

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

Therapeutisches Ansprechen von Riechtraining, Vitamin A und Mometason bei persistierender Riechstörung

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Melanie Elizabeth Dietz

aus Kansas City

Dresden 2024

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.:-----

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

Inhaltsverzeichnis

Gendererklärung	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Wissenschaftliche Grundlagen	2
2.1 Anatomie und Physiologie des Riechens	2
2.2 Neurogenese und Neuroplastizität	6
2.3 Riechstörungen.....	9
2.3.1 Quantitativ	9
2.3.2 Qualitativ	10
2.3.3 Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen.....	12
2.3.4 Diagnostik von Riechstörungen	15
2.4 Therapieoptionen bei Riechstörungen.....	16
2.4.1 Riechtraining (RT)	17
2.4.2 Vitamin A.....	19
2.4.3 Kortikosteroide.....	20
3. Zielsetzung der Studie	22
4. Material und Methoden	23
4.1 Ethik.....	23
4.2 Studiendesign und Ablauf	23
4.3 Rekrutierung	24
4.4 Auswahlkriterien.....	24
4.5 Psychophysische Olfaktometrie	25
4.5.1 Sniffin' Sticks	25
4.5.2 Retronasale olfaktorische Funktion.....	30
4.6 Gustometrie	31
4.7 Therapieoptionen	32
4.7.1 Riechtraining (RT)	32
4.7.2 Vitamin-A-Nasentropfen	32
4.7.3 Mometasonfuroat-Nasenspray.....	33
4.8 Fragebögen	34
4.9 Datenverarbeitung und Statistik	36
5. Ergebnisse	37
5.1 Studienpopulation	37
5.2 Quantitative Riechfunktion	39
5.2.1 Riechvermögen (orthonasal).....	39
5.2.2 Riechvermögen (retronasal)	45
5.3 Qualitative Riechfunktion	46
5.4 Schmeckvermögen	49
5.5 Nasendurchgängigkeit	50

5.6	Fragebögen	51
5.6.1	Riechtraining	51
5.6.2	Vitamin A- Nasentropfen.....	52
5.6.3	Mometasonfuroat-Nasenspray.....	53
5.6.4	Parosmie	53
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
6.	Diskussion	56
6.1	Relevanz des Themas	56
6.2	Untersuchung des Patientenkollektivs.....	56
6.3	Wissenschaftliche Einordnung der Forschungsergebnisse.....	57
6.3.1	Korrelationsanalysen	57
6.3.2	Vergleich der Vitamin A + RT-Gruppe mit dem alleinigem RT.....	57
6.3.3	Vergleich der Mometason + RT-Gruppe mit dem alleinigem RT	59
6.3.4	Untersuchung der Parosmie im Interventionszeitraum.....	61
6.4	Limitationen der Studie	64
6.5	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	64
7.	Zusammenfassung.....	66
8.	Summary.....	67
	Publikationsverzeichnis.....	68
	Literaturverzeichnis	69
	Abbildungsverzeichnis	V
	Tabellenverzeichnis	VI
	Anhang.....	VII
	Modifizierte Morisky-Skala: Riechtraining (RT)	VII
	Modifizierte Morisky-Skala: Vitamin-A-Nasentropfen	VIII
	Modifizierte Morisky-Skala: Mometasonfuroat-Nasenspray	IX
	Parosmie- und Phantosmiefragebogen	X
	Parosmietabelle	XI
	Danksagung.....	XII
	Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	XIII
	Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben.....	XIV

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Textverständnisses wird in dieser Dissertationsschrift auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich, männlich und divers (w/m/d) verzichtet und stattdessen das generische Maskulinum genutzt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form als geschlechterunabhängig verstanden werden soll. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	engl.: Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BO	Bulbus olfactorius
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie
D	Diskrimination
I	Identifikation
IE	Internationale Einheit
Mdn	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl / Stichprobengröße
NRS	numerische Rating-Skala
OFC	orbitofrontaler Kortex
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron / olfaktorische Rezeptorneurone
p	p-Wert / Signifikanzniveau
PEA	Phenylethylalkohol
r	Korrelationskoeffizient
RT	Riechtraining
S	Riechschwelle
SD	engl.: Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI	Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations-Wert
VAS	visuelle Analog-Skala
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die globale SARS-COV-2-Pandemie zeigte bereits frühzeitig mannigfaltige Auswirkungen auf die Gesellschaft. Das Virus äußerte sich bei ca. 72 % der infizierten Personen mit dem spezifischen Symptom der plötzlich auftretenden Riechstörung (Haehner et al., 2020; Niklassen et al., 2021). Die große Betroffenheit und die hohen COVID-19-Fallzahlen führten zu einem proportional gesteigerten gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Interesse an Riech- und Schmeckstörungen (Walker et al., 2020). Riechstörungen sind jedoch schon lange vor der Pandemie als ein Phänomen diverser Ätiologie bekannt, daher wird diese Thematik seit vielen Jahren erforscht und mit verschiedensten therapeutischen Ansätzen behandelt. Bislang ist jedoch kein „Allheilmittel“ für die bestehende Problematik gefunden worden. Mit der vorliegenden Studie sollte ein Teil zur Forschung auf diesem Fachgebiet beigetragen werden. Die Riechfunktion wird von ca. 75 % der COVID-Betroffenen innerhalb von ein bis sechs Monaten zurückerlangt (Niklassen et al., 2021). Allerdings wird bei zunehmender Symptombdauer und steigendem Alter der Betroffenen eine komplette Remission immer unwahrscheinlicher, sodass ca. 5 % längerfristig, d. h. auch nach einem Jahr, an Riechstörungen leiden (Duncan & Seiden, 1997; Tan et al., 2022). Die überwiegende Mehrheit der Patienten in unserer Einrichtung erlebte diesen Post-COVID-Riechverlust. Die Teilnehmer der Untersuchung wurden in drei Interventionsgruppen eingeteilt und leitliniengerecht mit einem Riechtraining (RT) therapiert (AWMF, 2023). Dieses wurde in zwei Gruppen mit einer Begleitmedikation kombiniert. Durch dieses Vorgehen sollte analysiert werden, ob die zusätzliche Einnahme von Vitamin-A-Nasentropfen oder der Einsatz von Mometasonfuroat-Nasenspray einen positiven Einfluss auf eine persistierende Riechstörung im Vergleich zum alleinigen RT hat. Außerdem sollte eine mögliche Auswirkung der Therapieoptionen auf die Entwicklung von Parosmien untersucht werden.

Trotz der Tatsache, dass drei Jahre nach Pandemiebeginn inzwischen neuere COVID-19 Varianten entstanden sind, die eine geringere Prävalenz für Riechstörungen aufweisen als der SARS-CoV-2-Wildtyp (Hintschich et al., 2022), hat die vorliegende Studie dennoch Relevanz, da die Persistenz der Hyposmie ein längerfristiges Problem für Patienten darstellt und Behandlungsansätze weiterhin untersucht werden sollten.

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie des Riechens

Funktion der Nase

Die Nase hat vielfältige Funktionen, denn sie dient der Anwärmung, Anfeuchtung und mechanischen Reinigung der einströmenden Atemluft sowie der Keimabwehr. Des Weiteren bildet sie einen Resonanzraum zur Ermöglichung der Phonation und enthält die Riechschleimhaut an ihrem Nasendach, die für die Verarbeitung und Wahrnehmung von Dufteindrücken essenziell ist (Tillmann, 2010).

Makroskopische Anatomie

Die äußere Nase unterteilt sich in Nasenwurzel, Nasenrücken und Nasenspitze. Das entsprechende Stützgerüst besteht dabei aus knöchernen und knorpeligen Anteilen, die sowohl für Stabilität als auch Flexibilität sorgen. Der Eingang der Nasenhöhlen wird von dem Nasenvorhof (Vestibulum nasi) gebildet, der lateral durch die Nasenflügel und medial durch den membranösen Teil des Nasenseptums (Septum nasi) begrenzt wird. Die Nasenklappe (Limen nasi) trennt den Nasenvorhof von der Nasenhaupthöhle. Letztere wird dorsal von den Choanen, medial vom Septum nasi, kranial vom Nasendach und lateral von der Seitenwand und den in die Haupthöhle hineinragenden drei Nasenmuscheln (Concha nasi superior, media und inferior) begrenzt. Unterhalb der Nasenmuscheln verlaufen die Nasengänge (Meatus nasi superior, medius und inferior), in denen die Nasennebenhöhlen und der Tränennasengang (Ductus nasolacrimalis) drainieren. Zwischen Nasenseptum und Nasenmuscheln befindet sich der gemeinsame Nasengang (Meatus nasi communis), der vom Nasenboden bis zum Nasendach reicht. Der mittlere Abschnitt des Nasendachs wird von der Lamina cribrosa des Os ethmoidale gebildet und stellt eine wichtige Komponente des Riechprozesses dar (Tillmann, 2010).

Mikroskopische Anatomie

Die innere Nase wird von verschiedenen Epithelien ausgekleidet. Der Nasenvorhof besteht aus mehrschichtig verhorntem Plattenepithel und besitzt Haare (sog. Vibrissae), die dem Auffangen gröberer Schmutzpartikel dienen. Die Schleimhaut der Nasenhaupthöhle kann in die Pars respiratoria und Pars olfactoria eingeteilt werden. Den größten Teil nimmt dabei das mehrreihige Flimmerepithel der Pars respiratoria ein, die für die meisten der oben genannten Nasenfunktionen zuständig ist. Die Riechschleimhaut liegt in der Riechspalte und erstreckt sich v. a. vom Ansatz der mittleren Nasenmuschel, über das Nasendach, bis zur gegenüberliegenden Seite des Nasenseptums (Tillmann, 2010). Wie ein Mosaik wird die Riechschleimhaut mit steigendem Alter vom respiratorischen Epithel und olfaktorisch-dysplastischen Arealen progredient unterbrochen (Paik et al., 1992).

Riechschleimhaut (olfaktorisches Epithel)

Die Riechschleimhaut besteht aus einem mehrreihigen olfaktorischen Epithel, in dem sich diverse Zelltypen befinden. Die olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) entsprechen dabei den eigentlichen Riechzellen und sind zugleich die primären Projektionsneuronen der Riechbahn. Es handelt sich hierbei um schlanke, bipolare Zellen, die mit ihren apikal befindlichen, dendritischen Fortsätzen in die Nasenschleimhaut ragen. Auf diesen Fortsätzen befinden sich jeweils bis zu 20 Zilien, in denen Rezeptorproteine eines jeweils einzelnen Rezeptortyps zur Duftstoffanbindung eingebettet sind (Witt & Hansen, 2009). Für die Kodierung der Rezeptorproteine sind 388 funktionelle Gene verantwortlich (Niimura & Nei, 2003). Jedes Gen kodiert für einen Rezeptorproteintyp, der mehrfach innerhalb eines ORN exprimiert wird. Die basalseitigen marklosen Axone der ORN projizieren in Richtung Lamina cribrosa. Als große Besonderheit ist die lebenslange Regenerationsfähigkeit dieser Neurone hervorzuheben. Die ORN haben nur eine kurze Lebensdauer von ca. drei bis sechs Wochen und werden mit Hilfe ihrer Vorläuferzellen, den Basalzellen, ersetzt. Zwischen den ORN sind Stützzellen aufzufinden, deren Aufgabe es ist, das Ionengleichgewicht der extrazellulären Matrix über Transportkanäle wie z. B. Wasser-, und Natriumkanäle aufrechtzuerhalten. Stützzellen können aber auch, wie die innerhalb der Lamina propria befindlichen Bowman-Drüsen, Schleim sezernieren (Witt & Hansen, 2009). Der Schleim liegt der Riechschleimhaut auf und dient als Medium, in welchem sich die Duftstoffe lösen, um anschließend an die ORN zu binden (Draguhn, 2019).

