

Riechen und Riechstörungen

Olfactory Function and Olfactory Disorders



Autoren

T Hummel¹, N Power Guerra², N Gunder³, A Hähner¹, S Menzel¹

Institut

- 1 Interdisziplinäres Zentrum Riechen und Schmecken, HNO Klinik, TU Dresden,
- 2 Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie, Medizinische Universität Rostock, Rostock,
- 3 Universitäts-HNO Klinik Dresden, Dresden,

Schlüsselwörter

Riechen, Nase, Chemosensorik, Anosmie

Key words

smell, nose, chemosensation, anosmia

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2023; 102: S67–S92

DOI 10.1055/a-1957-3267

ISSN 0935-8943

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Hummel
Interdisziplinäres Zentrum Riechen und Schmecken, HNO
Klinik, TU Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden
Deutschland
thomas.hummel@tu-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der Geruchssinn ist wichtig. Das wurde insbesondere v. a. Patient:innen mit infektbedingtem Riechverlust während der SARS-CoV2 Pandemie bewusst. Wir reagieren z. B. auf Körpergerüche unserer Mitmenschen – die Nase bestimmt/wen wir „riechen können“. Der Geruchssinn warnt uns vor Gefahren, die Wahrnehmung von Düften und die Wahrnehmung von Aromen beim Essen bedeuten Lebensqualität. Eine Anosmie muss daher ernst genommen werden. Obwohl sich olfaktorische Rezeptorneurone durch Regenerationsfähigkeit auszeichnen, sind Anosmien mit etwa 5 % relativ häufig. Riechstörungen

werden nach der Ursache eingeteilt (z. B. Infekte, Schädelhirntraumen, chronische Rhinosinusitis, Alter) mit den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieoptionen und Prognosen. Eine gründliche Anamnese ist deshalb bedeutsam. Zur Diagnostik stehen verschiedenste Untersuchungsverfahren zur Verfügung, von orientierenden Kurztests über ausführliche mehrdimensionale Testverfahren bis hin zu elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden. Damit sind quantitative Riechstörungen gut erfassbar und nachverfolgbar. Bei qualitativen Riechstörungen wie der Parosmie stehen derzeit allerdings keine objektivierenden Diagnoseverfahren zur Verfügung. Die therapeutischen Möglichkeiten bei Riechstörungen sind begrenzt. Trotzdem stehen mit dem Riechtraining sowie verschiedenen additiven medikamentösen Möglichkeiten wirksame Optionen zur Verfügung. Von großer Bedeutung ist nach wie vor die Beratung und das kompetente Gespräch mit den Patient:innen.

ABSTRACT

The sense of smell is important. This became especially clear to patients with infection-related olfactory loss during the SARS-CoV-2 pandemic. We react, for example, to the body odors of other humans. The sense of smell warns us of danger, and it allows us to perceive flavors when eating and drinking. In essence, this means quality of life. Therefore, anosmia must be taken seriously. Although olfactory receptor neurons are characterized by regenerative capacity, anosmia is relatively common with about 5 % of anosmic people in the general population. Olfactory disorders are classified according to their causes (e. g., infections of the upper respiratory tract, traumatic brain injury, chronic rhinosinusitis, age) with the resulting different therapeutic options and prognoses. Thorough history taking is therefore important. A wide variety of tools are available for diagnosis, ranging from short screening tests and detailed multidimensional test procedures to electrophysiological and imaging methods. Thus, quantitative olfactory disorders are easily assessable and traceable. For qualitative olfactory disorders such as parosmia, however, no objectifying diagnostic procedures are currently available. Therapeutic options for olfactory disorders are limited. Nevertheless, there are effective options consisting of olfactory training as well as various additive drug therapies. The consultation and the competent discussion with the patients are of major importance.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S67	7.3	Subjektive Patient:innen-Berichte	S74
Abstract	S67	7.4	Psychophysische Tests	S75
1. Einleitung	S68	7.5	Psychophysische Kurzttests	S76
2. Definitionen	S68	7.6	Retronasale Riechtests	S76
3. Epidemiologie von Riechstörungen	S68	7.7	Elektrophysiologische Untersuchungen und funktionelle Bildgebung	S76
3.1 Subjektive Angaben	S69	7.8	Untersuchungen der Nase und des Gehirns mithilfe von MRT	S76
3.2 Psychophysische Tests	S69	8.	Behandlung quantitativer Riechstörungen	S76
4. Anatomie und Physiologie des Geruchssinns	S69	8.1	Beratung bei Riechstörungen	S77
5. Ursachen von Riechstörungen	S70	8.2	Systemische Kortikosteroide	S77
5.1 COVID19-bedingte Riechstörung	S70	8.3	Topische Kortikosteroide	S77
5.2 Nicht-COVID19-bedingte postinfektiöse Riechstörung (postvirale Riechstörungen)	S72	8.4	Phosphodiesterase-Inhibitoren	S77
5.3 Riechstörungen als Folge einer sinusalen Erkrankung	S72	8.5	Intranasale Calciumpuffer	S78
5.4 Posttraumatische Riechstörungen	S72	8.6	Vitamin A	S78
5.5 Riechstörungen im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen	S72	8.7	Riechtraining	S78
5.6 Riechstörungen im Zusammenhang mit dem Alter	S73	8.8	Chirurgische Therapieoptionen	S79
5.7 Idiopathische Riechstörungen	S73	8.9	Plättchenreiches Plasma	S79
5.8 Medikamentös bzw. toxisch bedingte Riechstörungen	S73	8.10	Omega-3-Fettsäuren	S79
5.9 Angeborene Riechstörungen	S73	8.11	Andere Behandlungsmöglichkeiten	S79
5.10 Andere Ursachen von Riechstörungen	S73	9.	Behandlung qualitativer Riechstörungen	S79
6. Qualitative Riechstörungen	S73	9.1	Phantosmie	S79
6.1 Parosmie	S73	9.2	Parosmie	S80
6.2 Phantosmie	S74	10.	Mögliche neuartige Therapieansätze	S80
7. Klinische Untersuchung	S74	10.1	Geruchsimplantate	S80
7.1 Anamnese, klinische Untersuchung	S74	10.2	Riechtransplantate	S80
7.2 Riechprüfung	S74	11.	Schlussfolgerungen	S80
			Literatur	S80

1. Einleitung

Riechen ist wichtig. Das wurde v. a. im Laufe der SARS-CoV2 Pandemie deutlich. Viele Menschen wissen jetzt, wie es ist, ohne Geruchssinn durchs Leben zu gehen.

2. Definitionen

Bei quantitativen Riechstörungen kommt es zu einer Veränderung der Riechintensität (Hyposmie oder Anosmie), wohingegen bei qualitativen Riechstörungen die Qualität von Gerüchen verändert ist (Parosmie) oder eine Geruchswahrnehmung ohne Riechreiz vorliegt (Phantosmie) (► **Tab. 1**). Bei Parosmien oder Phantosmien werden typischerweise unangenehme Empfindungen wahrgenommen. Häufig werden qualitative Veränderungen in Kombination mit quantitativen Veränderungen, aber auch als alleinige Riechstörung gefunden, wohingegen quantitative Riechstörungen häufiger isoliert auftreten. Parosmien und Phantosmien können gemeinsam auftreten, Parosmien können auch länger anhaltende Phantosmien auslösen.

Bei quantitativen und qualitativen Riechstörungen sind also fließende Übergänge und Zwischenformen möglich [1].

Daneben findet sich die Multiple Chemosensorische Sensitivität (MCS; auch bekannt als „Idiopathische Umweltintoleranz“ – „idiopathic environmental intolerance“). MCS ist ein Syndrom, bei dem Betroffene mit einer Vielzahl von Symptomen wie Herzrasen, Ohnmachtsanfällen oder asthmatischen Symptomen auf die Exposition zu verschiedensten Chemikalien bzw. Duftstoffen reagieren. MCS wird als psychosomatische Erkrankung eingestuft und entsprechend behandelt [2, 3].

3. Epidemiologie von Riechstörungen

Die Prävalenz von Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung hat sich seit dem Ausbruch der SARS-CoV2 [COVID19]-Pandemie dynamisch entwickelt. Sowohl bei COVID-19-bezogener als auch bei nicht-COVID19-bezogener Riechstörung variieren die epidemiologischen

► **Tab. 1** Einteilung der Riechstörungen

Bezeichnung	Erläuterung
Normosmie	Normales Riechvermögen
Quantitative Riechstörung	
Hyposmie (selten auch „Mikrosmie“)	reduzierter Riechvermögen
Anosmie	nicht vorhandenes oder reduziertes Riechvermögen, das im täglichen Leben nicht nützlich ist
Spezifische Anosmie (oder „partielle Anosmie“)	reduzierte Fähigkeit, einen bestimmten Duftstoff wahrzunehmen, obwohl das generelle Riechvermögen vorhanden ist (normales physiologisches Merkmal ohne klinische Bedeutung [445])
Hyperosmie	gesteigerte Fähigkeit, Gerüche wahrzunehmen [188]
Qualitative Riechstörung	
Parosmie (selten auch „Kakosmie“, „Euosmie“ oder „Troposmie“)	Qualitativ verzerrte Wahrnehmung eines Duftstoffs
Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Duftquelle

Schätzungen stark je nach demographischer Stichprobe, Definition der Beeinträchtigung und der Untersuchungsmethode [4].

3.1 Subjektive Angaben

Der National Health Interview Survey (NHIS) von 1994 erfasste chemosensorische Störungen in 42.000 zufällig ausgewählten Haushalten in den USA [5]. Es wurde geschätzt, dass 1,4% der erwachsenen US-Bevölkerung Riechstörungen hätten, die wenigstens drei Monate anhielten. Diese Prävalenz nahm mit dem Alter zu, wobei etwa 40% der Teilnehmer:innen über 65 Jahre von Riechproblemen berichteten [5]. Andere Studien wie z. B. die Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) berichteten 2009, dass eine Riechstörung bei 4,5–6,3% von über 10.000 Teilnehmer:innen vorlag [6, 7]. Der US-amerikanische National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) schätzte an etwa 3.500 Teilnehmern die Häufigkeit von Riechstörungen mit 10,6 bzw. 23% [8, 9]. Andere Studien kommen zu Schätzungen zwischen 2,4% und 9,4% [10–12] (aber siehe auch [13]).

3.2 Psychophysische Tests

Die Epidemiologie von Riechstörungen wurde auch mit psychophysischen Tests untersucht, wobei nahezu ausnahmslos Duftidentifikationstests zum Einsatz kommen. An einer Stichprobe von 1.240 rhinologisch gesunden Patient:innen aus Deutschland zeigte sich bei 4,7% eine Anosmie sowie bei 15% eine Hyposmie [14], was durch eine Untersuchung von Vennemann et al. bei 1.312 Erwachsenen (Alter 25 bis 75 Jahre; ebenfalls Deutschland) bzw. durch Brämerson et al. in Schweden bestätigt wurde (Vennemann: Anosmie 3,6%, 18% Hyposmie; Brämerson: 5,8% funktionell anosmisch, 15,3% hyposmisch) [15–17] (vgl. auch [18]). Übereinstimmend zeigte sich in die-

sen und weiteren Studien eine Zunahme der Prävalenz von Riechstörungen mit dem Alter (z. B. [19–27]).

Die OLFACAT-Umfrage an 9.348 Teilnehmern untersuchte die Erkennung und Identifizierung von 4 selbstverabreichten mikroverkapselten Duftstoffen. Hier betrug die Prävalenz von Riechstörungen 19,4 bis 48,8% [28]. In der Beaver Dam Studie betrug bei 2.491 Erwachsenen im Alter von 53–97 Jahren die mittlere Gesamtprävalenz 24,5% und stieg auf 62,5% bei Personen über 80 Jahren [29].

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse fasste Daten aus 25 Studien mit insgesamt 175.073 Teilnehmern zusammen (Durchschnittsalter 63 Jahre, 56,3% männlich) [30]. Die Gesamtprävalenz von Riechstörungen betrug populationsbezogen 22,2%. Die Prävalenz war deutlich höher, wenn psychophysische Messinstrumente verwendet wurden, im Gegensatz zu subjektiven Berichten (28,8 bzw. 9,5%).

4. Anatomie und Physiologie des Geruchssinns

Ein Mensch kann Millionen von Düften wahrnehmen [31, 32]. Vereinfacht dargestellt, beruht die Erkennung von Duftmolekülen auf der Interaktion mit spezifischen Rezeptoren auf den Riechsinneszellen, der Verschaltung im Riechkolben (Bulbus olfactorius [BO]) und der Projektion auf zentrale olfaktorische Netzwerke [33].

Traditionell wird angenommen, dass das Hauptriechepithel auf die Riechspalte im Dach der Nasenhöhle beschränkt ist. Es ist jedoch nicht ganz klar, welches Ausmaß das olfaktorische Epithel in der Nasenhöhle hat, da insbesondere bei jüngeren Menschen [34, 35] reife und funktionelle olfaktorische sensorische Neurone am Ansatz der mittleren Nasenmuschel gefunden werden konnten [36–40]. Diese olfaktorischen Neurone besitzen apikal zur Oberfläche hin Zilien, die in den Schleim ragen und mit olfaktorischen Rezeptoren ausgekleidet sind [33]. Die olfaktorischen Rezeptoren sind Transmembranproteine, die durch Bindung eines Duftmoleküls ein spezielles G-gekoppeltes Protein aktivieren. Durch die Untereinheit des G-Proteins wird nach seiner Aktivierung eine Adenylat-Cyclase aktiviert und somit die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in der Zelle erhöht. Die Erhöhung von cAMP führt wiederum zu einer Öffnung von Kationenkanälen, wodurch unter anderem Calcium in das Neuron hineinströmt. Der Kationenfluss bewirkt eine Depolarisierung der Membran und die Initiierung eines Aktionspotentials, welches entlang der Axone zum BO weitergeleitet wird [41, 42].

Durch die Charakterisierung der olfaktorischen Rezeptorgenfamilien konnten etwa 400 aktive olfaktorische Rezeptorgene beim Menschen gezeigt werden [43–45]. Dabei exprimiert jedes reife olfaktorische Rezeptorneuron (ORN) jeweils nur einen olfaktorischen Rezeptor [46, 47]. Die Wahrnehmung von über Tausenden von Duftmolekülen wird durch eine komplexe kombinatorische Kodierung ermöglicht. Die meisten Duftmoleküle aktivieren mehrere Rezeptoren, und die Rezeptoren wiederum können von vielen unterschiedlichen Duftmolekülen aktiviert werden. Jeder Duftstoff aktiviert dabei eine spezifische Kombination aus olfaktorischen Rezeptoren, die wiederum als Agonisten und Antagonisten wirken können [48–51]. Dieser kombinatorische Effekt aus der Aktivierung bzw. Inhibierung von olfaktorischen Rezeptoren ermöglicht, dass vergleichsweise wenige Rezeptoren eine sehr große Anzahl an Duftmolekülen erkennen können. Darüberhinaus wurden noch andere Arten von

Chemorezeptoren identifiziert, die wahrscheinlich an der menschlichen Chemorezeption beteiligt sind [52–54].

Die Axone der ORN verlaufen basal in Bündeln (olfaktorische Fila) durch die Foramina der Lamina cribrosa zum BO. Der Riechkolben ist das erste Relais im olfaktorischen System und befindet sich unmittelbar oberhalb (dorsal) der Lamina cribrosa und unterhalb (ventral) des orbitofrontalen Kortex. Innerhalb des BO bilden olfaktorische Axone ihre erste Synapse mit bulbären glomerulären Zellen. ORN sind erregende sensorische Neuronen erster Ordnung, die direkt von der Schleimhaut der Riechspalte in das Gehirn reichen. Die ORN sind daher der äußeren Umgebung ausgesetzt, einschließlich Krankheitserregern und Toxinen, die Schädigungen verursachen und letal sein können. Möglicherweise als kompensatorische Schutzreaktion auf solche Schäden, besitzen ORN das Potential zur Neurogenese. Dabei differenzieren sich die ORN aus den Basalzellen des olfaktorischen Epithels [55]. Die Umsatzzeit beim Menschen ist allerdings nicht bekannt [56, 57]. Die olfaktorische Neurogenese wird durch die Glia-ähnlichen olfaktorische Hüllzellen erleichtert, die sowohl im olfaktorischen Epithel als auch im BO gefunden werden können.

Die Ausgangsneuronen zweiter Ordnung des BO sind die Mitral- und Büschelzellen. Nach der Signalintegration verlängern diese Neuronen ihre Axone entlang des lateralen Riechtrakts in Richtung der Strukturen des primären Riechkortex. Zu diesen Strukturen gehören: der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Kortex, der periamygdaloide Kortex, der vordere kortikale Kern der Amygdala und der rostrale entorhinale Kortex. Die weitere Geruchsverarbeitung findet in „sekundären“ und „tertiären“ Hirnarealen statt, darunter Strukturen wie Hippocampus, Parahippocampus, Insula und orbitofrontaler Kortex [58, 59].

Ein wichtiger weiterer Aspekt bei der Geruchsempfindung ist der Einfluss der somatosensorischen Empfindungen der Nase: Beispielsweise gehören zu diesen Empfindungen das kühlende Gefühl von Menthol oder das Prickeln von CO₂ bei kohlenstoffhaltigen Getränken. Diese Empfindungen werden in der Nase durch den ersten und zweiten Trigeminusast vermittelt [60, 61]. Trigeminale und olfaktorische Funktionen sind eng miteinander verwoben und von-

einander abhängig [62–65]. Darüber hinaus ist die Trigeminusaktivierung von entscheidender Bedeutung für die Wahrnehmung des nasalen Luftstroms, was zum Beispiel zur Erklärung des Gefühls einer verstopften Nase bei fehlendem anatomischem Korrelat herangezogen wird [66–69].

5. Ursachen von Riechstörungen

Riechstörungen werden nach dem Ort der Läsion oder nach ihrer Ursache eingeteilt (► **Tab. 2**). Allerdings sind die Orte der Läsion bei Riechstörungen nicht eindeutig zuzuordnen. Zum Beispiel kann bei traumatisch bedingten Riechstörungen die Peripherie (Abriss der Fila olfactoria) oder das ZNS geschädigt sein (z. B. Kontusion des Bulbus olfactorius oder des orbitofrontalen Kortex) [70, 71]. Aus diesem Grund wird in der Regel die Einteilung nach der Ursache verwendet.

5.1 COVID19-bedingte Riechstörung

Die Prävalenzschätzung COVID19 assoziierter Riechstörungen (COVID19-OD) reicht von 5 % bis 88 % auf [72]. Ein Grund für diese Variabilität liegt in der Methode, die zur Erhebung einer Riechstörung angewendet wurde. Aufgrund der Infektiosität von SARS-CoV-2 erfolgte insbesondere bei akuten Erkrankungen die Schätzung der Prävalenz anhand von subjektive Angaben und nicht aufgrund psychophysischer Untersuchungen. Anhand subjektiver Angaben variiert die Prävalenz für einen Riechverlust von 39 % [73] bis 53 % [74]. Hierbei scheint durch die Selbstbewertung der Riechverlust deutlich unterschätzt zu werden, denn unter Einbeziehung validierter Testinstrumente bzw. anhand der psychophysischen Testung der Riechfunktion war die gepoolte Prävalenzschätzung von COVID19-OD mit 87 % bzw. 77 % deutlich höher als bei der Verwendung nicht validierter Methoden bzw. Erfassung subjektiver Angaben [72, 74].

