“, „verbrannt“, „faulig“, „Gras“, „Holz“, „chemisch“, „blumig“, „moschusartig“, „schweißig“, „Ammoniak/Urin“) innerhalb der Kontroll- und Patientengruppe.*

Die vorgestellte Hypothese postuliert signifikante und relevante Zusammenhänge zwischen verschiedenen Wahrnehmungsdeskriptoren innerhalb der Probandengruppen. Die Ergebnisse bestätigten die Hypothese weitgehend und gaben interessante Einblicke in die Geruchswahrnehmung sowohl der Patienten- als auch der Kontrollgruppe.

In beiden Gruppen korrelierten positive Deskriptoren wie „süß“, „fruchtig“ und „blumig“ stark mit einer hohen Bewertung der Angenehmheit, was darauf hindeutete, dass positive Geruchsbeschreibungen konsistent mit angenehmen Düften assoziiert wurden. Diese Beobachtungen stimmten mit denen von Bierling et al. überein, welche ebenfalls feststellten, dass angenehme Gerüche häufiger mit positiven Deskriptoren assoziiert wurden (Bierling et al., 2021). Somit unterstrichen diese Korrelationen die allgemeine Tendenz, dass angenehme Gerüche als solche kategorisiert und wahrgenommen werden.

Ebenfalls zu erwähnen ist, dass auch die Deskriptoren „süß“ und „fruchtig“ in beiden Probandengruppen positiv mit dem Deskriptor „essbar“ korrelierten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in einer Studie von Keller & Vosshall gewonnen. Es zeigte sich, dass als „fruchtig“ identifizierte Düfte mit höherer Wahrscheinlichkeit auch als „süß“ wahrgenommen wurden (Keller & Vosshall, 2016). Auch hier wurde der Zusammenhang zwischen essbaren, angenehmen und positiven Geruchswahrnehmungen deutlich.

Dementsprechend korrelierten die Deskriptoren „süß“, „fruchtig“ und „blumig“ negativ mit dem Geruchs-Ekel. Die vorliegenden negativen Korrelationen implizieren, dass angenehme Gerüche nicht als ekelerregend wahrgenommen wurden, was auf einen gegenseitigen Ausschluss von angenehmen und ekelerregenden Gerüchen hindeutete. Diese Beobachtung konnte sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Patientengruppe bestätigt werden.

Darüber hinaus zeigten beide Probandengruppen negative Korrelationen zwischen angenehmen Gerüchen und den Deskriptoren „verwest“ und „Ammoniak/Urin“. Allerdings zeigten sich

die Korrelationen innerhalb der Patientengruppe geringer ausgeprägt als die der gesunden Probanden. Dieser Zusammenhang verdeutlichte den Einfluss unangenehmer Gerüche auf die negative Bewertung von Gerüchen.

Innerhalb der Kontrollgruppe wies der Deskriptor „ekelerregend“ signifikante und relevante Korrelationen mit den negativen Geruchsbewertungen „Schweiß“, „verwest“ und „Ammoniak/Urin“ auf. Die Patienten zeigten eine gleichgerichtete, aber weniger relevante Korrelation zwischen diesen Deskriptoren. Die Korrelationen unterstrichen die deutliche Wahrnehmung negativer Gerüche als ekelerregend. Auch in den Studien von Bierling et al. und Keller et al. korrelierte der Deskriptor „verwest“ negativ mit der Angenehmheit eines Duftes (Bierling et al., 2021; Keller & Vosshall, 2016).

In der Patientengruppe korrelierten die Deskriptoren „ekelerregend“ „reizend“ und „intensiv“ stark mit dem Deskriptor „chemisch“. Diese Beobachtungen ließen unter anderem den Schluss zu, dass in der Patientengruppe chemische Gerüche als besonders intensiv und im weiteren Sinne unangenehm wahrgenommen wurden, was auf eine abweichende Wahrnehmung im Vergleich zur Kontrollgruppe hindeutete.

#### 4.3 Olfaktorischer Fingerabdruck

*Hypothese 7: Der OPF ermöglicht eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Patienten mit einer subjektiven olfaktorischen Dysfunktion aufgrund von COVID-19 und Kontrollpersonen.*

Das neu erforschte Konzept eines olfaktorischen Fingerabdrucks ist ein präzises Maß zur Untersuchung der Geruchswahrnehmung. Bislang wurden zwei verschiedene Methoden zur Erstellung eines OPF veröffentlicht. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Robustheit und der besseren Anwendbarkeit die deskriptorspezifische Methode von Snitz et al. verwendet (Snitz et al., 2022). Mit Hilfe dieser wurde gezeigt, dass die Geruchswahrnehmung bei Patienten mit einer durch COVID-19-assoziierten OD verändert war. Darüber hinaus konnten auch die wichtigsten Wahrnehmungsdeskriptoren zur Unterscheidung von Patienten und Kontrollen genauer erforscht werden. Nach Analyse der Datensätze wurden mittels des OPF Patienten mit einer subjektiven OD aufgrund von COVID-19 von Kontrollpersonen ohne olfaktorische Veränderungen mit einer Genauigkeit von 83 % bei Verwendung einer unüberwachten maschinellen Lernmethode und einer Genauigkeit von 86 % bei Verwendung einer überwachten maschinellen Lernmethode unterschieden.

Konkreter wurde durch eine hierarchische Clusteranalyse des OPF zwischen der Kontroll- und Patientengruppe zwar mit einer hohen Spezifität von 96 %, aber einer Sensitivität von nur 51 % unterschieden. Eine genauere Analyse zeigte, dass ein signifikanter Unterschied in den SDI-Werten zwischen Patienten in beiden Clustern existierte. Insbesondere hatten Patienten, die zusammen mit der Mehrheit der Kontrollen im zweiten Cluster lagen, einen signifikant höheren SDI-Wert und Identifikationswert. Somit war davon auszugehen, dass eine Verschlechterung der Riechfunktion zu einer drastischeren Veränderung der Wahrnehmung und damit auch zu einer Veränderung des OPF führte. Zusätzlich wurde ein statistisch nicht signifikanter ( $p = 0,07$ ), aber tendenzieller Unterschied im Vorhandensein einer Parosmie zwischen den Patienten des ersten und des zweiten Clusters festgestellt. Eine qualitative Riechstörung im Sinne einer Parosmie war somit bei den Patienten des ersten Clusters häufiger. Es wäre interessant, in weiteren Studien den Einfluss einer Parosmie auf den OPF genauer zu untersuchen. Außerdem könnte weiterhin erforscht werden, inwiefern sich eine Parosmie innerhalb eines OPF als prognostischer Marker eignet, da eine Parosmie mit einer besseren spontanen Genesung (Hummel & Lötsch, 2010; Menzel et al., 2023) und einer besseren Genesung nach einem Riechtraining (Liu et al., 2021) assoziiert wird.

Weiterhin wurde untersucht, ob und in welchem Ausmaß die Genauigkeit der hierarchischen Clusteranalyse für die Unterscheidung zwischen Patienten und Kontrollen verbessert werden kann, wenn der OPF und der SDI-Wert kombiniert werden. Die Genauigkeit bei alleiniger Verwendung des OPF betrug 83 % und erhöhte sich geringfügig auf 86 % bei kombinierter Verwendung des OPF und des SDI-Wertes. Im Vergleich war die Genauigkeit bei alleiniger Verwendung des SDI-Wertes geringer als bei alleiniger Verwendung des OPF.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde weiterhin die Fähigkeit des OPF zur Unterscheidung von Patienten und Kontrollen mittels anderer maschineller Lernverfahren untersucht. Mit Hilfe des Random-Forest-Klassifikator, einer Methode des überwachten maschinellen Lernens, konnte der OPF mit einer Genauigkeit von 86 %, einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 96 % zwischen Patienten und Kontrollen im Datensatz unterscheiden. Damit wurde schließlich auch die Robustheit der Ergebnisse belegt.

*Hypothese 8: Die Wahrnehmungsdimensionen „intensiv“ und „vertraut“ spielen eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.*

Es wurde weiterhin untersucht, welche Wahrnehmungsdeskriptoren am wichtigsten für die Unterscheidung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe waren. Der Random-Forest-Klassifikator und die Hauptkomponentenanalyse ergaben, dass „Vertrautheit“ und „Intensität“ die dafür entscheidenden Merkmale waren.

Eine ähnliche Beobachtung wurde in der von Lötsch et al. veröffentlichten Studie beschrieben, in der die Deskriptoren „Intensität“ und „Vertrautheit“ die wichtigsten Wahrnehmungsdeskriptoren für die Unterscheidung zwischen normosmischen und hyposmischen Personen waren (Lötsch et al., 2021). Die Bedeutung der Deskriptoren „Vertrautheit“ und „Intensität“ für die Geruchswahrnehmung wurde, durch die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse, bestätigt. Ein entscheidender Faktor für die veränderte Wahrnehmung schien also einerseits die Unfähigkeit zu sein, den sensorischen Input des OE zu verarbeiten und weiterzuleiten, nachdem die Signaltransduktion durch verschiedene Mechanismen von SARS-CoV-2 unterdrückt wurde (s. 1.3.4.1). Andererseits schien eine weitere Einschränkung darin zu bestehen, den olfaktorischen Input aus dem Epithel mit Vorwissen zu verknüpfen. Dies konnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass der fehlende Input aus der Peripherie auch zu einer reduzierten synaptischen Plastizität innerhalb des OB führte und die Fähigkeit, Gerüche mit gespeicherten Mustern zu vergleichen, gestört war (s. 1.1.5) (Haehner et al., 2008; Huart et al., 2019).

Entgegen der von Lötsch et al. beobachteten Verschiebung der Geruchswahrnehmung, bei welcher mit Abnahme der Geruchsfunktion die Vertrautheit eines Duftes verloren ging und die trigeminalen Eigenschaften in den Vordergrund rückten (Lötsch et al., 2021), waren in der vorliegenden Studie die trigeminalen Wahrnehmungsmerkmale von geringer Bedeutung. An dieser Stelle muss jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Geruchswahrnehmung von Patienten nach einer SARS-CoV-2 Infektion bisher kaum untersucht wurden und die Daten nicht direkt mit denen hyposmischer Probanden verglichen werden können. Es besteht daher ein dringender Bedarf an weiterer Forschung zu den spezifischen Geruchswahrnehmungsmustern der verschiedenen Genesen olfaktorischer Dysfunktionen, wodurch die Einsatzmöglichkeiten des OPF in den verschiedenen klinischen Kontexten verbessert werden können.

Die vorliegende Studie wies einige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse des OPF berücksichtigt werden müssen.

Ein wichtiger Faktor, der die Fähigkeit des OPF zur Unterscheidung zwischen Gruppen beeinflussen kann, war die Auswahl der zur Erstellung des OPF verwendeten Deskriptoren. Daher ist weitere Forschung zur Identifizierung der geeignetsten Deskriptoren zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Riechstörung nach Genese erforderlich.

Es ist auch wichtig zu beachten, dass die Geruchswahrnehmung und der daraus resultierende OPF von einer Vielzahl physiologischer Faktoren beeinflusst werden (s. 1.2.4). Erkrankungen wie COVID-19 sind nur einer von vielen Einflussfaktoren. Die Studie berücksichtigt diese anderen möglichen Einflussfaktoren nicht im Detail.

Eine weitere Überlegung bezieht sich auf die Methodik zur Erstellung des OPF. Während Secundo et al. eine gute Stabilität des OPF trotz zeitlicher Schwankungen der Geruchswahrnehmung nachwiesen (Secundo et al., 2015), wurde in der vorliegenden Arbeit die Methode von Snitz et al. zur Erstellung des OPF verwendet (Snitz et al., 2022). Die Wiederholbarkeit und die Vergleichbarkeit dieser Methode sollten weiter untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse zuverlässig und konsistent sind.

Die Einschränkungen der Studie zeigen, dass weitere Forschung notwendig ist, um die Auswahl der Wahrnehmungsdeskriptoren zu optimieren, den Einfluss verschiedener physiologischer Faktoren zu berücksichtigen und die Methodik zur Erstellung des OPF weiter zu validieren. Dadurch kann die Robustheit und Zuverlässigkeit des OPF als diagnostisches Instrument optimiert werden.