Riechbahn

Die ca. 30 Millionen marklosen Axone der ORN (Hatt, 2004) bündeln sich innerhalb der Submukosa zu ca. 10 bis 15 Fila olfactoria zusammen. Diese werden in ihrer Gesamtheit als Nervus olfactorius (I. Hirnnerv) bezeichnet. Die Fila olfactoria verlaufen durch die Löcher der Lamina cribrosa des Os ethmoidale und projizieren zum Riechkolben (Bulbus olfactorius, BO). Die Axone der ORN werden bzw. der gesamte Nervus olfactorius wird ohne Unterbrechung von peripher nach zentral von sog. Olfactory Ensheathing Cells (OEC) umgeben (Witt & Hansen, 2009). Dies sind gliaähnliche Zellen, die Fehlverschaltungen verhindern, nach einer Verletzung des Nervus olfactorius ihre kanalähnliche Struktur beibehalten und dadurch das Axonwachstum unterstützen können (Schwartz et al., 2000; Williams et al., 2004). Sie sind in der Lage, sowohl neurotrophische Faktoren zu sezernieren, die neuronale Migration zu fördern, als auch neuronalen Debris zu phagozytieren (Nazareth et al., 2015; Hu et al., 2022). Somit spielen sie eine essenzielle Rolle bei der Regeneration des Nervus olfactorius (Williams et al., 2004). Die Axone der ORN bilden innerhalb der Glomeruli des BO glutamaterge Synapsen mit den Dendriten der Mitral- (zweites Projektionsneuron) und Büschelzellen (Witt & Hansen, 2009). Dabei kommen in einem Glomerulus stets Axone zusammen, die von den

ORN der gleichen Rezeptorproteine stammen (Mombaerts et al., 1996). Im Sinne einer lateralen Hemmung wirken Körner- und periglomeruläre Zellen über Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Dopamin inhibitorisch auf die zweiten Projektionsneuronen. Das dient der Kontrastverschärfung und Differenzierung des Riecheindrucks (Draguhn, 2019). Aus den Axonen der Mitral- und Büschelzellen bildet sich der Tractus olfactorius. Einige Axone des Tractus olfactorius werden im Nucleus olfactorius anterior, innerhalb des Trigonum olfactorium umgeschaltet und von dort aus über die Commissura anterior zur Hemmung des kontralateralen BO geschickt (Schmeißer & Schumann, 2020). Die restlichen Axone ziehen zum primären olfaktorischen Kortex, auch bekannt als Riechrinde. Diese besteht aus dem piriformen Kortex, dem entorhinalen Kortex, Anteilen der Amygdala und dem Tuberculum olfactorium (Draguhn, 2019).

Eine Besonderheit des Riechsystems liegt in der direkten Verschaltung des Sinnessystems mit kortikalen Arealen, anstatt der gewöhnlichen vorherigen Umschaltung und Filterung im Thalamus. Der primären Riechrinde nachgeschaltet ist der sekundäre olfaktorische Kortex. Zu diesem gehören u. a. der orbitofrontale Kortex, der Hypothalamus, die Inselrinde, die Amygdala und die Formatio reticularis. An diesen Stellen konvergieren die Riech- und Geschmackseindrücke. Über die anatomischen und funktionellen Gegebenheiten des Systems erklären sich vielfältige Rollen des Geruchssinns. Riecheindrücke können beispielsweise die Nahrungsaufnahme steuern (Hypothalamus), Aufmerksamkeit erzeugen (Formatio reticularis), emotionale Reaktionen vermitteln (Amygdala) und das Gedächtnis formen (limbisches System und entorhinaler Kortex) (Draguhn, 2019). Die Struktur der Riechbahn im zentralen Nervensystem (ZNS) ist in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt.

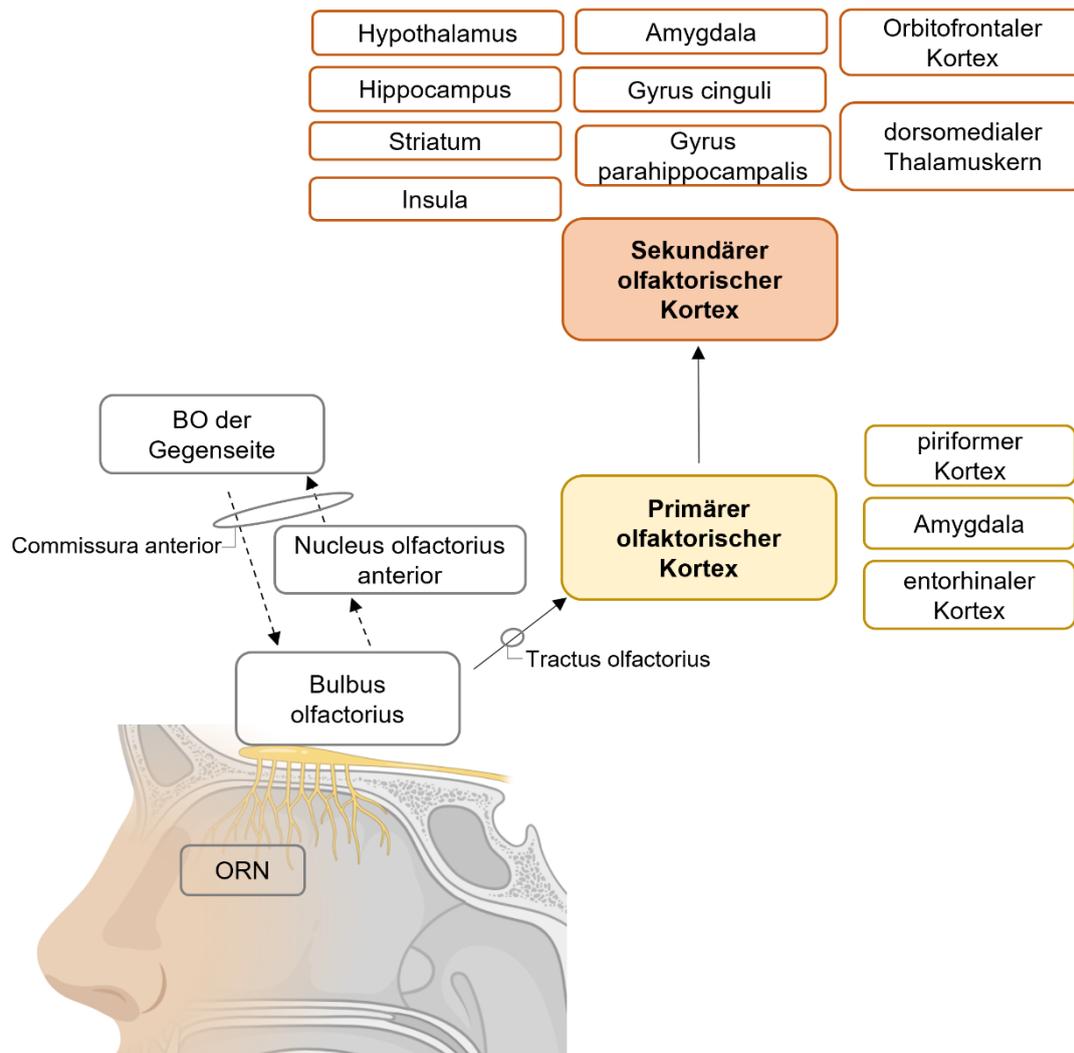


Abbildung 1: Struktur der Riechbahn im ZNS, eigene Darstellung in Anlehnung an (Draguhn, 2019; Zhou et al., 2019) ORN = olfaktorische Rezeptorneurone, BO = Bulbus olfactorius. Erstellt mit BioRender.com

Signaltransduktion

Duftstoffe bestehen aus komplexen molekularen Strukturen, die nur in volatiler Form die Riechschleimhaut erreichen können. Dadurch sind sie sowohl in ihrer Größe (0,1–10 nm) als auch in ihrer Schwere (30–300 g/mol) begrenzt (Persaud, 2013). An der Riechschleimhaut können die Molekülanteile eines Duftstoffs an verschiedene ORN binden. Nach Ligandbindung wird dieser chemische Impuls in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die G-Proteingekoppelten Rezeptoren aktivieren ein spezifisches olfaktorisches Protein, G_{olf} . Daraufhin wird Adenylatcyclase aktiviert, die ATP in das cAMP umwandelt. Letzteres öffnet die Kationenkanäle und ermöglicht den Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle. Der Kalziumanstieg bedingt die Öffnung von kalziumabhängigen Chloridkanälen, die den Ausstrom von Cl^- nach extrazellulär erlauben und zur Zelldepolarisation führen. Das entstandene Aktionspotenzial kann anschließend entlang des Axons zum BO weitergeleitet werden (Witt & Hansen, 2009).

2.2 Neurogenese und Neuroplastizität

Unter dem Begriff „Neuroplastizität“ wird die Fähigkeit der strukturellen und funktionellen Adaption des ZNS an externe und interne Stimuli verstanden. Die Funktion ist sowohl bei Schädigungen und Alterungsprozessen als auch für die Lern- und Gedächtnisfunktion von Bedeutung. Die strukturelle Reorganisation beinhaltet u. a. die adulte Neurogenese und anatomische Veränderungen auf synaptischer Ebene. Zur funktionellen Reorganisation gehört z. B. die Modulation der synaptischen Übertragungseffizienz (Puderbaugh & Emmady, 2022). Die Neuroplastizität und die adulte Neurogenese innerhalb der olfaktorischen Strukturen sind in zahlreichen Tierstudien belegt worden (Huart et al., 2019). Die Übertragbarkeit auf den Menschen hingegen wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Letztendlich ergaben Untersuchungen aber, dass auch das adulte menschliche olfaktorische Neuroepithel über Jahrzehnte hinweg regenerationsfähig bleibt (Durante et al., 2020). Die ORN sind durch ihre Lokalisation und ihren direkten Kontakt zur Außenwelt anfällig für schädigende Umwelteinflüsse. Dazu zählen Toxine, Pestizide, Lösungsmittel und Schwermetalle, aber auch Viren, Prionen und andere Pathogene. Der Schaden kann zur Degeneration des Neuroepithels führen, was wiederum die Regeneration stimuliert (Jafek et al., 2002; Doty, 2009). Die Grundlage dafür besteht in der mitotischen Aktivität der Basalzellen. Man unterteilt sie in horizontale Basalzellen (HBC) und die häufigeren globose Basalzellen (GBC) (Witt & Hansen, 2009). Die HBC dienen als Stammzellreservoir, werden von zelltod-auslösenden extrinsisch wirkenden Toxinen oder direkten epithelialen Schäden aktiviert und wandeln sich anschließend in GBC um (Schnittke et al., 2015). Diese können sich daraufhin in neuronale und epitheliale Zellen, wie z. B. ORN, Stützzellen oder Bowman- Drüsen differenzieren (Hu et al., 2022). Intrinsisch wird die Neurogenese z. B. durch Wachstumsfaktoren oder Hormone reguliert, deren Einfluss sich auf die Reifung und das Überleben der Neurone auswirkt. Zudem verhält sich die Basalzellproliferation selbstregulatorisch indirekt proportional zur Dicke des olfaktorischen Epithels und der Dichte an reifen Neuronen. Dieser dynamische Prozess umfasst viele auto- und parakrine Wechselwirkungen (Mackay-Sim et al., 2015). Vermutlich sind aber auch andere, mit dem olfaktorischen System assoziierte ZNS-Neurone zur Neurogenese fähig (Witt & Hansen, 2009).