Im Vergleich mit anderen postviralen Riechstörungen führt COVID19 häufiger bei jüngeren Menschen zum Riechverlust [73, 75] und Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein als Männer [75–77] (aber nicht bei [73, 78]). Bei der Interpretation der individuellen Prävalenzunterschiede sollte auf mögliche Selektionsfehler geachtet werden, da die Ermittlung der Prävalenz u. a.

► **Tab. 2** Hauptursachen von Riechstörungen mit typischen Charakteristika

Ursache	Beginn	Prognose	Parosmien vorhanden	Phantosmien vorhanden
COVID19 bzw. andere Infekte der oberen Atemwege	Plötzlich	Besserung häufig	+++	++
Chronische Rhinosinusitis	Allmählich	Sehr gute Behandlungsmöglichkeiten	–	+
Schädel-Hirn-Trauma	Plötzlich	Besserung möglich	+	++
Neurologische Erkrankungen, wie z. B. M. Parkinson, M. Alzheimer, Myasthenia gravis	Allmählich	Besserung möglich	+	+
Medikamentöse/toxische Ursachen	variabel	Variabel, z. B. nach Absetzen/Entfernung der Noxe gut	+	+
Angeborene Anosmie		keine Therapie möglich	–	–
Alter	Allmählich	Besserung möglich	–	–
Andere Ursachen, wie z. B. iatrogene Schäden (z. B. sinunasale und Schädelbasischirurgie, Laryngektomie), Tumore, multiple systemische Erkrankungen	variabel	Besserung möglich	+	+

an die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen oder an die gezielte Abfrage oder den spontanen Bericht möglicher Beschwerden z. B. in Sprechstunden gekoppelt ist. Borsetto et al. [79] ermittelten in einer in Metaanalyse mit 3563 Patient:innen eine höhere Prävalenz für die Entwicklung einer Riechstörung bei Patient:innen mit einem mild bis moderaten Verlauf mit ca. 67 % im Vergleich zu Patient:innen mit einem schweren Verlauf mit 31 %. Von Bartheld et al. [73] geben jedoch zu bedenken, dass der Riechverlust bei einem schweren Verlauf von COVID19 möglicherweise weniger bedeutsam oder seltener bemerkt werden könnte.

Zudem besteht ein Zusammenhang der Prävalenz der COVID19-OD zur Virusvariante [80, 81], mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine COVID19-OD bei der Alpha-Virusvariante (50 %) im Vergleich zur Delta-Variante (44 %) oder Omikron-Variante (17 %), wobei die Omikron-Variante am seltensten eine COVID19-OD bedingt, wahrscheinlich aufgrund von Mutationen in Bezug zum sog. „Spike“-Glykoprotein [82].

Der Riechverlust stellt zum Teil das einzige Symptom einer COVID19-Infektion dar [83, 84]. Bei einem systematischen Review und einer Metaanalyse mit 3563 Patient:innen trat der Riechverlust bei 20 % als erstes oder einziges Symptom auf, bei der Mehrheit der Fälle (54 %) folgte er anderen Symptomen und bei 28 % trat er gleichzeitig mit anderen Symptomen auf [79] (da es eine Metaanalyse aus mehreren Studien ist, werden in Summe keine 100 % erreicht). Zu den weiteren mit COVID19 assoziierten Symptomen gehören Husten, Halsschmerzen, Luftnot, Fieber, Myalgie, Rhinorrhoe und nasale Obstruktion. Zu Beginn der Pandemie traten im Vergleich zu nicht COVID19 assoziierten postviralen Riechstörungen seltener Rhinorrhoe oder nasale Obstruktion auf [85, 86].

Die COVID19-OD beginnt plötzlich, wenige Tage nach der SARS-CoV-2 Infektion. Zu Beginn der COVID19 Pandemie 2020 konnte ein subjektiv berichteter „plötzlicher Geruchsverlust“ mit einer Spezifität von 97 %, einer Sensitivität von 65 %, einem positiven Vorhersagewert von 63 % und einem negativen Vorhersagewert von 97 % eine Erkrankung mit COVID19 erfassen, wobei Patient:innen mit verstopfter Nase ausgeschlossen wurden [85]. Bei der späteren Omikron-Variante wurden häufiger eine Nasenatmungsbehinderung und Rhinorrhoe beschrieben bei einem meist intakten Riechvermögen [82].

Zu Beginn der COVID19 Pandemie standen quantitative Riechstörungen im Sinne von Hyp- und Anosmien im Vordergrund [87]. Die beschriebenen Riechstörungen wirken sich hierbei auf die Einschränkung der Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation aus [78]. Im Verlauf wurden vermehrt qualitative Riechstörungen berichtet [88, 89].

Auf Grundlage subjektiver Bewertungen zeigt ein Großteil der COVID19-Riechstörungen eine deutliche Besserung bzw. vollständige Erholung innerhalb von 1–2 Wochen [90, 91]. Boscolo-Rizzo et al. [92] berichteten auf der Grundlage subjektiver Bewertungen und psychophysischer Untersuchungen nach 4 Wochen eine deutliche Besserung der COVID19-Riechstörungen, wobei die Besserungen nach etwa 8 Wochen eine Art Plateau erreichte. Sechs Monate nach der COVID19-Infektion bewerteten 77 % der 110 Patient:innen ihre initiale Riechstörungen als vollständig regredient, während 20 % eine Besserung und 3 % eine Verschlechterung beschrieben. Bei der psychophysischen Testung 6 Monate nach der Infektion wurde bei der Mehrheit (59 %) der Patient:innen trotz der subjektiv nicht mehr vorhandenen Riechstörung eine Hyp- oder Anosmie mithilfe eines Dufterkennungs-tests diagnostiziert. Über

einen längeren Beobachtungszeitraum von 2 Jahren gaben 88 % eine vollständige Regredienz der Beschwerden an [95].

In Abhängigkeit der durchgeführten Riechtestung und aufgrund der bestehenden Selektionsproblematik ergeben sich unterschiedliche Daten zum Verlauf: Bei der psychophysischen Testung variieren die Angaben einer persistierenden Riechstörung von 7 % nach 3 Monaten (selbst durchgeführter Riechtest) [93], über 15 % nach 3 Monaten bzw. 5 % nach 6 Monaten (Sniffin' Stick Identifikationstest) [94] bis 21 % nach 3 bis 6 Monaten (Sniffin' Sticks: Schwelle, Diskrimination und Identifikation) [78]. Bei der psychophysischen Testung wurde nach im Mittel 7 Monaten bei 77 % der 102 Patient:innen eine Hyp- bzw. Anosmie diagnostiziert [96]. Tognetti et al. [97] wiesen auch im weiteren Verlauf 18 Monate nach einer stattgehabten COVID19 Infektion bei 37 % von 100 Patient:innen eine persistierende Riechstörung nach, wobei 60 % diese subjektiv nicht bemerkten. Auch für einen längeren Beobachtungszeitraum war der Anteil der Patient:innen mit einer psychophysisch nachweisbaren Riechstörung deutlich höher als bei der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens. Dies deutet darauf hin, dass die Regeneration nach einer COVID19-OD langsamer erfolgt als dies subjektiv empfunden wird.

Über die gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands erfolgte eine Analyse des Diagnoseschlüssels „post-akut COVID19 Syndrom“ (Long-COVID) für das 2. Quartal 2021 zur Erfassung der Symptome in einer Fall- und einer Kontroll-Gruppe, welche sich v. a. auf die Wild-Typ- und Alpha-Variante beziehen. Eine Riech- und/ oder Schmeckstörung wurde bei 3,2 % der etwa 160.000 Long-COVID Patient:innen und bei 0,2 % der 320.000 Kontrollpatient:innen beschrieben [13]. Die Angabe einer Riech- und Schmeckstörung ist damit zwar deutlich höher innerhalb der Long-COVID Gruppe, sie müsste jedoch unter Einbeziehung der allgemeinen Prävalenz einer messbaren Riechstörung mit 20 % bzw. 5 % Anosmien eigentlich deutlich höher sein [15]. Zusammenfassend besteht bei der Ermittlung der Prävalenz der COVID19-OD die Problematik, dass initial aufgrund der Infektiosität die Patient:innen mit Ruhestörungen psychophysisch nicht getestet werden können und vielen Patient:innen im Verlauf ihre Riechstörung nicht bewusst ist.

Parosmien traten im Verlauf bei 64 % der Patient:innen auf, wobei diese hauptsächlich innerhalb des ersten Monats nach COVID19 begannen. Für die Patient:innen mit einer Parosmie konnte mittels psychophysischer Testung eine bessere Riechfunktion bestimmt werden, bei insgesamt schlechterer Bewertung ihrer Lebensqualität [89]. Parosmien werden daher als möglicher prognostisch günstiger Parameter für eine Verbesserung der Riechfunktion diskutiert, da dies auch für nicht-COVID19 bedingte postinfektiöse Riechstörungen nachweisbar war [98, 99].

Trotz der mehr als zwei Jahre andauernden SARS-CoV2-Pandemie ist die Pathogenese des Riechverlustes noch nicht vollständig geklärt. Nach aktuellem Kenntnisstand bindet der einzelsträngige RNA-Virus SARS-CoV-2 an das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) auf menschlichen Stützzellen der Riechschleimhaut, vermittelt durch die Transmembrane Protease Serin Subtyp 2 (TMPRSS2). Hierdurch werden ORN indirekt geschädigt, was bei Untergang der ORN aber eine dauerhafte Schädigung nach sich ziehen kann [100, 101]. Als einer der Schädigungsmechanismen wird die Herunterregulation der olfaktorischen Signalgene der ORN vermutet [102]. Weiterhin besteht eine entzündliche Veränderung

mit einer Invasion von Leukozyten in die Riechschleimhaut [103, 104]. Zusätzlich wird eine zentrale Komponente der Riechstörung diskutiert [105], die hauptsächlich durch mikrovaskuläre Störungen erklärt wird [106] und nicht wie initial vermutet an einen Virusnachweis im Gehirn gekoppelt ist, der bisher bei Hamstern [103], aber nicht beim Menschen gelang [106].

5.2 Nicht-COVID19-bedingte postinfektiöse Riechstörung (postvirale Riechstörungen)

Neben SARS-CoV-2 sind Infektionen der oberen Atemwege mit anderen Viren (z. B. Parainfluenza, HIV) eine häufige Ursache für Riechstörungen [107, 108]. Riechstörungen können auch durch Bakterien, Pilze oder z. B. Mikrofilarien ausgelöst werden [109–111]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, typischerweise in einem Alter jenseits des 50. Lebensjahrs [112]. Letzteres kann auf die altersbedingt verminderte Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems und die Akkumulation früherer Läsionen zurückzuführen sein [113]. Der Beginn ist plötzlich, und obwohl viele Patient:innen eine ungewöhnlich schwere Infektion beschreiben, sind sich einige des auslösenden Infektes nicht bewusst bzw. der Riechverlust fällt erst Wochen nach dem Infekt auf. Oft treten im Laufe der Regeneration Parosmien auf [114]. Der postinfektiöse Riechverlust bessert sich häufiger als das bei anderen Ursachen der Fall ist [108]. Reden und Kollegen zeigten eine Verbesserung der psychophysischen Testergebnisse von etwa einem Drittel von 262 Patienten mit postviralen Riechstörungen (Dauer \geq 18 Monate) über einen Beobachtungszeitraum von 14 Monaten [115], wobei sich höhere [116] oder niedrigere Schätzungen in der Literatur finden [117, 118]. Wichtig bei der Interpretation der Studien ist, wie lange der Riechverlust bei Studieneintritt bereits bestanden hatte – je länger der Riechverlust, desto geringer die Aussicht auf Erholung.

Den postinfektiösen Riechstörungen liegen pathophysiologisch entweder eine Schädigung der Riechschleimhaut oder der zentralnervösen Verarbeitungsstationen zugrunde [119, 120]. Histologische Untersuchungen bei Patient:innen mit postinfektiösen Riechstörungen zeigen eine neuroepitheliale Remodellierung und einen Ersatz der Riechzellen durch respiratorisches Epithel oder gelegentlich metaplastisches Plattenepithel [112, 121]. Die Anzahl der ORN ist reduziert, sie sind inhomogen verteilt und ihre Morphologie kann verändert sein (z. B. Volumenabnahme, Verringerung oder Verkürzung der Dendriten) [112]. Darüber hinaus sind die OB-Volumina im Verlauf reduziert [122].

5.3 Riechstörungen als Folge einer sinunasalen Erkrankung

Die Rhinosinusitis ist neben dem Alter die Hauptursache für einen Riechverlust [110, 123]. Dies kann entweder eine akute (weniger als 12 Wochen andauernde, mit vollständigem Verschwinden der Symptome) oder eine chronische Rhinosinusitis sein, die 12 Wochen oder länger andauert. Es gibt eine Vielzahl phänotypischer Subtypen, wobei Patient:innen mit chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP) am stärksten von einem Geruchsverlust betroffen sind, gefolgt von Patient:innen mit chronischer Rhinosinusitis ohne Polypen (CRSSNP), der nicht-allergischen Rhinitis, der atrophischen Rhinitis und der allergischen Rhinitis [124]. Nach dem European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps sowie den American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Sur-

gery Guidelines wie auch den AWMF-Leitlinien zur Rhinosinusitis ist die Riechstörung ein Kardinalsymptom der Erkrankung [125–127]. Die Prävalenz der CRS liegt in der europäischen Allgemeinbevölkerung bei 11 % [11].

Riechstörungen durch chronische Rhinosinusitis werden durch eine Kombination von Faktoren verursacht. Dazu gehört der gestörte Zugang von Duftstoffen zu den Riechrezeptoren wegen der Nasenatmungsbehinderung, dem Schleimhautödem, der erhöhten Schleimsekretion und der polypösen Raumforderung, sowie die entzündungsbedingte Störung der Bindung von Duftstoffen an die Rezeptoren [128, 129], der strukturelle Umbau des Riechepithels [112] und schließlich der funktionelle und/oder strukturelle Umbau des BO sowie des primären und sekundären olfaktorischen Kortex [130–133]. Riechstörungen im Zusammenhang mit sinusalen Erkrankungen treten allmählich im Lauf von Monaten und Jahren auf und schwanken im Laufe der Zeit [134, 135]. Sie bessern sich selten ohne Behandlung, Parosmien treten eher nicht auf [114, 136, 137].

5.4 Posttraumatische Riechstörungen

Schädelhirntraumen sind eine Hauptursache für dauerhafte Riechstörungen. Ihnen liegen verschiedene Mechanismen zugrunde, u. a. Septumfrakturen mit mechanischer Verlegung der Atemwege, direkte neuroepitheliale Verletzungen, Ödeme oder Veränderungen der Schleimeigenschaften [138], Abscherung der Fila olfactoria beim Durchtritt durch die Lamina cribrosa [70, 139] (s. aber auch [140]), zerebrale Kontusionen, sowie intrazerebrale Blutungen mit nachfolgender Gliose [141–143].

Der traumatisch bedingte Riechverlust tritt in der Regel plötzlich auf, wird aber oft erst Wochen und Monate nach dem Unfall bemerkt, zum Beispiel bei Rückkehr in die häusliche Umgebung nach einem längeren Krankenhaus- oder Reha-Aufenthalt. Dieses verzögerte Auftreten der Riechstörung könnte auch eine verzögert auftretende zentralnervöse Schädigung widerspiegeln. Je schwerer das Schädelhirntrauma ist, desto wahrscheinlicher ist der Riechverlust [142]. Aber auch sehr leichte Traumen können zum Riechverlust führen [144]. Bei posttraumatischen Riechstörungen finden sich vergleichsweise oft Phantosmien, seltener Parosmien [114, 145, 146]. Die Regenerationsquoten bei posttraumatisch bedingten Riechstörungen sind deutlich geringer als bei postinfektiösen Riechstörungen. Trotzdem kommt es im Laufe der Zeit in etwa 30 % der Fälle zu einer Genesung, abhängig von der Schwere der Verletzung [108, 115, 147–150].

5.5 Riechstörungen im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen

Riechstörungen sind ein Begleitsymptom vieler neurologischer Erkrankungen, wobei insbesondere die neurodegenerativen Erkrankungen mit olfaktorischen Störungen assoziiert sind. Sie finden sich bei über 90 % der Patient:innen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) [151] und werden als supportives diagnostisches Kriterium in der klinischen IPS-Diagnose angesehen [152]. Vor dem Hintergrund, dass die olfaktorischen Störungen den motorischen Symptomen mitunter über zehn Jahre vorausgehen [153, 154], weist die Mehrzahl der IPS-Patient:innen zum Diagnosezeitpunkt bereits eine ausgeprägte Hyposmie bzw. eine Anosmie auf. Daher muss zumindest bei einigen Patient:innen mit idiopathischem Riechverlust und

weiteren Risikofaktoren (z. B. positive Familienanamnese) ein beginnendes IPS in Betracht gezogen und neurologisch abgeklärt werden [153]. In geringerem Maße treten Riechstörungen bei atypischen Parkinson-Syndromen auf, während z. B. Restless-Legs-Syndrom oder einem essentiellen Tremor ein fast uneingeschränktes Riechvermögen aufweisen [155]. Schwerwiegende Riechstörungen finden sich ebenfalls bei der Lewy-Body-Demenz, der frontotemporalen Demenz und der Alzheimer-Demenz (AD) [155]. Die Riechstörung ist bei der AD ebenfalls ein Frühsymptom der Erkrankung und bereits bei Patient:innen mit leichten kognitiven Störungen nachzuweisen, wobei Einschränkungen in der Riechidentifikation einen aussagekräftigen Prädiktor für die Konversion zur Demenz darstellen [156]. Olfaktorische Defizite unterschiedlicher Ausprägung werden ebenfalls bei der Huntingtonschen Erkrankung, bei Heredoataxien und Motoneuronenerkrankungen [155] sowie bei Myasthenia gravis beobachtet [157]. Patient:innen mit Multipler Sklerose [158], viele nicht-degenerative Krankheitsbilder, wie z. B. Temporallappenepilepsie [159], akute depressive Episoden [160] und Schizophrenie [161] weisen ebenfalls oft Riechstörungen auf.

Bei vielen Synucleinopathien, wie z. B. dem IPS, und bei der AD wurden neuropathologische Veränderungen mit typischen Proteinauflagerungen in der Riechschleimhaut, OB und Tractus olfactorius sowie im primären und sekundären olfaktorischen Kortex beschrieben [162]. Die diagnostische Verwertbarkeit dieser neuropathologischen Veränderungen ist bisher unklar, da z. B. *in vivo* Biopsien des olfaktorischen Epithels immunhistochemisch keine signifikanten Unterschiede zwischen IPS und Patient:innen mit Riechstörungen anderer Ursache aufweisen [163].