#### 4.4 Fragebögen

*Hypothese 9: Mit dem Verlust der olfaktorischen Fähigkeiten in der Patientengruppe nimmt die Bedeutung der Geruchswahrnehmung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant zu.*

Die Ergebnisse des Fragebogens zur individuellen Bedeutung der Geruchswahrnehmung zeigten, dass sich die Kontroll- und Patientengruppe hinsichtlich des Summenscores nicht signifikant unterscheiden.

Eine detailliertere Betrachtung der Subskalen ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme der Subskala „Assoziation“, die allerdings auch nur einen tendenziellen Unterschied aufwies. Die aufgezeigte Tendenz ließ den Schluss zu, dass Patienten bestimmte Gerüche stärker mit Erinnerungen oder Emotionen assoziieren als die Kontrollgruppe.

Obgleich ein Riechverlust für Patienten mit Einschränkungen im Alltag verbunden ist, schien die Bedeutung des Geruchsinns nicht signifikant zuzunehmen. Croy et al. beobachteten bei der Erstellung des Fragebogens für die individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung eine ähnliche Tendenz. Demnach schien die Bedeutung des Geruchsinns nicht signifikant zu sinken, sondern während des gesamten Lebens auf demselben Niveau zu bleiben, auch bei steigendem Alter und damit einhergehender Verschlechterung des Geruchsinns (Croy et al., 2010). Auch in einer Studie von Murr et al. maß ein Großteil der Probanden mit einer Riechstörung dem Geruchssinn eine geringere Bedeutung zu als eine normosmische Probandengruppe (Murr et al., 2018).

Eine mögliche Erklärung für die Beobachtungen in der vorliegenden Studie ist auch, dass ein kürzlich eingetretener Verlust bzw. eine Veränderung der Riechfunktion aufgrund von COVID-19 tatsächlich zu einer kurzfristigen Veränderung der Lebensqualität und Geruchsbedeutung führte. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich die Patienten an diese Situation anpassten und nach einiger Zeit eine Normalisierung berichteten (Croy. et al., 2011; Hinz et al., 2019). Murr et al. zeigten aber auch, dass ein kleiner Teil der Probanden mit Riechstörung der Riechfunktion eine besonderes große Bedeutung beimaßen und damit eine erhöhte psychische Vulnerabilität aufwiesen (Murr et al., 2018).

Dass die Bedeutung des Geruchsinns auch Einfluss auf das Geruchsexplorationsverhalten nehmen kann, zeigte eine Studie von Han et al. (Han et al., 2022). Auch in der vorliegenden Studie wurde die Relevanz der olfaktorischen Wahrnehmung durch den Fragebogen zum Geruchsexplorationsverhalten detaillierter untersucht. Obwohl die Geruchsbedeutung für die beiden Probandengruppen ähnlich zu sein schien, zeigten sich Unterschiede im Geruchsexplorationsverhalten. In der Tat wies das Explorationsverhalten der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Werte auf. Diese Beobachtung suggerierte zunächst, dass Patienten weniger aktiv nach neuen Geruchserfahrungen suchten. Auch Han et al. fanden heraus, dass ein veränderter Geruchssinn mit einer Verringerung des olfaktorischen Explorationsverhaltens einherging (Han et al., 2022). Innerhalb der Kontrollgruppe konnte allerdings ein stärker ausgeprägtes Eigengeruchsexplorationsverhalten beobachtet werden, während in der Patientengruppe das Fremdgeruchsexplorationsverhalten dominierte. Dies ließ den Schluss zu, dass Patienten aufgrund ihrer eingeschränkten olfaktorischen Fähigkeiten weniger Interesse daran hatten, eigene Gerüche zu erkunden und sich stattdessen stärker auf externe Geruchsquellen konzentrierten. Das beschriebene Verhalten könnte darauf zurückzuführen sein, dass

Patienten mit olfaktorischen Einschränkungen ihren eigenen Körpergeruch nicht oder nur unzureichend wahrnehmen konnten. Die Plastizität und die daraus resultierende Synaptogenese sind jedoch insbesondere vom sensorischen Input aus dem Epithel abhängig (Haehner et al., 2008). Es ist daher denkbar, dass sich die Patienten auf stärker wahrnehmbare, externe Geruchsquellen konzentrierten und somit die Regeneration und Wiederherstellung des Geruchsinns förderten. Des Weiteren sind Fremdgerüche oft stärker mit Erinnerungen, Emotionen und sozialen Interaktionen verknüpft. Dies führt dazu, dass sie potenziell bedeutungsvoller und interessanter erscheinen, während die Wahrnehmung des Eigengeruchs als weniger relevant oder weniger informativ angesehen wird (Carlén et al., 2002; Lazarini & Lledo, 2011). Hinsichtlich der Geruchsträume ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Allerdings zeigten zwei Fragen tendenzielle Unterschiede, die darauf hindeuteten, dass gesunde Kontrollpersonen sich häufiger an Träume und insbesondere an olfaktorische Träume erinnerten. Diese Tendenz kann auf eine intakte olfaktorische Signaltransduktion in der Peripherie und im ZNS, insbesondere zur Amygdala und zum Hippocampus, zurückgeführt werden. Für die Bildung des Geruchsgedächtnisses und die emotionale Bewertung von Gerüchen sind diese beiden zentralen Strukturen entscheidend (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Pape et al., 2019). Auch eine Studie von Weitz et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne Geruchsträumen in Bezug auf ihre olfaktorischen Leistungen. Jedoch wurden, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, tendenzielle Unterschiede gefunden. Personen, die von Geruchsträumen berichteten, wiesen eine signifikant bessere Geruchsidentifikation und einen tendenziell höheren SDI-Score auf. Zudem zeigten diese Probanden eine höhere subjektive Bedeutung des Geruchssinns und tendenziell bessere Leistungen in Aufgaben, die mit der Verarbeitung von Gerüchen auf höherer Ebene zusammenhängen, wie der Vergleich von Geruchssignalen mit gespeicherten Mustern und Erinnerungen (Weitz et al., 2010).

*Hypothese 10: Die psychische Gesundheit, gemessen anhand des PHQ-4 unterscheidet sich signifikant zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.*

Die psychische Gesundheit, die mit dem Fragebogen PHQ-4 erfasst wurde, war in der Patientengruppe signifikant geringer. Dies unterstützt die Hypothese, dass der Verlust des Riechvermögens mit einer Verschlechterung der psychischen Gesundheit einhergeht. Die Ergebnisse entsprachen dem aktuellen Forschungsstand und zeigten, dass die psychosozialen

Auswirkungen einer qualitativen Riechstörung nicht unterschätzt werden sollten. Veränderungen des Geruchssinns wirken sich auf die Stimmung, die Essgewohnheiten und die Gefahrenerkennung aus. So wurden signifikante Korrelationen zwischen Frustration und Depression und dem Verlust des Geruchssinns nach COVID-19 beschrieben (Andrea et al., 2023; Olofsson et al., 2022; Parker, Methven, et al., 2022; Watson et al., 2021).

Obwohl die Verwendung des ultrakurzen PHQ-4 als effizientes Instrument in Einrichtungen mit begrenzten Zeitressourcen empfohlen wird, gibt es einige Einschränkungen bei der Anwendung. Als Selbstberichtsfragebogen für die klinische Anwendung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der PHQ-4 mit Antwortverzerrungen verbunden ist. Beispielsweise könnte ein Patient mit Riechverlust, der eine ärztliche Beratung in Anspruch nimmt, auf gesundheitsbezogene Fragen anders antworten als eine Person mit Riechverlust, die keine ärztliche Diagnostik und Behandlung wünscht (Croy et al., 2010). Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Studie kein diagnostisches Standardinterview für Depression und Angst durchgeführt. Zudem bezog sich der PHQ-4 auf Symptome der letzten zwei Wochen, d. h. er lieferte keine Informationen über längerfristige oder chronische Symptome. Trotz der Einschränkungen des PHQ-4 als diagnostisches Instrument unterstrich der signifikante Unterschied zwischen den Probandengruppen die Notwendigkeit, psychosoziale Aspekte bei der Behandlung von Riechstörungen zu berücksichtigen.

#### 4.5 Fazit

Die durchgeführten Analysen belegen, dass die olfaktorische Wahrnehmung durch eine deskriptorbasierte Bewertung von verschiedenen Duftstoffen objektiviert werden kann. Folglich wird deutlich, dass sich die olfaktorische Wahrnehmung nach einer SARS-CoV-2 Infektion von der Geruchswahrnehmung gesunder Probanden unterscheidet. Die Untersuchungen leisten damit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der olfaktorischen Wahrnehmung und der qualitativen Wahrnehmungsveränderungen nach einer SARS-CoV-2 Infektion.

Auf Grundlage dieser Ausgangsanalysen konnte der deskriptorbasierte olfaktorische Fingerabdruck erfolgreich zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Riechstörung eingesetzt werden, was die Gültigkeit der zentralen Hypothese bestätigt. Durch den innovativen diagnostischen Einsatz des OPF können Betroffene gezielter identifiziert und Riechstörungen mit qualitativen Wahrnehmungsveränderungen besser objektiviert werden. Die Möglichkeit, Wahrnehmungsveränderungen besser zu

verstehen, zu diagnostizieren und schneller zu therapieren, könnte langfristig dazu beitragen, psychosoziale Belastungen wie Depressionen und Frustration bei den Betroffenen zu reduzieren. Die vorliegende Forschungsarbeit leistet somit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis und zur Diagnostik von Riechstörungen und eröffnet neue Perspektiven.

Obwohl die angewandten Methoden zur Untersuchung der Forschungsfragen geeignet und effizient waren, müssen methodische Probleme beachtet werden. Für weiterführende Untersuchungen schlagen wir vor auch Störungen anderer Genese in das Probandenkollektiv einzubeziehen, um eine Differenzierung der Ursachen und eine Zuordnung der jeweiligen Ätiologie zu ermöglichen. Auch die Auswahl der Duftstoffe sollte weiter untersucht werden. Um die Differenzierungsfähigkeit zu verbessern, sollten sich weitere Forschungsprojekte auf die Untersuchung der Unterscheidungsdüfte und ihrer molekularen Eigenschaften konzentrieren. Obwohl in der Studie nach dem Vorliegen einer Parosmie gefragt wurde, wurden keine Aussagen über die Qualitäten der Riechstörungen gemacht. Diese sind jedoch von besonderem Interesse, da sie die Wahrnehmung von Düften stark beeinflussen. Zukünftige Forschungen sollte sich daher auch darauf konzentrieren, die Qualität der Parosmien zu erfragen und in den OPF zu integrieren. Vor allem im Hinblick auf den deskriptorbasierten OPF kann die Auswahl und Bewertungsmöglichkeit der Wahrnehmungsdeskriptoren die Ergebnisse beeinflusst haben. Die Wiederholbarkeit und die Vergleichbarkeit dieser Methode sollten weiter untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse zuverlässig und konsistent sind. Es ist auch wichtig zu beachten, dass die Geruchswahrnehmung und der daraus resultierende OPF von einer Vielzahl physiologischer Faktoren beeinflusst werden. Erkrankungen wie COVID-19 sind nur einer von vielen Einflussfaktoren. Andere mögliche Einflussfaktoren (z.B. Persönlichkeitsmerkmale) werden bei der Verwendung des OPF in dieser Studie nicht im Detail berücksichtigt.

## 5. Zusammenfassung/ Summary

**Hintergrund:** Im März 2020 wurde COVID-19 zur Pandemie erklärt. Ein häufiges Symptom der Erkrankung ist der Verlust oder die Beeinträchtigung des Geruchssinns, bekannt als olfaktorische Dysfunktion. Vor der Pandemie wurden olfaktorische Dysfunktionen oft übersehen, obwohl sie die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können. Die olfaktorische Wahrnehmung kann durch verschiedene Variablen beeinflusst werden, insbesondere durch die Auswirkungen einer Infektion mit SARS-CoV-2.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Studie war es, die Unterschiede in der olfaktorischen Wahrnehmung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Riechstörung zu analysieren, um die individuelle Geruchswahrnehmung von Patienten mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen besser zu verstehen. Auf Grundlage der analysierten Wahrnehmungsunterschiede erfolgte die Evaluierung des olfaktorischen Fingerabdrucks als diagnostisches Instrument zur Unterscheidung zwischen Patienten und Kontrollpersonen.