MRT-Studien belegen eine hohe Plastizität des BO, dessen neuronale Aktivität und Größe unter dem Einfluss von Bottom-up- und Top-down-Signalwegen stehen. Bei der Bottom-up-Modulation kommt es durch reduzierten peripheren Input – bedingt z. B. durch postinfektiösen Riechverlust, Schädel-Hirn-Traumata oder sinunasale Erkrankungen – zur Volumenminderung des BO (Rombaux et al., 2006a, 2006b, 2008). Die Erholung der olfaktorischen Funktion führt wiederum zur Volumenzunahme (Haehner et al., 2008; Huart et al., 2019). Mit der Top-down-Modulation wird der Informationseinfluss des ZNS auf den BO erklärt. Patienten mit Depressionen, Schizophrenie oder Alzheimer haben signifikant

verminderte BO-Volumina im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Thomann et al., 2009; Negoias et al., 2010; Nguyen et al., 2011). Interessant ist ebenfalls die Entdeckung eines Stammzellreservoirs innerhalb der subventrikulären Zone der Seitenventrikel. Aus diesem wandern Neuroblasten über einen speziellen Migrationsweg, den sog. „Rostral Migratory Stream“ zum BO. Dort angekommen, differenzieren sie sich zu Interneuronen des Körnerzell- und Periglomerulärzelltyps (Curtis et al., 2007). Die hemmenden Interneurone scheinen jedoch nicht nur für die Verfeinerung der Sinnesinformationen, sondern auch aktivitätsabhängig für die funktionelle Plastizität des BO eine wichtige Rolle zu spielen (Breton-Provencher et al., 2016; Huart et al., 2019).

Die bereits erwähnte Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels bleibt nicht dauerhaft bestehen. Sie nimmt mit steigendem Alter allmählich ab, was sich auch in einer Verminderung der Riechfunktion widerspiegelt. Ursächlich dafür sind u. a. eine Flächenreduktion des Epithels und eine stark ansteigende Apoptoserate der ORN (Naessen, 1971; Conley et al., 2003).

Das Regenerationspotenzial des Riechsystems ermöglicht mittels neuronaler Stammzellen aus peripheren und zentralen Regionen die Wiederherstellung der Riechfunktion nach Schädigung und bietet damit einen vielversprechenden Anhaltspunkt für Therapieoptionen bei Riechstörungen (Avaro et al., 2022). Beispielsweise ist die Rolle eines Riechtrainings (RT) zur Aktivierung dieser Stammzellen, ebenso wie die Integration der adulten Neurogenese noch zu erforschen (Pieniak et al., 2022).

Ortho- und retronasales Riechen

Die Geruchswahrnehmung über den Luftstrom durch die Nasenlöcher wird als „orthonasale Olfaktion“ bezeichnet, jedoch kann ein Riecherlebnis auch retronasal erfolgen. Beide Wege sind in Abbildung 2 dargestellt. Hierbei gelangen Duftstoffe von der aufgenommenen Nahrung während der Ausatmung und des Kau- und Schluckvorgangs von der Mundhöhle aus, nach retronasal am Gaumensegel vorbei über die Choanen in die Nasenhöhle zur Riechspalte und führen zur Olfaktion (Buettner et al., 2002).

Da die Geruchs- und Geschmackswahrnehmungen in dieser Situation oft gleichzeitig eintreten, assoziieren Laien die beiden Eindrücke miteinander und empfinden das Geruchserlebnis als Geschmackserlebnis (Rozin, 1982). Interessanterweise ist bei einer verminderten oder komplett fehlenden orthonasalen Riechfunktion die retronasale Olfaktion trotzdem oft möglich. Das könnte ein Hinweis auf eine unterschiedliche funktionelle und strukturelle neuronale Verarbeitung sein (Landis, Frasnelli, et al., 2005). Mittels MRT-gestützter Untersuchung konnten Small und Kollegen eindeutig zeigen, dass derselbe Geruch je nach Verabreichungsart unterschiedliche Gehirnreaktionen hervorrufen kann. Das stützt die Hypothese, dass orthonasale und retronasale Geruchswahrnehmungen qualitativ unterschiedliche sensorische Erfahrungen darstellen (Small et al., 2005). Aus diesem Grund sollte die differenzierte Untersuchung beider Riechfunktionen zur Einschätzung einer vorliegenden Problematik unternommen werden (Hummel & Podlessek, 2021).

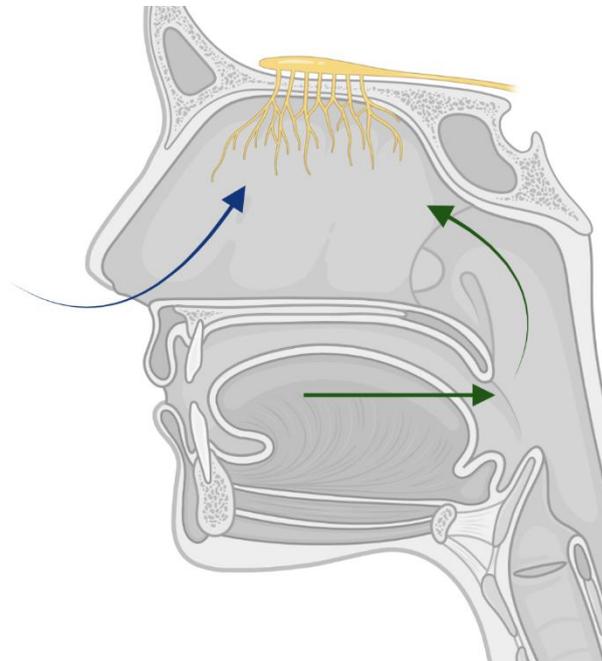


Abbildung 2: Mediansagittalschnitt des Nasen- und Mundhöhlenbereichs, sowie der Luftstrom bei orthonasalem (blauer Pfeil) und retronasalem Riechen (grüne Pfeile). Erstellt mit BioRender.com

2.3 Riechstörungen

Riechstörungen, oder auch „Dysosmien“ genannt, gehören mit jährlich rund 80.000 Patienten in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen des HNO-Fachgebiets. Laut der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. können Riechstörungen in quantitative, qualitative (siehe Tabelle 1) und ursachenbezogene Dysosmien unterteilt werden (Damm et al., 2019; AWMF, 2023).

Tabelle 1: Qualitative und quantitative Riechstörungen

Riechstörung	Fachbegriff	Erklärung	
Quantitativ	Hyperosmie	Übernormale Empfindlichkeit	
	Normosmie	Normales Riechvermögen	
	Hyposmie	Eingeschränktes Riechvermögen	
	Anosmie	komplett	Vollständiger Riechverlust
		funktionell	Erhebliche Einschränkung des Riechvermögens, unbrauchbar im Alltag
		spezifisch	Selektive Riechminderung
Qualitativ	Parosmie	Verzerrte Duftwahrnehmung, bei vorhandener Duftquelle	
	Phantosmie	Verzerrte Duftwahrnehmung in Abwesenheit einer Duftquelle	
	Olfaktorische Intoleranz	Subjektiv übersteigerte Empfindlichkeit von Duftstoffen bei normaler Sensitivität	

Anmerkung: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

2.3.1 Quantitativ

Quantitative Störungen beziehen sich auf die veränderte Wahrnehmung von Geruchsstärken, die mittels psychophysischer Tests kategorisiert werden können. Das physiologische Riechvermögen wird als „Normosmie“ bezeichnet. Eine reduzierte Sensibilität entspricht einer „Hyposmie“ und der komplette Riechverlust wird „Anosmie“ genannt (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). In der Allgemeinbevölkerung treten sowohl die Hyposmie mit einer Prävalenz von 15 bis 25 % als auch die Anosmie mit rund 5 % relativ häufig auf (Speth et al., 2022). Klinisch können Anosmien, abgesehen vom kompletten Riechverlust, in zwei weitere Untergruppen eingeteilt werden: in eine funktionelle und eine spezifische Anosmie. Erstere meint eine so erheblich eingeschränkte Riechfunktion, sodass sie im Alltag unbrauchbar ist. Zweitere beschreibt eine selektive Riechminderung bestimmter Gerüche, während andere Duftstoffe weiterhin normal wahrgenommen werden können. In seltenen Fällen kommt auch eine gesteigerte Sensibilität vor, die als „Hyperosmie“ bezeichnet wird (Hummel, Whitcroft,

Andrews, et al., 2017). Die Riechleistung nimmt altersbedingt zwischen 61 und 70 Jahren stark ab. Mit über 80 Jahren ist bereits mehr als die Hälfte Bevölkerung (62.5 %) dysosmisch beeinträchtigt (Murphy et al., 2002; Oleszkiewicz et al., 2019). Es gibt zudem einen leichten geschlechtsabhängigen Riechleistungsunterschied, wobei die Frauen im Vorteil sind (Oleszkiewicz et al., 2019).

2.3.2 Qualitativ

Unter qualitativen Riechstörungen werden Missempfindungen und Halluzinationen der Geruchswahrnehmung verstanden. Dieser Kategorie angehörig sind Parosmie, Phantosmie und die olfaktorische Intoleranz. Patienten mit Parosmie leiden unter einer veränderten Geruchswahrnehmung bei vorhandener Reizquelle. Bei Phantosmien werden Geruchseindrücke trotz fehlender Reizquelle halluzinatorisch wahrgenommen. Die olfaktorische Intoleranz bezeichnet einen Zustand, bei der Duftstoffe normaler Sensitivität subjektiv mit übersteigter Empfindlichkeit erfasst werden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Die Parosmie hat eine Prävalenz von ca. 5 % und tritt oft zeitgleich mit einer Phantosmie auf (Olofsson et al., 2021). Bei einer Parosmie werden Düfte typischerweise als unangenehm beschrieben. Häufige Auslöser wie z. B. Kaffee, Parfum und Tabak werden nicht selten als verbrannt und verdorben wahrgenommen (Bonfils et al., 2005). Quantitative und qualitative Riechstörungen können darüber hinaus auch zeitgleich vorkommen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Eine Studie von Bonfils und Kollegen entdeckte, dass sich bei 57,1 % ihrer Studienteilnehmer eine Parosmie entweder zeitgleich oder wenige Monate nach dem Auftritt einer quantitativen Dysosmie, meist einer Hyposmie, manifestiert hatte (Bonfils et al., 2005). Ursächlich für Parosmien können Infekte der oberen Atemwege, Schädel-Hirn-Traumata, sinunasale und neurologische Erkrankungen sein (Bonfils et al., 2005; Landis et al., 2010; Bitter et al., 2011; Iannilli et al., 2019). Der genaue Pathomechanismus qualitativer Riechstörungen ist jedoch nicht vollständig geklärt. Die Parosmie wird auf zentraler Ebene mit einem geringeren Riechkortex-, BO-Volumen und einem Defizit in der Duftstoffintegration, Interpretation und Diskrimination assoziiert (Bitter et al., 2011; Rombaux et al., 2006a). Außerdem wird ein Teilverlust der ORN vermutet, der zu einem gestörten Gesamteindruck eines Duftstoffs führen könnte (Welge-Luessen & Hummel, 2009).