5.6 Riechstörungen im Zusammenhang mit dem Alter

Der altersbedingte Riechverlust ist die häufigste Ursache für eine Riechstörung. Etwa 50 % der 65- bis 80-jährigen und 62–80 % der über 80-jährigen sind hyposmisch [164]. Der Riechverlust im Alter wird als positiver Prädiktor für die 5-Jahres-Mortalität angesehen [165, 166] und erweist sich dabei als stärkerer Risikofaktor im Vergleich zu den meisten chronischen Erkrankungen [165]. Für die Einschränkung der Riechfunktion ergibt sich ein deutlicher Zusammenhang mit der Mortalität als für eine Einschränkung des Hör- oder Sehvermögens [166] und eine ausgeprägte Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen [167].

Die möglichen Ursachen für Riechstörungen mit zunehmendem Alter sind vielfältig, wobei der Ersatz des olfaktorischen durch respiratorisches Epithel bei reduzierter Regenerationsfähigkeit der ORN, eine zunehmende Fibrose der Foramina der Lamina cribrosa und ein Volumenverlust der BO als typische und möglicherweise ursächliche Veränderungen betrachtet werden [34, 168].

5.7 Idiopathische Riechstörungen

Eine idiopathische Riechstörung liegt dann vor, wenn eine gründliche Diagnostik keine klare Ursache ergibt. Bis zu 16 % der Patient:innen, die in speziellen Zentren untersucht werden, fallen in diese Kategorie [169]. Die Diagnose einer „idiopathischen Riechstörung“ ist aufwendig und schwierig, da einige der Fälle z. B. auf asymptomatische Infektionen der oberen Atemwege, auf eine altersbedingte Riechstörung oder eine ehe symptomarme CRS zurückzuführen sein könnten [170, 171].

5.8 Medikamentös bzw. toxisch bedingte Riechstörungen

Bei chronischer Exposition zu Toxinen kann es zu Riechstörungen kommen. Ursachen können Schwermetalle sein, wie Cadmium und Mangan, Pestizide, Herbizide und Lösungsmittel. Auch Chemotherapeutika und andere Medikamente können zu Riechstörungen führen, vermittelt über periphere, neuroepitheliale oder zentrale Läsionen [172].

5.9 Angeborene Riechstörungen

Mit einer Häufigkeit von etwa 1:8000 finden sich angeborene Anosmien, häufig als isolierte congenitale Anosmie, seltener im Rahmen einer genetischen Störung (z. B. Kallmann-Syndrom -hypogonadotroper Hypogonadismus; Turner-Syndrom [173]; Bardet-Biedl-Syndrom [174]). Typischerweise wird die Diagnose im Alter zwischen 12 und 16 Jahren gestellt. Kennzeichnend für congenitale Anosmien sind die hypoplastischen/aplastischen BO und der abgeflachte Sulcus olfactorius (<8 mm) [112, 175–178]. Allerdings wurden auch Fälle von congenitaler Anosmie bei ausgebildetem BO bei Mutation des CNGA2-Gens berichtet [179]. Andersherum erscheint auch ein normaler Riechsinn bei fehlendem oder sehr stark verkleinertem Riechkolben denkbar [180, 181]. Bei V.a. Kallmann Syndrom oder anderen syndromalen Konstellationen sollten sich die Patient:innen einer genetischen, endokrinologischen und pädiatrischen Untersuchung unterziehen.

5.10 Andere Ursachen von Riechstörungen

Riechstörungen können durch eine Reihe verschiedenster Erkrankungen verursacht werden, z. B. durch intranasale oder intrakranielle Neoplasmen, Nasenoperationen (z. B. Septumplastik [182]), endokrine Erkrankungen (z. B. M. Addison, Hypothyreose, Diabetes mellitus), Bluthochdruck, Vitamin-B12-Mangel, Funktionsstörungen als Komplikation einer Operation (z. B. Operationen im Bereich der vorderen Schädelbasis) [109, 183, 184] oder Nasenoperationen und Tracheotomien z. B. bei Laryngektomie, die den nasalen Luftfluss verändern [185], psychiatrische Erkrankungen [186, 187], Migräne [188, 189], Strahlentherapie [190] oder Alkoholabhängigkeit [191, 192].

Die Rolle von Rauchen/Nikotin beim Riechverlust ist umstritten [193–195]. Mehrere Studien haben eine dosisabhängige, negative Wirkung des Rauchens auf die Riechfunktion gezeigt [16, 196, 197]. Den Veränderungen könnte eine erhöhte Apoptose von ORN [198] und/oder der Ersatz des olfaktorischen Epithels durch Plattenepithelmetaplasie [199] zugrunde liegen.

6. Qualitative Riechstörungen

Parosmie und Phantosmie sind Formen der qualitativen Riechstörung: Parosmie ist die verzerrte, verdrehte Wahrnehmung einer Geruchsqualität in Gegenwart eines Duftes; Phantosmie ist die Riechwahrnehmung ohne dass ein Duft vorhanden wäre.

6.1 Parosmie

Als Parosmie gilt eine Duftwahrnehmung, wenn die subjektiven Erwartungen und die tatsächliche Erfahrung einer Duftqualität nicht übereinstimmen. Im Allgemeinen sind Parosmien unangenehm („verbrannt, fäkal, faulig, modrig“), obwohl auch im Prinzip angenehme Verzerrungen („Euosmie“) beschrieben wurden [200, 201].

Parosmie wurden bei 4–10 % der Allgemeinbevölkerung und bei 7–56 % der Patient:innen mit Riechstörung berichtet [87, 202–205]. Der hohe Grad der Varianz erklärt sich durch die Art der Feststellung einer Parosmie und durch die Unterschiede in den untersuchten Populationen und weist auch auf die Subjektivität der Symptomatik und ihrer Darstellung hin.

Parosmien treten am häufigsten bei Patient:innen mit postviralen Riechstörungen auf, aber auch bei Riechstörungen anderer Ursache [205, 206]. Parosmien stellen sich in der Regel mit einem Intervall von Wochen oder Monaten nach Beginn der Riechstörung ein [87, 88, 97, 206], im Zusammenhang mit einer Erholung der Riechfunktion. Parosmien treten sowohl bei Hyposmie und funktioneller Anosmie aber auch bei Normosmie auf [205]. Zudem treten sie eher bei jüngeren Frauen auf und stellen möglicherweise ein positives prognostisches Zeichen dar [98, 99, 206] (aber siehe auch [205]). Die psychosozialen Auswirkungen von Parosmien können gravierend sein [206–209].

Zur Entstehung von Parosmien gibt es verschiedene Hypothesen. Die „Fehlverdrahtungs“-Hypothese der Parosmie [210] geht davon aus, dass Parosmien auf einer falschen oder unvollständigen Kodierung von Düften beruhen, dem wieder verschiedene Mechanismen zugrunde liegen können: 1. – falsche Zuordnung von Axonen der ORN zu den Glomeruli im BO; 2. – Wechsel in der Rezeptorexpression der ORN; und 3. – unvollständige ORN-Populationsregeneration, die zu Änderungen bzw. Lücken in der Mustergenerierung führt [102, 139, 145, 146, 211–215]. Die „zentrale“ Hypothese geht von zentralnervösen Fehlverarbeitungen bzw. Fehlverschaltungen aus beruhend auf folgenden Beobachtungen: 1. – kleine OB bei Patient:innen mit Parosmie; 2. – reduziertes Volumen der Substantia grisea im olfaktorischen Kortex; und 3. – veränderte Aktivierungsmuster in der zerebralen Duftverarbeitung [122, 216–219].

Parosmien werden durch bestimmte Duftgruppen, wie z. B. Pyrazine, Thiole oder Furane eher ausgelöst als durch andere [220]. Typischerweise sind die Schwellen für die Wahrnehmung dieser Duftstoffe niedrig. Als auslösende Düfte werden häufig genannt Kaffee, Schokolade, Fleisch, Zwiebel, Knoblauch, Ei und Minze/Zahnpasta [221, 222].

Die Diagnose einer Parosmie beruht auf subjektiven Angaben der Patient:innen [223]. Kurze Fragebögen helfen bei der Diagnostik [224], ähnlich wie die Einteilung nach Häufigkeit und Intensität der parosmischen Wahrnehmungen sowie der Beeinträchtigung durch die Parosmie [225]. Psychophysische Instrumente wurden vorgeschlagen (Sniffin Sticks Parosmia Test – „SSParoT“; [226]), bedürfen aber wahrscheinlich weiterer Modifikation [227].

6.2 Phantosmie

Phantosmien sind Geruchswahrnehmungen ohne Geruchsquelle, sie werden typischerweise als unangenehm beschrieben („verbrannt/rauchig, verrottet, fäkal, chemisch“) [228, 229]. Phantosmien erleben etwa 1–31 % der Allgemeinbevölkerung [14, 202, 230] und bis zu 16 % der Patient:innen mit Riechstörungen [204–206, 229], oft zusammen mit Parosmien [204]. Patient:innen mit einer Phantosmie sind häufig funktionell anosmisch (43 %) [205], sie sind eher mittleren Alters und haben häufig eine posttraumatische Riechstörung. Phantosmien kommen aber auch bei Patient:innen mit anderen Ursachen von Riechstörungen vor [205, 206]. Geruchshalluzinationen werden auch bei neurologi-

schon und psychiatrischen Erkrankungen berichtet, zum Beispiel bei Temporallappenepilepsie oder als Auren bei Migräne [231, 232].

Hypothesen zur Entstehung von Phantosmien beziehen sich auf (1) epileptiforme, also ungeordnete Aktivität z. B. im Bereich des BO, orbitofrontalen Kortex oder Gyrus rectus [233–237] oder der Riechschleimhaut [139, 206, 238, 239]. Phantosmien treten auch bei neurologischen oder psychiatrischen Krankheitsbildern auf [240].

Die Diagnose einer Phantosmie basiert auf den Angaben der Patient:innen und kann durch strukturierte Fragebögen gestützt werden [224]. Eine Graduierung der Phantosmien anhand der Häufigkeit des Auftretens, der Intensität und dem Grad der Beeinträchtigung wurde in Analogie zur Beurteilung der Parosmie vorgeschlagen [225]. Phantosmien bessern sich häufig spontan innerhalb von 6–12 Monaten [241] (siehe aber auch Pellegrino et al. [206]) und deuten eher nicht auf eine günstige Prognose hin [98, 99, 205].

7. Klinische Untersuchung

Die klinische Beurteilung von Patient:innen mit Riechstörungen ist wichtig, v. a. hinsichtlich der Diagnosestellung, was die Voraussetzung der prognostischen Beratung und der Therapie ist [242, 243].

7.1 Anamnese, klinische Untersuchung

Die Anamneseerhebung sollte u. a. folgende Fragen beinhalten: Spezifische Beeinträchtigung des orthonasalen Riechens, des retronasalen Riechens (Feingeschmack) oder des Schmeckens (gustatorische Wahrnehmung); Vorliegen von Parosmie oder Phantosmie; prozentuale Einschätzung des gegenwärtigen Riech- und Schmeckvermögens sowie der Nasenatmung; Dauer der Riechstörung und Art des Beginns (allmählich, plötzlich) sowie begleitende/vorangegangene Ereignisse (Infekt, Trauma, Medikation); Schwankungen in der Riechwahrnehmung; frühere Erkrankungen insbesondere sinusale Erkrankungen und Voroperationen im HNO-Bereich; berufliche Betroffenheit (z. B. Koch – ca. 450.000 in Deutschland!); Gefahrenanamnese durch fehlende Wahrnehmung von Warngerüchen; Einnahme von Medikamenten; Raucherstatus; neurodegenerative Erkrankungen (z. B. IPS) bei Verwandten ersten Grades.

Die Untersuchung sollte eine vollständige HNO-Untersuchung umfassen einschließlich anteriorer Rhinoskopie, sowie nasaler Endoskopie mit Einsicht und Beurteilung der Riechspalte, am besten nach Anwendung eines abschwellenden Nasensprays [244, 245]). Eine vollständige olfaktorische Untersuchung der Patient:innen sollte auch ein Screening der Schmeckfunktion enthalten [246].

7.2 Riechprüfung

Untersuchungen des Riechvermögens lassen sich in drei Gruppen unterteilen: 1. Subjektive Patient:innenberichte, 2. Psychophysische Tests; 3. Elektrophysiologische Messungen und bildgebende Verfahren [242].

7.3 Subjektive Patient:innen-Berichte

Subjektive Angaben können mit visuellen Analogskalen, Fragebögen oder mit anderen patient:innenorientierten Messverfahren durchgeführt werden. Beispielsweise ist der SNOT-22 ein Fragebogen v. a. zur CRS, der die allgemeine Belastung bewertet, aber nur eine Frage zum Riechvermögen enthält [247]. Daneben gibt es spezifischere

Fragebögen hinsichtlich des Riechsinnens wie der „Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD)“, der besser zwischen Patient:innen mit normalem und reduziertem Riechvermögen unterscheidet als einfache Fragen, wie sie z. B. im SNOT-22 verwendet werden [207, 248, 249]. Eine aktuelle Übersicht über olfaktorische Fragebögen und Skalen findet sich bei [171]. Subjektive Angaben zum Riechvermögen sind allerdings tendenziell unzuverlässig [19, 250–253].

7.4 Psychophysische Tests

Psychophysische Tests liefern eine zuverlässigere Beurteilung der Riechfunktion als subjektive Berichte, hängen aber natürlich auch von der Mitarbeit und den Wünschen und Erwartungen des Untersuchten und auch des Untersuchenden ab. Grob kann zwischen Tests unterschieden werden, bei denen Riechschwellen untersucht werden und Tests, bei denen Riechleistungen anhand von deutlich überschwelligen Duftkonzentrationen getestet werden. Am häufigsten werden orthonasale Riechtests eingesetzt.

Die Riechschwelle ist die niedrigste Konzentration eines Duftstoffs, die jemand wahrnehmen kann. Als Annäherung an die Schwelle wird klinisch häufig die Konzentration gemessen, bei der 50% der Reize erkannt werden. Die Riechschwelle erfordert keine Identifizierung des Duftreizes, sondern die Wahrnehmung von „etwas“, normalerweise im Vergleich zu einem geruchlosen Reiz. Testergebnisse aus Schwellenuntersuchungen sind daher in der Regel weniger von kognitiven Faktoren abhängig als zum Beispiel Ergebnisse aus Duftidentifizierungs- und Duftunterscheidungstests [254].

Bei überschwelligen Tests werden Düfte in Konzentrationen angeboten, die bei normalen Riechvermögen sicher erkannt werden. Bei Duftidentifikationstests werden Düfte verwendet, die bekannt sein sollten, was allerdings von den subjektiven Erfahrungen und auch mit den sprachlichen Fähigkeiten des Untersuchten zu tun hat. Der Duft „Wintergreen“ ist zum Beispiel in England gut bekannt, in Deutschland eher nicht. Das bedeutet auch, dass Duftidentifikationstests regional verschieden sein müssen bzw. nur bedingt bei Menschen aus einem anderen Kulturkreis angewendet werden können. Die spontane Erkennung von Düften gelingt i.d.R. nur wenigen, deswegen werden Düfte typischerweise zusammen mit einer Liste von Duftbegriffen angeboten, aus denen derjenige ausgewählt werden muss, der am ehesten auf den Duft zutrifft [255]. Dufterkennungstests beruhen auf der Erkennung von 3 bis 40 Düften. Je mehr Düfte getestet werden, desto zuverlässiger und reproduzierbarer werden die Ergebnisse und desto besser kann zwischen Anosmie, Hyposmie und Normosmie unterschieden werden [256].

Bei Tests zur Diskrimination von Düften werden 2 oder 3 Düfte angeboten. Die Aufgabe der Untersuchten ist es, denjenigen Duft herauszufinden, welcher von den anderen zwei Düften verschieden ist („Forced Choice“). Diese Aufgabe ist im Grundsatz unabhängig von verbalen Fähigkeiten.

Warum werden die Tests im Forced-Choice-Verfahren durchgeführt? Forced-Choice-Verfahren sind notwendig, um zu verhindern, dass sich Patient:innen für die Option „keine Geruchswahrnehmung“ entscheiden. Diese Option würde wahrscheinlich von vielen Patient:innen gewählt werden, unabhängig davon, ob tatsächlich etwas wahrgenommen wurde oder nicht. Nur wenn diese Patient:innen durch Forced-Choice-Aufgaben aufgefordert werden, sich auf die Düfte zu fokussieren, schöpfen sie ihre tatsächlichen Wahrnehmungsfähigkeiten aus – und erreichen nicht selten Ergeb-

nisse, die für die Patient:innen selbst überraschend sind. Daneben wird die Durchführung des Tests durch das Forced Choice Verfahren vereinheitlicht.

Ist die Erfassung mehrerer psychophysischer Komponenten des Geruchssinns, z. B. Schwelle, Unterscheidung und Identifikation sinnvoll oder nicht? Doty et al. berichteten, dass verschiedene psychophysische Tests eine gemeinsame Varianzquelle messen, was bedeutet, dass Riechverlust und Verbesserung des Riechvermögens durch die Geruchsidentifikationsleistung alleine effektiv bewertet werden kann [257]. Diese Meinung ist allerdings nicht unwidersprochen – Jones-Gotman und Zatorre zeigten nach selektiven zerebralen Exzisionen eine Verminderung der Geruchsidentifikation, aber nicht der Schwellenwerte [258] (vgl. Hornung et al. [259]). Whitcroft et al. zeigten, dass das Muster der psychophysischen Testergebnisse bei Patienten mit Riechverlust unterschiedlicher Genese die zugrunde liegende Krankheitsätiologie widerspiegelt [114]. In dieser Studie hatten Patienten mit sinusalen Riechstörungen herabgesetzte Riechschwellen, wohingegen bei Patient:innen mit Parkinson-Krankheit vor allem Geruchsunterscheidung und -identifikation beeinträchtigt waren (s.a. [260]).

Diese und andere Studien weisen darauf hin, dass die Riechschwelle eher peripher bedingte Änderungen des Riechvermögens anzeigt, z. B. aufgrund einer sinusalen Erkrankung, während überschwellige Tests (Unterscheidung und Identifizierung von Düften) vorzugsweise zentrale oder kognitive Ursachen von Riechstörungen erfassen (s.a. [71]).

Die Ergebnisse von verschiedenen Riechtests werden auch zusammengefasst, um eine höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu erreichen. Zum Beispiel werden beim Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRCCT) die Riechschwelle und Duftidentifikation zusammengefasst [261]. Beim Sniffin' Sticks Test wird der „SDI“-Wert aus der Summe der Ergebnisse für die Riechschwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) gebildet.