**Methoden:** In dieser Querschnittsstudie wurden insgesamt 140 Probanden untersucht, darunter 41 Patienten und 99 gesunde Kontrollprobanden im Alter von 18-45 Jahren. Die Untersuchung umfasste eine standardisierte Prüfung der olfaktorischen Leistung, Duftbewertungen von 10 Duftstoffen sowie verschiedene Fragebögen zur Geruchsbedeutung und psychischen Gesundheit. Es wurden statistische Analysen durchgeführt, um Zusammenhänge und Unterschiede zwischen den Duftstoffen und Wahrnehmungsdeskriptoren innerhalb und zwischen den Probandengruppen zu untersuchen. Des Weiteren wurde der deskriptorspezifische olfaktorische Fingerabdruck mithilfe maschineller Lernverfahren analysiert.

**Ergebnisse:** Die Analyse der Duftbewertungen zeigte signifikante und relevante Korrelationen zwischen den verwendeten Wahrnehmungsdimensionen. Die Hedonik und Intensität eines Duftstoffes waren zentrale Deskriptoren für die Duftbewertungen beider Gruppen und korrelierten mit Deskriptoren wie „vertraut“, „essbar“, „süß“, „fruchtig“, „blumig“, „reizend“ und „ekelerregend“. Signifikante Unterschiede in den Korrelationsanalysen zeigten sich für die Wahrnehmungsdimensionen „warm“ und „kalt“ sowie „ekelerregend“ und „intensiv“. Die Bewertung der acht qualitativen Deskriptoren mit Hilfe visueller Analogskalen ergab für alle Deskriptoren signifikante Wahrnehmungsunterschiede, mit Ausnahme des Deskriptors „ekelerregend“. Dabei zeigten die Patienten biphasische Wahrnehmungsmuster vor allem bei den trigeminalen Deskriptoren, während die Kontrollpersonen vermehrt symmetrischere Verteilungsmuster aufwiesen. Besonders gut zur Differenzierung eigneten sich die Deskriptoren

„intensiv“, „vertraut“ und „reizend“. Die Ergebnisse der erweiterten Duftbewertung mithilfe der Entscheidungsdeskriptoren zeigten signifikante Unterschiede für die Eigenschaften „süß“, „fruchtig“, „Knoblauch“, „chemisch“, „würzig“, „sauer“, „blumig“, „Gras“, „Ammoniak/Urin“ und „Holz“. Der Deskriptor „Knoblauch“ wurde von den Patienten signifikant häufiger ausgewählt als von der Kontrollgruppe. Insgesamt wurde der Deskriptor „chemisch“ am häufigsten mit den präsentierten Duftstoffen assoziiert. Bei der Untersuchung der Düfte erwiesen sich 4-Decanolid, Geraniol und trans-2-Hexenylacetate als besonders geeignet zur Differenzierung der Probandengruppen.

Die Analyse des deskriptorbasierten olfaktorischen Fingerabdrucks mittels maschineller Lernverfahren zeigt, dass dieser effektiv zur Klassifizierung der beiden Gruppen verwendet werden kann. Die wichtigsten Wahrnehmungsdeskriptoren sind dabei „Vertrautheit“ und „Intensität“. Sie weisen die größte Genauigkeit bei der Unterscheidung beider Gruppen auf.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Riechstörungen als Folge von COVID-19 zu signifikanten Unterschieden in der Wahrnehmung bestimmter olfaktorischer Deskriptoren führen. Der olfaktorische Fingerabdruck erwies sich als effektives Instrument zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit COVID-19-assoziiertes Riechstörung. Dieser innovative Ansatz kann in Zukunft zur Erkennung subjektiver Veränderungen der Geruchswahrnehmung und damit zur Verbesserung der Diagnose und Therapie von Patienten beitragen.

---

**Background:** In March 2020, COVID-19 was defined as a pandemic. A common symptom of the disease is the loss or impairment of the sense of smell, known as olfactory dysfunction. Prior to the pandemic, olfactory dysfunction was often overlooked, despite its potential to significantly impact patients' quality of life. The perception of olfactory stimuli can be influenced by several variables, particularly the effects of infection with SARS-CoV-2.

**Objective:** The aim of this study was to analyze the differences in olfactory perception between healthy subjects and patients with COVID-19-associated olfactory dysfunction in order to better understand the individual olfactory perception of patients with COVID-19-associated olfactory dysfunction. Based on the analyzed perceptual differences, the Olfactory Fingerprint was evaluated as a diagnostic tool to differentiate between patients and controls.

**Methods:** In this cross-sectional study, a total of 140 subjects were examined, including 41 patients and 99 healthy controls aged 18-45 years. The study included a standardized olfactory

performance test, olfactory ratings of 10 odors, and several questionnaires on olfactory meaning and mental health. Statistical analyses were performed to examine correlations and differences between the odors and perceptual descriptors within and between subject groups. In addition, the descriptor-specific olfactory fingerprint was analyzed using machine learning methods.

**Results:** The analysis of the odor ratings showed significant and relevant correlations between the perceptual dimensions used. The hedonic and intensity of an odorant were central descriptors for the odor ratings of both groups and correlated with descriptors such as “familiar”, “edible”, “sweet”, “fruity”, “floral”, “irritating” and “disgusting”. Significant differences were found in the correlation analyses for the perceptual dimensions “warm” and “cold” as well as “disgusting” and “intense”. The evaluation of the eight qualitative descriptors using visual analog scales revealed significant differences in perception for all descriptors, with the exception of the descriptor “disgusting”. The patients showed biphasic patterns of perception, especially for the trigeminal descriptors, while the control subjects showed more symmetrical patterns. The descriptors “intense”, “familiar” and “irritating” were particularly effective for differentiation. The results of the extended scent evaluation using the decision descriptors showed significant differences for the qualities “sweet”, “fruity”, “garlic”, “chemical”, “spicy”, “sour”, “flowery”, “grass”, “ammonia/urine” and “wood”. The descriptor “garlic” was selected significantly more frequently by the patients than by the control group. Overall, the descriptor “chemical” was most frequently associated with the fragrances presented. When investigating the odorants, 4-decanolide, geraniol and trans-2-hexenyl acetate proved to be particularly successful in differentiating the subject groups.

The analysis of the descriptor-based olfactory fingerprint using machine learning methods shows that it can be used effectively to classify the two groups. The most important perceptual descriptors are “familiarity” and “intensity”. They provide the highest accuracy in distinguishing between the two groups.

**Conclusions:** The present study shows that olfactory dysfunction as a consequence of COVID-19 leads to significant differences in the perception of certain olfactory descriptors. The olfactory fingerprint proved to be an effective tool to discriminate between healthy subjects and patients with COVID-19-associated olfactory dysfunction. In the future, this innovative approach may contribute to the detection of subjective changes in olfactory perception and thus improve the diagnosis and treatment of patients.

## Literaturverzeichnis

- Abdelalim, A. A., Mohamady, A. A., Elsayed, R. A., Elawady, M. A., & Ghallab, A. F. (2021). Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol*, 42(2), 102884. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102884>
- Acevedo, C., Blanchard, K., Bacigalupo, J., & Vergara, C. (2019). Possible ATP trafficking by ATP-shuttles in the olfactory cilia and glucose transfer across the olfactory mucosa. *FEBS Lett*, 593(6), 601-610. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13346>
- Addison, A. B., Wong, B., Ahmed, T., Macchi, A., Konstantinidis, I., Huart, C., Frasnelli, J., Fjaeldstad, A. W., Ramakrishnan, V. R., Rombaux, P., Whitcroft, K. L., Holbrook, E. H., Poletti, S. C., Hsieh, J. W., Landis, B. N., Boardman, J., Welge-Lüssen, A., Maru, D., Hummel, T., & Philpott, C. M. (2021). Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*, 147(5), 1704-1719. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.641>
- Ahmed, L., Zhang, Y., Block, E., Buehl, M., Corr, M. J., Cormanich, R. A., Gundala, S., Matsunami, H., O'Hagan, D., & Ozbil, M. (2018). Molecular mechanism of activation of human musk receptors OR5AN1 and OR1A1 by (R)-muscone and diverse other musk-smelling compounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17), E3950-E3958.
- Allavena, R. E., Desai, B., Goodwin, D., Khodai, T., & Bright, H. (2011). Pathologic and virologic characterization of neuroinvasion by HSV-2 in a mouse encephalitis model. *J Neuropathol Exp Neurol*, 70(8), 724-734. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182275264>
- Alvarez-Buylla, A., Kohwi, M., Nguyen, T. M., & Merkle, F. T. (2008). The heterogeneity of adult neural stem cells and the emerging complexity of their niche. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 73, 357-365. <https://doi.org/10.1101/sqb.2008.73.019>
- Aminoff, M. J., Boller, F., Bruyn, G., Klawans, H. L., Swaab, D. F., & Vinken, P. (1968). *Handbook of clinical neurology*. North-Holland Publishing Company.
- Andrea, X. P., Joceline, L. M., Jose, O. F., & Jose, P. O. (2023). Human Nasal Epithelium Damage as the Probable Mechanism Involved in the Development of Post-COVID-19 Parosmia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 75(Suppl 1), 458-464. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03559-x>
- Anitua, E., Pascual, C., Pérez-Gonzalez, R., Antequera, D., Padilla, S., Orive, G., & Carro, E. (2013). Intranasal delivery of plasma and platelet growth factors using PRGF-Endoret system enhances neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*, 8(9), e73118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073118>
- Anton, F., & Peppel, P. (1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 41(2-3), 617-628.
- Aragão, M., Leal, M. C., Cartaxo Filho, O. Q., Fonseca, T. M., & Valença, M. M. (2020). Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*, 41(9), 1703-1706. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6675>
- Araneda, R. C., Kini, A. D., & Firestein, S. (2000). The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci*, 3(12), 1248-1255. <https://doi.org/10.1038/81774>

- Asvapoositkul, V., Samuthpongton, J., Aeumjaturapat, S., Snidvongs, K., Chusakul, S., Seresirikachorn, K., & Kanjanaumporn, J. (2023). Therapeutic options of post-COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, *61*(1), 2-11. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.221>
- Attems, J., Lintner, F., & Jellinger, K. A. (2005). Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. *J Alzheimers Dis*, *7*(2), 149-157; discussion 173-180. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-7208>
- Aumüller, G. (2020). Präpkurs-Lernprogramm interaktiv. In G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, & L. J. Wurzinger (Eds.), *Duale Reihe Anatomie* (5., korrigierte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Ayabe-Kanamura, S., Schicker, I., Laska, M., Hudson, R., Distel, H., Kobayakawa, T., & Saito, S. (1998). Differences in perception of everyday odors: a Japanese-German cross-cultural study. *Chem Senses*, *23*(1), 31-38. <https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.31>
- Bak, J. H., Jang, S. J., & Hyeon, C. (2019). Modular structure of human olfactory receptor codes reflects the bases of odor perception. *bioRxiv*, 525287.
- Barnett, E. M., Cassell, M. D., & Perlman, S. (1993). Two neurotropic viruses, herpes simplex virus type 1 and mouse hepatitis virus, spread along different neural pathways from the main olfactory bulb. *Neuroscience*, *57*(4), 1007-1025. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90045-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90045-h)
- Bayati, A., Kumar, R., Francis, V., & McPherson, P. S. (2021). SARS-CoV-2 infects cells after viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *J Biol Chem*, *296*, 100306. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100306>
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M. S., Steier, P., Kutschera, W., Johnson, L., Landén, M., Druid, H., Spalding, K. L., & Frisén, J. (2012). The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*, *74*(4), 634-639. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.030>
- Bergmann, O., Spalding, K. L., & Frisén, J. (2015). Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *7*(7), a018994. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018994>
- Bhatnagar, K. P., Kennedy, R. C., Baron, G., & Greenberg, R. A. (1987). Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec*, *218*(1), 73-87. <https://doi.org/10.1002/ar.1092180112>
- Bierling, A. L., Croy, I., Hummel, T., Cuniberti, G., & Croy, A. (2021). Olfactory Perception in Relation to the Physicochemical Odor Space. *Brain Sci*, *11*(5). <https://doi.org/10.3390/brainsci11050563>
- Boelens, H. (1983). Structure—activity relationships in chemoreception by human olfaction. *Trends in Pharmacological Sciences*, *4*, 421-426.
- Bontempi, C., Jacquot, L., & Brand, G. (2022). A study on the relationship between odor hedonic ratings and individual odor detection threshold. *Sci Rep*, *12*(1), 18482. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23068-1>
- Borsetto, D., Hopkins, C., Philips, V., Obholzer, R., Tirelli, G., Polesel, J., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*, *58*(5), 430-436. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.185>
- Boscolo-Rizzo, P., Fabbris, C., Polesel, J., Emanuelli, E., Tirelli, G., Spinato, G., & Hopkins, C. (2022). Two-Year Prevalence and Recovery Rate of Altered Sense of Smell or Taste in

- Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 148(9), 889-891. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.1983>
- Boscolo-Rizzo, P., Hummel, T., Invitto, S., Spinato, G., Tomasoni, M., Emanuelli, E., Tofanelli, M., Cavicchia, A., Grill, V., Vaira, L. A., Lechien, J. R., Borsetto, D., Polesel, J., Dibattista, M., Menini, A., Hopkins, C., & Tirelli, G. (2023). Psychophysical assessment of olfactory and gustatory function in post-mild COVID-19 patients: A matched case-control study with 2-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol*, 13(10), 1864-1875. <https://doi.org/10.1002/alr.23148>
- Boscolo-Rizzo, P., Menegaldo, A., Fabbris, C., Spinato, G., Borsetto, D., Vaira, L. A., Calvanese, L., Pettorelli, A., Sonogo, M., Frezza, D., Bertolin, A., Cestaro, W., Rigoli, R., D'Alessandro, A., Tirelli, G., Da Mosto, M. C., Menini, A., Polesel, J., & Hopkins, C. (2021). Six-Month Psychophysical Evaluation of Olfactory Dysfunction in Patients with COVID-19. *Chem Senses*, 46. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab006>
- Boscolo-Rizzo, P., Polesel, J., & Vaira, L. A. (2022). Smell and taste dysfunction after covid-19. *Bmj*, 378, o1653. <https://doi.org/10.1136/bmj.o1653>
- Boscolo-Rizzo, P., Tirelli, G., Meloni, P., Hopkins, C., Madeddu, G., De Vito, A., Gardenal, N., Valentinotti, R., Tofanelli, M., Borsetto, D., Lechien, J. R., Polesel, J., De Riu, G., & Vaira, L. A. (2022). Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. *Int Forum Allergy Rhinol*, 12(10), 1273-1281. <https://doi.org/10.1002/alr.22995>
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher, R. B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H. R., Choi, Y. G., Rizzo, D., Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R. A., . . . Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 6(31). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Breer, H. (2003). Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Anal Bioanal Chem*, 377(3), 427-433. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2113-9>
- Breton-Provencher, V., Bakhshetyan, K., Hardy, D., Bammann, R. R., Cavarretta, F., Snapyan, M., Côté, D., Migliore, M., & Saghatelian, A. (2016). Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb. *Nat Commun*, 7, 12659. <https://doi.org/10.1038/ncomms12659>
- Brookes, J. C., Horsfield, A., & Stoneham, A. (2009). Odour character differences for enantiomers correlate with molecular flexibility. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(30), 75-86.
- Bryche, B., St Albin, A., Murri, S., Lacôte, S., Pulido, C., Ar Gouilh, M., Lesellier, S., Servat, A., Wasniewski, M., Picard-Meyer, E., Monchatre-Leroy, E., Volmer, R., Rampin, O., Le Goffic, R., Marianneau, P., & Meunier, N. (2020). Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*, 89, 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
- 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)
- Buettner, A. (2017). *Springer handbook of odor*. Springer.

- 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>
- Butowt, R., & Bilinska, K. (2020). SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*, *11*(9), 1200-1203. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>
- Butowt, R., Bilińska, K., & von Bartheld, C. (2022). Why Does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*, *226*(8), 1304-1308. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac113>
- Butowt, R., Bilinska, K., & von Bartheld, C. S. (2023). Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci*, *46*(1), 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>
- Butowt, R., Meunier, N., Bryche, B., & von Bartheld, C. S. (2021). The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. *Acta Neuropathol*, *141*(6), 809-822. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02314-2>
- Butowt, R., & von Bartheld, C. S. (2021). Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*, *27*(6), 582-603. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>
- Carlén, M., Cassidy, R. M., Brismar, H., Smith, G. A., Enquist, L. W., & Frisén, J. (2002). Functional integration of adult-born neurons. *Curr Biol*, *12*(7), 606-608. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)00771-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)00771-6)
- Chen, M., Pekosz, A., Villano, J. S., Shen, W., Zhou, R., Kulaga, H., Li, Z., Beck, S. E., Witwer, K. W., Mankowski, J. L., Ramanathan, M., Rowan, N. R., & Lane, A. P. (2022). Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.12.487379>
- Chen, T. Y., & Yau, K. W. (1994). Direct modulation by Ca(2+)-calmodulin of cyclic nucleotide-activated channel of rat olfactory receptor neurons. *Nature*, *368*(6471), 545-548. <https://doi.org/10.1038/368545a0>
- Chen, Y., Getchell, T. V., Sparks, D. L., & Getchell, M. L. (1993). Patterns of adrenergic and peptidergic innervation in human olfactory mucosa: age-related trends. *J Comp Neurol*, *334*(1), 104-116. <https://doi.org/10.1002/cne.903340109>
- Chiu, A., Fischbein, N., Wintermark, M., Zaharchuk, G., Yun, P. T., & Zeineh, M. (2021). COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. *Neuroradiology*, *63*(1), 147-148. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02554-1>
- Coelho, D. H., & Costanzo, R. M. (2016). Spatial Mapping in the Rat Olfactory Bulb by Odor and Direct Electrical Stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *155*(3), 526-532. <https://doi.org/10.1177/0194599816646358>
- Conley, D. B., Robinson, A. M., Shinnars, M. J., & Kern, R. C. (2003). Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol*, *17*(3), 169-175.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, *10*(1), 59-70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Croy, Springborn, Lötsch, Johnston, A. N. B., & Hummel, T. (2011). Agreeable Smellers and Sensitive Neurotics – Correlations among Personality Traits and Sensory Thresholds. *PLoS One*, *6*(4), e18701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018701>

- Croy, I., & Bierling, A. (2023). Smells as Communication Pathways - why Emotions Pass through the Nose. *Laryngorhinootologie*, 102(S 01), S93-s100.  
<https://doi.org/10.1055/a-1935-3214> (Gerüche als Kommunikationspfade – warum Emotionen durch die Nase gehen.)
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267(1), 67-71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., Olgun, S., & Joraschky, P. (2011). Basic emotions elicited by odors and pictures. *Emotion*, 11(6), 1331.
- Croy, I., Olgun, S., Mueller, L., Schmidt, A., Muench, M., Hummel, C., Gisselmann, G., Hatt, H., & Hummel, T. (2015). Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73, 180-187.
- Croy, I., Landis, B. N., Meusel, T., Seo, H. S., Krone, F., & Hummel, T. (2011). Patient adjustment to reduced olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 137(4), 377-382. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.32>
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisé, J., Dragunow, M., Faull, R. L., & 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>
- Da Mesquita, S., Fu, Z., & Kipnis, J. (2018). The Meningeal Lymphatic System: A New Player in Neurophysiology. *Neuron*, 100(2), 375-388.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.022>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M. P., Klusmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2004). [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *Hno*, 52(2), 112-120.  
<https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z> (Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz.)
- Danner, D., Rammstedt, B., Bluemke, M., Lechner, C., Berres, S., Knopf, T., Soto, C. J., & John, O. P. (2019). Das Big Five Inventar 2. *Diagnostica*, 65(3), 121-132.  
<https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000218>
- De Gennaro, G., Farella, G., Marzocca, A., Mazzone, A., & Tutino, M. (2013). Indoor and outdoor monitoring of volatile organic compounds in school buildings: indicators based on health risk assessment to single out critical issues. *Int J Environ Res Public Health*, 10(12), 6273-6291. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126273>
- de Melo, G. D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., Kergoat, L., Kornobis, E., Donati, F., Cokelaer, T., Hervochon, R., Madec, Y., Roze, E., Salmon, D., Bourhy, H., . . . Lledo, P. M. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*, 13(596).  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396>
- Deng, Y. K., Shi, K. T., Liu, Z., & Zeng, M. (2023). Persistent olfactory dysfunction 2 years after onset of COVID-19. *J Infect*, 86(2), 154-225.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.11.024>
- Distel, H., Ayabe-Kanamura, S., Martínez-Gómez, M., Schicker, I., Kobayakawa, T., Saito, S., & Hudson, R. (1999). Perception of everyday odors—correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chemical Senses*, 24(2), 191-199.

- 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)
- Dolgin, E. (2022). The science behind COVID's assault on smell. *Nature*, 606(7915), S5-s6. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01627-w>
- Dörig, P., Gunder, N., Witt, M., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2021). [Future therapeutic strategies for olfactory disorders: electrical stimulation, stem cell therapy, and transplantation of olfactory epithelium—an overview]. *Hno*, 69(8), 623-632. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01060-x> (Zukunftsweisende Therapieansätze bei Riechstörungen: elektrische Stimulation, Stammzelltherapie und Transplantation von Riechepithel – eine Übersicht.)
- Doty, R., Bartoshuk, L., & Snow Jr, J. (1991). Smell and taste in health and disease. *Raven Press, New York*.
- Doty, R. L. (1975). An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli. *Perception & Psychophysics*, 17(5), 492-496.
- Doty, R. L. (2015). *Handbook of olfaction and gustation*. John Wiley & Sons.
- Doty, R. L., Green, P. A., Ram, C., & Yankell, S. L. (1982). Communication of gender from human breath odors: relationship to perceived intensity and pleasantness. *Horm Behav*, 16(1), 13-22. [https://doi.org/10.1016/0018-506x\(82\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0018-506x(82)90002-2)
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Sikorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226(4681), 1441-1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1), 176-178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Dravnieks, A. (1982). Odor quality: semantically generated multidimensional profiles are stable. *Science*, 218(4574), 799-801. <https://doi.org/10.1126/science.7134974>
- Dufossé, L., Latrasse, A., & Spinnler, H.-E. (1994). Importance des lactones dans les arômes alimentaires: structure, distribution, propriétés sensorielles et biosynthèse. *Sciences des aliments*.
- Duyan, M., Ozturan, I. U., & Altas, M. (2021). Delayed Parosmia Following SARS-CoV-2 Infection: a Rare Late Complication of COVID-19. *SN Compr Clin Med*, 3(5), 1200-1202. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00876-6>
- Farbman, A. I. (1992). *Cell biology of olfaction* (Vol. 27). Cambridge University Press.
- Ferdenzi, C., Poncelet, J., Rouby, C., & Bensafi, M. (2014). Repeated exposure to odors induces affective habituation of perception and sniffing. *Front Behav Neurosci*, 8, 119. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00119>
- Finlay, J. B., Brann, D. H., Abi Hachem, R., Jang, D. W., Oliva, A. D., Ko, T., Gupta, R., Wellford, S. A., Moseman, E. A., Jang, S. S., Yan, C. H., Matsunami, H., Tsukahara, T., Datta, S. R., & Goldstein, B. J. (2022). Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med*, 14(676), eadd0484. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.add0484>
- Fleischmann, A., Shykind, B. M., Sosulski, D. L., Franks, K. M., Glinka, M. E., Mei, D. F., Sun, Y., Kirkland, J., Mendelsohn, M., Albers, M. W., & Axel, R. (2008). Mice with a "monoclonal nose": perturbations in an olfactory map impair odor discrimination. *Neuron*, 60(6), 1068-1081. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.046>