Eine objektivierende Methode zur Bestimmung der Parosmie oder Phantosmie ist derzeit nicht vorhanden. Die Diagnose basiert alleinig auf der Patientenanamnese. Anhand dieser können die qualitativen Riechstörungen in die vier Schweregrade Grad 0 bis III eingeteilt werden. Bei täglichem Auftreten, intensivem Geruchseindruck und besonderen Konsequenzen (z. B. Gewichtsveränderungen oder Änderungen der Lebensgewohnheiten) wird jeweils ein Punkt vergeben. Der entsprechende Schweregrad errechnet sich aus der Summe der Punkte

(Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Die Parosmie wird meist nur daran gemessen, ob sie vorhanden ist oder nicht. Um ein näheres Verständnis für die Riechstörung zu gewinnen, wurde ein Schweregrad-Index erstmalig von Hörberg et al. etabliert. Anhand der sog. Parosmietabelle (siehe Anhang), bestehend aus 38 Deskriptoren für Geruchsquellen (z. B. Fisch und Kaffee), wurden semantische Eigenschaften (z. B. Valenz) bewertet. Ein Deskriptor wurde danach gewichtet, wie stark er mit einer Beeinträchtigungsreaktion verbunden ist, denn parosmische Empfindungen werden am häufigsten bei Wörtern angegeben, die intensive und unangenehmere Gerüche darstellen. Beim Ausfüllen der Tabelle klassifizieren Patienten, ob parosmische oder anosmische Empfindungen ausgelöst werden. Dabei wurde festgelegt, dass Gerüche, die am seltensten bei einer Parosmie betroffen sind, stärker gewichtet werden und auf einen höheren Parosmie-Schweregrad hinweisen. Der Index erreicht Werte zwischen 0 und 1 und erfasst aussagekräftige Informationen über das Ausmaß und die Auswirkung einer Parosmie. Dieser Wert ist laut den Autoren vielversprechend, da er mit dem Prozentsatz, an betroffenen gemeldeten Gerüchen, dem Grad der subjektiven Beeinträchtigung und der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit (SDI und Riechschwelle) korreliert (Hörberg et al., 2023).

2.3.3 Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen

Riechstörungen können nach AWMF-Leitlinie auch ursachenbedingt in sinunasal und nicht-sinunasal eingeteilt werden (AWMF, 2023). Die Abbildung 3 bietet hierzu eine Übersicht. Im deutschsprachigen Raum kommen sinunasale Dysosmien mit 67 % am häufigsten vor. An zweiter Stelle stehen die postviralen Riechstörungen mit 14 %, gefolgt von den idiopathischen (8 %), traumatischen (6 %) und anderen Ursachen (5 %) (Damm et al., 2019).

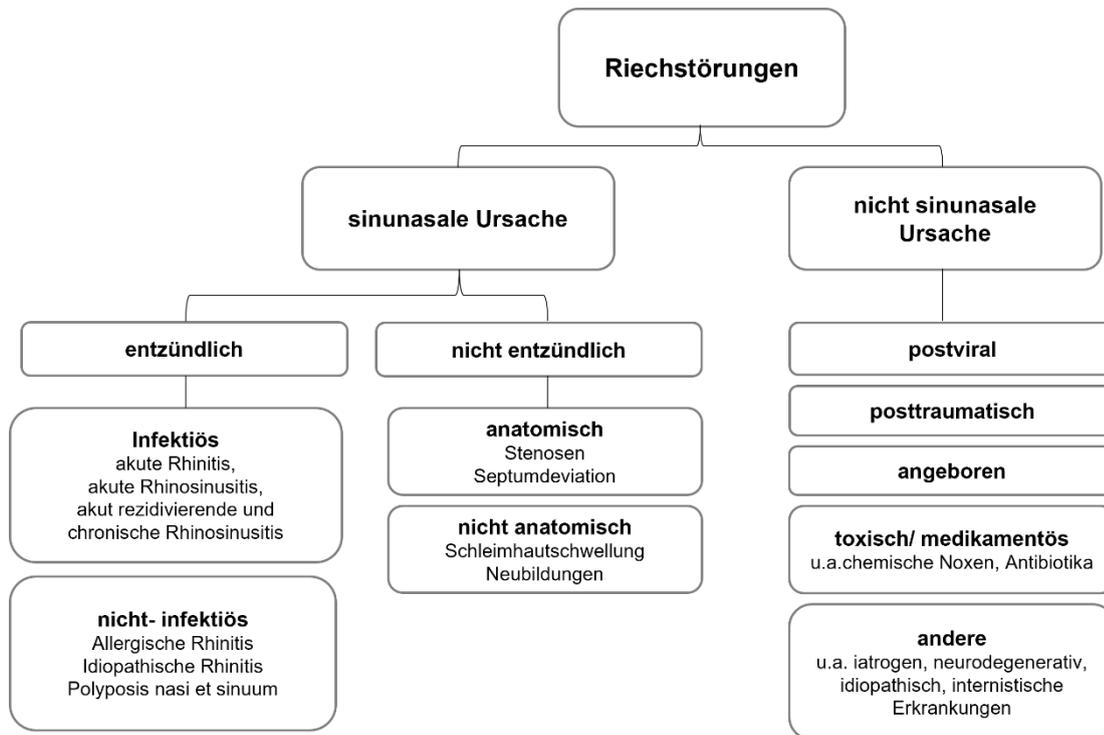


Abbildung 3: Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen, eigene Darstellung in Anlehnung an Hummel & Welge-Lüssen, 2009.

Sinunasale Riechstörung

Die Auslösung dieser Riechstörungsform beruht auf akuten und chronischen Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen. Problemführend sind u. a. Hinderungen des Duftstofftransports (z. B. durch Schleimhautschwellung oder Polypen) an das olfaktorische Epithel oder auch deren Funktionsschädigung. Anhand der Ätiologie werden sinunasale Riechstörungen in entzündlich, nicht-entzündlich-anatomisch und nicht-entzündlich-nicht-anatomisch unterschieden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Entzündlich-infektiöse Erkrankungen, wie die akute Rhinitis und Rhinosinusitis, werden meist von viralen Erregern, wie z. B. Rhino-, Respiratorische Synzytial-, Influenza-, Corona- oder Adenoviren ausgelöst (Fokkens et al., 2020). Bei Persistenz der Erkrankung über zwölf Wochen spricht man von einer chronischen Rhinosinusitis. Bei Letzterer leiden rund 60 % der Betroffenen an Riechstörungen. Damit spielt die chronische Rhinosinusitis die größte Rolle bei der Entwicklung von Dysosmien (Damm et al., 2002).

Es gibt auch entzündlich-nicht-infektiöse Ursachen. Zu diesen zählen die allergische und idiopathische Rhinitis und die Polyposis nasi et sinuum (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Im Falle der allergischen Rhinitis führen Schleimhautentzündungen und nasale Obstruktionen in 21,4 % der Fälle zu Riechminderungen (Rydzewski et al., 2000). Sinunasale Riechstörungen werden auch zu 28 % von qualitativen Störungen, in Form von Parosmien begleitet (Reden et al., 2007).

Postinfektiöse Riechstörung

Postinfektiöse Riechstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass Dysosmien oft plötzlich, während oder auch kurz nach oberen Atemwegsinfekten auftreten und diese überdauern können. Zu den häufigsten Auslösern gehören Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Coronaviren. Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Eliezer et al., 2020). Auffällig ist, dass Frauen häufiger von postinfektiösen Riechstörungen betroffen sind als Männer (Sugiura, 1998). Nach Abklingen eines Infekts kehrt die Riechfunktion meist wieder zurück. Bei einigen Patienten kann sie aber auch persistieren (Duncan & Seiden, 1997). Am Beispiel von SARS-CoV-2 leiden ca. 72 % der Infizierten an einer vorübergehenden Riechstörung. Die Spontanremissionsrate nach ein bis sechs Monaten liegt bei rund 75 % (Niklassen et al., 2021). Faktoren, die sich generell prognostisch günstig auf den postinfektiösen Krankheitsverlauf auswirken, sind ein junges Alter, weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus und ein hohes Restriechvermögen (Hähner et al., 2014). Mit zunehmender Erkrankungsdauer und Alter der Betroffenen wird eine komplette Remission allerdings immer unwahrscheinlicher, sodass im Falle von COVID-19 ca. 5 % längerfristig, d. h. auch nach einem Jahr, an Dysosmien leiden (Duncan & Seiden, 1997; Tan et al., 2022).

Als primärer Schädigungsort gilt das olfaktorische Epithel. Jafek und Kollegen entdeckten histologisch eine aufgehobene schachbrettartige Anordnung des respiratorischen und olfaktorischen Epithels mit reduzierter Anzahl an ORN und Zilien, die nicht an die Epitheloberfläche reichen (Jafek et al., 1990). COVID-19 im Speziellen scheint ein etwas anderes Schädigungsmuster hervorzurufen. In einem Tiermodell waren bereits zwei Tage nach der Infektion eine Umstrukturierung des Epithels sichtbar (Bryche et al., 2020). Interessanterweise identifizierten Khan und Kollegen, in ihrer Post-mortem-Studie, die Stützzellen als eigentliche Zielzellen des Virus (Khan et al., 2021). Vermutlich werden die Zellen über ACE2-Rezeptoren angegriffen. Nach Ligandbindung folgt die Aktivierung apoptotischer Signalwege und es kommt zur inflammatorischen Infiltration (Ye et al., 2021). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass nicht zwangsweise alle Zellen mit diesem Rezeptortyp auch angezielt werden (Weiss, 2020). Ein Kofaktor des Zelleintritts und bedeutend für die Infektiosität von SARS-CoV-2 könnte auch Neuropilin-1 sein (Cantuti-

Castelvetri et al., 2020). Weder eine Infektion der ORN noch des BO-Parenchyms konnte nachgewiesen werden. Folglich scheint SARS-CoV-2 kein neurotropes Virus zu sein. Die Vermutung ist, dass die ORN durch eine unzureichende Versorgung der Stützzellen beeinträchtigt werden und darüber eine vorübergehende Riechstörung auslösen (Khan et al., 2021).