Zur Untersuchung des Riechvermögens gibt es viele Testverfahren, allerdings sind bei weitem nicht alle hinsichtlich ihrer Reliabilität und Validität gründlich untersucht. Beispielsweise ist der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ein reliabler, valider Geruchsidentifikationstest, der auf der Mikroverkapselung von Düften basiert, die durch Reiben freigesetzt werden. Er ist für die Verwendung in verschiedenen Ländern adaptiert [262–265]. Die Riechtestung mit dem UPSIT erfordert keine Überwachung [266–268]. Ein anderer, weit verbreiteter psychophysischer Test sind die „Sniffin' Sticks“, der sich aus drei Teile zusammensetzt (s. o.) [269]. Der Test beruht auf filzstiftartigen Duftspendern, ist wiederverwendbar und wird typischerweise von einem Untersucher durchgeführt, kann aber in Teilen auch vom Patient:innen alleine durchgeführt werden. Auch für die Sniffin Sticks wurden Reliabilität und Validität geprüft, es existieren auch Untersuchungen dazu, welche Änderungen bei den Riechtestergebnissen klinisch bedeutsam sind (minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied: [270]).

Darüber hinaus gibt es Tests, die auf Veränderungen des Atemverhaltens während der Geruchswahrnehmung beruhen [271]. Diese Techniken lassen eine sehr präzise Beurteilung der Riechfähigkeit zu (z. B. [272]), sie sind aber nicht weit verbreitet.

Einen Sonderfall der Riechtestung stellt die Untersuchung von Kindern dar. Hier wurden spezielle Riechtests entwickelt, die an die relativ eingeschränkten verbalen Fähigkeiten der Kinder und ihre

► **Tab. 3** Auswahl häufig gebrauchter psychophysischer Riechtests

Psychophysischer Test	Erfasste Riechfunktion
Ausführliche orthonasale Riechtests	
„Sniffin' Sticks“ (Originalversion) [269]	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test [261]	Schwelle, Identifikation
T & T Olfaktometer [446]	Schwelle, Identifikation
University of Pennsylvania Smell Identification Test [262]	Identifikation
Barcelona Smell Test (BAST-24) [447]	Duftwahrnehmung, Identifikation, Riechgedächtnis
Orthonasale Kurztests	
Riechdisketten [448]	Identifikation
Pocket Smell Test [282]	Identifikation
„Sniffin' Sticks“ (3, 5 oder 12 Duftproben) [281, 283, 449]	Identifikation
Brief Smell Identification Test (B-SIT; 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test) [280]	Identifikation
Retronasale Tests	
Candy Smell Test (23 Proben) [290]	Identifikation
Schmeckpulver (20 Proben) [289]	Identifikation

begrenzten Erfahrungen mit Gerüchen angepasst sind. Psychophysische Riechtests sind bei Kindern mehr oder weniger zuverlässig ab dem 4. Lebensjahr möglich [273, 274].

► **Tab. 3** enthält eine Liste von psychophysischen Tests, die im klinischen Umfeld verwendet wurden.

Bei der Verwendung von psychophysischen Tests zur Definition von Riechstörungen und der Änderung des Riechvermögens sind Normwerte bedeutsam. Die Hyposmie wird von der Normosmie anhand des 10. Perzentils der Testergebnisse junger, gesunder Probanden getrennt [262, 269]. Im Gegensatz dazu wird die Anosmie auf der Grundlage der empirischen Verteilung der Riechtestwerte von Anosmikern definiert [275].

In einer klinischen Umgebung werden psychophysische Tests normalerweise ohne die vorausgehende Anwendung eines abschwellenden Nasensprays birhinal durchgeführt [250, 276]. Verschiedene Arbeiten zeigen allerdings, dass lateralisierte Riechtests sowohl diagnostischen als auch prognostischen Nutzen haben [277–279].

7.5 Psychophysische Kurztests

In der klinischen Routine werden häufig Screeningtests zur kurssrischen Untersuchung des Riechvermögens verwendet, z. B. bei der präoperativen Beurteilung des Riechvermögens (► **Tab. 3**). Dabei kommen in der Regel Duftidentifikationstests zum Einsatz [280, 281], die teilweise nur auf 3 oder 5 Düften beruhen [282, 283]. Sie sind leicht verständlich und benötigen wenig Zeit (► **Tab. 3**). Allerdings ist mit ihnen die Dokumentation von Veränderungen wegen ihrer geringen Auflösung nur schwer möglich. Werden beim Screening Auffälligkeiten festgestellt, sollten sie mit einem validen, vollständigen Riechtest weiter aufgeklärt werden.

Daneben wurden in den letzten Jahren auch Tests eingeführt, die im heimischen Umfeld, anhand von häuslichen Düften durchgeführt werden können [284–287]. Ob diese Tests eine weite Verbreitung finden, bleibt abzuwarten.

7.6 Retronasale Riechtests

Der Feingeschmack, das retronasale Riechen hängt von der Riechfunktion ab. Schmecken, also gustatorische Sensitivität und retronasales Riechen werden häufig nicht getrennt, d. h., viele Patient:innen beklagen den Verlust des „Schmeckens“ obwohl in Wirklichkeit das retronasale Riechen betroffen ist [209]. Neben diesen Verwechslungen kommt es auch nicht selten vor, dass Patient:innen angeben, dass das orthonasale Riechen stark beeinträchtigt wäre, das retronasale Riechen aber intakt [288]. Solche Dissoziationen finden sich z. B. bei protrahiertem Riechverlust, z. B. bei sinusalen Reichstörungen oder bei altersabhängigem Riechverlust. Zur klinischen Überprüfung stehen einfache retronasale Dufterkennungstests zur Verfügung [289–291].

7.7 Elektrophysiologische Untersuchungen und funktionelle Bildgebung

Elektrophysiologische Untersuchungen umfassen die Ableitung von duftinduzierten Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG), also die olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentiale und auch die Veränderungen im reizabhängigen EEG [292, 293]. Sie sind weniger stark als psychophysische Messungen von den Erwartungen und der Mitarbeit der Patient:innen abhängig. Wegen der Notwendigkeit der präzisen Reizdarbietung sind computergesteuerte Olfaktometer eine technische Voraussetzung, was die Verbreitung der Methode einschränkt [294].

Die funktionelle Bildgebung ermöglicht die Darstellung der Gehirnaktivität als Reaktion auf Duftreize und umfasst Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Beide Techniken basieren letztlich auf duftinduzierten Änderungen des zerebralen Blutflusses [295]. Die Verwendung radioaktiver Isotope macht die PET weniger attraktiv, und die olfaktorische fMRT hat eine geringe Reliabilität, was den klinischen Wert in der individuellen Diagnostik erheblich einschränkt [296].

7.8 Untersuchungen der Nase und des Gehirns mithilfe von MRT

Mithilfe der MRT können die Nase und ihre Nebenhöhlen, der BO sowie primärer und sekundärer olfaktorischer Kortex beurteilt und intrakranielle Raumforderungen ausgeschlossen werden. Bei traumatisch bedingten Riechstörungen kann der Grad des Riechverlustes anhand des Hirnläsionsmusters vorhergesagt werden kann [141]. Die Darstellung und Vermessung von Bulbus und Sulcus olfactorius sind in der Diagnostik von congenitalen Anosmien bedeutsam [177, 178], und das BO-Volumen beinhaltet prognostische Information bei Patient:innen mit Riechverlust [292].

8. Behandlung quantitativer Riechstörungen

Riechstörungen werden entsprechend ihrer Ursache behandelt. Zur Behandlung von Riechstörungen in Zusammenhang mit einer CRS steht die topische oder systemische Anwendung von Steroiden im Vordergrund, neben Behandlungsmöglichkeiten u. a. durch

Operationen oder mit monoklonalen Antikörpern [297–299]. Zur Behandlung der CRS gibt es präzise und umfangreiche Leitlinien, auf die hier verwiesen werden soll [125–127, 300–306]. Dagegen sind die Therapiemöglichkeiten bei Riechstörungen anderer Ursache zwar beschränkt [164, 307, 308], allerdings gibt es auch hier verschiedene Optionen.

8.1 Beratung bei Riechstörungen

Die Beratung bei Riechstörungen ist v. a. hinsichtlich der Vermeidung von Gefahren wichtig, u. a., was den Umgang mit Lebensmitteln angeht oder die Anbringung von Rauchmeldern und Gaswarngeräten. Detaillierte Informationen dazu gibt es von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO Gesellschaft, <https://rebrand.ly/nvru0xc>

8.2 Systemische Kortikosteroide

Mehrere Untersuchungen haben sich mit der Verwendung von systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung von postviralen Riechstörungen befasst und kamen hier zu negativen [309, 310] aber auch positiven Ergebnissen (z. B. [311–315]). In einigen dieser Studien fehlte allerdings die Kontrollgruppe, z. B. bei Ikeda et al. und auch bei Fukazawa. Da gerade bei Patient:innen mit postviralen Riechstörungen die Spontanheilung häufig ist, erscheinen diese Untersuchungen schwer interpretierbar. Die Arbeiten von Vaira et al. und Le Bon et al. wurden jeweils an kleinen Gruppen ($n < 10$ pro Behandlungsarm) durchgeführt.

Mehrere Untersuchungen zeigten bei posttraumatischen Riechstörungen eine Besserung unter Anwendung von systemischen Steroiden, allerdings ohne begleitende Untersuchung einer Kontrollgruppe [316–318]. Obwohl die Spontanheilungsrate bei posttraumatischem Riechverlust geringer ist als bei postviralen Riechstörungen, schränkt dies immer noch die Interpretation der Ergebnisse ein. Jiang et al. [319] berichteten, dass im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe orales Prednisolon an sich nicht zu einer signifikanten Besserung führte.

8.3 Topische Kortikosteroide

Topische Steroide wurden zur Entzündungsreduktion in verschiedenen Studien verwendet, allerdings oft bei Gruppen mit verschiedenen Ursachen der Riechstörung und als normales Nasenspray, wobei das eingesprühte Spray die Riechspalte wahrscheinlich kaum erreicht [320–322].

Eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie von Blomqvist et al. zeigten bei Patient:innen mit Riechstörung unterschiedlicher Ursache keinen signifikanten Unterschied in der Riechschwelle nach 6-monatiger Behandlung mit intranasalem Fluticason-Spray, Placebo-Spray oder keiner Behandlung ($n = 20$, $n = 10$ bzw. $n = 10$) [323]. Auch Heilmann et al. [324] fanden in einer retrospektiven Überprüfung ebenfalls keinen Effekt einer Behandlung mit Mometason-Nasenspray. Hingegen bestand bei Fleiner et al. [325] eine signifikante Verbesserung in einer Gruppe von Patient:innen mit Riechstörungen, die mit topischem Steroiden und Riechtraining (s.u.) behandelt wurden. Auch Kim et al. [326] zeigten bei der kombinierten Anwendung von systemischen und topischen Steroiden im Vergleich zur alleinigen Anwendung von topischen Steroiden eine Verbesserung an einer relativ großen Gruppe von Patient:innen (insgesamt 491) mit verschiedenen Ursachen von Riechstörungen.

Bezüglich der COVID19-OD zeigten Hintschich und Kollegen [327] in einer kontrollierten Studie keinen Vorteil hinsichtlich des SDI-Wertes für die Behandlung von Mometason-Nasenspray (Applikation zur Riechspalte mit extra langem Applikator) zusammen mit Riechtraining gegenüber der alleinigen Behandlung mit Riechtraining. Ebenfalls bei Patient:innen mit COVID19-OD führten Kasiri und Kollegen eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie durch, in der intranasales Mometasonfuroat-Spray/Riechtraining ($n = 39$) mit intranasalem Natriumchlorid/Riechtraining ($n = 38$) verglichen wurde [328]. Nach einer 4-wöchigen Behandlung gab es zwischen den Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des Geruchsidentifikationsstestwertes. Auch in einer weiteren randomisierten und kontrollierten Studie an 100 Patient:innen mit einer COVID19-OD, von denen 50 mit Riechtraining und 50 mit Riechtraining und einem intranasalen Mometason-Spray behandelt wurden [329], bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Allerdings bewerteten die Teilnehmenden ihr Riechvermögen lediglich mithilfe von visuellen Analogskalen. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien konnte im Rahmen einer randomisierten und kontrollierten Studie [330] zum Vergleich von Riechtraining und intranasaler Spülung mit Budesonid ($n = 66$) mit Riechtraining und intranasaler NaCl-Spülung ($n = 67$) bei Patient:innen mit Riechstörungen unterschiedlicher Ursache nach 6 Monaten eine stärkere klinische Verbesserung der Geruchsidentifikationswerte für Patient:innen in der Budesonid-Gruppe (44 %) im Vergleich zur NaCl-Gruppe (27 %) gezeigt werden.

Insgesamt ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte bei Verwendung von Kortikosteroiden bei nicht-sinusal bedingten Riechstörung gering [331] – teilweise aufgrund der fehlenden, qualitativ hochwertigen Studien. Trotz dieser Datenlage werden systemische und topische Steroide häufig zur Behandlung nicht-sinusalen Riechstörungen eingesetzt [123, 332].

8.4 Phosphodiesterase-Inhibitoren

Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Theophyllin sollen die Riechfunktion verbessern, indem sie den Abbau von intrazellulärem cAMP verhindern bzw. die IL-10-Sekretion reduzieren [333, 334].

In einer prospektiven Studie, in der die Sniffin' Sticks-Ergebnisse vor und nach der Verabreichung von Pentoxifyllin untersucht wurden [130], zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Riechschwellenwerte. Allerdings wurden normosmische und hyposmische Patient:innen in diese Studie eingeschlossen. Henkin et al. verwendeten ein unverblindetes, kontrolliertes Studiendesign, um die Wirkung von oralem Theophyllin auf die Riechfunktion bei hyposmischen Patient:innen zu untersuchen [335]. Die Studie zeigte eine Besserung der Riechfunktion bei Dosissteigerung des Theophyllins im Laufe der Zeit, wobei die Spontanerholung aber nicht berücksichtigt wurde. Bei einer nicht-kontrollierten Untersuchung der Wirkung von topischem Theophyllin [336] an 10 Patient:innen zeigte sich nach 4-wöchiger Behandlung eine subjektive Besserung bei 8/10 Patient:innen. Im Gegensatz dazu zeigten Lee et al. anhand einer doppelt verblindeten, placebokontrollierten, randomisierten Studie an einer kleinen Gruppe von Patient:innen mit postviralen Riechstörungen ($n \leq 12$) [337] keine Verbesserung der Dufterkennung (UPSIT) für die Anwendung von Theophyllin, aber eine Verbesserung in der geruchsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt

scheint die Wirksamkeit von Phosphodiesterase-Inhibitoren bei Riechstörungen derzeit nicht beurteilbar [338–340].

8.5 Intranasale Calciumpuffer

Freies Calcium in der Nasenschleimschicht spielt eine Rolle bei der Hemmung der negativen Rückkopplung bei der intrazellulären olfaktorischen Signalkaskade [341]. Es wurde daher vermutet, dass die Sequestrierung von freiem Calcium unter Verwendung von Pufferlösungen wie Natriumcitrat zu einer Verstärkung des olfaktorischen Signals und einer daraus folgenden Verbesserung der Riechfunktion führen kann.

Panagiotopoulos et al. berichteten über deutlich verbesserte Duftidentifikationswerte bei hyposmischen Patient:innen mit mehrheitlich postviralen Riechstörungen, die mit intranasalem Natriumcitrat behandelt wurden [342]. In einer Reihe von Untersuchungen wurden ebenfalls kurzfristige Effekte von Na-Citrat auf das Riechvermögen gefunden [343–345], allerdings gab es bei einer zweiwöchigen monorhinalen Anwendung von Na-Citrat keine signifikante Verbesserung der Riechtestergebnisse (Sniffin Sticks) auf der behandelten Seite. Daneben gab es allerdings eine signifikante Verringerung (82 %) des Anteils der Patient:innen, die über Phantosmie berichteten.

Eine Serie neuerer, verblindeter Untersuchungen von Abdelazim et al. [346–348] zu Na-Glukonat, Na-Pyrophosphat und Na-Nitilotriacetat zeigte eine deutliche Verbesserung des Riechvermögens bei Patient:innen mit einer postviralen Riechstörung beobachtet. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse zum Beispiel in einer multizentrischen Studie wäre sicherlich wünschenswert.

8.6 Vitamin A

Vitamin A umfasst eine Familie fettlöslicher Retinoide, deren Oxidation zur Produktion der biologisch aktiven Retinsäure, die als Transkriptionsregulator bedeutsam bei der Gewebeentwicklung und -regeneration ist [349, 350]. Mehrere Untersuchungen deuten auf die Rolle der Retinsäure bei der Riechfunktion hin [351, 352]. Im Speziellen kontrolliert Retinsäure die Differenzierung der olfaktorischen Vorläuferzellen [353–355].

Beim Menschen berichteten Duncan und Briggs, dass hohe Dosierungen (bis zu 150.000 IE/Tag) systemischen Vitamins A bei 48 von 54 Patient:innen das Riechvermögen verbesserte [356]. In einer nicht-kontrollierten Studie wurde eine signifikante Verbesserung der Geruchsidentifikationswerte (Sniffin Sticks) nach Gabe von Isoretinoin gezeigt [357]. In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierte Studie bei Patient:innen mit postviralen (n = 19) und posttraumatischen Riechstörungen (n = 33) mit 10.000 IE/Tag systemischem Vitamin A (n = 26) oder Placebo (n = 26) für 3 Monate wurden allerdings keine signifikanten Effekte gefunden [358], möglicherweise aufgrund einer zu geringen Dosis.

In einer retrospektiven Analyse der Behandlung von Patient:innen mit postviralen und posttraumatischen Riechstörungen zeigte sich nach topischer Anwendung von intranasalem Vitamin A (10.000 IE/Tag; 8 Wochen, 12 Wochen Riechtraining, n = 124) eine signifikante Besserung (Riechtraining + Vitamin A vs. Riechtraining) [359] (siehe auch [360]).

8.7 Riechtraining

Eine wiederholte Exposition zu Duftstoffen, z. B. zu Androstenon, kann die olfaktorische Empfindlichkeit gegenüber diesem Geruch

verbessern [361]. Dieses Prinzip liegt dem Riechtraining zugrunde, bei dem Patient:innen über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten versuchen, durch regelmäßig wiederholtes und bewusstes Schnüffeln einer Reihe von Duftstoffen, ihren Geruchssinn zu verbessern [362].

Der genaue Mechanismus, der einer Verbesserung des Riechvermögens nach Riechtraining zugrunde liegen könnte, ist unbekannt. Wahrscheinlich spielt hier Plastizität sowohl des peripheren [363–366] als auch des zentralnervösen olfaktorischen Systems eine Rolle, auf Ebene des BO [367], des primären und sekundären olfaktorischen Kortex [368] sowie der gesteigerten intrazerebralen Vernetzung [369].