- Fodoulian, L., Tuberosa, J., Rossier, D., Boillat, M., Kan, C., Pauli, V., Egervari, K., Lobrinus, J. A., Landis, B. N., Carleton, A., & Rodriguez, I. (2020). SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*, 23(12), 101839. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839>
- Frasnelli, J., Hummel, T., Berg, J., Huang, G., & Doty, R. L. (2011). Intranasal localizability of odorants: influence of stimulus volume. *Chem Senses*, 36(4), 405-410. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr001>
- Gane, S. B., Kelly, C., & Hopkins, C. (2020). Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*, 58(3), 299-301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Geithe, C., Noe, F., Kreissl, J., & Krautwurst, D. (2017). The broadly tuned odorant receptor OR1A1 is highly selective for 3-methyl-2, 4-nonanedione, a key food odorant in aged wines, tea, and other foods. *Chemical Senses*, 42(3), 181-193.
- Genva, M., Kenne Kemene, T., Deleu, M., Lins, L., & Fauconnier, M. L. (2019). Is It Possible to Predict the Odor of a Molecule on the Basis of its Structure? *Int J Mol Sci*, 20(12). <https://doi.org/10.3390/ijms20123018>
- Getchell, T. V., Margolis, F. L., & Getchell, M. L. (1984). Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol*, 23(4), 317-345. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(84\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0301-0082(84)90008-x)
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*, 71(15), 889-890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- Glezer, I., Bruni-Cardoso, A., Schechtman, D., & Malnic, B. (2021). Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*, 157(4), 930-943. <https://doi.org/10.1111/jnc.15197>
- Glowacka, I., Bertram, S., Müller, M. A., Allen, P., Soilleux, E., Pfefferle, S., Steffen, I., Tsegaye, T. S., He, Y., Gnirss, K., Niemeyer, D., Schneider, H., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2011). Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*, 85(9), 4122-4134. <https://doi.org/10.1128/jvi.02232-10>
- Goldstein, N. (2002). Getting to know the odor compounds. *Biocycle*, 43(7), 42-42.
- Gözen, E. D., Aliyeva, C., Tevetoğlu, F., Karaali, R., Balkan, İ., Yener, H. M., & Özdoğan, H. A. (2021). Evaluation of Olfactory Function With Objective Tests in COVID-19-Positive Patients: A Cross-Sectional Study. *Ear Nose Throat J*, 100(2\_suppl), 169s-173s. <https://doi.org/10.1177/0145561320975510>
- 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(Pt 11), 3096-3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Cammilleri, S., & Raoult, D. (2021). (18)F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(2), 592-595. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>
- Guerrero-Cázares, H., Gonzalez-Perez, O., Soriano-Navarro, M., Zamora-Berridi, G., García-Verdugo, J. M., & Quinoñes-Hinojosa, A. (2011). Cytoarchitecture of the lateral

- ganglionic eminence and rostral extension of the lateral ventricle in the human fetal brain. *J Comp Neurol*, 519(6), 1165-1180. <https://doi.org/10.1002/cne.22566>
- Hablitz, L. M., & Nedergaard, M. (2021). The glymphatic system. *Curr Biol*, 31(20), R1371-r1375. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.08.026>
- Haddad, R., Khan, R., Takahashi, Y. K., Mori, K., Harel, D., & Sobel, N. (2008). A metric for odorant comparison. *Nature methods*, 5(5), 425-429.
- Haddad, R., Medhanie, A., Roth, Y., Harel, D., & Sobel, N. (2010). Predicting odor pleasantness with an electronic nose. *PLoS computational biology*, 6(4), e1000740.
- Haehner, A., Draf, J., Dräger, S., de With, K., & Hummel, T. (2020). Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 82(4), 175-180. <https://doi.org/10.1159/000509143>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134(6), 621-624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Halabe-Cherem, J., Salado-Burbano, J. C., & Nellen-Hummel, H. (2021). Pleasant parosmia with regard to own stool after SARS-CoV-2 infection. *Gac Med Mex*, 157(6), 636-638. <https://doi.org/10.24875/gmm.M21000629> (Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2.)
- Han, P., Su, T., & Hummel, T. (2022). Human odor exploration behavior is influenced by olfactory function and interest in the sense of smell. *Physiol Behav*, 249, 113762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113762>
- Handwerker, H. O., & Schmelz, M. (2019). Allgemeine Sinnesphysiologie. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 629-643). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4\\_49](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_49)
- Hannum, M. E., Ramirez, V. A., Lipson, S. J., Herriman, R. D., Toskala, A. K., Lin, C., Joseph, P. V., & Reed, D. R. (2020). Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Senses*, 45(9), 865-874. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa064>
- Harding, J. W., Getchell, T. V., & Margolis, F. L. (1978). Denervation of the primary olfactory pathway in mice. V. Long-term effect of intranasal ZnSO<sub>4</sub> irrigation on behavior, biochemistry and morphology. *Brain Res*, 140(2), 271-285. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90460-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90460-2)
- Hardy, D., & Saghatelian, A. (2017). Different forms of structural plasticity in the adult olfactory bulb. *Neurogenesis (Austin)*, 4(1), e1301850. <https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1301850>
- Hatt, H. (2004). Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chem Biodivers*, 1(12), 1857-1869. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490142>
- Heilmann, S., Strehle, G., Rosenheim, K., Damm, M., & Hummel, T. (2002). Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(4), 414-418. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.4.414>
- Henkin, R. I., Hosein, S., Stateman, W. A., Knöppel, A. B., & Abdelmeguid, M. (2017). Improved smell function with increased nasal mucus sonic hedgehog in hyposmic patients after treatment with oral theophylline. *Am J Otolaryngol*, 38(2), 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.11.010>
- Hernandez, A. K., Woosch, D., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. *Rhinology*, 60(2), 139-144. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.378>

- Herrmann, A. (2010). *The Chemistry and Biology of Volatiles*. Wiley.  
<https://books.google.de/books?id=tYkwkgEACAAJ>
- Hintschich, C. A., Dietz, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life (Basel)*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/life12101483>
- Hintschich, C. A., Vielsmeier, V., Bohr, C., Hagemann, J., & Klimek, L. (2022). Prevalence of acute olfactory dysfunction differs between variants of SARS-CoV-2-results from chemosensitive testing in wild type, VOC alpha (B.1.1.7) and VOC delta (B.1617.2). *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 279(11), 5445-5447. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07431-6>
- Hinz, A., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Herzberg, P. Y., Rolffs, C., Wirkner, K., & Engel, C. (2019). Olfactory dysfunction: properties of the Sniffin' Sticks Screening 12 test and associations with quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(2), 389-395. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5210-2>
- Holbrook, E. H., Puram, S. V., See, R. B., Tripp, A. G., & Nair, D. G. (2019). Induction of smell through transthemoid electrical stimulation of the olfactory bulb. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9(2), 158-164. <https://doi.org/10.1002/alr.22237>
- Hopkins, C., Surda, P., & Kumar, N. (2020). Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*, 58(3), 295-298. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.116>
- Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E., & Kumar, B. N. (2020). Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 49(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
- Hosein, W., & Henkin, R. I. (2022). Therapeutic diminution of Interleukin-10 with intranasal theophylline administration in hyposmic patients. *Am J Otolaryngol*, 43(2), 103375. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103375>
- Huang, I. C., Bosch, B. J., Li, F., Li, W., Lee, K. H., Ghiran, S., Vasilieva, N., Dermody, T. S., Harrison, S. C., Dormitzer, P. R., Farzan, M., Rottier, P. J., & Choe, H. (2006). SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem*, 281(6), 3198-3203. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508381200>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways - focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr*, 51(1), 77-87. <https://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>
- Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36(2), 147-155. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(99\)00108-7](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(99)00108-7)
- Hummel, T., Barz, S., Lötsch, J., Roscher, S., Kettenmann, B., & Kobal, G. (1996). Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses*, 21(1), 75-79. <https://doi.org/10.1093/chemse/21.1.75>
- Hummel, T., Doty, R. L., & Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem Senses*, 30 Suppl 1, i205-206. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- Hummel, T., Heilmann, S., & Murphy, C. (2002). Age-related changes in chemosensory functions. In *Olfaction, taste, and cognition*. (pp. 441-456). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511546389.036>
- 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Hummel, T., & Lötsch, J. (2010). Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136(4), 347-351. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.27>
- Hummel, T., Power Guerra, N., Gunder, N., Hähner, A., & Menzel, S. (2023). Olfactory Function and Olfactory Disorders. *Laryngorhinootologie*, 102(S 01), S67-s92. <https://doi.org/10.1055/a-1957-3267> (Riechen und Riechstörungen.)
- 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. *Chem Senses*, 22(1), 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. In (pp. 12-26). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Haehner, A. (2017). Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274(7), 2819-2825. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L., & Hummel, T. (2008). Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2), 376-388. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.007>
- Inoue, Y., Tanaka, N., Tanaka, Y., Inoue, S., Morita, K., Zhuang, M., Hattori, T., & Sugamura, K. (2007). Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J Virol*, 81(16), 8722-8729. <https://doi.org/10.1128/jvi.00253-07>
- Iravani, B., Arshamian, A., Ravia, A., Mishor, E., Snitz, K., Shushan, S., Roth, Y., Perl, O., Honigstein, D., Weissgross, R., Karagach, S., Ernst, G., Okamoto, M., Mainen, Z., Monteleone, E., Dinnella, C., Spinelli, S., Mariño-Sánchez, F., Ferdenzi, C., . . . Lundström, J. N. (2020). Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population. *Chem Senses*. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa034>
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 23(1), 3-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., & Linschoten, M. (2002). Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses*, 27(7), 623-628. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- Jeltema, M., & Southwick, E. (1986). Evaluation and applications of odor profiling. *Journal of Sensory Studies*, 1(2), 123-136.
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3), 387-400. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(88\)90093-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90093-0)
- Jossain, P., Thevenet, M., Rouby, C., & Bensafi, M. (2013). Effect of aging on hedonic appreciation of pleasant and unpleasant odors. *PLoS One*, 8(4), e61376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061376>
- Kaepler, K., & Mueller, F. (2013). Odor Classification: A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements. *Chemical Senses*, 38(3), 189-209. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs141>
- Karamali, K., Elliott, M., & Hopkins, C. (2022). COVID-19 related olfactory dysfunction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 30(1), 19-25. <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000783>

- Kasiri, H., Rouhani, N., Salehifar, E., Ghazaeian, M., & Fallah, S. (2021). Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *Int Immunopharmacol*, *98*, 107871. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107871>
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Tsaroucha, A., Homsoglou, E., & Danielides, V. (2007). Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope*, *117*(1), 114-120. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000246518.79894.7e>
- Keller, A., Gerkin, R. C., Guan, Y., Dhurandhar, A., Turu, G., Szalai, B., Mainland, J. D., Ihara, Y., Yu, C. W., & Wolfinger, R. (2017). Predicting human olfactory perception from chemical features of odor molecules. *Science*, *355*(6327), 820-826.
- Keller, A., & Vosshall, L. B. (2016). Olfactory perception of chemically diverse molecules. *BMC Neurosci*, *17*(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0287-2>
- Keller, A., Zhuang, H., Chi, Q., Vosshall, L. B., & Matsunami, H. (2007). Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*, *449*(7161), 468-472. <https://doi.org/10.1038/nature06162>
- Kermen, F., Chakirian, A., Sezille, C., Jousain, P., Le Goff, G., Ziesel, A., Chastrette, M., Mandairon, N., Didier, A., Rouby, C., & Bensafi, M. (2011). Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Sci Rep*, *1*, 206. <https://doi.org/10.1038/srep00206>
- Kern, R. C. (2000). Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*, *110*(7), 1071-1077. <https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00001>
- Khan, Luk, C. H., Flinker, A., Aggarwal, A., Lapid, H., Haddad, R., & Sobel, N. (2007). Predicting odor pleasantness from odorant structure: pleasantness as a reflection of the physical world. *J Neurosci*, *27*(37), 10015-10023. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1158-07.2007>
- Khan, M., Clijsters, M., Choi, S., Backaert, W., Claerhout, M., Couvreur, F., Van Breda, L., Bourgeois, F., Speleman, K., Klein, S., Van Laethem, J., Verstappen, G., Dereli, A. S., Yoo, S. J., Zhou, H., Dan Do, T. N., Jochmans, D., Laenen, L., Debaveye, Y., . . . Van Gerven, L. (2022). Anatomical barriers against SARS-CoV-2 neuroinvasion at vulnerable interfaces visualized in deceased COVID-19 patients. *Neuron*, *110*(23), 3919-3935.e3916. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.11.007>
- Khan, M., Yoo, S. J., Clijsters, M., Backaert, W., Vanstapel, A., Speleman, K., Lietaer, C., Choi, S., Hether, T. D., Marcelis, L., Nam, A., Pan, L., Reeves, J. W., Van Bulck, P., Zhou, H., Bourgeois, M., Debaveye, Y., De Munter, P., Gunst, J., . . . Van Gerven, L. (2021). Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, *184*(24), 5932-5949.e5915. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>
- Kirsch, J., May, C., Lorke, D., Winkelmann, A., Schwab, W., Herrmann, G., & Funk, R. (2017). *Taschenlehrbuch Anatomie* (Vol. 2). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-135641>
- Kleene, S. J. (2008). The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia. *Chem Senses*, *33*(9), 839-859. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn048>
- Klimek, L., Hagemann, J., Döge, J., Koll, L., Cuevas, M., Klimek, F., & Hummel, T. (2022). [Not Available]. *Allergo J*, *31*(7), 35-43. <https://doi.org/10.1007/s15007-022-5602-x> (Störungen des Riech- und Schmeckvermögens bei COVID-19.)
- Kobal, G., Barz, S., & Hummel, T. (1992). A combined psychophysical and electrophysiological olfaction test. *Chem. Senses*, *17*, 850-851.

- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71(4), 241-250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222-226.
- Koeppl, C. J., Ruser, P., Kitzler, H., Hummel, T., & Croy, I. (2020). Interoceptive accuracy and its impact on neuronal responses to olfactory stimulation in the insular cortex. *Human brain mapping*, 41(11), 2898-2908. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hbm.24985>
- Kornack, D. R., & Rakic, P. (2001). The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(8), 4752-4757. <https://doi.org/10.1073/pnas.081074998>
- Köster, E. P. (2002). The specific characteristics of the sense of smell. *Olfaction, taste and cognition*, 27-43.
- Kovács, T., Cairns, N. J., & Lantos, P. L. (1999). beta-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25(6), 481-491. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.1999.00208.x>
- Kowalewski, J., & Ray, A. (2020). Predicting Human Olfactory Perception from Activities of Odorant Receptors. *iScience*, 23(8), 101361. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101361>
- Krajnik, J., Kollndorfer, K., Nötter, L. A., Mueller, C. A., & Schöpf, V. (2015). The impact of olfactory dysfunction on interoceptive awareness. *Psychophysiology*, 52(2), 263-268. <https://doi.org/10.1111/psyp.12316>
- Krishnan, S., Nordqvist, H., Ambikan, A. T., Gupta, S., Sperk, M., Svensson-Akusjärvi, S., Mikaeloff, F., Benfeitas, R., Saccon, E., Ponnann, S. M., Rodriguez, J. E., Nikouyan, N., Odeh, A., Ahlén, G., Asghar, M., Sällberg, M., Vesterbacka, J., Nowak, P., Végvári, Á., . . . Neogi, U. (2021). Metabolic Perturbation Associated With COVID-19 Disease Severity and SARS-CoV-2 Replication. *Mol Cell Proteomics*, 20, 100159. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100159>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2003). The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical care*, 1284-1292.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Monahan, P. O., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of internal medicine*, 146(5), 317-325.
- Kuffler, D. P. (2015). Platelet-Rich Plasma Promotes Axon Regeneration, Wound Healing, and Pain Reduction: Fact or Fiction. *Mol Neurobiol*, 52(2), 990-1014. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9251-x>
- Kurtenbach, S., Goss, G. M., Goncalves, S., Choi, R., Hare, J. M., Chaudhari, N., & Goldstein, B. J. (2019). Cell-Based Therapy Restores Olfactory Function in an Inducible Model of Hyposmia. *Stem Cell Reports*, 12(6), 1354-1365. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.05.001>
- Laing, D. G., Legha, P. K., Jinks, A. L., & Hutchinson, I. (2003). Relationship between molecular structure, concentration and odor qualities of oxygenated aliphatic molecules. *Chem Senses*, 28(1), 57-69. <https://doi.org/10.1093/chemse/28.1.57>
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound

- to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215-220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2006). Euosmia: a rare form of parosmia. *Acta Otolaryngol*, 126(1), 101-103. <https://doi.org/10.1080/00016480510043954>
- Landis, B. N., Hummel, T., & Lacroix, J. S. (2005). Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 30, 69-105. [https://doi.org/10.1007/3-211-27208-9\\_3](https://doi.org/10.1007/3-211-27208-9_3)
- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol*, 256(2), 242-248. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
- 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. *Laryngoscope*, 112(7 Pt 1), 1183-1189. <https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007>
- Laurendon, T., Radulesco, T., Mugnier, J., G rault, M., Chagnaud, C., El Ahmadi, A. A., & Varoquaux, A. (2020). Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology*, 95(5), 224-225. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009850>
- Lawless, H. T. (1984). Flavor description of white wine by "expert" and nonexpert wine consumers. *Journal of food science*, 49(1), 120-123.
- Lazarini, F., & Lledo, P. M. (2011). Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci*, 34(1), 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.006>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., . . . Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(8), 2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Lechien, J. R., Michel, J., Radulesco, T., Chiesa-Estomba, C. M., Vaira, L. A., De Riu, G., Sowerby, L., Hopkins, C., & Saussez, S. (2020). Clinical and Radiological Evaluations of COVID-19 Patients With Anosmia: Preliminary Report. *Laryngoscope*, 130(11), 2526-2531. <https://doi.org/10.1002/lary.28993>
- Lee, Y., Min, P., Lee, S., & Kim, S. W. (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*, 35(18), e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
- Lemiale, F., Kong, W. P., Aky rek, L. M., Ling, X., Huang, Y., Chakrabarti, B. K., Eckhaus, M., & Nabel, G. J. (2003). Enhanced mucosal immunoglobulin A response of intranasal adenoviral vector human immunodeficiency virus vaccine and localization in the central nervous system. *J Virol*, 77(18), 10078-10087. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.18.10078-10087.2003>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110(3 Pt 1), 417-421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
- Lerner, D. K., Garvey, K. L., Arrighi-Allisan, A. E., Filimonov, A., Filip, P., Shah, J., Tweel, B., Del Signore, A., Schaberg, M., Colley, P., Govindaraj, S., & Illoreta, A. M. (2022). Clinical Features of Parosmia Associated With COVID-19 Infection. *Laryngoscope*, 132(3), 633-639. <https://doi.org/10.1002/lary.29982>

- Li, J., Zou, K., Li, W., Wang, G., & Yang, W. (2019). Olfactory characterization of typical odorous pollutants part I: Relationship between the hedonic tone and Odor concentration. *Atmosphere*, *10*(9), 524.
- Liang, F., & Wang, Y. (2021). COVID-19 Anosmia: High Prevalence, Plural Neuropathogenic Mechanisms, and Scarce Neurotropism of SARS-CoV-2? *Viruses*, *13*(11). <https://doi.org/10.3390/v13112225>
- Licon, C. C., Bosc, G., Sabri, M., Mantel, M., Fournel, A., Bushdid, C., Golebiowski, J., Robardet, C., Plantevit, M., Kaytoue, M., & Bensafi, M. (2019). Chemical features mining provides new descriptive structure-odor relationships. *PLoS Comput Biol*, *15*(4), e1006945. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006945>
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope*, *131*(3), 618-623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *83*(3), 201-210. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90145-8)
- Lledo, P. M., & Gheusi, G. (2003). Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport*, *14*(13), 1655-1663. <https://doi.org/10.1097/00001756-200309150-00001>
- Lledo, P. M., Gheusi, G., & Vincent, J. D. (2005). Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev*, *85*(1), 281-317. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2004>
- Lois, C., García-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (1996). Chain migration of neuronal precursors. *Science*, *271*(5251), 978-981. <https://doi.org/10.1126/science.271.5251.978>
- Lötsch, J., Schaeffeler, E., Mittelbronn, M., Winter, S., Gudziol, V., Schwarzacher, S. W., Hummel, T., Doehring, A., Schwab, M., & Ultsch, A. (2014). Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct Funct*, *219*(6), 1991-2000. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0618-3>
- Lötsch, J., Ultsch, A., Hähner, A., Willgeroth, V., Bensafi, M., Zaliani, A., & Hummel, T. (2021). Data-science based analysis of perceptual spaces of odors in olfactory loss. *Sci Rep*, *11*(1), 10595. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89969-9>
- Löwe, B., Kroenke, K., & Gräfe, K. (2005). Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *Journal of psychosomatic research*, *58*(2), 163-171.
- Löwe, B., Wahl, I., Rose, M., Spitzer, C., Glaesmer, H., Wingenfeld, K., Schneider, A., & Brähler, E. (2010). A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord*, *122*(1-2), 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.019>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (Vol. 6). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Mahmut, M. K., Stevenson, R. J., & Stephen, I. (2019). Do women love their partner's smell? Exploring women's preferences for and identification of male partner and non-partner body odor. *Physiol Behav*, *210*, 112517. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.04.006>
- Mainland, J. D. (2018). Olfaction. In *Stevens' Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience* (pp. 1-46). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119170174.epcn204>

- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5), 713-723. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80581-4)
- Manescu, S., Frasnelli, J., Lepore, F., & Djordjevic, J. (2014). Now you like me, now you don't: impact of labels on odor perception. *Chem Senses*, 39(2), 167-175. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt066>
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. *Hno*, 62(12), 846-852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Mareš, A., Rodríguez Gil, D., Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2008). Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb—implications for odor processing. *PLoS One*, 3(7), e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002640>
- Mastrangelo, A., Bonato, M., & Cinque, P. (2021). Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett*, 748, 135694. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135694>
- Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., Kawase, M., Takeda, M., & Taguchi, F. (2010). Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*, 84(24), 12658-12664. <https://doi.org/10.1128/jvi.01542-10>
- Mattos, J. L., Edwards, C., Schlosser, R. J., Hyer, M., Mace, J. C., Smith, T. L., & Soler, Z. M. (2019). A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9(10), 1144-1150. <https://doi.org/10.1002/alr.22392>
- Meisami, E., Mikhail, L., Baim, D., & Bhatnagar, K. P. (1998). Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci*, 855, 708-715. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10649.x>
- Menashe, I., Abaffy, T., Hasin, Y., Goshen, S., Yahalom, V., Luetje, C. W., & Lancet, D. (2007). Genetic elucidation of human hyperosmia to isovaleric acid. *PLoS Biol*, 5(11), e284. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050284>
- Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, I., Goonawardane, N., Saito, A., Kimura, I., Yamasoba, D., Gerber, P. P., Fatihi, S., Rathore, S., Zepeda, S. K., Papa, G., Kemp, S. A., Ikeda, T., Toyoda, M., Tan, T. S., Kuramochi, J., Mitsunaga, S., Ueno, T., . . . Gupta, R. K. (2022). Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*, 603(7902), 706-714. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04474-x>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Menzel, S., Haehner, A., Woosch, D., Marquardt, B., Ressel, C., Draf, J., Ottaviano, G., Boscolo-Rizzo, P., Kardashi, R., de With, K., Hackl, Y., & Hummel, T. (2023). Parosmia as a predictor of a better olfactory function in COVID-19: a multicentric longitudinal study for upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 280(5), 2331-2340. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07781-1>
- 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>
- Moberg, P. J., Doty, R. L., Mahr, R. N., Meshulam, R. I., Arnold, S. E., Turetsky, B. I., & Gur, R. E. (1997). Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 18(2), 163-167. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(97\)00015-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(97)00015-8)
- Molnár, A., Maihoub, S., Mavrogeni, P., Krasznai, M., Tamás, L., & Kraxner, H. (2023). The Correlation between the Results of the Sniffin' Sticks Test, Demographic Data, and

- Questionnaire of Olfactory Disorders in a Hungarian Population after a SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12031041>
- Mombaerts, P. (2004). Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Curr Opin Neurobiol*, 14(1), 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.014>
- 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)
- Monje, M., & Iwasaki, A. (2022). The neurobiology of long COVID. *Neuron*, 110(21), 3484-3496. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>
- Moran, D. T., Rowley, J. C., 3rd, & Jafek, B. W. (1982). Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell. *Brain Res*, 253(1-2), 39-46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90671-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90671-0)
- Mori, K., Takahashi, Y. K., Igarashi, K. M., & Yamaguchi, M. (2006). Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev*, 86(2), 409-433. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2005>
- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1992). Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microsc Res Tech*, 23(1), 49-61. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230105>
- Moskowitz, H. R., Dravnieks, A., & Klarman, L. A. (1976). Odor intensity and pleasantness for a diverse set of odorants. *Perception & Psychophysics*, 19, 122-128.
- Moss, A. G., Miles, C., Elsley, J. V., & Johnson, A. J. (2016). Odorant Normative Data for Use in Olfactory Memory Experiments: Dimension Selection and Analysis of Individual Differences. *Front Psychol*, 7, 1267. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01267>
- Mueller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005b). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm (Vienna)*, 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. (2005a). 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>
- Murr, J., Hummel, T., Ritschel, G., & Croy, I. (2018). Individual significance of olfaction: a comparison between normosmic and dysosmic people. *Psychosomatics*, 59(3), 283-292.
- Naessen, R. (1971). An enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. *Acta Otolaryngol*, 71(1), 49-62. <https://doi.org/10.3109/00016487109125332>
- Nagashima, A., & Touhara, K. (2010). Enzymatic conversion of odorants in nasal mucus affects olfactory glomerular activation patterns and odor perception. *J Neurosci*, 30(48), 16391-16398. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2527-10.2010>
- Najafloo, R., Majidi, J., Asghari, A., Aleemardani, M., Kamrava, S. K., Simorgh, S., Seifalian, A., Bagher, Z., & Seifalian, A. M. (2021). Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*, 12(20), 3795-3805. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00477>
- Nara, K., Saraiva, L. R., Ye, X., & Buck, L. B. (2011). A large-scale analysis of odor coding in the olfactory epithelium. *Journal of Neuroscience*, 31(25), 9179-9191.

- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*, 11(4), 998-1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*, 82(15), 7264-7275. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>
- Niimura, Y., & Nei, M. (2003). Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(21), 12235-12240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1635157100>
- Nobuhara, A. (1968). Syntheses of Unsaturated Lactones: Part I. Some Lactones of 5-Substituted-5-hydroxy-2-enoic Acids as a Synthetic Butter or Butter Cake Flavor. *Agricultural and Biological Chemistry*, 32(8), 1016-1020.
- Noe, F., Polster, J., Geithe, C., Kotthoff, M., Schieberle, P., & Krautwurst, D. (2017). OR2M3: a highly specific and narrowly tuned human odorant receptor for the sensitive detection of onion key food odorant 3-mercapto-2-methylpentan-1-ol. *Chemical Senses*, 42(3), 195-210.
- Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Green, T., Hannum, M. E., Bakke, A. J., Moein, S. T., Tognetti, A., Postma, E. M., Pellegrino, R., Hwang, D. L. D., Albayay, J., Koyama, S., Nolden, A. A., Thomas-Danguin, T., Mucignat-Caretta, C., Menger, N. S., Croijmans, I., Å-ztÅ Rk, L., YanÄ, K. H., . . . Niv, M. Y. (2022). A follow-up on quantitative and qualitative olfactory dysfunction and other symptoms in patients recovering from COVID-19 smell loss. *Rhinology*, 60(3), 207-217. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.415>
- 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3), 719-728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Olofsson, J. K., Ekesten, F., & Nordin, S. (2022). Olfactory distortions in the general population. *Sci Rep*, 12(1), 9776. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13201-5>
- Pagano, S. F., Impagnatiello, F., Girelli, M., Cova, L., Grioni, E., Onofri, M., Cavallaro, M., Etteri, S., Vitello, F., Giombini, S., Solero, C. L., & Parati, E. A. (2000). Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells*, 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. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118(7), 731-738. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880070061012>
- Pape, H., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2019). Physiologie. In (9th ed., Vol. 9th, pp. 816-822). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Paredes, M. F., Sorrells, S. F., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2016). Brain size and limits to adult neurogenesis. *J Comp Neurol*, 524(3), 646-664. <https://doi.org/10.1002/cne.23896>
- Parker, J. K., Kelly, C. E., & Gane, S. B. (2022). Insights into the molecular triggers of parosmia based on gas chromatography olfactometry. *Commun Med (Lond)*, 2, 58. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00112-9>
- Parker, J. K., Methven, L., Pellegrino, R., Smith, B. C., Gane, S., & Kelly, C. E. (2022). Emerging Pattern of Post-COVID-19 Parosmia and Its Effect on Food Perception. *Foods*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/foods11070967>

- Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K. W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., Kaur, R., Liuzza, M. T., Pepino, M. Y., Schöpf, V., Pereda-Loth, V., Olsson, S. B., Gerkin, R. C., Rohlfs Domínguez, P., Albayay, J., . . . Hayes, J. E. (2020). More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chem Senses*, 45(7), 609-622. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>
- Passali, G. C., Passali, D., & Ciprandi, G. (2022). Postinfectious Olfactory Complaints: A Follow-up Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 26(4), e657-e660. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742761>
- Patel, Z. M., Holbrook, E. H., Turner, J. H., Adappa, N. D., Albers, M. W., Altundag, A., Appenzeller, S., Costanzo, R. M., Croy, I., Davis, G. E., Dehgani-Mobaraki, P., Doty, R. L., Duffy, V. B., Goldstein, B. J., Gudis, D. A., Haehner, A., Higgins, T. S., Hopkins, C., Huart, C., . . . Yan, C. H. (2022). International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol*, 12(4), 327-680. <https://doi.org/10.1002/alr.22929>
- Peacock, T. P., Brown, J., Jie, Z., Nazia, T., Ksenia, S., Joseph, N., Ruthiran, K., Ada, W. C. Y., Wilhelm, F., Giuditta De, L., Vanessa, M. C., Dorothee, R., Maya, M., Jessica, L. Q., Olivia, K. P., Myrsini, K., Arvind, H. P., Massimo, P., Dalan, B., & Wendy, S. B. (2022). The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein. *bioRxiv*, 2021.2012.2031.474653. <https://doi.org/10.1101/2021.12.31.474653>
- Pelosi, P. (2001). The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci*, 58(4), 503-509. <https://doi.org/10.1007/pl00000875>
- Perl, O., Mishor, E., Ravia, A., Ravreby, I., & Sobel, N. (2020). Are humans constantly but subconsciously smelling themselves? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 375(1800), 20190372. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0372>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Klockow, M., Yoshino, A., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). q-Powders: a quick test for screening retronasal olfactory disorders with tasteless powders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 279(2), 779-784. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06849-8>
- Poivet, E., Tahirova, N., Peterlin, Z., Xu, L., Zou, D. J., Acree, T., & Firestein, S. (2018). Functional odor classification through a medicinal chemistry approach. *Sci Adv*, 4(2), eaao6086. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao6086>
- Politi, L. S., Salsano, E., & Grimaldi, M. (2020). Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*, 77(8), 1028-1029. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>
- Pozharskaya, T., & Lane, A. P. (2013). Interferon gamma causes olfactory dysfunction without concomitant neuroepithelial damage. *Int Forum Allergy Rhinol*, 3(11), 861-865. <https://doi.org/10.1002/alr.21226>
- Raad, N., Ghorbani, J., Safavi Naeini, A., Tajik, N., & Karimi-Galougahi, M. (2021). Parosmia in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction. *Int Forum Allergy Rhinol*, 11(10), 1497-1500. <https://doi.org/10.1002/alr.22818>
- Rabady, S., Altenberger, J., Brose, M., Denk-Linnert, D. M., Fertl, E., Götzinger, F., de la Cruz Gomez Pellin, M., Hofbauer, B., Hoffmann, K., Hoffmann-Dorninger, R., Koczulla, R., Lammel, O., Lamprecht, B., Löffler-Ragg, J., Müller, C. A., Poggenburg, S., Rittmannsberger, H., Sator, P., Strenger, V., . . . Zwick, R. H. (2021). [Guideline S1: Long COVID: Diagnostics and treatment strategies]. *Wien Klin Wochenschr*, 133(Suppl

- 7), 237-278. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01974-0> (Leitlinie S1: Long COVID: Differenzialdiagnostik und Behandlungsstrategien.)
- Rawson, N. E. (2006). Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2006(5), pe6. <https://doi.org/10.1126/sageke.2006.5.pe6>
- Rawson, N. E., & LaMantia, A. S. (2007). A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol*, 42(1-2), 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.05.021>
- Read, E. (1908). A contribution to the knowledge of the olfactory apparatus in dog, cat, and man. *Am J Anat* 8, 17-47.
- Rodriguez, S., Cao, L., Rickenbacher, G. T., Benz, E. G., Magdamo, C., Ramirez Gomez, L. A., Holbrook, E., Dhilla Albers, A., Gallagher, R., Westover, M. B., Evans, K. E., Tatar, D., Mukerji, S., Zafonte, R., Boyer, E. W., Yu, C. R., & Albers, M. W. (2020). Innate immune signaling in the olfactory epithelium reduces odorant receptor levels: modeling transient smell loss in COVID-19 patients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131128>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116(3), 436-439. <https://doi.org/10.1097/01.Mlg.0000195291.36641.1e>
- Rombaux, P., Potier, H., Bertrand, B., Duprez, T., & Hummel, T. (2008). Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol*, 22(6), 598-601. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3237>
- Rottstädt, F., Han, P., Weidner, K., Schellong, J., Wolff-Stephan, S., Strauß, T., Kitzler, H., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Reduced olfactory bulb volume in depression-A structural moderator analysis. *Hum Brain Mapp*, 39(6), 2573-2582. <https://doi.org/10.1002/hbm.24024>
- Rozenkrantz, L., Weissgross, R., Weiss, T., Ravreby, I., Frumin, I., Shushan, S., Gorodisky, L., Reshef, N., Holzman, Y., Pinchover, L., Endevelt-Shapira, Y., Mishor, E., Soroka, T., Finkel, M., Tagania, L., Ravia, A., Perl, O., Furman-Haran, E., Carp, H., & Sobel, N. (2020). Unexplained repeated pregnancy loss is associated with altered perceptual and brain responses to men's body-odor. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.55305>
- Sakamoto, N., Pearson, J., Shinoda, K., Alheid, G., De Olmos, J., & Heimer, L. (1999). The human basal forebrain. Part I. An overview. *The primate nervous system, Part, 3*, 15-56.
- 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>
- Sanai, N., Tramontin, A. D., Quiñones-Hinojosa, A., Barbaro, N. M., Gupta, N., Kunwar, S., Lawton, M. T., McDermott, M. W., Parsa, A. T., Manuel-García Verdugo, J., Berger, M. S., & Alvarez-Buylla, A. (2004). Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, 427(6976), 740-744. <https://doi.org/10.1038/nature02301>
- Sarnat, H. B., & Yu, W. (2016). Maturation and Dysgenesis of the Human Olfactory Bulb. *Brain Pathology*, 26(3), 301-318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bpa.12275>
- Savic, I. (2002). Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neuroscientist*, 8(3), 204-211. <https://doi.org/10.1177/1073858402008003006>

- Savic, I., & Berglund, H. (2004). Passive perception of odors and semantic circuits. *Human brain mapping*, 21(4), 271-278.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2022). *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie* (Vol. 6). Thieme.  
<https://doi.org/10.1055/b000000615>
- Schwarting, G. A., Kostek, C., Ahmad, N., Dibble, C., Pays, L., & Püschel, A. W. (2000). Semaphorin 3A is required for guidance of olfactory axons in mice. *J Neurosci*, 20(20), 7691-7697. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-20-07691.2000>
- Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*, 269(1), 33-49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
- Secundo, L., Snitz, K., Weissler, K., Pinchover, L., Shoenfeld, Y., Loewenthal, R., Agmon-Levin, N., Frumin, I., Bar-Zvi, D., Shushan, S., & Sobel, N. (2015). Individual olfactory perception reveals meaningful nonolfactory genetic information. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(28), 8750-8755. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424826112>
- Sekine, R., Hahner, A., Laudien, M., Mori, E., & Hummel, T. (2022). Ratings of trigeminal stimulation in patients with olfactory loss. *Rhinology*, 60(4), 313-315.  
<https://doi.org/10.4193/Rhin21.483>
- Sekizawa, S.-i., & Tsubone, H. (1994). Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respiration physiology*, 96(1), 37-48.
- Seo, H. S., & Hummel, T. (2011). Auditory-olfactory integration: congruent or pleasant sounds amplify odor pleasantness. *Chem Senses*, 36(3), 301-309.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjq129>
- Serizawa, S., Ishii, T., Nakatani, H., Tsuboi, A., Nagawa, F., Asano, M., Sudo, K., Sakagami, J., Sakano, H., Ijiri, T., Matsuda, Y., Suzuki, M., Yamamori, T., Iwakura, Y., & Sakano, H. (2000). Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes. *Nat Neurosci*, 3(7), 687-693. <https://doi.org/10.1038/76641>
- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807), 221-224.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- Shelton, J. F., Shastri, A. J., Fletez-Brant, K., Aslibekyan, S., & Auton, A. (2022). The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. *Nat Genet*, 54(2), 121-124. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00986-w>
- Shepherd, D., Hautus, M. J., & Urale, P. W. B. (2017). Personality and Perceptions of Common Odors. *Chemosensory Perception*, 10(1), 23-30.  
<https://doi.org/10.1007/s12078-016-9220-4>
- Shepherd, G. M., Chen, W. R., Willhite, D., Migliore, M., & Greer, C. A. (2007). The olfactory granule cell: from classical enigma to central role in olfactory processing. *Brain Res Rev*, 55(2), 373-382. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.03.005>
- Shirasu, M., Yoshikawa, K., Takai, Y., Nakashima, A., Takeuchi, H., Sakano, H., & Touhara, K. (2014). Olfactory receptor and neural pathway responsible for highly selective sensing of musk odors. *Neuron*, 81(1), 165-178.
- Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., Zhao, J., Perlman, S., & Gallagher, T. (2011). A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol*, 85(2), 873-882.  
<https://doi.org/10.1128/jvi.02062-10>
- Simmons, G., Gosalia, D. N., Rennekamp, A. J., Reeves, J. D., Diamond, S. L., & Bates, P. (2005). Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome

- coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(33), 11876-11881.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0505577102>
- Small, D. M., Gerber, J. C., Mak, Y. E., & Hummel, T. (2005). Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*, 47(4), 593-605.
- Smith, C. G. (1942). Age incidence of atrophy of olfactory nerves in man. A contribution to the study of the process of ageing. *Journal of Comparative Neurology*, 77(3), 589-595.
- Snitz, K., Honigstein, D., Weissgross, R., Ravia, A., Mishor, E., Perl, O., Karagach, S., Medhanie, A., Harel, N., Shushan, S., Roth, Y., Iravani, B., Arshamian, A., Ernst, G., Okamoto, M., Poo, C., Bonacchi, N., Mainen, Z., Monteleone, E., . . . Sobel, N. (2022). An olfactory self-test effectively screens for COVID-19. *Commun Med (Lond)*, 2, 34.  
<https://doi.org/10.1038/s43856-022-00095-7>
- Snitz, K., Perl, O., Honigstein, D., Secundo, L., Ravia, A., Yablonka, A., Endevelt-Shapira, Y., & Sobel, N. (2019). SmellSpace: An Odor-Based Social Network as a Platform for Collecting Olfactory Perceptual Data. *Chem Senses*, 44(4), 267-278.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjz014>
- Sollai, G., Barbarossa, I. T., Usai, P., Hummel, T., & Crnjar, R. (2020). Association between human olfactory performance and ability to detect single compounds in complex chemical mixtures. *Physiology & behavior*, 217, 112820.
- Solomon, G. E. A. (1990). Psychology of novice and expert wine talk. *The American Journal of Psychology*, 495-517.
- Sorokowska, A., Schriever, V. A., Gudziol, V., Hummel, C., Hähner, A., Iannilli, E., Sinding, C., Aziz, M., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2015). Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(8), 1937-1944. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3263-4>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Front Psychol*, 10, 242. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00242>
- Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *Jama*, 323(20), 2089-2090. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
- St-Jean, J. R., Jacomy, H., Desforges, M., Vabret, A., Freymuth, F., & Talbot, P. J. (2004). Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion. *J Virol*, 78(16), 8824-8834. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.16.8824-8834.2004>
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*, 35(1), 3-20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Stevenson, R. J., & Case, T. I. (2004). Olfactory Dreams: Phenomenology, Relationship to Volitional Imagery and Odor Identification. *Imagination, Cognition and Personality*, 24(1), 69-90. <https://doi.org/10.2190/R97G-RM98-B58N-DUYA>
- Stuck, B. A., Menzel, S., Laudien, M., Hintschich, C. A., & Hummel, T. (2023). COVID-19-induced olfactory loss. *J Allergy Clin Immunol*, 151(4), 895-897.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.02.007>
- 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. *Neurobiol Aging*, 30(5), 838-841.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>

- Tognetti, A., Thunell, E., Olsson, M. J., Greilert, N., Havervall, S., Thålin, C., & Lundström, J. N. (2022). High prevalence of olfactory disorders 18 months after contracting COVID-19. *medRxiv*, 2022.2001.2020.22269490. <https://doi.org/10.1101/2022.01.20.22269490>
- Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 163(1), 3-11. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
- Tsuboi, A., Yoshihara, S., Yamazaki, N., Kasai, H., Asai-Tsuboi, H., Komatsu, M., Serizawa, S., Ishii, T., Matsuda, Y., Nagawa, F., & Sakano, H. (1999). Olfactory neurons expressing closely linked and homologous odorant receptor genes tend to project their axons to neighboring glomeruli on the olfactory bulb. *J Neurosci*, 19(19), 8409-8418. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-19-08409.1999>
- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 16(1), 55-61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Valle-Leija, P. (2015). Odorant receptors signaling instructs the development and plasticity of the glomerular map. *Neural Plast*, 2015, 975367. <https://doi.org/10.1155/2015/975367>
- Villar, P. S., Delgado, R., Vergara, C., Reyes, J. G., & Bacigalupo, J. (2017). Energy Requirements of Odor Transduction in the Chemosensory Cilia of Olfactory Sensory Neurons Rely on Oxidative Phosphorylation and Glycolytic Processing of Extracellular Glucose. *J Neurosci*, 37(23), 5736-5743. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2640-16.2017>
- Villar, P. S., Vergara, C., & Bacigalupo, J. (2021). Energy sources that fuel metabolic processes in protruding finger-like organelles. *Febs j*, 288(12), 3799-3812. <https://doi.org/10.1111/febs.15620>
- von Bartheld, C. S., Hagen, M. M., & Butowt, R. (2020). Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci*, 11(19), 2944-2961. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00460>
- Walker, A., Kelly, C., Pottinger, G., & Hopkins, C. (2022). Parosmia—a common consequence of covid-19. *Bmj*, 377, e069860. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069860>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e286. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y. Y., Zhao, C. H., You, Y., Wang, L., Zhang, J., Wei, B., Ma, T., Zhang, Q., Zhang, Y., Chen, R., Song, H., & Yang, Z. (2011). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, 21(11), 1534-1550. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.83>
- Wang, J., You, H., Liu, J. F., Ni, D. F., Zhang, Z. X., & Guan, J. (2011). Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(4), 677-681. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2350>
- Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., & Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 181(4), 894-904.e899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>

- Watson, D. L. B., Campbell, M., Hopkins, C., Smith, B., Kelly, C., & Deary, V. (2021). Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*, *16*(9), e0256998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256998>
- Weiss, T., Snitz, K., Yablonka, A., Khan, R. M., Gafsou, D., Schneidman, E., & Sobel, N. (2012). Perceptual convergence of multi-component mixtures in olfaction implies an olfactory white. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(49), 19959-19964.
- Weiss, T., Soroka, T., Gorodisky, L., Shushan, S., Snitz, K., Weissgross, R., Furman-Haran, E., Dhollander, T., & Sobel, N. (2020). Human Olfaction without Apparent Olfactory Bulbs. *Neuron*, *105*(1), 35-45.e35. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.006>
- Weitz, H., Croy, I., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Studies on olfactory dreaming. *Chemosensory Perception*, *3*(2), 129-134. <https://doi.org/10.1007/s12078-010-9074-0>
- Whitaker, M., Elliott, J., Bodinier, B., Barclay, W., Ward, H., Cooke, G., Donnelly, C. A., Chadeau-Hyam, M., & Elliott, P. (2022). Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat Commun*, *13*(1), 6856. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34244-2>
- Willander, J., & Larsson, M. (2007). Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. *Mem Cognit*, *35*(7), 1659-1663. <https://doi.org/10.3758/bf03193499>
- Wilson, C. D., Serrano, G. O., Koulakov, A. A., & Rinberg, D. (2017). A primacy code for odor identity. *Nature communications*, *8*(1), 1477.
- Wixted, J. T., & Thompson-Schill, S. L. (2018). *Stevens' Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience, Language and Thought* (Vol. 3). John Wiley & Sons.
- Wong, S. T., Trinh, K., Hacker, B., Chan, G. C., Lowe, G., Gaggar, A., Xia, Z., Gold, G. H., & Storm, D. R. (2000). Disruption of the type III adenylyl cyclase gene leads to peripheral and behavioral anosmia in transgenic mice. *Neuron*, *27*(3), 487-497. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00060-x)
- Wysocki, C. J., & Gilbert, A. N. (1989). National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann N Y Acad Sci*, *561*, 12-28. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x>
- Xu, L., Li, W., Voleti, V., Zou, D.-J., Hillman, E. M., & Firestein, S. (2020). Widespread receptor-driven modulation in peripheral olfactory coding. *Science*, *368*(6487), eaaz5390.
- Xydakis, M. S., Albers, M. W., Holbrook, E. H., Lyon, D. M., Shih, R. Y., Frasnelli, J. A., Pagenstecher, A., Kupke, A., Enquist, L. W., & Perlman, S. (2021). Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol*, *20*(9), 753-761. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00182-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00182-4)
- Yagi, S., & Costanzo, R. M. (2009). Grafting the olfactory epithelium to the olfactory bulb. *Am J Rhinol Allergy*, *23*(3), 239-243. <https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3307>
- Ye, Q., Zhou, J., He, Q., Li, R. T., Yang, G., Zhang, Y., Wu, S. J., Chen, Q., Shi, J. H., Zhang, R. R., Zhu, H. M., Qiu, H. Y., Zhang, T., Deng, Y. Q., Li, X. F., Liu, J. F., Xu, P., Yang, X., & Qin, C. F. (2021). SARS-CoV-2 infection in the mouse olfactory system. *Cell Discov*, *7*(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00290-1>
- Yeshurun, Y., & Sobel, N. (2010). An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annual review of psychology*, *61*, 219-241.

- Youngentob, S. L., Schwob, J. E., Sheehe, P. R., & Youngentob, L. M. (1997). Odorant threshold following methyl bromide-induced lesions of the olfactory epithelium. *Physiol Behav*, 62(6), 1241-1252. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00301-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00301-6)
- 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. *Ann N Y Acad Sci*, 855, 546-555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>
- Zarzo, M. (2008). Psychologic dimensions in the perception of everyday odors: pleasantness and edibility. *Journal of Sensory Studies*, 23(3), 354-376.
- Zarzo, M. (2011). Hedonic judgments of chemical compounds are correlated with molecular size. *Sensors (Basel)*, 11(4), 3667-3686. <https://doi.org/10.3390/s110403667>
- Zarzo, M. (2012). Effect of functional group and carbon chain length on the odor detection threshold of aliphatic compounds. *Sensors (Basel)*, 12(4), 4105-4112. <https://doi.org/10.3390/s120404105>
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., & Rouby, C. (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport*, 11(12), 2711-2716.
- Zazhytska, M., Kodra, A., Hoagland, D. A., Frere, J., Fullard, J. F., Shayya, H., McArthur, N. G., Moeller, R., Uhl, S., Omer, A. D., Gottesman, M. E., Firestein, S., Gong, Q., Canoll, P. D., Goldman, J. E., Roussos, P., tenOever, B. R., Jonathan, B. O., & Lomvardas, S. (2022). Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell*, 185(6), 1052-1064.e1012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.024>
- Zhang, J., Cai, Y., Lavine, C. L., Peng, H., Zhu, H., Anand, K., Tong, P., Gautam, A., Mayer, M. L., Rits-Volloch, S., Wang, S., Sliz, P., Wesemann, D. R., Yang, W., Seaman, M. S., Lu, J., Xiao, T., & Chen, B. (2022). Structural and functional impact by SARS-CoV-2 Omicron spike mutations. *Cell Rep*, 39(4), 110729. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110729>
- Zou, D. J., Chesler, A. T., Le Pichon, C. E., Kuznetsov, A., Pei, X., Hwang, E. L., & Firestein, S. (2007). Absence of adenylyl cyclase 3 perturbs peripheral olfactory projections in mice. *J Neurosci*, 27(25), 6675-6683. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0699-07.2007>
- Zou, L., Haehner, A., Menzel, S., Gunder, N., & Hummel, T. (2022). Reliability and validity of a brief version of the Questionnaire of Olfactory Disorders (brief QOD) in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, 60(1), 56-62. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.059>
- Zufall, F., Shepherd, G. M., & Firestein, S. (1991). Inhibition of the olfactory cyclic nucleotide gated ion channel by intracellular calcium. *Proc Biol Sci*, 246(1317), 225-230. <https://doi.org/10.1098/rspb.1991.0148>