Nach einer Studie von Reden et al. treten Parosmien und Phantosmien mit 56 % am häufigsten in Begleitung von postinfektiösen Riechstörungen auf. Nach rund einem Jahr erholen sich 29 % der Parosmie- und 53 % der Phantosmie-Betroffenen von der qualitativen Riechstörung (Reden et al., 2007).

Ärztliche Vorstellungen treten bei diesen Patienten häufig verzögert auf, da lange auf die Wiederherstellung des Riechvermögens gewartet wird (Duncan & Seiden, 1997). Zur Diagnoseermittlung sind dann v. a. eine präzise zeitliche Anamnese, klinische Untersuchung und nasale Endoskopie wichtig. Die klinischen Untersuchungsergebnisse sind im Gegensatz zu sinunasalen Genesen aber gewöhnlich blande (Welge-Luessen & Hummel, 2009).

Posttraumatische Riechstörung

Riechstörungen dieser Kategorie können infolge diverser Schädel-Hirn-Traumata auftreten. Okzipitale Verletzungen führen dabei am häufigsten zu einem kompletten Riechverlust (Yousem et al., 1996). Weitere Ursachen sind z. B. Frakturen der Lamina cribrosa, zerebrale Läsionen mit Schädigung des orbitofrontalen Kortexes, Abrisse der Fila olfactoria und lokale Einblutungen in z. B. die Fossa olfactoria, den Tractus olfactorius und den BO. Die Vulnerabilität der einzelnen olfaktorischen Strukturen, wie die der Fila olfactoria, variieren zudem stark interindividuell und sind von verschiedenen Parametern abhängig (Delank & Fechner, 1996). Der Riechverlust korreliert mit der Schwere des Traumas (Yousem et al., 1996). Als Spätfolge können Degenerationen am olfaktorischen Epithel, dem Nervus olfactorius und am BO auftreten (Delank & Fechner, 1996). Nach einigen Monaten sind auch Parosmien in 14 % der Fälle begleitend nachweisbar (Reden et al., 2007). Prognostisch ist eine Spontanremission wie bei den postinfektiösen Riechstörungen möglich, aber seltener. Hyposmische haben im Vergleich zu anosmischen Patienten eine höhere Rückbildungswahrscheinlichkeit. Eine partielle Erholung kommt im Laufe mehrerer Jahre zwischen 10 und bis zu 20 % vor (Hähner et al., 2014; Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Idiopathische Riechstörungen

Bei einer Riechstörung mit unauffälliger Anamnese und fehlenden Hinweisen nach der klinischen Untersuchung, sollte zur abklärenden Diagnostik ein systemischer Steroidversuch unternommen werden. Im Falle einer sowohl subjektiven als auch messbaren Besserung der Symptomatik wird von einer sinunasalen Genese ausgegangen. Das Ausbleiben einer Situationsverbesserung führt letztlich zur Ausschlussdiagnose der idiopathischen Riechstörung (Welge-Luessen & Hummel, 2009).

2.3.4 Diagnostik von Riechstörungen

Patienten erhalten im HNO-ärztlichen Setting zunächst eine Basisdiagnostik. Zu Beginn erfolgt eine ausführliche allgemeine und anschließend spezifische Anamnese, bei der das Hauptaugenmerk auf mögliche Auslöser, zeitliche Verläufe, Begleitsymptomatik, bestehende Krankheiten, Operationen etc. gelegt wird. Anschließend wird ein HNO-Status mittels endoskopischer Untersuchung der Schleimhäute, des Nasenrachenraums und des Riechspalts erhoben. Im weiteren Verlauf erfolgt die Messung des Riech- und Schmeckvermögens (AWMF, 2023).

Riechstörungen können sowohl subjektiv als auch objektiv bestimmt werden. Zu den subjektiven Tests gehören psychophysische Verfahren, die zur Kategorisierung quantitativer Riechstörungen geeignet sind (AWMF, 2023). Weltweite Anwendung finden der CCCRC-Test (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) und der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Ersterer beinhaltet zwei Subtests zur Messung der Riechschwelle und Duftstoffidentifikation. Der UPSIT dient der Identifikation von 40 Gerüchen, die in Mikrokapseln innerhalb von Papierblöcken zum aufkratzen eingebettet sind (Rumeau et al., 2016). Im europäischen Raum haben sich die von Hummel und Kollegen entwickelten „Sniffin‘ Sticks“ etabliert (Rumeau et al., 2016). Sie bestehen aus drei Subtests mit Riechstiften zur Bestimmung der Geruchsschwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I). Anhand altersabhängiger Normwerte liefert die Summe der Subtestbewertungspunkte (SDI-Wert) eine Einordnung der aktuellen Riechfunktion (Oleszkiewicz et al., 2019). Das retronasale Riechvermögen kann unabhängig vom orthonasalen Riechen gestört sein (Hummel & Welge-Lüssen, 2009) und wird zur Differenzierung mit validierten Verfahren wie z. B. Schmeckpulver und Schmeckbonbons „Candy-Test“ untersucht (Göktas et al., 2018).

Zur objektiven Beurteilung des Riechvermögens ist die Ableitung olfaktorisch ereigniskorrelierter Potenziale (OEP) möglich. Hierbei werden Duftstoffreize appliziert und die entstehenden Hirnrindenzpotenziale über ein EEG abgeleitet. Das Verfahren kann bei medikolegalen Angelegenheiten eingesetzt werden, eignet sich aber auch zur Untersuchung von Kindern und Personen mit kognitiver Einschränkung oder Verständigungsproblemen (Schriever et al., 2014; AWMF, 2023). Zur Klärung von Fragen bezüglich der

Rezeptorfunktionalität dienen Elektroolfaktogramme. Nach olfaktorischer Reizung der Riechschleimhaut können Potenziale abgeleitet werden, die für ein vorhandenes Riechvermögen sprechen. Diese Methode gehört jedoch nicht zur Routineuntersuchung, sondern findet eher Anwendung im experimentellen Rahmen. Für die weitere Abklärung von Riechstörungen spielen ebenso bildgebende Verfahren wie fMRT oder CT eine Rolle (Schriever et al., 2014).

2.4 Therapieoptionen bei Riechstörungen

Die effektivste Behandlung von Riechstörungen wird seit vielen Jahren erforscht. Die Therapie erfolgt derzeit Ätiologie-abhängig. Für kurzzeitige Riechstörungen, ausgelöst durch eine akute Rhinitis oder Rhinosinusitis, ist nach der aktuellen Leitlinie kein Therapieregime vorgesehen. Den inflammatorischen Prozessen entgegenwirkend wird bei chronischer Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen die Verabreichung von topischen Kortikosteroiden mit starkem Konsens empfohlen (AWMF, 2023). Die topischen Steroide werden innerhalb Deutschlands, Österreichs und der Schweiz durchschnittlich für zwei Monate verordnet und ein zusätzliches RT wird bei sinunasaler Ursache in 10 % durchgeführt (Damm et al., 2019).

Obwohl die Evidenz der Wirksamkeit systemischer Antibiotika gering zu sein scheint (Banglawala et al., 2014), werden sie dennoch als dritthäufigste Therapiemethode bei Auftritt bakterieller Superinfektionen eingesetzt (Damm et al., 2019).

Die Behandlung postinfektiöser Dysosmien sollte leitliniengerecht innerhalb des ersten Jahres mittels RT erfolgen und kann mit einer Begleitmedikation kombiniert werden (AWMF, 2023). Jedoch wird laut Damm und Kollegen ein strukturiertes RT nur in 23 % der Fälle durchgeführt. Steroide werden mit 44 % topisch und 45 % systemisch verschrieben. Weitere eingesetzte Pharmaka (< 5 %) sind α -Liponsäure, Vitamin A, Vitamin B und Zink (Damm et al., 2019). Ineffektiv erwies sich die Verwendung von Zink, Minocyclin und oral verabreichtem Vitamin A in einer Dosis von > 10.000 I.E (Quint et al., 2002; Reden et al., 2011, 2012).

Der Behandlungsbeginn bei posttraumatischer Ursache empfiehlt sich ebenfalls schnellstmöglich nach dem Trauma-Ereignis. Die Leitlinie schlägt hierzu sowohl ein strukturiertes RT als auch die Einnahme von Zinkglukonat mit oder ohne systemischer Steroideinnahme vor (AWMF, 2023).

Im Folgenden wird näher auf die innerhalb der Studie relevanten Therapieoptionen eingegangen.

2.4.1 Riechtraining (RT)

Die Eigenschaften der Neuroplastizität und des Regenerationspotenzials des Riechsystems gelten als vielversprechende Behandlungsgrundlage bei Riechstörungen (Avaro et al., 2022). Der Einsatz eines RT dient der Stimulation olfaktorischer Strukturen und wurde 2009 von Hummel und Kollegen als nicht-pharmakologische Intervention bei Riechstörungen verschiedener Ätiologien entwickelt. Das Training besteht aus der systematischen Präsentation vier ausgewählter Düfte, die jeweils einer Kategorie des Geruchsprismas von Henning angehören. Phenylethylalkohol (PEA) hat einen rosigen Duft und entspricht der Kategorie blumig. Eukalyptol für Eukalyptus gehört zur Kategorie harzig. Citronellal für Zitrone gehört zur Kategorie fruchtig und Eugenol für den Gewürznelkenduft zählt zur Kategorie würzig (Henning, 1916). An diesen Düften wird zweimal täglich für jeweils zehn Sekunden, in einem Zeitraum von zwölf Wochen gerochen (Hummel et al., 2009). Diese Therapiedauer ist auch für die vorliegende Studie ausgewählt worden, da laut Studienlage eine einmonatige Anwendung zu keiner klinisch signifikanten Verbesserung führt (Qiao et al., 2019, 2020) und die Effektivität eines Trainings nach zwölf bis 16 Wochen zwischen 11 % und 68 % ansteigt (Fleiner et al., 2012; Konstantinidis et al., 2013). Außerdem bringt eine bis zu 40 Wochen dauernde Therapieanwendung keinen zusätzlichen Nutzen (Konstantinidis et al., 2016).

Studien an Tier und Mensch zeigen Einflüsse des RT in Bezug auf die Neuroanatomie, neuronale Verschaltung und Genexpression im olfaktorischen System (Pieniak et al., 2022). Mittels Neuroimaging erkannte man sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderung riechassoziierter Strukturen. Beispielsweise vergrößert sich das BO Volumen. Negoias und Kollegen entdeckten bei einseitig durchgeführtem RT eine signifikante Größenzunahme beider Bulbi. Folglich wird nicht nur ein Bottom-up-Prozess vermutet, der sich auf den trainierten BO auswirkt, sondern auch ein Top-down-Mechanismus, der den untrainierten Bulbus entsprechend angleicht (Negoias et al., 2017). Volumenänderungen finden sich auch in der grauen Substanz primär olfaktorischer Areale (links anteriorer und medialer orbitofrontaler Kortex, Thalamus und Hippocampus) (Gellrich et al., 2018).