Der mögliche Nutzen eines solchen Trainings wurde erstmals bei einer Gruppe von 40 Patient:innen mit Riechverlust aufgrund von postviralen, posttraumatischen und idiopathischen Riechstörungen untersucht [370]. Die Patient:innen führten zweimal täglich ein Riechtraining mit 4 Riechstoffen durch: Phenylethylalkohol (Rose), Eukalyptol (Eukalyptus), Citronellal (Zitrone) und Eugenol (Nelke). Die Trainingsgruppe (n = 40) verbesserte nach 12 Wochen ihre psychophysischen Testergebnisse (Sniffin Sticks) signifikant, während dies bei der Nicht-Trainingsgruppe (n = 16) nicht der Fall war. Dieses Ergebnis wurde seither wiederholt bestätigt, allerdings selten in kontrollierten Studien [371, 372].

Eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie [373] an 144 Patient:innen zeigte, dass ein Riechtraining mit hohen Duftkonzentrationen zu einer größeren Verbesserung führte als ein Riechtraining mit sehr niedrigen, kaum wahrnehmbaren Duftkonzentrationen [373], was darauf hinweist, dass das Riechtraining tatsächlich nicht mit dem Schnüffeln, sondern mit der olfaktorischen Stimulation zusammenhängt. Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass der therapeutische Effekt bei zeitnahe Beginn nach dem Riechverlust am größten war. Zudem wurde eine stärkere Verbesserung der Riechfunktion nach der Durchführung eines Riechtrainings über einen längeren Zeitraum von 9 Monate nachgewiesen [374] (unter Verwendung von 3 mal 4 verschiedenen Gerüchen, bei Tausch der 4 Düfte alle 3 Monate – sogenanntes „modifiziertes Riechtraining“). Eine kürzlich durchgeführte systematische Überprüfung und Metaanalyse des Riechtrainings speziell für postvirale Riechstörungen zeigte, dass Patient:innen durch das Riechtraining eher eine klinisch relevante Verbesserung erreichten als die Kontrollgruppe [375, 376].

In Bezug auf den posttraumatischen Riechverlust sind die Ergebnisse des Riechtrainings heterogener. Konstantinidis und Kollegen zeigten nach der Durchführung eines Riechtrainings eine klinisch signifikante Verbesserung bei 33 % von 38 Patient:innen gegenüber 13 % von 15 Kontrollen [377]. Langdon und Kollegen [378] führten eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie mit 42 Patient:innen mit posttraumatischer Riechstörung durch. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der n-Butanol-Schwellenwerte. Es gab aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei einem Duftidentifikationstest (BAST-24) oder den Selbstangaben der Teilnehmenden. Jiang und Kollegen berichteten über zwei Studien, die sich mit der Wirkung von Riechtraining auf Patient:innen mit posttraumatischer Riechstörung befassten. Allerdings waren in beiden Studien die Patient:innen jeweils mit Prednisolon und Zink vorbehandelt worden. Nach 6 Monaten Riechtraining zeigten sich signifikante Effekte auf der Ebene von Riechschwellen, nicht aber bei einem Riechidentifikationstest (UPSIT-TC) [379, 380].

Im Allgemeinen sprechen Patient:innen mit postviralen Riechstörungen besser auf das Riechtraining an als Patient:innen mit posttraumatischen Riechstörungen. Dies kann auf die insgesamt relativ schlechtere Prognose bei Patient:innen mit posttraumatischen Riechstörungen zurückzuführen sein.

Ein Nutzen des Riechtrainings wurde u. a. auch bei Patient:innen mit neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen [381]. Nur wenige Studien haben sich jedoch mit der Wirkung des Trainings bei Patient:innen mit sinusalen Erkrankungen befasst [325] (Übersichten bei [372, 382, 383]).

8.8 Chirurgische Therapieoptionen

Chirurgische Eingriffe sind weitgehend der Behandlung von Patient:innen mit CRSwNP vorbehalten. Ähnlich wie bei der Behandlung mit Steroiden existieren umfangreiche Richtlinien für die Anwendung der Operation bei solchen Patient:innen. Es liegen verschiedene Übersichtsarbeiten zur operativen Therapie bei Patient:innen mit sinusalen Riechstörungen vor [306, 384]. Eine Metaanalyse zur Änderung des Riechvermögens bei funktioneller endoskopischer Nasennebenhöhlenchirurgie (FESS) kam zu dem Schluss, dass eine solche Operation für CRS „fast alle“ subjektiven und psychophysischen Parameter verbessert [385] (siehe aber auch [386]). Darüber hinaus wurden Änderungen im Volumen olfaktorisch bedeutsamer Hirnstrukturen im Zusammenhang mit einer verbesserten Riechfunktion nach FESS gezeigt [133, 387].

Der Nutzen operativer Behandlungsstrategien bei nicht-sinusalen Riechstörungen ist weniger gut etabliert. Schriever et al. zeigten, dass eine Septumplastik keine wesentlichen bzw. geringfügige Auswirkungen auf den Geruchssinn hatte [388], im Gegensatz zu anderen Studien [252, 389, 390]. Berichte über positive Auswirkungen eines operativen Vorgehens finden sich auch für die Sepsorhinoplastik [391–395]. Daneben berichteten Jankowski & Bodino [396] über einen positiven Effekt der Dilatation der Riechspalte.

8.9 Plättchenreiches Plasma

Plättchenreiches Plasma (PRP) ist ein autologes Konzentrat aus plättchenreichem Plasmaprotein, das aus Vollblut hergestellt wird. Während der Hämostase setzen aktivierte Blutplättchen eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen frei. Diese Faktoren fördern Angiogenese, Zellproliferation und Zelldifferenzierung, was letztendlich zur Regeneration von Läsionen beiträgt [397, 398]. Hinsichtlich des Riechvermögens zeigte intranasales PRP in einem Maus-Anosmiemodell eine Besserung in olfaktorischen Verhaltens-tests [399]. Bei Patient:innen mit sinusalen Riechstörungen berichteten Mavrogeni et al. [400] über positive Ergebnisse nach wiederholter intranasaler Injektion von PRP. Auch Yan et al. zeigten eine signifikant verbesserte Riechleistung (Sniffin Sticks) 3 Monate nach einer einzigen intranasalen PRP-Injektion [401]. Bei behandlungsresistenten Patient:innen mit Anosmie konnte nach der Behandlung mit PRP-getränkten Schwämmen eine Besserung im Riechtest nachgewiesen werden (B-SIT) [402].

8.10 Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren umfassen eine Gruppe mehrfach ungesättigter Fettsäuren, die Schlüsselsubstrate des Fettstoffwechsels sind. Drei Arten von Omega-3 sind für den Menschen wichtig: α -Linolensäure (ALS – eine essentielle Fettsäure, die nur über die

Nahrung erhältlich ist), Eicosapentaensäure (EPS) und Docosaheensäure (DHS). So weisen Tiere mit Omega-3-Mangel schlechtere Ergebnisse bei Geruchsunterscheidungsaufgaben auf [403]. Es wird angenommen, dass dies auf reduzierte DHS-Spiegel im Gehirn und insbesondere im BO zurückzuführen ist. Omega-3-reiche Ernährung ist beim Menschen mit einem guten Ergebnis in Dufterkennungstests assoziiert [404, 405].

Yan et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Patient:innen nach endoskopischen sellären oder parasellären Tumorsektionen eine signifikant bessere Erholung des Riechvermögens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [406]. Eine nicht verblindete, prospektive Studie von Hernandez et al. [407] an Patient:innen mit postviralen Riechstörungen deutete ebenfalls auf einen positiven Effekt hinsichtlich der Erholung des Riechvermögens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe hin.

8.11 Andere Behandlungsmöglichkeiten

Zusätzlich zu den oben genannten wurden zahlreiche andere Behandlungen vorgeschlagen, zum Beispiel Phenytoyl-Ethanolamid plus Luetolin [408], Akupunktur [409], Lavendelsirup [410], Famotidin [411], Blockierung des Ganglion stellatum [412], Toki-shakuyaku-san – eine Mischung aus pflanzlichen Arzneimitteln [413, 414] oder B-Vitamine [415].

9. Behandlung qualitativer Riechstörungen

9.1 Phantosmie

Eine Phantosmie im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen tritt selten auf. Im Rahmen der Behandlung der Ausgangserkrankung verschwindet sie häufig. Dementsprechend wurde – im Rahmen von Fallberichten – der erfolgreiche Einsatz von Topiramaten, Verapamil, Nortriptylin und Gabapentin bei Patient:innen mit Migräne beschrieben [416, 417]. Natriumvalproat und Phenytoin wurden auch erfolgreich in zwei Fällen von idiopathischer Phantosmie eingesetzt [418]. Morrissey et al. berichteten über eine erfolgreiche Behandlung mit Haloperidol bei Patient:innen mit idiopathischer Phantosmie [239].

Topische Applikation von NaCl-Lösung auf die Riechschleimhaut kann zu einer vorübergehenden Linderung führen [223]. Leopold und Hornung zeigten eine vorübergehende Besserung bei 6 Patient:innen mit idiopathischer oder postviraler Phantosmie nach Lokalanästhesie der Regio olfactoria (topische Anwendung von Kokain) [419]. Zunächst führte die Behandlung bei allen 6 Patient:innen zu einer Anosmie; bei 4 Patient:innen kehrte die Phantosmie gleichzeitig mit dem Riechvermögen zurück, und bei zweien kam es zu einem verzögerten Auftreten der Phantosmie nach Rückkehr des Riechens. Wie oben beschrieben, gab es nach Anwendung von intranasalem Natriumcitrat für 2 Wochen eine signifikante Abnahme postviraler Phantosmien [345]. Darüber hinaus gab es auch eine Abnahme parosmischer Beschwerden, was allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Bei stark belastender, langdauernder Phantosmie wurde die operative Entfernung des Riechepithels [223, 239, 420] oder des BO [236, 237] bei wenigen, ausgewählten Patient:innen mit Erfolg als Ultima ratio angewendet.

9.2 Parosmie

Aufgrund der typischen Assoziation von Parosmien mit quantitativen Riechstörungen werden sie häufig nicht separat, sondern zusammen mit der quantitativen Riechstörung behandelt [324, 345, 421, 422].

Eine chirurgische Behandlung von langanhaltender Parosmie wurde von Liu et al. beschrieben – durch Bildung von Schleimhautadhäsionen wird der Luftfluss zur Riechspalte vermindert, was zumindest bei einem einzelnen Fall mit einseitiger Parosmie zur Besserung über wenigstens zwei Jahre führte [423].

Problematisch in der Behandlung der Parosmie und Phantosmie ist allerdings die schlechte Quantifizierbarkeit und Objektivierbarkeit der Beschwerden, was letztlich die Kontrolle eines Behandlungsversuchs deutlich erschwert.

10. Mögliche neuartige Therapieansätze

10.1 Geruchsimplantate

Beim Riechen werden chemische Reize in elektrische Signale umgewandelt, welche im Gehirn in komplexen Prozessen zu Riecheindrücken verarbeitet werden. In Analogie zum Cochleaimplantat, welches zur (Wieder-)Herstellung des Hörvermögens bei der angeborenen oder erworbenen hochgradigen Schwerhörigkeit zum Einsatz kommt [424], wird an der Entwicklung von Implantaten zur Wiederherstellung der Riechfunktion gearbeitet.

Beim Menschen fanden erste Versuche zur elektrischen Stimulation im Bereich der Riechschleimhaut bereits 1886 statt [425]. Geruchseindrücke konnten durch elektrische Reize von manchen Autoren ausgelöst werden [426, 427], von anderen nicht [428, 429]. Eine Aktivierung im Bereich des primären olfaktorischen Kortex durch die elektrische Stimulation wurde mittels FMRT nachgewiesen [429]. Darüber hinaus konnten durch elektrische Reizung des BO Geruchsempfindungen erzeugt werden [233, 430]. Bei Untersuchung an Patient:innen mit Epilepsie oder IPS konnten Riechempfindungen nach elektrischer Stimulation durch Tiefenelektroden ausgelöst werden [234, 235, 431–435].

Diese Untersuchungen zeigen, dass eine Aktivierung des olfaktorischen Systems durch elektrische Reizung möglich ist und damit Riecheindrücke ausgelöst werden können. Allerdings sind die Ansprüche an ein Riechimplantat immens. Es müssen eine Vielzahl von Düften detektiert und geruchsspezifische elektrische Signale zur Weiterleitung generiert werden. Ein erstes Patent meldeten Conzano und Coelho bereits 2016 an. Umfangreiche Projekte zur Entwicklung eines Riechimplantats werden derzeit durchgeführt, wie zum Beispiel das EU-geförderte ROSE Projekt (restoring odorant detection and recognition in smell deficits) [436].

10.2 Riechtransplantate

Die Transplantation von Riechepithel oder olfaktorischen Stammzellen stellt einen Therapieansatz dar, um geschädigtes Riechepithel direkt wiederherzustellen. Erste Transplantationen von Riechschleimhaut fanden bereits 1983 durch Morrison und Graziadei an Ratten statt. Nach Verpflanzung von Riechschleimhaut in den BO, den vierten Ventrikel oder den parietalen Kortex von Ratten/Mäusen konnte eine Regeneration der ORN gezeigt werden [437–439], bei einer Überlebensrate von 83–85 %.

An Mäusen konnte sowohl durch intravenöse als auch lokale Transplantation von markierten Knochenmarksstammzellen gezeigt werden, dass diese in die Riechschleimhaut migrieren und sich dort teilweise in ORN differenzieren [440, 441]. Eine Verbesserung der Riechfunktion wurde mit elektrophysiologischen Untersuchungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt [442]. Kurtenbach et al. transplantierten gewebespezifische Stammzellen aus dem Riechepithel in Mausversuchen und konnten in histologischen Untersuchungen die Ausbildung von ORN im Riechepithel mit Axonaussprossung in den BO darstellen. Darüber hinaus wurde anhand von Verhaltenstest und elektrophysiologischen Messungen eine wiederhergestellte Riechfunktion im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen [443].

Sowohl die Transplantation von Stammzellen als auch Riechepithel stellen vielversprechende Therapieoptionen dar, jedoch gehen die Studien bisher nicht über Tierversuche hinaus. Weiterhin sollte man bedenken, dass eine Stammzelltransplantation mit einer Chemo- und/oder Strahlentherapie, sowie einer Immunsuppression einhergeht, was wiederum ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität darstellt [444].

11. Schlussfolgerungen

Obwohl man ohne Geruchssinn offenbar gut durchs Leben kommen kann, ist das Riechen u. a. bedeutsam für die Gefahrenerkennung, unser Sozialleben und für den Feingeschmack beim Essen und Trinken. Ohne Geruchssinn ist die Lebensqualität bei vielen, aber nicht allen Menschen erheblich eingeschränkt. Insofern verdienen Patient:innen mit Riechstörungen Aufmerksamkeit und Zuwendung. Die Methoden zur Diagnostik sind weitgehend standardisiert und für die verschiedensten Fragestellungen kommerziell verfügbar. Die Möglichkeiten zur Therapie von Riechstörungen sind im Gegensatz zu den detaillierten diagnostischen Möglichkeiten dagegen begrenzt, was aber keineswegs heißt, dass es keine Optionen gibt!

Interessenkonflikt

T Hummel: Seit 2019 arbeitete ich zusammen mit folgenden Firmen: Smell and Taste Lab, Geneva, Switzerland; Takasago, Paris, France; aspruclip, Berlin, Germany; Baia Foods, Madrid, Spain; Burghart, Holm, Germany; Primavera, Kempten, Germany. Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical senses* 2021; 46
- [2] Zucco GM, Doty RL. Multiple Chemical Sensitivity. *Brain sciences* 2022; 12: 46
- [3] Eis D, Helm D, Mühlinghaus T, Birkner N, Dietel A, Eikmann T et al. The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *International journal of hygiene and environmental health* 2008; 211: 658–681
- [4] Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, Tan NKW, Quah ESH, Tan CJ-W et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* 2022; e069503–e069503

- [5] H Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 716–722
- [6] Lee WH, Wee JH, Kim D-K, Rhee C-S, Lee CH, Ahn S et al. Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors: Korean national health and nutrition examination survey. *PLOS ONE* 2013; 8: e62725
- [7] Hwang S-H, Kang J-M, Seo J-H, Han K, Joo Y-H. Gender Difference in the Epidemiological Association between Metabolic Syndrome and Olfactory Dysfunction: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLOS ONE* 2016; 11: e0148813
- [8] Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults. *The Laryngoscope* 2015; 125: 1102–1106
- [9] Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedo-Medina TB, Duffy VB. Prevalence and Risk Factors of Self-Reported Smell and Taste Alterations: Results from the 2011–2012 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Chemical senses* 2016; 41: 69–76
- [10] Huang Z, Huang S, Cong H, Li Z, Li J, Keller KL et al. Smell and Taste Dysfunction Is Associated with Higher Serum Total Cholesterol Concentrations in Chinese Adults. *The Journal of Nutrition* 2017; 147: 1546–1551
- [11] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GALLEN study. *Allergy* 2011; 66: 1216–1223
- [12] Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017; 72: 274–281
- [13] Schulz M, Mangiapane S, Scherer M, Karagiannidis C, Czihal T. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Deutsches Arzteblatt international* 2022; 119: 177–178
- [14] Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2004; 114: 1764–1769
- [15] Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope* 2004; 114: 733–737
- [16] Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology* 2008; 255: 1121–1126
- [17] Nordin S, Brämerson A, Bende M. Prevalence of self-reported poor odor detection sensitivity: the Skövde population-based study. *Acta oto-laryngologica* 2004; 124: 1171–1173
- [18] Hinz A, Luck T, Riedel-Heller SG, Herzberg PY, Rolfs C, Wirkner K et al. Olfactory dysfunction: properties of the Sniffin' Sticks Screening 12 test and associations with quality of life. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2019; 276: 389–395
- [19] Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Bäckman L et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2017; 72: 1072–1079
- [20] Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008; 63: 167–173
- [21] Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundstrom JN, Lindstrom JN. Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 2011; 49: 324–330
- [22] Kern DW, Wroblewski KE, Schumm LP, Pinto JM, Chen RC, McClintock MK. Olfactory function in Wave 2 of the National Social Life, Health, and Aging Project. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 2014; 69: Suppl 2 S134–43
- [23] Pinto JM, Schumm LP, Wroblewski KE, Kern DW, McClintock MK. Racial disparities in olfactory loss among older adults in the United States. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2014; 69: 323–329
- [24] Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Annals of neurology* 2015; 78: 401–411
- [25] Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ open* 2016; 6: e013246
- [26] Karpa MJ, Gopinath B, Rochtchina E, Jie JW, Cumming RG, Sue CM et al. Prevalence and neurodegenerative or other associations with olfactory impairment in an older community. *Journal of aging and health* 2010; 22: 154–168
- [27] Shu C-H, Hummel T, Lee P-L, Chiu C-H, Lin S-H, Yuan B-C. The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *American journal of rhinology & allergy* 2009; 23: 413–416
- [28] Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, Haro de J, Bernal-Sprekelsen M et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ open* 2012; 2
- [29] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288: 2307–2312
- [30] Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy* 2021; 35: 195–205
- [31] Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 2014; 343: 1370–1372
- [32] Mayhew EJ, Arayata CJ, Gerkin RC, Lee BK, Magill JM, Snyder LL et al. Transport features predict if a molecule is odorous. *PROC. NAT. ACAD. OF SCI. (U.S.A.)* 2022; 119: e2116576119
- [33] Manzini I, Schild D, Di Natale C. Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological reviews* 2022; 102: 61–154
- [34] Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, Lin B, Hummel T, Schwob JE et al. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology* 2022; 530: 2154–2175
- [35] Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *The Laryngoscope* 2011; 121: 1687–1701
- [36] Féron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery* 1998; 124: 861–866
- [37] Lang J. *Clinical anatomy of the nose, nasal cavity, and paranasal sinuses.* Stuttgart, New York, New York: Thieme; Thieme Medical Publishers; 1989
- [38] Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope* 2000; 110: 417–421
- [39] E. A. Read. A Contribution to the Knowledge of the Olfactory Apparatus in Dog, Cat and Man. *Am. J. Anat.* 8: 17–47
- [40] v. Brunn A. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* 1892; 39: 632–651
- [41] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175–187

- [42] Dale Purves, George J Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O McNamara, et al. The Transduction of Olfactory Signals. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. (eds). *Neuroscience*. 2nd edition Sinauer Associates; 2001
- [43] Gilad Y, Bustamante CD, Lancet D, Pääbo S. Natural selection on the olfactory receptor gene family in humans and chimpanzees. *American journal of human genetics* 2003; 73: 489–501
- [44] Verbeurgt C, Wilkin F, Tarabichi M, Gregoire F, Dumont JE, Chatelain P. Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PloS one* 2014; 9: e96333
- [45] Dunkel A, Steinhaus M, Kotthoff M, Nowak B, Krautwurst D, Schieberle P et al. Nature's chemical signatures in human olfaction: a foodborne perspective for future biotechnology. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 2014; 53: 7124–7143
- [46] Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 1993; 73: 597–609
- [47] Mombaerts P. Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Current opinion in neurobiology* 2004; 14: 31–36
- [48] Axel R. The molecular logic of smell. *Scientific American* 1995; 273: 154–159
- [49] Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 2001; 413: 211–218
- [50] Holley A, Duchamp A, Reval MF, Juge A. Qualitative and quantitative discrimination in the frog olfactory receptors: analysis from electrophysiological data. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1974; 237: 102–114
- [51] Kurian SM, Naressi RG, Manoel D, Barwich A-S, Malnic B, Saraiva LR. Odor coding in the mammalian olfactory epithelium. *Cell Tissue Res* 2021; 383: 445–456
- [52] Horowitz LF, Saraiva LR, Kuang D, Yoon K, Buck LB. Olfactory receptor patterning in a higher primate. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2014; 34: 12241–12252
- [53] Liberles SD, Buck LB. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature* 2006; 442: 645–650
- [54] Wallrabenstein I, Kuklan J, Weber L, Zborala S, Werner M, Altmüller J et al. Human trace amine-associated receptor TAAR5 can be activated by trimethylamine. *PLOS ONE* 2013; 8: e54950
- [55] Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, Harbour JW, Choi R, Kurtenbach S et al. Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature neuroscience* 2020; 23: 323–326
- [56] Brann JH, Firestein SJ. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 182
- [57] Graziadei P, Karlan MS, Monti GA, Bernstein JJ. Neurogenesis of sensory neurons in the primate olfactory system after section of the fila olfactoria. *Brain research* 1980; 186: 289–300
- [58] Fjaeldstad A, Fernandes HM, van Hartevelt TJ, Gleesborg C, Møller A, Ovesen T et al. Brain fingerprints of olfaction: a novel structural method for assessing olfactory cortical networks in health and disease. *Sci Rep* 2017; 7: 42534
- [59] Hummel T, Welge-Lüssen A. Taste and smell: An update: 33 figures, 1 in color, and 12 tables, 2006, Vol 63. Basel: Karger; 2006
- [60] Frasnelli J, Manescu S. The Intranasal Trigeminal System. In: Springer Handbook of Odor. Springer; Cham: 2017: 113–114
- [61] Hummel T, Frasnelli J. Chapter 8 – The intranasal trigeminal system. In: Doty RL (ed). *Handbook of Clinical Neurology: Smell and Taste*. Elsevier; 2019: 119–134
- [62] Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Möhrlen F, Frings S. Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *The European journal of neuroscience* 2013; 37: 572–582
- [63] Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry L. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & behavior* 1978; 20: 175–185
- [64] Hummel T, Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J. Central processing of trigeminal activation in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1170: 190–195
- [65] Mihara S, Shibamoto T. The role of flavor and fragrance chemicals in TRPA1 (transient receptor potential cation channel, member A1) activity associated with allergies. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 11: 11
- [66] Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Chatziavramidis A, Ikonomidis C, Markou K. Intranasal trigeminal function in patients with empty nose syndrome. *The Laryngoscope* 2017; 127: 1263–1267
- [67] Li C, Farag AA, Maza G, McGhee S, Ciccone MA, Deshpande B et al. Investigation of the abnormal nasal aerodynamics and trigeminal functions among empty nose syndrome patients. *International forum of allergy & rhinology* 2018; 8: 444–452
- [68] Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2014; 271: 87–92
- [69] Zhao K, Jiang J, Blacker K, Lyman B, Dalton P, Cowart BJ et al. Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *The Laryngoscope* 2014; 124: 589–595
- [70] Delank KW, Fechner G. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörungen. *Laryngol. Rhinol. Otol* 1996; 75: 154–159
- [71] Lötsch J, Daiker H, Hähner A, Ultsch A, Hummel T. Drug-target based cross-sectional analysis of olfactory drug effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 71: 461–471
- [72] Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C et al. 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. *Chemical senses* 2020; 45: 865–874
- [73] Bartheld CS, von Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem. Neurosci* 2020; 19: 2944–2961
- [74] Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2020; 163: 3–11
- [75] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71: 889–890
- [76] Lechien JR, Michel J, Radulesco T, Chiesa-Estomba CM, Vaira LA, Riu G de et al. Clinical and Radiological Evaluations of COVID-19 Patients With Anosmia: Preliminary Report. *The Laryngoscope* 2020; 130: 2526–2531
- [77] Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323: 2089–2090
- [78] Niklassen AS, Draf J, Huart C, Hintschich C, Bocksberger S, Trecca EMC et al. COVID-19: Recovery from chemosensory dysfunction. A multicentre study on smell and taste. *The Laryngoscope* 2021

- [79] Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology* 2020; 58: 430–436
- [80] Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Meloni P, Hopkins C, Madeddu G, Vito A de et al. 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. *International forum of allergy & rhinology* 2022; 12: 1273–1281
- [81] Hintschich CA, Vielsmeier V, Bohr C, Hagemann J, Klimek L. 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* 2022; 279: 5445–5447
- [82] Dehgani-Mobaraki P, Patel Z, Zaidi AK, Giannandrea D, Hopkins C. The Omicron variant of SARS-CoV-2 and its effect on the olfactory system. *International forum of allergy & rhinology* 2022
- [83] Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020; 58: 299–301
- [84] Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020; 58: 295–298
- [85] Haehner A, Draf J, Dräger S, With K, de Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2020; 82: 175–180
- [86] Huat C, Philpott C, Konstantinidis I, Altundag A, Whitcroft KL, Trecca EMC et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction. *Rhinology* 2020; 58: 623–625
- [87] Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ et al. More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical senses* 2020; 45: 609–622
- [88] Duyan M, Ozturan IU, Altas M. Delayed Parosmia Following SARS-CoV-2 Infection: a Rare Late Complication of COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine* 2021; 3: 1200–1202
- [89] Lerner DK, Garvey KL, Arrighi-Allisan AE, Filimonov A, Filip P, Shah J et al. Clinical Features of Parosmia Associated With COVID-19 Infection. *The Laryngoscope* 2022; 132: 633–639
- [90] Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 49: 26
- [91] Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e174
- [92] Boscolo-Rizzo P, Menegaldo A, Fabbris C, Spinato G, Borsetto D, Vaira LA et al. Six-Month Psychophysical Evaluation of Olfactory Dysfunction in Patients with COVID-19. *Chem. Senses* 2021
- [93] Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol* 2020; 134: 703–709
- [94] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of internal medicine* 2021; 290: 451–461
- [95] Boscolo-Rizzo P, Fabbris C, Polesel J, Emanuelli E, Tirelli G, Spinato G et al. 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* 2022
- [96] Prem B, Liu DT, Besser G, Renner B, Mueller CA. Retronasal olfactory testing in early diagnosed and suspected COVID-19 patients: a 7-week follow-up study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2022; 279: 257–265
- [97] Tognetti A, Thunell E, Olsson MJ, Greilert N, Havervall S, Thålin C et al. High prevalence of olfactory disorders 18 months after contracting COVID-19. *medRxiv* 2022; 2022.01.20.22269490
- [98] Hummel T, Lutsch J. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 347–351
- [99] Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A et al. Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope* 2021; 131: 618–623
- [100] Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, van den Berge K, Gong B et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 2020; 6
- [101] Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci* 2021; 12: 3795–3805
- [102] Zazhytska M, Kodra A, Hoagland DA, Frere J, Fullard JF, Shayya H et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell* 2022; 185: 1052-1064.e12
- [103] Melo de GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine* 2021; 13
- [104] Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 396: 166
- [105] Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1028–1029
- [106] Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol* 2021
- [107] Deems RO, Friedman MI, Friedman LS, Maddrey WC. Clinical manifestations of olfactory and gustatory disorders associated with hepatic and renal disease. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk L, Snow J (eds). *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press; 1991: 805–816
- [108] Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 635–641
- [109] Doty RL. Clinical Disorders of Olfaction. In: Doty RL (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. John Wiley & Sons, Inc; 2015: 375–401
- [110] Philpott C, DeVere R. Post-infectious and post-traumatic olfactory loss. In: Welge-Luessen A, Hummel T (eds). *Management of smell and taste disorders*. Stuttgart: Thieme; 2014: 91–105
- [111] Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2007; 117: 272–7
- [112] Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem. Senses* 2002; 27: 623–628
- [113] Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE. The aging olfactory epithelium: neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int. J. Dev. Neurosci* 1996; 14: 881–900
- [114] Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *The Laryngoscope* 2017; 127: 291–295
- [115] Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 265–269
- [116] Hendriks A. Olfactory dysfunction. *Rhinology* 1988; 26: 229–251

- [117] Mori J, Aiba T, Sugiura M, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F et al. Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1998; 538: 197–201
- [118] Duncan HJ, Seiden AM. Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1183–1187
- [119] The Olfactory System and the Nasal Mucosa as Portals of Entry of Viruses, Drugs, and Other Exogenous Agents into the Brain. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*. CRC Press; 2003:979–1020
- [120] Youngentob SL, Schwob JE, Saha S, Manglapus G, Jubelt B. Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chemical senses* 2001; 26: 953–963
- [121] Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32: 113–118
- [122] Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, Kummer R, von Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16: 475–478
- [123] Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP et al. Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 2004; 52: 112–120
- [124] Rombaux P, Huart C, Levie P, Cingi C, Hummel T. Olfaction in Chronic Rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports* 2016; 16: 41
- [125] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58: 1–464
- [126] Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015; 152: S1–S39
- [127] Stuck BA, Popert U, Beule A, Jobst D, Klimek L, LAudien M et al. Rhinosinusitis. AWMF Leitlinien. 2017; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-049.html>
- [128] Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2010; 30: 2324–2329
- [129] Pozharskaya T, Liang J, Lane AP. Regulation of inflammation-associated olfactory neuronal death and regeneration by the type II tumor necrosis factor receptor. *International forum of allergy & rhinology* 2013; 3: 740–747
- [130] Gudziol V, Hummel T. Effects of pentoxifylline on olfactory sensitivity: a postmarketing surveillance study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 291–295
- [131] Han P, Whitcroft KL, Fischer J, Gerber J, Cuevas M, Andrews P et al. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2017; 7: 551–556
- [132] Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol* 2008; 22: 598–601
- [133] Whitcroft KL, Noltus J, Andrews P, Hummel T. Sinonasal surgery alters brain structure and function: Neuroanatomical correlates of olfactory dysfunction. *J Neurosci Res* 2021; 99: 2156–2171
- [134] Enriquez K, Lehrer E, Mullol J. The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2014; 22: 34–41
- [135] Hernandez AK, Juratli L, Haehner A, Hsieh JW, Landis BN, Hummel T. Assessment of olfactory fluctuations in a clinical context. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2022
- [136] Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley J.C. 3rd, Jafek TB. Steroid-dependent anosmia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1987; 113: 547–549
- [137] Seiden AM. Olfactory loss secondary to nasal and sinus pathology. In: Seiden AM (ed). *Taste and smell disorders*. New York: Thieme; 1997: 52–71
- [138] Richard M, Costanzo, Laurence J, DiNardo, and Evan R.Reiter. Head Injury and Taste. In: *Handbook of Olfaction and Gustation*. CRC Press; 2003: 1638–1649
- [139] Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *The Laryngoscope* 2005; 115: 2144–2154
- [140] Shiga H, Taki J, Okuda K, Watanabe N, Tonami H, Nakagawa H et al. Prognostic value of olfactory nerve damage measured with thallium-based olfactory imaging in patients with idiopathic olfactory dysfunction. *Scientific reports* 2017; 7: 3581
- [141] Lotsch J, Reither N, Bogdanov V, Hahner A, Ultsch A, Hill K et al. A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinology* 2015; 53: 365–370
- [142] Schofield PW, Doty RL. The influence of head injury on olfactory and gustatory function. *Handbook of clinical neurology* 2019; 164: 409–429
- [143] Costanzo RM, Zasler ND. Epidemiology and pathophysiology of olfactory and gustatory dysfunction in head trauma, Vol 7 1992
- [144] Zang Y, Hähner A, Negoias S, Lakner T, Hummel T. Apparently Minor Head Trauma Can Lead to Anosmia: A Case Report. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2021; 83: 2–6
- [145] Christensen MD, Holbrook EH, Costanzo RM, Schwob JE. Rhinotomy is disrupted during the re-innervation of the olfactory bulb that follows transection of the olfactory nerve. *Chemical senses* 2001; 26: 359–369
- [146] Yee KK, Costanzo RM. Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chemical senses* 1998; 23: 513–519
- [147] Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54: 1131–1140
- [148] Fan L-Y, Kuo C-L, Lirng J-F, Shu C-H. Investigation of prognostic factors for post-traumatic olfactory dysfunction. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMSA* 2015; 78: 299–303
- [149] Mueller CA, Hummel T. Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 9283
- [150] Sumner D. Post-traumatic anosmia. *Brain* 1964; 87: 107–120
- [151] Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1773–1779
- [152] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30: 1591–1601
- [153] Haehner A, Masala C, Walter S, Reichmann H, Hummel T. Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *Journal of neurology* 2019; 266: 339–345
- [154] Roos DS, Klein M, Deeg DJH, Doty RL, Berendse HW. Prevalence of Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease in the Late Middle-Aged Population. *J Parkinsons Dis* 2022; 12: 967–974

- [155] Doty RL, Hawkes CH. Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol* 2019; 164: 325–360
- [156] Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A et al. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013; 28: 391–399
- [157] Leon-Sarmiento FE, Leon-Ariza DS, Doty RL. Dysfunctional chemosensation in myasthenia gravis: a systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 15: 1–6
- [158] Lucassen EB, Turel A, Knehans A, Huang X, Eslinger P. Olfactory dysfunction in Multiple Sclerosis: A scoping review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 6: 1–9
- [159] Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL. Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 4: 83–88
- [160] Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P et al. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 2010; 169: 415–421
- [161] Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM, Calkins ME, Doty RL, Hahn CG et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2014; 40: 50–59
- [162] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta neuropathologica* 2014; 127: 459–475
- [163] Witt M, Bormann K, Gudziol V, Pehlke K, Barth K, Minovi A et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 906–914
- [164] Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. *Handb Clin Neurol* 2019; 164: 455–479
- [165] Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK, . . . 2014 Oct 1, et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLOS ONE* 2014; 9: e107541
- [166] Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, Klein BEK, Klein R, Tweed TS et al. Sensory Impairments and Risk of Mortality in Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2017; 72: 710–715
- [167] Liu B, Luo Z, Pinto JM, Shiroma EJ, Tranah GJ, Wirdefeldt K et al. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2019
- [168] Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*. 2014; 5: 20
- [169] Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131: 87–91. doi:10.1016/j.anorl.2013.03.006. Epub 2014 Mar 26
- [170] Sendon A. Olfato, psicología y psicoanálisis. Enfoque multidisciplinario. In: In G. Soler (Ed.). *Olfato y Gusto*; pp. 223–230
- [171] Han P, Musch M, Abolmaali N, Hummel T. Improved Odor Identification Ability and Increased Regional Gray Matter Volume After Olfactory Training in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *i-Perception* 2021; 12: 20416695211005811
- [172] Doty RL. (ed). *Handbook of Olfaction and Gustation*. John Wiley & Sons, Inc; 2015
- [173] Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mulla J, Castelo-Branco C. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas* 2012; 73: 244–250
- [174] Iannaccone A, Mykytyn K, Persico AM, Searby CC, Baldi A, Jablonski MM et al. Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *Am J Med Genet A*. 2005; 132A: 343–346
- [175] Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundstrom JN, Lindstrom JN. Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 2011; 49: 324–330
- [176] Ottaviano G, Cantone E, D'Errico A, Salvalaggio A, Citton V, Scarpa B et al. Sniffin' Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome. *International forum of allergy & rhinology* 2015; 5: 855–861
- [177] Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *Am J Radiol* 1996; 166: 439–443
- [178] Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink KB, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 157–164
- [179] Karstensen HG, Mang Y, Fark T, Hummel T, Tommerup N. The first mutation in CNGA2 in two brothers with anosmia. *Clin Genet* 2015; 88: 293–296
- [180] Weiss T, Soroka T, Gorodisky L, Shushan S, Snitz K, Weissgross R et al. Human Olfaction without Apparent Olfactory Bulbs. *Neuron* 2020; 105: 35–45.e5
- [181] Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Can we smell without an olfactory bulb? *American journal of rhinology* 2007; 21: 548–550
- [182] Pfaar O, Hüttenbrink KB, Hummel T. Assessment of olfactory function after septoplasty: A longitudinal study. *Rhinology* 2004; 42: 195–199
- [183] Alobid I, Enseñat J, Mariño-Sánchez F, Notaris M, de Centellas S, Mulla J et al. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery* 2013; 72: 540–546
- [184] Gouveri E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Danielides V, Maltezos E, Papanas N. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology* 2014; 65: 869–876
- [185] Risberg-Berlin B, Möller RY, Finizia C. Effectiveness of olfactory rehabilitation with the nasal airflow-inducing maneuver after total laryngectomy: one-year follow-up study. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery* 2007; 133: 650–654
- [186] Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2008; 32: 1315–1325
- [187] Kayser J, Tenke CE, Kropfmann CJ, Alschuler DM, Ben-David S, Fekri S et al. Olfaction in the psychosis prodrome: electrophysiological and behavioral measures of odor detection. *Int J Psychophysiol* 2013; 90: 190–206
- [188] Blau JN, Solomon F. Smell and other sensory disturbances in migraine. *J. Neurol* 1985; 232: 275–276
- [189] Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 729–32
- [190] Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005; 77: 157–163
- [191] Maurage P, Callot C, Chang B, Philippot P, Rombaux P, de Timary P. Olfactory impairment is correlated with confabulation in alcoholism: towards a multimodal testing of orbitofrontal cortex. *PLOS ONE* 2011; 6: e23190
- [192] Maurage P, Callot C, Philippot P, Rombaux P, de Timary P. Chemosensory event-related potentials in alcoholism: a specific impairment for olfactory function, Vol 88 2011
- [193] Venstrom D, Amoore JE. Olfactory threshold in relation to age, sex, or smoking. *J. Food Sci* 1968; 33: 264–265