Bei riechgesunden Personen nimmt RT-bedingt die kortikale Dicke des rechten Gyrus frontalis inferior und rechten entorhinalen Kortexes zu. Diese Areale werden u. a. mit dem olfaktorischen Gedächtnis, dem Lernen und der Geruchsidentifikation assoziiert (Al Ain et al., 2019). In einer fMRT-Studie wurden innerhalb duftstoffverarbeitender neuronaler Netzwerke trainingsbedingt höhere Signalintensitäten und vermehrte funktionelle Verknüpfungen ersichtlich (Kollndorfer et al., 2015). Eine Tierstudie von Kim et al. deutet auf eine Sensitivitäts- und Expressionserhöhung olfaktorischer Rezeptoren hin (Kim et al., 2020). Diese könnten die im Elektroolfaktogramm sichtbaren RT-bedingten Anstiege evozierter Potenziale der ORN erklären (Pieniak et al., 2022). Die Messungen lassen auf eine Stimulus-induzierte Wirkung des RT auf die Neuroplastizität der Riechschleimhaut schließen (Hummel et al., 2018).

Aktuell kann die Effektivität dieser Intervention nur durch die Messung mit psychophysischen Methoden, wie z. B. den Sniffin' Sticks, ermittelt werden (Hummel et al., 1997; Pieniak et al., 2022). Von einer klinisch signifikanten Riechfunktionsverbesserung spricht man, wenn 2,5 Punkte im Schwellentest und 5,5 Punkte im gesamt SDI-Wert mehr, im Vergleich zur vorherigen Messung, erzielt werden (Gudziol et al., 2006).

In der initialen Studie von Hummel et al. wurden bei 28 % der Patienten mit postinfektiösem, posttraumatischem oder idiopathischem Riechverlust nach zwölf Wochen signifikante Verbesserungen festgestellt (Hummel et al., 2009). Viele Studien und Metaanalysen haben inzwischen die positive Wirkung des RT auf das Riechvermögen bestätigt, v. a. bezogen auf die Diskriminations- und Identifikationswerte. Den Daten zufolge wirkt sich ein RT stärker auf die zentrale olfaktorische Funktionsebene (Diskrimination und Identifikation) aus, als auf das periphere Niveau (Riechschwelle) (Sorokowska et al., 2017; Kattar et al., 2021). Zudem spielt die Zeit zwischen Krankheitseintritt und Beginn des RT auch eine entscheidende Rolle. Ein kürzerer Zeitraum zwischen Krankheitseintritt und Beginn des RT hat sich als vorteilhaft erwiesen und korreliert mit verbesserten SDI-Werten (Damm et al., 2014; Altundag et al., 2015; Konstantinidis et al., 2016). Damm und Kollegen berichteten, dass Patienten mit persistierender postinfektiöser Riechstörung eine dreifach höhere klinisch signifikante Verbesserung nachweisen konnten, wenn ein RT noch vor Ende des ersten Riechverlustjahres begonnen wurde; 63 % im Vergleich zu 19 % (Damm et al., 2014). Interessant ist, dass die Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen jedoch nicht zwangsläufig mit dem Aspekt der Volumenzunahme der Grauen Substanz korrelieren. Spekulativ könnten die Hirnvolumenveränderungen unter dem Einfluss höhergradiger kognitiver Faktoren stehen (Al Aïn et al., 2019; Han et al., 2021). Exakte Mechanismen der zellbiologischen Wechselwirkungen und der Effekte auf Stammzellebene müssen daher noch weiterhin erforscht werden (Pieniak et al., 2022).

Alles in allem gilt das RT heutzutage aufgrund seiner Effektivität, einfachen Handhabung, der fehlenden Nebenwirkungen und der niedrigen Kosten als Erstwahltherapie bei Riechstörungen diverser Genese und kann Personen mit über zwei Wochen anhaltendem Riechverlust empfohlen werden (Hopkins et al., 2021; Pieniak et al., 2022).

2.4.2 Vitamin A

Vitamin A gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und wird aus chemischer Sicht als Sammelbezeichnung für Substanzen derselben qualitativen biologischen Wirkung wie Retinol genutzt. Unter dem Begriff „Retinoide“ werden alle natürlichen und synthetischen Formen von Vitamin A zusammengefasst (Heinrich et al., 2014).

Retinoide haben zeitlebens Einfluss auf das Riechsystem. Innerhalb der Entstehungsregionen neuraler Stamm- und Vorläuferzellen – sprich dem olfaktorischen Epithel, dem BO und der anterioren subventrikulären Zone – werden Retinoid-Rezeptoren, Cofaktoren und synthetische Enzyme exprimiert, die für die Retinoid-Signaltransduktion von Bedeutung sind. (Rawson & LaMantia, 2006). Während der Embryogenese wird Retinsäure als lokales induktives Signal produziert und führt z. B. in den ORN nach Kernrezeptorbindung zur Transkriptionsaktivierung und Genexpression. Daraufhin wird deren Axonwachstum und Projektion ins Gehirn stimuliert (Whitesides et al., 1998). Die Signaltransduktion hat auf diese Weise Auswirkungen auf die Strukturierung, Morphogenese und Differenzierung des Riechsystems. Im Erwachsenenalter wirkt Retinsäure als systemisch zirkulierendes Hormon und dient der Aufrechterhaltung der olfaktorischen Funktion (Rawson & LaMantia, 2006).

Eine herabgesetzte Riechfunktion durch Vitamin-A-Mangel ist bereits länger bekannt und motivierte die weitere Untersuchung dieser Auswirkung auf das olfaktorische Epithel. Dabei erkannte man, dass der Mangel zwar zu keiner Dichteabnahme des Epithels, aber zum Verlust reifer ORN führt. Das wurde durch die Expressionsabnahme olfaktorischer Markerproteine und ihrer kodierenden mRNA entdeckt, die nur in ausgereiften Neuronen vorkommen. Als vermutlich kompensatorischen Ausgleich steigt dafür die Basalzellproliferation an. Dieser Mechanismus unterstützt die Rolle von Retinsäure auf die Neurogenese des olfaktorischen Systems (Asson-Batres et al., 2003). Rawson und LaMantia vermuteten bereits 2007, dass der therapeutische Einsatz von Retinsäuren strukturelle und funktionelle Schäden des Riechsystems rückgängig machen könnte. Deren in vitro und in vivo erlangte Untersuchungsergebnisse stützen die Annahme der Aufrechterhaltung und Regeneration des olfaktorischen Systems durch Retinsäuren (Rawson & LaMantia, 2007). Auch die Beobachtung des Effektes von Retinsäure auf traumatische Verletzungen des Nervus olfactorius an Mäusen zeigten eine schnelle olfaktorische Wiederherstellung (Yee & Rawson, 2000). Reden und Kollegen untersuchten die Wirkung schließlich an Menschen. Die systemische Gabe innerhalb einer randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrollierten Studie führte dabei zu keiner signifikanten Besserung (Reden et al., 2012). Jedoch zeigte ein kombiniertes RT mit intranasaler Verabreichung von Vitamin A in einer einmal täglichen Dosierung von 10.000 IE signifikante Verbesserungen (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017). Mit der vorliegenden Studie sollte die Wirkung von Vitamin A erneut und prospektiv untersucht werden.

2.4.3 Kortikosteroide

Kortikosteroide haben ein breites Wirkspektrum und werden aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven Eigenschaften vielfältig in der Medizin eingesetzt. Im olfaktorischen Epithel können sie über eine Vielzahl an Glukokortikoidrezeptoren wirken. Robinson und Kollegen entdeckten Glukokortikoidrezeptor mRNA innerhalb der ORN, den Stützzellen, der Lamina propria und den Zellen der Bowman-Drüsen (Robinson et al., 1998).

Die gesamte Wirkweise der Steroide auf das olfaktorische Epithel sind in ihrer Komplexität noch nicht vollständig entschlüsselt. Eine Funktionshypothese beruht auf der entzündungsbedingten pathophysiologischen Ionenkonzentrationsänderung und Hypersekretion aus den Bowman-Drüsen, die sich sekundär auf die Signaltransduktion der Duftstoffe auswirkt. Fong und Kollegen vermuten eine steroidbedingte Modulation im Sinne der Aktivitätserhöhung der olfaktorischen Na⁺/K⁺-ATPasen, die sich innerhalb der ORN, Stützzellen und Bowman-Drüsenzellen befinden. Diese könnten zur Aufrechterhaltung der physiologischen Schleimhautionenkonzentration beitragen und einer Riechstörung entgegenwirken. Zusätzlich wurde festgestellt, dass systemisch eingenommene Kortikosteroide auch bei Patienten ohne nasale Obstruktionen oder fehlenden offensichtlichen entzündlichen Veränderungen wirksam sind und somit die antiinflammatorische Komponente nicht alleinig für die Wiederherstellung des Riechvermögens ausschlaggebend ist (Fong et al., 1999).

In der Studie von Heilmann und Kollegen wurde die Wirkung der systemisch und intranasal verabreichten Kortikosteroide bei Patienten mit sinusal, postviral und idiopathisch bedingter Dysosmie untersucht. Die orale Gabe von Prednisolon führte Ätiologie-unabhängig zur signifikanten Besserung des Riechvermögens, gemessen in allen SDI-Subtests. Jedoch erzielte die intranasale Verabreichung von Mometason wenige bis gar keine positiven Auswirkungen auf die Dysosmie. Die Forscher erklären sich diesen geringen Effekt u. a. durch die applikationsbedingte schlechte Mengenkontrolle und das Verteilungsmuster des Medikaments innerhalb der Nasenhöhle. Sie empfahlen diesbezüglich die Entwicklung einer anderen Verabreichungsstrategie (Heilmann et al., 2004). Die Flüssigkeitsverteilung eines Nasensprays wurde 1984 mittels szintigraphischer Bildgebung untersucht. Dabei wurde die meiste Flüssigkeit am vorderen Teil der Nasenhöhle und nur eine geringe Menge an den Nasenmuscheln gefunden, sodass kaum Flüssigkeit an die Riechspalte gelangt ist. (Hardy et al., 1985). Eine geringe Wirkung in der Behandlung postinfektiöser Riechstörungen ist bei dieser Anwendungsart daher nicht unwahrscheinlich.

Eine aktuellere Studie kombinierte ein RT mit einer Budesonid-Nasenirrigation und ermittelte Verbesserungen der Riechschwelle und der gesamtolfaktorischen Funktion (Abdelhafeez et

al., 2022). Dazu muss jedoch hinzugefügt werden, dass keine zusätzliche Kontrollgruppe untersucht wurde, was die Aussagekraft der Studie beeinträchtigen könnte.

Eine weitere Studie befasste sich mit Patienten mit mindestens vierwöchig andauerndem Post-COVID-19-Riechverlust und verglich die Wirkung von topisch verabreichtem Mometasonfuroat mit einer Kontrollgruppe, die ein Kochsalzlösungsspray erhielt. Dabei wurde sowohl die subjektive Einschätzung erfragt als auch psychophysisch mit dem UPSIT gemessen. Nach bereits vier Wochen verbesserte sich das Riechvermögen der Therapiegruppe signifikant (Hosseinpoor et al., 2022).