- [194] Mollol J, Allobid I, Marino-Sanchez F, Quinto L, Haro J, de Bernal-Sprekelsen M et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012; 2: e001256. doi:10.1136/bmjopen-2012-001256. Print 2012
- [195] Fjaeldstad AW, Ovesen T, Hummel T. The Association Between Smoking on Olfactory Dysfunction in 3,900 Patients With Olfactory Loss. *The Laryngoscope* 2021; 131: E8–E13
- [196] Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990; 263: 1233–1236
- [197] Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V et al. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology* 2007; 45: 273–280
- [198] Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA et al. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *The Laryngoscope* 2004; 114: 1383–1388
- [199] Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D et al. Smoking-associated squamous metaplasia in olfactory mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 594–598
- [200] Halabe-Cherem J, Salado-Burbano JC, Nellen-Hummel H. Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2. *Gaceta medica de Mexico* 2021; 157: 636–638
- [201] Landis BN, Frasnelli J, Hummel T. Euosmia: a rare form of parosmia. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 101–103
- [202] Lin S-H, Chu S-T, Yuan B-C, Shu C-H. Survey of the Frequency of Olfactory Dysfunction in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2009; 72: 68–71
- [203] Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M. Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology* 2007; 45: 50–53
- [204] Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups *The Laryngoscope* 1996; 106: 739–744
- [205] Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2007; 264: 139–144
- [206] Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical senses* 2021; 46
- [207] Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2005; 262: 231–235
- [208] Burges Watson DL, Campbell M, Hopkins C, Smith B, Kelly C, Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLOS ONE* 2021; 16: e0256998
- [209] Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF et al. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg* 1991; 117: 519–528
- [210] Hofmann FB. Über Geruchsstörungen nach Katarrhen der Nasenhöhle. (Zur Theorie des Geruchssinnes). *Muench Med Wochenschr* 1918; 65: 1369
- [211] McMillan Carr V, Ring G, Youngentob SL, Schwob JE, Farbman AI. Altered epithelial density and expansion of bulbar projections of a discrete HSP70 immunoreactive subpopulation of rat olfactory receptor neurons in reconstituting olfactory epithelium following exposure to methyl bromide. *J Comp Neurol* 2004; 469: 475–493
- [212] Cheung MC, Jang W, Schwob JE, Wachowiak M. Functional recovery of odor representations in regenerated sensory inputs to the olfactory bulb. *Frontiers in neural circuits* 2013; 7: 207
- [213] Costanzo RM. Rewiring the olfactory bulb: changes in odor maps following recovery from nerve transection. *Chem Senses* 2000; 25: 199–205
- [214] Schwob JE, Youngentob SL, Ring G, Iwema CL, Mezza RC. Reinnervation of the rat olfactory bulb after methyl bromide-induced lesion: timing and extent of reinnervation. *J Comp Neurol* 1999; 412: 439–457
- [215] John JAS, Key B. Axon mis-targeting in the olfactory bulb during regeneration of olfactory neuroepithelium. *Chem Senses* 2003; 28: 773–779
- [216] Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 2006; 116: 436–439
- [217] Bitter T, Siebert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T et al. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 2011; 177: 177–182
- [218] Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019; 81: 185–192
- [219] Christopher H. Hawkes, Richard L. Doty. *Non-neurodegenerative Disorders of Olfaction*. In: *Smell and Taste Disorders*. Cambridge University Press; 2018: 182–247
- [220] Parker JK, Kelly CE, Gane SB. Molecular Mechanism of Parosmia. *medRxiv* 2021; 2021.02.05.21251085
- [221] Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2013; 13: 8
- [222] Parker JK, Kelly CE, Smith BC, Kirkwood AF, Hopkins C, Gane S. Patients' Perspectives on Qualitative Olfactory Dysfunction: Thematic Analysis of Social Media Posts. *JMIR formative research* 2021; 5: e29086
- [223] Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem. Senses* 2002; 27: 611–615
- [224] Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope* 2010; 120: 1707–1713
- [225] Hummel T, Hummel C, Welge-Luessen A. Assessment of Olfaction and Gustation. In: Welge-Luessen A, Hummel T (eds). *Management of Smell and Taste Disorders – A Practical Guide for Clinicians*. Stuttgart: Thieme; 2013: 58–75
- [226] Liu DT, Welge-Lüssen A, Besser G, Mueller CA, Renner B. Assessment of odor hedonic perception: the Sniffin' sticks parosmia test (SSParoT). *Scientific reports* 2020; 10: 18019
- [227] Sekine R, Menzel S, Hähner A, Mori E, Hummel T. Assessment of postviral qualitative olfactory dysfunction using the short SSParoT in patients with and without parosmia. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2022; 1–4
- [228] Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Huttenbrink KB, Lacroix JS et al. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2004; 261: 411–415
- [229] Sjölund S, Larsson M, Olofsson JK, Seubert J, Laukka EJ. Phantom Smells: Prevalence and Correlates in a Population-Based Sample of Older Adults. *Chemical senses* 2017; 42: 309–318

- [230] Bainbridge KE, Byrd-Clark D, Leopold D. Factors Associated With Phantom Odor Perception Among US Adults: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA otolaryngology – head & neck surgery* 2018; 144: 807–814
- [231] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chemical senses* 2014; 39: 185–194
- [232] Ohayon MM. Prevalence of hallucinations and their pathological associations in the general population. *Psychiatry Res* 2000; 97: 153–164
- [233] Holbrook EH, Puram SV, See RB, Tripp AG, Nair DG. Induction of smell through transthemoid electrical stimulation of the olfactory bulb. *International forum of allergy & rhinology* 2019; 9: 158–164
- [234] Kumar G, Juhász C, Sood S, Asano E. Olfactory hallucinations elicited by electrical stimulation via subdural electrodes: effects of direct stimulation of olfactory bulb and tract. *Epilepsy & behavior: E&B* 2012; 24: 264–268
- [235] Bérard N, Landis BN, Legrand L, Tyrand R, Grouiller F, Vulliémoz S et al. Electrical stimulation of the medial orbitofrontal cortex in humans elicits pleasant olfactory perceptions. *Epilepsy & behavior: E&B* 2021; 114: 107559
- [236] Kaufman MD, Lassiter KR, Shenoy BV. Paroxysmal unilateral dysosmia: a cured patient. *Annals of neurology* 1988; 24: 450–451
- [237] Markert JM, Hartshorn DO, Farhat SM. Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs. *Surg Neurol* 1993; 40: 160–163
- [238] Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. Long-term follow-up of surgically treated phantosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 642–7
- [239] Morrissey DK, Pratap U, Brown C, Wormald P-J. The role of surgery in the management of phantosmia. *The Laryngoscope* 2016; 126: 575–578
- [240] Fikentscher R, Gudziol H, Roseburg B. Einteilung und Begriffsbestimmung der Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 1987; 66: 355–357
- [241] Landis BN, Reden J, Haehner A. Idiopathic phantosmia: outcome and clinical significance. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010; 72: 252–255
- [242] Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA* 2020; 323: 2512–2514
- [243] Damm M, Hüttenbrink KB, Hummel T, Landis B, Göktas Ö, Muttray A, Blankenburg M, Höglinger G, Schmitl L. AWMF Leitlinien “Riech- und Schmeckstörungen”. 2017; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050L_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf
- [244] Soler ZM, Hyer JM, Karnezis TT, Schlosser RJ. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6: 293–298
- [245] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *The Annals of otology, rhinology & laryngology. Supplement* 1995; 167: 17–21
- [246] Hummel T, Landis BN, Huttenbrink KB. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011; 10: Doc04
- [247] Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 447–454
- [248] Soler ZM, Smith TL, Alt JA, Ramakrishnan VR, Mace JC, Schlosser RJ. Olfactory-specific quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6: 407–413
- [249] Zou L-Q, Linden L, Cuevas M, Metasch M-L, Welge-Lüssen A, Hähner A et al. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2020; 130: E786–E790
- [250] Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chemical senses* 2003; 28: 691–694
- [251] Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. Comparison of subjective perception with objective measurement of olfaction. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006; 134: 488–490
- [252] Philpott CM, Rimal D, Tassone P, Prinsley PR, Premachandra DJ. A study of olfactory testing in patients with rhinological pathology in the ENT clinic. *Rhinology* 2008; 46: 34–39
- [253] Wehling E, Lundervold AJ, Espeset T, Reinvang I, Bramerson A, Nordin S. Even cognitively well-functioning adults are unaware of their olfactory dysfunction: Implications for ENT clinicians and researchers. *Rhinology* 2015; 53: 89–94
- [254] Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 1062–1067
- [255] Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys* 2015; 77: 731–736
- [256] Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses* 1995; 20: 645–656
- [257] Doty RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: principle component analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept Psychophys* 1994; 56: 701–707
- [258] Jones-Gotman M, Zatorre RJ. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 1988; 26: 387–400
- [259] Hornung DE, Kurtz DB, Bradshaw CB, Seipel DM, Kent PF, Blair DC et al. The olfactory loss that accompanies an HIV infection. *Physiol Behav* 1998; 15: 549–556
- [260] Lotsch J, Reichmann H, Hummel T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chemical senses* 2008; 33: 17–21
- [261] Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *The Laryngoscope* 1988; 98: 83–88
- [262] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior* 1984; 32: 489–502
- [263] Picillo M, Iavarone A, Pellicchia MT, Amboni M, Erro R, Moccia M et al. Validation of an Italian version of the 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test that is physician administered: our experience on one hundred and thirty-eight healthy subjects. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial. Surgery* 2014; 39: 53–57
- [264] Taherkhani S, Moztaaradeh F, Mehdizadeh Seraj J, Hashemi Nazari SS, Taherkhani F, Gharehdaghi J et al. Iran Smell Identification Test (Iran-SIT): a Modified Version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) for Iranian Population. *Chem. Percept* 2015; 8: 183–191
- [265] Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. *JAMA otolaryngology – head & neck surgery* 2014; 140: 934–939
- [266] Razmpa E, Saedi B, Safavi A, Mohammadi S. Olfactory function after nasal plastic surgery. *B-ENT* 2013; 9: 269–275
- [267] Saedi B, Sadeghi M, Yazdani N, Afshari A. Effectiveness of FESS in Smell Improvement of Sinusitis Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65: 283–287

- [268] Shemshadi H, Azimian M, Onsori MA, AzizAbadi Farahani M. Olfactory function following open rhinoplasty: A 6-month follow-up study. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2008; 8: 6
- [269] Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses* 1997; 22: 39–52
- [270] Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 2006; 116: 1858–1863
- [271] Gudziol H, Wächter R. Gibt es olfaktorisch evozierete Atemänderungen? *Laryngo-Rhino-Otol* 2004; 83: 367–373
- [272] Gudziol H, Stark D, Lehnich H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Hyposmiker haben weniger evozierete respiratorische Orientierungsreaktionen als Normosmiker. *Laryngo-Rhino-Otol* 2010; 89: 477–482
- [273] Schriever VA, Agosin E, Altundag A, Avni H, Cao Van H, Cornejo C et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr* 2018; 198: 265–272 e3
- [274] Cameron EL, Doty RL. Odor identification testing in children and young adults using the smell wheel. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 346–350
- [275] Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2000; 257: 205–211
- [276] Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ. Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *The Laryngoscope* 1998; 108: 111–114
- [277] Welge-Lüssen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T. Olfactory testing in clinical settings – is there additional benefit from unilateral testing? *Rhinology* 2010; 48: 156–159
- [278] Gudziol V, Hummel T, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T. Lateralized differences in olfactory function. *The Laryngoscope* 2007; 117: 808–811
- [279] Huart C, Rombaux P, Gérard T, Hanseeuw B, Lhommel R, Quenon L et al. Unirhinal Olfactory Testing for the Diagnostic Workup of Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 47: 253
- [280] Doty R, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *The Laryngoscope* 1996; 106: 353–356
- [281] Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2001; 110: 976–981
- [282] Jackman AH, Doty RL. Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2005; 115: 2209–2212
- [283] Mueller C, Renner B. A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the "Sniffin' Sticks" identification test kit. *Am J Rhinol* 2006; 20: 113–116
- [284] Gupta S, Kallogjeri D, Farrell NF, Lee JJ, Smith HJ, Khan AM et al. Development and Validation of a Novel At-home Smell Assessment. *JAMA otolaryngology – head & neck surgery* 2022; 148: 252–258
- [285] Parma V, Hannum ME, O'Leary M, Pellegrino R, Rawson NE, Reed DR et al. SCENTinel 1.0: Development of a Rapid Test to Screen for Smell Loss. *Chemical senses* 2021; 46
- [286] Sheen F, Tan V, Lim AJ, Halder S, Sengupta S, Allen D et al. The COVOSMIA-19 trial: Preliminary application of the Singapore smell and taste test to objectively measure smell and taste function with COVID-19. *Food Qual Pref* 2022; 97: 104482
- [287] Li Z, Stolper S, Draf J, Haehner A, Hummel T. Smell, taste and trigeminal function: similarities and differences between results from home tests and examinations in the clinic. *Rhinology* 2022. doi:<https://doi.org/10.4193/Rhin21.430>
- [288] Negoias S, Meves B, Zang Y, Haehner A, Hummel T. Characteristics of Olfactory Disorder With and Without Reported Flavor Loss. *The Laryngoscope* 2020; 130: 2869–2873
- [289] Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 414–418
- [290] Renner B, Mueller CA, Dreier J, Faulhaber S, Rascher W, Kobal G. The candy smell test: a new test for retronasal olfactory performance. *Laryngoscope* 2009; 119: 487–495
- [291] Yoshino A, Goektas G, Mahmut MK, Zhu Y, Goektas O, Komachi T et al. A New Method for Assessment of Retronasal Olfactory Function. *The Laryngoscope* 2021; 131: E324–e330
- [292] Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2012; 147: 1136–1141
- [293] Huart C, Rombaux P, Hummel T, Mouraux A. Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. *Rhinology* 2013; 51: 210–221
- [294] Lundström JN, Gordon AR, Alden EC, Boesveldt S, Albrecht J. Methods for building an inexpensive computer-controlled olfactometer for temporally-precise experiments. *Int J Psychophysiol* 2010; 78: 179–189
- [295] Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J. Central Processing of the Chemical Senses: an Overview. *ACS Chem Neurosci* 2011; 2: 5–16
- [296] Zang Y, Han P, Joshi A, Hummel T. Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2021; 278: 379–387
- [297] Alobod I, Benítez P, Cardelús S, Borja Callejas de F, Lehrer-Coriat E, Pujols L et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *The Laryngoscope* 2014; 124: 50–56
- [298] Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology* 2014; 4: 986–994
- [299] Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J. Laryngol. Otol* 1996; 110: 132–135
- [300] Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011993
- [301] Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011996
- [302] Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011992
- [303] Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011991
- [304] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6: Suppl 1 S22–209

- [305] Hopkins C, Philpott C, Crowe S, Regan S, Degun A, Papachristou I et al. Identifying the most important outcomes for systematic reviews of interventions for rhinosinusitis in adults: working with Patients, Public and Practitioners. *Rhinology* 2016; 54: 20–26
- [306] Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; CD006991
- [307] Mainland JD, Barlow LA, Munger SD, Millar SE, Vergara MN, Jiang P et al. Identifying treatments for taste and smell disorders: gaps and opportunities. *Chemical senses* 2020; 45: 493–502
- [308] Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *International forum of allergy & rhinology* 2022; 12: 327–680
- [309] Ikeda K, Sakurada T, Suzuki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995; 33: 162–165
- [310] Genetzaki S, Tsakiropoulou E, Nikolaidis V, Markou K, Konstantinidis I. Postinfectious Olfactory Dysfunction: Oral Steroids and Olfactory Training versus Olfactory Training Alone: Is There any Benefit from Steroids? *ORL* 2021; 83: 387–394
- [311] Heilmann S, Just T, Goktas O, Hauswald B, Huttenbrink KB, Hummel T. [Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss]. *Laryngorhinootologie* 2004; 83: 729–734
- [312] Stenner M, Vent J, Huttenbrink KB, Hummel T, Damm M. Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *The Laryngoscope* 2008; 118: 1681–1686
- [313] Fukazawa K. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chemical senses* 2005; 30: Suppl 1 i212–3
- [314] Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, Prunier L, Cavelier G, Thill MP et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2021; 278: 101–108
- [315] Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology* 2021; 59: 21–25
- [316] Fujii M, Fukazawa K, Hatta C, Yasuno H, Sakagami M. Olfactory acuity after total laryngectomy. *Chemical senses* 2002; 27: 117–121
- [317] Jiang R-S, Wu S-H, Liang K-L, Shiao J-Y, Hsin C-H, Su M-C. Steroid treatment of posttraumatic anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1563–1567
- [318] Bratt M, Moen KG, Nordgård S, Helvik A-S, Skandsen T. Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. *Acta oto-laryngologica* 2020; 140: 761–767
- [319] Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015; 152: 954–958
- [320] Scheibe M, Bethge C, Witt M, Hummel T. Intranasal administration of drugs. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery* 2008; 134: 643–646
- [321] Shu CH, Lee PL, Shiao AS, Chen KT, Lan MY. Topical corticosteroid applied with a squirt system being more effective than with nasal spray for steroid-dependent olfactory impairment. *The Laryngoscope* 2012; 122: 747–750
- [322] Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2004; 130: 5–24
- [323] Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjerne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 862–868
- [324] Heilmann S, Huettnerbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004; 18: 29–33
- [325] Fleiner F, Lau L, Goktas O. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 2012; 91: 198–203. 215
- [326] Kim DH, Kim SW, Hwang SH, Kim BG, Kang JM, Cho JH et al. Prognosis of Olfactory Dysfunction according to Etiology and Timing of Treatment. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2017; 156: 371–377
- [327] Hintschich CA, Dietz M, Haehner A, Hummel T. Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life* 2022; 12: 1483
- [328] Kasiri H, Rouhani N, Salehifar E, Ghazaeian M, Fallah S. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2021; 98: 107871
- [329] Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol* 2021; 42: 102884
- [330] Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *International forum of allergy & rhinology* 2018; 8: 977–981
- [331] Asvapoositkul V, Samuthpongton J, Aumjaturapat S, Snidvongs K, Chusakul S, Seresirikachorn K et al. Therapeutic options of post-COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2022
- [332] Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C et al. Clinical Olfactory Working Group Consensus Statement on the Treatment of Post Infectious Olfactory Dysfunction. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2021
- [333] Henkin RI, Hosein S, Stateman WA, Knoppel AB, Abdelmeguid M. Improved smell function with increased nasal mucus sonic hedgehog in hyposmic patients after treatment with oral theophylline. *Am J Otolaryngol* 2017; 38: 143–147
- [334] Hosein W, Henkin RI. Therapeutic diminution of Interleukin-10 with intranasal theophylline administration in hyposmic patients. *American journal of otolaryngology* 2022; 43: 103375
- [335] Henkin RI, Velicu I, Schmidt L. An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009; 337: 396–406
- [336] Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L. Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 1064–1070
- [337] Lee JJ, Peterson AM, Kallogjeri D, Jiramongkolchai P, Kukuljan S, Schneider JS et al. Smell Changes and Efficacy of Nasal Theophylline (SCENT) irrigation: A randomized controlled trial for treatment of post-viral olfactory dysfunction. *American journal of otolaryngology* 2022; 43: 103299
- [338] Meusel T, Albinus J, Welge-Luessen A, Hahner A, Hummel T. Short-term effect of caffeine on olfactory function in hyposmic patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2016; 273: 2091–2095