Als Vergleichswert soll nun auch in der vorliegenden Studie die Verabreichung von Mometasonfuroat mit einem langen Applikator untersucht werden.

3. Zielsetzung der Studie

Das RT hat sich bei der Behandlung von Riechstörungen mit Hauptaugenmerk auf die postinfektiöse Genese etabliert und wird in der aktuellen Leitlinie mit starkem Konsens empfohlen. Darüber hinaus ist die Kombination mit einer Begleitmedikation erlaubt (AWMF, 2023). Um den potenziellen Mehrwert eines pharmakologischen Wirkstoffs im Vergleich zum alleinigen RT zu überprüfen, müssen alle Untersuchungsgruppen ein RT durchführen (Pieniak et al., 2022). Auf der Suche nach einem möglichem Zusatznutzen von intranasal verabreichtem Vitamin A in der „Kaiteki“-Position, wird die vorliegende Studie die vielversprechende retrospektive Arbeit von Hummel, Whitcroft, Rueter et al. aus dem Jahr 2017 prospektiv analysieren. Demgegenüber sollte die andere Interventionsgruppe begleitend zum RT das Medikament Mometasonfuroat mit einem langen Applikator einsetzen. Mit dieser Methode wird ein verbesserter Zugang des Riechspaltes und das Sichtbarmachen einer Wirkung erhofft. Der dritte Interessensschwerpunkt liegt in der Untersuchung möglicher Parosmie-Veränderungen im Interventionszeitraum.

An dieser Stelle wird betont, dass die meisten Patienten in den bereits erwähnten Studien eine geringere Hyposmiedauer hatten als in der vorliegenden Untersuchung. Die rekrutierten Patienten hatten stattdessen eine persistierende Symptomatik und somit eine verringerte Chance auf komplette Remission (Duncan & Seiden, 1997). Umso interessanter ist es für diese Patienten, ein mögliches Therapiekonzept zu erforschen.

Aus dem Studienaufbau haben sich daraufhin folgende Forschungsfragen entwickelt:

- 1. Haben Vitamin-A-Nasentropfen, eingenommen in der „Kaiteki“-Position, als Begleitmedikation zum Riechtraining, einen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung einer persistierenden postinfektiösen Riechstörung?**
- 2. Hat die Verwendung von Mometasonfuroat-Nasenspray mit langem Applikator als Begleitmedikation zum Riechtraining einen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung einer persistierenden postinfektiösen Riechstörung?**
- 3. Hat die Behandlung einer persistierenden Riechstörung mit Hilfe von Riechtraining eine signifikante Auswirkung auf die Verbesserung einer Parosmie?**

4. Material und Methoden

4.1 Ethik

Die Studie entspricht den Richtlinien der rezidierten Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, der Technischen Universität Dresden, geprüft und bewilligt (EK 122032011). Die Studie war nicht kommerziell angelegt. Alle Studienteilnehmer wurden vor Beginn über die Zielsetzung, den Ablauf und die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Mit ihrer schriftlichen Einwilligung stimmten die Probanden zu, freiwillig an dieser Studie teilzunehmen.

4.2 Studiendesign und Ablauf

Die vorliegende offene, prospektive Interventionsstudie erstreckte sich über einen Zeitraum von 15 Monaten, von Februar 2021 bis Mai 2022. Zur Untersuchung der Therapieoptionen bei Riechstörungen wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, die alle ein drei- bis viermonatiges RT durchführten, wobei die erste Gruppe ausschließlich das RT betrieb. Die zweite Gruppe nutzte zusätzlich Vitamin-A-Nasentropfen, während die dritte Behandlungsgruppe ergänzend zum RT Mometasonfuroat als Nasenspray verschrieben bekam. Die Nasentropfen wurden in der sog. „Kaiteki“-Position einmal täglich und das Nasenspray mit Hilfe eines langen Applikators zweimal täglich eingenommen. Der Studienablauf teilte sich in zwei Untersuchungstage auf. Jeder Termin dauerte ca. eine Stunde. Zwischen den beiden Untersuchungsterminen lagen durchschnittlich 3,75 Monate ($SD \pm 0,82$). Beim Ersttermin erfolgten eine ausführliche Anamnese, eine HNO-ärztliche Untersuchung, die psychophysische Untersuchung des Riech- und Schmeckvermögens und eine sowohl mündliche Aufklärung zum Studienablauf, als auch die Aushändigung einer schriftlichen Einwilligungserklärung der Probanden. Beim Kontrolltermin wurde erneut eine detaillierte Anamnese erhoben. Darüber hinaus wurden Fragen bezüglich der Studienmedikation und des Auftretens von Parosmien gestellt. Im Anschluss erfolgte die Kontrolle der diagnostischen Parameter. Der detaillierte Studienablauf ist der nachfolgenden Abbildung 4 zu entnehmen.

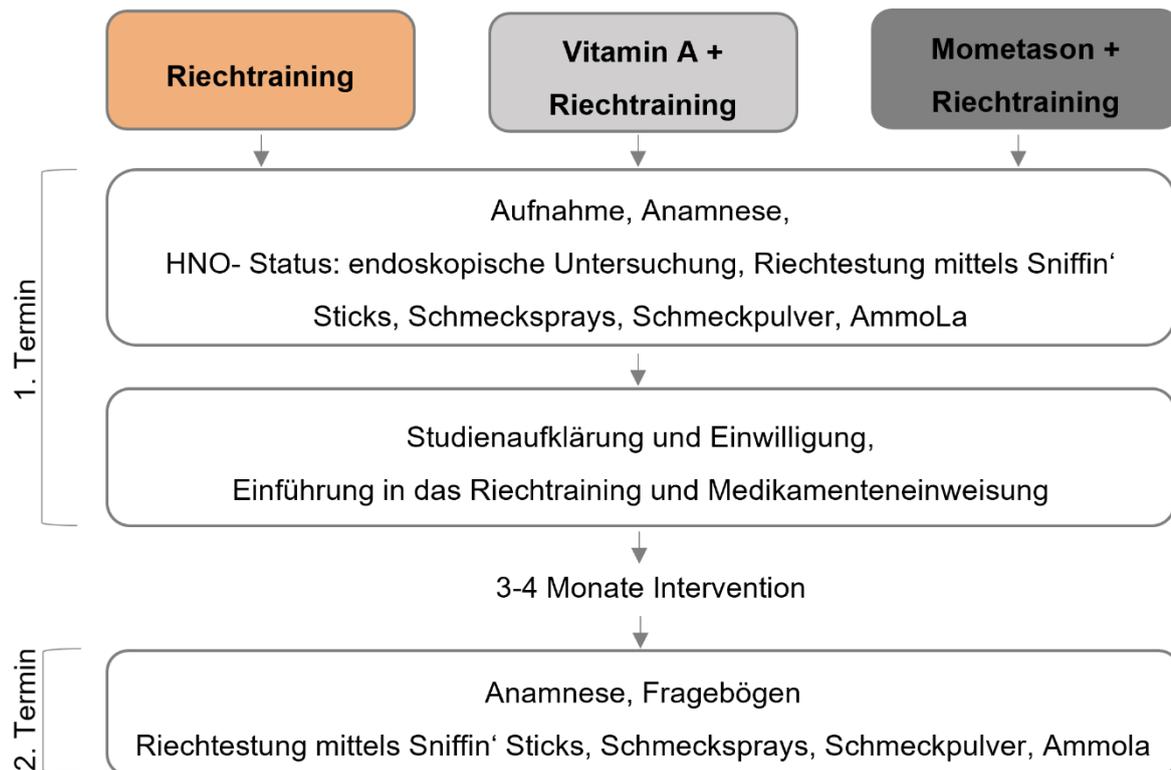


Abbildung 4: Studienablauf der drei Interventionsgruppen

4.3 Rekrutierung

Die Patienten wurden innerhalb der Sprechstundenzeiten des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden von Prof. Dr. med. Thomas Hummel rekrutiert. Es handelte sich dabei um Neu- und Wiedervorstellungen von Patienten mit Riechstörungen.

4.4 Auswahlkriterien

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie postinfektiöse, posttraumatische oder sinunasale Riechstörungen. Als Ausschlusskriterien galten wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können, wie z. B. chronische Hypothyreose, M. Parkinson, Niereninsuffizienz und schwere Depressionen. Patienten mit SARS-CoV-2-Reinfektion innerhalb des Therapiezeitraums wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

4.5 Psychophysische Olfaktometrie

4.5.1 Sniffin' Sticks

Zur Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens der Patienten wurden an beiden Untersuchungsterminen Sniffin' Sticks eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen dreiteiligen Test zur Ermittlung der Geruchswahrnehmungsschwelle (S), der Diskrimination (D), der Identifikation (I) und deren Summenwert, dem SDI (Lötsch et al., 2008). Die Testbatterie wurde 1996 von Hummel und Kollegen entwickelt und wird aktuell von der Firma Burghart Messtechnik GmbH in Holm, Deutschland, hergestellt. Das Produkt wird in 91 % der deutschen HNO-Kliniken eingesetzt und etablierte sich bereits europaweit, da es einfach anzuwenden, wiederholbar einzusetzen und durch altersabhängige Normwerte definiert ist (Hummel et al., 1997; AWMF, 2023). Die Sniffin' Sticks eignen sich zur Erhebung und Beurteilung der individuellen Riechleistung, psychophysischen und auch pathologischen Vorgängen, weshalb sie bereits für zahlreichen Studien herangezogen wurden und auch für die vorliegende Studie geeignet waren (Hummel et al., 2007; Rumeau et al., 2016). Vor der Durchführung der Tests ist auf das Setting zu achten: Die Untersuchung findet in einem ruhigen und gut belüfteten Raum statt (Rumeau et al., 2016). Um Störgerüche für den Patienten zu vermeiden, trägt der Untersucher idealerweise geruchslose Handschuhe oder wäscht seine Hände zuvor ohne Seife (Rumeau et al., 2016; Göktas et al., 2018). Die Patienten sollen 15 Minuten vor dem Test auf das Rauchen von Zigaretten und die Einnahme von Nahrung verzichten, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen (Rumeau et al., 2016).

Die Sniffin' Sticks ähneln Filzstiften mit einer Länge von ca. 14 cm und einem Innendurchmesser von ca. 1,3 cm. Sie sind mit einem Fassungsvermögen von 4 ml entweder mit einem flüssigen Duftstoff oder geruchslosen Propylenglykol gefüllt (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016). Zur Präsentation des entsprechenden Duftstoffs wird die Kappe entfernt und etwa drei Sekunden lang abwechselnd ca. 2 cm unter beide Nasenlöcher gehalten (Kobal et al., 1996). Der Test findet in einer vorgegebenen Reihenfolge statt. Zunächst wird mit dem Schwellentest begonnen, gefolgt von dem Diskriminations- und zum Schluss dem Identifikationstest. Grund dafür ist die potenzielle Beeinflussung der Riechempfindlichkeit und des Testergebnisses bei Nichteinhalten des Ablaufs, v. a. bei den Schwellenwerten (Göktas et al., 2018). Zusätzlich sollen idealerweise zwischen den einzelnen Tests jeweils drei bis fünf Minuten Pause eingehalten werden (Rumeau et al., 2016). Mit den Subtests werden vermutlich verschiedene Anteile der Riechfunktion untersucht (Lötsch et al., 2008). Es wird davon ausgegangen, dass der Schwellenwert das periphere Geruchssystem erfasst, während die Diskriminations- und Identifikationstests komplexe zentrale und kognitive Funktionen widerspiegeln (Hedner et al., 2010; Göktas et al., 2018).