- [339] Gudziol V, Pietsch J, Witt M, Hummel T. Theophylline induces changes in the electro-olfactogram of the mouse. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2010; 267: 239–243
- [340] Gudziol V, Mück-Weymann M, Seizinger O, Rauh R, Siffert W, Hummel T. Sildenafil affects olfactory function. *J Urol* 2007; 177: 258–61. discussion 261
- [341] Zufall F, Shepherd GM, Firestein S. Inhibition of the olfactory cyclic nucleotide gated ion channel by intracellular calcium. *Proceedings. Biological sciences* 1991; 246: 225–230
- [342] Panagiotopoulos G, Naxakis S, Papavasiliou A, Filipakis K, Papatheodorou G, Goumas P. Decreasing nasal mucus Ca²⁺ improves hyposmia. *Rhinology* 2005; 43: 130–134
- [343] Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology* 2016; 54: 368–374
- [344] Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol* 2017; 42: 1295–1302
- [345] Whitcroft KL, Gunder N, Cuevas M, Andrews P, Menzel S, Haehner A et al. Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2021
- [346] Abdelazim MH, Abdelazim AH. Effect of Sodium Gluconate on Decreasing Elevated Nasal Calcium and Improving Olfactory Function Post COVID-19 Infection. *American journal of rhinology & allergy* 2022; 19458924221120116
- [347] Abdelazim MH, Abdelazim AH, Ismaiel WF, Alsobky ME, Younes A, Hadeya AM et al. Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 4623–4628
- [348] Abdelazim MH, Abdelazim AH, Moneir W. The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19: a randomized controlled trial. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 18: 67
- [349] Rawson NE, LaMantia A-S. A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Experimental Gerontology* 2007; 42: 46–53
- [350] Rawson NE. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006; 2006: pe6
- [351] Anchan RM, Drake DP, Haines CF, Gerwe EA, LaMantia AS. Disruption of local retinoid-mediated gene expression accompanies abnormal development in the mammalian olfactory pathway. *J Comp Neurol* 1997; 379: 171–184
- [352] Zhang QY. Retinoic acid biosynthetic activity and retinoid receptors in the olfactory mucosa of adult mice. *Biochemical and biophysical research communications* 1999; 256: 346–351
- [353] Paschaki M, Cammas L, Muta Y, Matsuoka Y, Mak S-S, Rataj-Baniowska M et al. Retinoic acid regulates olfactory progenitor cell fate and differentiation. *Neural development* 2013; 8: 13
- [354] Whitesides J, Hall M, Anchan R, LaMantia AS. Retinoid signaling distinguishes a subpopulation of olfactory receptor neurons in the developing and adult mouse. *J Comp Neurol* 1998; 394: 445–461
- [355] Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, Vouimba R-M, Pallet V, Jaffard R et al. Alleviation of a Selective Age-Related Relational Memory Deficit in Mice by Pharmacologically Induced Normalization of Brain Retinoid Signaling. *J Neurosci* 2001; 21: 6423–6429
- [356] Duncan RB, Briggs M. Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A. *Arch.Otolaryng.(Chic.)* 1962; 75: 116
- [357] Kartal D, Yaşar M, Kartal L, Özcan I, Borlu M. Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2017; 92: 191–195
- [358] Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope* 2012; 122: 1906–1909
- [359] Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2017; 274: 2819–2825
- [360] Health Research Authority. Vitamin A Proof of Concept Study Post-Viral Olfactory Loss; 2022. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/vitamin-a-proof-of-concept-study-post-viral-olfactory-loss/> (accessed 02. Oktober 2022)
- [361] Wang L, Chen L, Jacob T. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J. Physiol* 2004; 554: 236–244
- [362] Riechtraining. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/videos/riechtraining/riechtraining-deutsch/@@view/++widget++form.widgets.IVideo.video_file/@@stream (accessed 03. Oktober 2022)
- [363] Youngentob SL, Kent PF. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant. *Brain Res* 1995; 670: 82–88
- [364] Hummel T, Stupka G, Haehner A, Poletti SC. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology* 2018; 56: 330–335
- [365] Kim BY, Park JY, Kim EJ, Kim BG. Olfactory Ensheathing Cells Mediate Neuroplastic Mechanisms After Olfactory Training in Mouse Model. *Am J Rhinol Allerg* 2020; 34: 217–229
- [366] Watt WC, Sakano H, Lee Z-Y, Reusch JE, Trinh K, Storm DR. Odorant Stimulation Enhances Survival of Olfactory Sensory Neurons via MAPK and CREB. *Neuron* 2004; 41: 955–967
- [367] Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav* 2016; 10: 367–372
- [368] Al Aïn S, Poupon D, Hétu S, Mercier N, Steffener J, Frasnelli J. Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage* 2019; 189: 45–54
- [369] Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattng S et al. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *Neuroimage Clin* 2015; 9: 401–410
- [370] Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 2009; 119: 496–499
- [371] Geissler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1557–62. doi:10.1007/s00405-013-2747-y. Epub 2013 Oct 6
- [372] Pieniak M, Oleszkiewicz A, Avaro V, Calegari F, Hummel T. Olfactory training – Thirteen years of research reviewed. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 141: 104853
- [373] Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 2014; 124: 826–831

- [374] Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 2015; 125: 1763–1766
- [375] Altundag A, Yilmaz E, Kesimli MC. Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope* 2022; 132: 1433–1438
- [376] Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2021; 194599820943550
- [377] Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2013; 123: 85–90
- [378] Langdon C, Lehrer E, Berenguer J, Laxe S, Alobid I, Quintó L et al. Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of neurotrauma* 2018; 35: 2641–2652
- [379] Jiang R-S, Twu C-W, Liang K-L. The effect of olfactory training on the odor threshold in patients with traumatic anosmia. *American journal of rhinology & allergy* 2017; 31: 317–322
- [380] Jiang R-S, Twu C-W, Liang K-L. The effect of olfactory training on odor identification in patients with traumatic anosmia. *International forum of allergy & rhinology* 2019; 9: 1244–1251
- [381] Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhoefler L, Fauser M, Storch A et al. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLOS ONE* 2013; 8: e61680
- [382] Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6: 299–307
- [383] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017; 55: 17–26
- [384] Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 11: CD006990
- [385] Kohli P, Naik AN, Farhood Z, Ong AA, Nguyen SA, Soler ZM et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 155: 936–948
- [386] Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *The Laryngoscope* 2008; 118: 1260–1264
- [387] Whitcroft KL, Fischer J, Han P, Raue C, Bensafi M, Gudziol V et al. Structural Plasticity of the Primary and Secondary Olfactory cortices: Increased Gray Matter Volume Following Surgical Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Neuroscience* 2018; 395: 22–34
- [388] Schriever VA, Gupta N, Pade J, Szewczynska M, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery: a 1-year follow-up. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2013; 270: 107–111
- [389] Pfaff MJ, Bertrand AA, Lipman KJ, Shah A, Nolan I, Krishna V et al. The Effect of Functional Nasal Surgery on Olfactory Function. *Plastic and reconstructive surgery* 2021; 147: 707–718
- [390] Damm M, Eckel HE, Jungehulsing M, Hummel T. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2003; 112: 91–97
- [391] Besser G, Liu DT, Sharma G, Bartosik TJ, Kaphle S, Enßlin M et al. Ortho- and retronasal olfactory performance in rhinosurgical procedures: a longitudinal comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 397–403
- [392] Elbistanli MS, Koçak HE, Çelik M, Acipayam H, Alakhras WME, Koç AK et al. Significance of Medial Osteotomy on the Olfactory Function in Patients Who Underwent Septorhinoplasty. *The Journal of craniofacial surgery* 2019; 30: e106–e109
- [393] Poirrier A-L, Ahluwalia S, Goodson A, Ellis M, Bentley M, Andrews P. Is the Sino-Nasal Outcome Test-22 a suitable evaluation for septorhinoplasty? *The Laryngoscope* 2013; 123: 76–81
- [394] Randhawa PS, Watson N, Lechner M, Ritchie L, Choudhury N, Andrews PJ. The outcome of septorhinoplasty surgery on olfactory function. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2016; 41: 15–20
- [395] Ulusoy S, Dinç ME, Dalğic A, Dizdar D, Avinçsal MÖ, Külekçi M. Effects of Spreader Grafts on Olfactory Function in Septorhinoplasty. *Aesthetic plastic surgery* 2016; 40: 106–113
- [396] Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). *Rhinology* 2003; 41: 220–230
- [397] Kuffler DP. Platelet-Rich Plasma Promotes Axon Regeneration, Wound Healing, and Pain Reduction: Fact or Fiction. *Molecular neurobiology* 2015; 52: 990–1014
- [398] Anitua E, Pascual C, Pérez-Gonzalez R, Antequera D, Padilla S, Orive G et al. Intranasal delivery of plasma and platelet growth factors using PRGF-Endoret system enhances neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLOS ONE* 2013; 8: e73118
- [399] Yasak AG, Yigit O, Araz Server E, Durna Dastan S, Gul M. The effectiveness of platelet-rich plasma in an anosmia-induced mice model. *The Laryngoscope* 2018; 128: E157–E162
- [400] Mavrogeni P, Kanakopoulos A, Maihoub S, Krasznai M, Szirmai A. Anosmia treatment by platelet rich plasma injection. *The international tinnitus journal* 2017; 20: 102–105
- [401] Yan CH, Mundy DC, Patel ZM. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope investigative otolaryngology* 2020; 5: 187–193
- [402] Klug T, Rosen D, Chaskes M, Souza GD, Pribitkin E. Treatment of refractory anosmia with topical platelet rich plasma. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2021; P344–P345
- [403] Greiner RS, Moriguchi T, Slotnick BM, Hutton A, Salem N. Olfactory discrimination deficits in n-3 fatty acid-deficient rats. *Physiology & behavior* 2001; 72: 379–385
- [404] Gopinath B, Sue CM, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Dietary intakes of fats, fish and nuts and olfactory impairment in older adults. *British Journal of Nutrition* 2015; 114: 240–247
- [405] Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonielli N, Cazzola R et al. Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutritional neuroscience* 2012; 15: 46–54
- [406] Yan CH, Rathor A, Krook K, Ma Y, Rotella MR, Dodd RL et al. Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial. *Neurosurgery* 2020; 87: E91–e98
- [407] Hernandez AK, Woosch D, Haehner A, Hummel T. Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. *Rhinology* 2022; 60: 139–144
- [408] Di Stadio A, D'Ascanio L, Vaira LA, Cantone E, Luca de P, Cingolani C et al. Ultramicrosized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial. *Current neuropharmacology* 2022; 20: 2001–2012

- [409] Drews T, Nehring M, Werner A, Hummel T. The sense of smell is not strongly affected by ambient temperature and humidity: a prospective study in a controlled environment. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2021; 278: 1465–1469
- [410] Hashem-Dabaghian F, Ali Azimi S, Bahrami M, Latifi S-A, Enayati A, Qaraaty M. Effect of Lavender (*Lavandula angustifolia* L.) syrup on olfactory dysfunction in COVID-19 infection: A pilot controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine* 2022; 12: 1–7
- [411] Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut* 2020; 69: 1592–1597
- [412] Liu LD, Duricka DL. Stellate ganglion block reduces symptoms of Long COVID: A case series. *Journal of neuroimmunology* 2022; 362: 577784
- [413] Noda T, Shiga H, Yamada K, Harita M, Nakamura Y, Ishikura T et al. Effects of Tokishakuyakusan on Regeneration of Murine Olfactory Neurons In Vivo and In Vitro. *Chemical senses* 2019; 44: 327–338
- [414] Ogawa T, Nakamura K, Yamamoto S, Tojima I, Shimizu T. Recovery Over Time and Prognostic Factors in Treated Patients with Post-Infectious Olfactory Dysfunction: A Retrospective Study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2020; 129: 977–982
- [415] Vityala Y, Kadyrova A, Zhumabaeva S, Bazarbaeva A, Mamatov S. Use of B-complex vitamins and olfactory training for treating COVID-19-related anosmia. *Clinical case reports* 2021; 9: e05069
- [416] Coleman ER, Grosberg BM, Robbins MS. Olfactory hallucinations in primary headache disorders: case series and literature review. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011; 31: 1477–1489
- [417] Fjaeldstad AW. Recovery from 3 Years of Daily Olfactory Distortions after Short-Term Treatment with GABA-Analogue. *ORL* 2022; 1–4
- [418] Majumdar S, Jones NS, McKerrow WS, Scadding G. The management of idiopathic olfactory hallucinations: a study of two patients. *The Laryngoscope* 2003; 113: 879–881
- [419] Leopold DA, Hornung DE. Olfactory cocainization is not an effective long-term treatment for phantosmia. *Chemical senses* 2013; 38: 803–806
- [420] Leopold DA, Schwob JE, Youngentob SL, Hornung DE, Wright HN, Mozell MM. Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991; 117: 1402–1406
- [421] Saussez S, Vaira LA, Chiesa-Estomba CM, Le Bon S-D, Horoi M, Deiana G et al. Short-Term Efficacy and Safety of Oral and Nasal Corticosteroids in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction: A European Multicenter Study. *Pathogens (Basel, Switzerland)* 2021; 10
- [422] Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *The Laryngoscope* 2002; 112: 2076–2080
- [423] Liu J, Pinheiro-Neto CD, Zhao J, Chen Z, Wang Y. A novel surgical treatment for long lasting unilateral peripheral parosmia: Olfactory cleft blocking technique. *Auris, nasus, larynx* 2021; 48: 1209–1213
- [424] Mudry A, Mills M. The early history of the cochlear implant: a retrospective. *JAMA otolaryngology – head & neck surgery* 2013; 139: 446–453
- [425] Aronsohn E. Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie des Geruchs. *Archiv f. Physiologie von Dr. Emil du Bois-Reymond* 1886; 321
- [426] Uziel A. Stimulation of human olfactory neuro-epithelium by longterm continuous electrical currents.) Stimulation du neuro-epith'lium olfactif chez l'homme par des courants 'lectriques continus de longue dur'e. (Fre./Eng.Abstr.). *J. Physiol. (Paris)* 1973; 66: 409
- [427] Straschill M, Stahl H, Gorkisch K. Effects of electrical stimulation of the human olfactory mucosa. *Appl. Neurophysiol.* 1983; 46: 286–289
- [428] Ishimaru T, Shimada T, Sakumoto M, Miwa T, Kimura Y, Furukawa M. Olfactory evoked potential produced by electrical stimulation of the human olfactory mucosa. *Chem Senses* 1997; 22: 77–81
- [429] Weiss T, Shushan S, Ravia A, Hahamy A, Secundo L, Weissbrod A et al. From Nose to Brain: Un-Sensed Electrical Currents Applied in the Nose Alter Activity in Deep Brain Structures. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 2016; 26: 4180–4191
- [430] Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* 1954;
- [431] Andy OJ. The amygdala and hippocampus in olfactory aura. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 23: 292
- [432] Nashold BS, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *Journal of neurosurgery* 1969; 30: 14–24
- [433] Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J. Neural Transm* 2004 Oct 27 [Epub ahead of print]
- [434] Fonoff ET, Oliveira de YSA, Driollet S, Garrido CJ, Andrade DC, deSallem F et al. Pet findings in reversible improvement of olfactory dysfunction after STN stimulation in a Parkinson's disease patient. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2010; 25: 2466–2468
- [435] Mazzola L, Royet J-P, Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Mauguière F. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Annals of neurology* 2017; 82: 360–370
- [436] Rose H2020; 2022. <https://rose-h2020.eu/> (accessed 03. Oktober 2022)
- [437] Morrison EE, Graziadei PP. Transplants of olfactory mucosa in the rat brain I. A light microscopic study of transplant organization. *Brain research* 1983; 279: 241–245
- [438] Holbrook EH, DiNardo LJ, Costanzo RM. Olfactory epithelium grafts in the cerebral cortex: an immunohistochemical analysis. *The Laryngoscope* 2001; 111: 1964–9
- [439] Yagi S, Costanzo RM. Grafting the olfactory epithelium to the olfactory bulb. *American journal of rhinology & allergy* 2009; 23: 239–243
- [440] Tsujigiwa H, Nishizaki K, Teshima T, Takeda Y, Yoshinobu J, Takeuchi A et al. The engraftment of transplanted bone marrow-derived cells into the olfactory epithelium. *Brain research* 2005; 1052: 10–15
- [441] Ochi N, Doi K, Uranagase M, Nishikawa T, Katsunuma S, Nibu K. Bone marrow stem cell transplantation to olfactory epithelium. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2010; 119: 535–540
- [442] Díaz D, Lepousez G, Gheusi G, Alonso JR, Lledo P-M, Weruaga E. Bone marrow cell transplantation restores olfaction in the degenerated olfactory bulb. *J. Neurosci.* 2012; 32: 9053–9058
- [443] Kurtenbach S, Goss GM, Goncalves S, Choi R, Hare JM, Chaudhari N et al. Cell-Based Therapy Restores Olfactory Function in an Inducible Model of Hyposmia. *Stem Cell Reports* 2019; 12: 1354–1365
- [444] Dörig P, Gunder N, Witt M, Welge-Lüssen A, Hummel T. [Future therapeutic strategies for olfactory disorders: electrical stimulation, stem cell therapy, and transplantation of olfactory epithelium-an overview]. *HNO* 2021; 69: 623–632
- [445] Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Hummel C et al. Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex* 2015; 73: 180–187
- [446] Takagi SF. A Standardized Olfactometer in Japan A Review Over Ten Years. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 510: 113–118
- [447] Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, Haro de J, Bernal-Sprekelsen M et al. Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006; 44: 83–89
- [448] Simmen D, Briner HR, Hess K. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 125–30
- [449] Lotsch J, Ultsch A, Hummel T. How Many and Which Odor Identification Items Are Needed to Establish Normal Olfactory Function? *Chemical senses* 2016; 41: 339–344