In den weiteren Abschnitten werden die einzelnen Subtests eingehend beschrieben.

Schwellentest

Ziel des Tests ist die Bestimmung, ab welcher Konzentration der nach Rose riechende Duftstoff 2-Phenylethylalkohol (PEA) wahrgenommen wird. In der Testbatterie befinden sich insgesamt 48 Riechstifte, die in 16 Triplets aufgeteilt sind (Rumeau et al., 2016). In einer geometrischen Verdünnungsreihe gibt es 16 Konzentrationen des Duftstoffs, beginnend mit einer Konzentration von 4 %, die in einem Verdünnungsverhältnis von 1 : 2 abnimmt (Hummel et al., 2007). Diese PEA enthaltenden Stifte sind mit einer roten Kappe gekennzeichnet. Die restlichen Stifte sind mit dem neutralriechendem Lösungsmittel Propylenglykol gefüllt und haben blaue und grüne Kappen. Die Patienten werden für den Test gebeten, die Augen zu schließen, oder bekommen sie verbunden, um die unterschiedlichen Farbmarkierungen nicht sehen zu können und Manipulation zu vermeiden (Rumeau et al., 2016). Vor Beginn des Tests wird dem Patienten der Riechstift mit der höchsten PEA-Konzentration (4 %) präsentiert (aus Triplet 1), damit er sich mit dem Geruch vertraut machen kann (Göktas et al., 2018). Um den individuellen Startpunkt und zugleich den ersten Wendepunkt des Tests zu bestimmen, werden die Triplets stufenweise, beginnend mit der niedrigsten PEA-Konzentration, in Zweisritten präsentiert, bis der Patient zweimal hintereinander eine Verdünnungsstufe korrekt identifizieren kann (Göktas et al., 2018). Die Konzentrationserhöhung in Stufen dient dabei der Zeiteinsparung (Rumeau et al., 2016). Der erste Wendepunkt entspricht der Konzentration, an dem die Riechschwelle das erste Mal überschritten wurde. In Einersritten geht es dann mit der nächstniedrigen Verdünnungsstufe weiter, bis der Patient den Zielduft nicht mehr erkennt und die Geruchsschwelle somit unterschreitet. Das entspricht dem zweiten Wendepunkt. Eine höhere Duftkonzentration wird nun wieder präsentiert, bis zwei korrekte Antworten genannt werden und der dritte Wendepunkt erreicht ist (Göktas et al., 2018). Diese Vorgehensweise wird so lange wiederholt, bis sieben Wendepunkte vermerkt sind. Der Schwellenwert ergibt sich aus dem Mittelwert (MW) der letzten vier Wendepunkte (Rumeau et al., 2016) (siehe Tabelle 2). Insgesamt sind in dem Test zwischen einem und 16 Punkten zu erreichen.

Für den Fall, dass ein Patient die höchste PEA-Konzentration dreimal nacheinander nicht erkennt oder unterscheiden kann, ist der Test an dieser Stelle beendet und der Schwellentest wird mit einer eins bewertet (Göktas et al., 2018). Jedes Triplet wird in einer randomisierten Reihenfolge in einem Intervall von 20 Sekunden präsentiert und per „Forced-Choice“-Verfahren ausgewählt. Das bedeutet, dass der Patient trotz möglicher Unsicherheit aus jedem Triplet einen Riechstift aussuchen muss. Dadurch eliminiert der Untersucher die Antwortalternative „nichts gerochen“ und bewirkt, dass sich der Patient mit dem vorhandenen Duft genau auseinandersetzt und nicht selten den gesuchten Geruch doch wahrnimmt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Tabelle 2: Beispiel eines Schwellentest-Protokolls



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

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

Diskriminationstest

Mit diesem Subtest wird die Fähigkeit zur Diskrimination verschiedener Düfte quantifiziert. Der Test enthält, ebenso wie der Schwellentest, insgesamt 48 Riechstifte in 16 Triplets. Dem verblindeten Patienten wird ein Riechstift aus jedem Triplet für ca. drei Sekunden in einer willkürlichen Reihenfolge präsentiert. Das Intervall zwischen den Triplets beträgt ca. 20 bis 30 Sekunden. Diesmal enthalten alle Stifte überschwellige Düfte (Lötsch et al., 2008). Zwei Stifte aus einem Triplet enthalten den gleichen Duftstoff und sind mit blauer und roter Kappe gekennzeichnet. Der dritte Stift enthält einen anderen Geruch und ist mit einer grünen Kappe versehen. Über das „Forced-Choice“-Auswahlverfahren wird der Patient gebeten, den Stift mit dem abweichendem Duft zu identifizieren (Göktas et al., 2018). Aus der Summe der korrekten Antworten errechnet sich der Diskriminationswert. Es können zwischen 0 und maximal 16 Punkte erreicht werden (Hummel et al., 2007).

Tabelle 3: Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls

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

Ergebnis = 12 Punkte

Identifikationstest

In dem dritten und letzten Subtest werden dem Patienten unverblindet insgesamt 16 überschwellige Düfte aus dem Alltag präsentiert (Hummel et al., 2007). Mit einem Abstand von ca. 20 bis 30 Sekunden, darf an jedem Riechstift ca. drei Sekunden lang gerochen werden (Hummel et al., 2007). Die Patienten bekommen einen Stapel Karten vor sich gelegt, auf denen in Bild- und Textform jeweils vier Auswahlmöglichkeiten stehen. Im „Forced-Choice“-Prinzip muss sich der Patient für eines der abgebildeten Objekte entscheiden. Der Identifikationswert errechnet sich aus der Summe der korrekt identifizierten Düfte. Es werden zwischen 0 und maximal 16 Punkte vergeben (Hummel et al., 2007). Die Düfte, die für den Identifikationstest gewählt wurden, bestehen aus geläufigen und vertrauten Gerüchen, die von mindestens 75 % der Bevölkerung erkannt werden müssen (Oleszkiewicz et al., 2019).

Tabelle 4: Identifikationstest-Protokoll

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

SDI-Wert

Der SDI-Wert ergibt sich aus der Summe des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests. Da bei jedem Subtest höchstens 16 Punkte erreicht werden können, kann ein Maximalwert von 48 Punkten erreicht werden. Anhand altersentsprechender Normwerte ist eine detaillierte Beurteilung des orthonasalen Riechvermögens und somit die Unterscheidung in Anosmie, Hyposmie oder Normosmie möglich (AWMF, 2023). Die erste Normwertklassifikation wurde von Kobal et al. im Jahre 2000 eingeführt. Hummel und Kollegen haben 2007 in einer großen Studie die altersabhängigen Normwerte erneut auf Alter und Geschlecht gestaffelt modifiziert. Gemäß dieser Studie ist eine Normosmie als SDI-Wert definiert, der über dem 10. Perzentil der Verteilung der Normalwerte der untersuchten Studienpopulation liegt (Hummel et al., 2007; Rumeau et al., 2016). Das 10. Perzentil der Verteilung der Riechleistung bildet somit auch die Grenze zwischen Normosmie und Hyposmie (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Normwerte wurden 2019 erneut von Oleszkiewicz et al. aktualisiert. Hier wurden 9139 gesunde Probanden in neun Gruppen eingeteilt und die 10. Perzentile des SDI erhoben. Die Ergebnisse ähneln den vorherigen Studien, können aber durch die Gruppeneinteilung nicht exakt verglichen werden. Bei jungen Erwachsenen im Alter zwischen 21 und 30 Jahren, liegt eine funktionelle Anosmie bei einem SDI-Wert von ≤ 16 Punkten vor. Zwischen 16,25 und 30,5 Punkten spricht man von einer Hyposmie und bei 30,75 bis 41,25 Punkten von einer Normosmie. Als sog. Supersmeller werden Personen bezeichnet, die die 90. Perzentile der jeweiligen Alterskategorie erreichen; in diesem Fall über 41,5 Punkten (Oleszkiewicz et al., 2019). Weitere Werte können der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Aktualisierte SDI-Normwerte nach Oleszkiewicz et al. (Oleszkiewicz et al., 2019)

Gruppe	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Alter	5-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>81
10. Perzentile	>19,40	>28,50	>30,75	>30,50	>28,15	>27,25	>24,88	>19,20	>13

Es stellte sich heraus, dass der größte Anstieg der olfaktorischen Funktion zwischen den Gruppen A (5 bis 10 Jahre) und B (11 bis 20 Jahren) lag. Die hohe Prozentzahl an hyposmischen Kindern unter zehn Jahren wird jedoch mit der Schwierigkeit des Tests in Verbindung gebracht, statt von einer niedrigen olfaktorischen Funktion auszugehen. Die größte Verminderung der Riechleistung fand in der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren statt. Es war v. a. aufgefallen, dass die Schwellenwerte im Alter im Gegensatz zur Diskrimination und Identifikation stärker abnahmen. Diese Beobachtung bekräftigt die Annahme einer altersbedingten Schädigung des peripheren olfaktorischen Systems. Die

längere Aufrechterhaltung der Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit wird damit begründet, dass sie sowohl mit überschwelligen Konzentrationen getestet wird, als auch von individueller Erfahrung und zentralen kognitiven Prozessen abhängt (Oleszkiewicz et al., 2019).

Darüber hinaus wurden auch geschlechtsabhängige Riechleistungsunterschiede zum Vorteil der Frauen festgestellt. Frauen erreichen im Durchschnitt 1,3 SDI Punkte mehr als Männer (Oleszkiewicz et al., 2019). Diese Unterschiede werden u. a. verbalen Fähigkeiten, hormonellen Wirkungen oder kognitiven Faktoren zugeschrieben (Göktas et al., 2018).

Der Begriff der funktionellen Anosmie wurde erstmalig im Jahr 2000 von Kobal et al. beschrieben. Er wird bis heute mit einem SDI-Wert < 16 Punkten definiert. Betroffene können dabei komplett anosmisch sein, oder eine eingeschränkte Geruchwahrnehmung in Bezug auf Diskrimination und Identifikation aufweisen, die allerdings keine Relevanz im Alltag hat. Angenehme Erfahrungen wie Essen, Trinken oder auch die Fähigkeit der Umweltgefahrerkennung, z. B. Gas, Feuer oder verdorbene Lebensmittel, gehen verloren (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

4.5.2 Retronasale olfaktorische Funktion

Das retronasale Riechvermögen beschreibt die Wahrnehmung von Geruchseindrücken bei der Nahrungsaufnahme und wird im klinischen Setting mit Hilfe von Schmeckpulvern überprüft (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). In der vorliegenden Studie werden drei in Lebensmittelgeschäften erhältliche Pulver verwendet: Zimt-, Bananen- und Knoblauchpulver. Mit kleinen Einmallöffeln werden ca. 0,05 g eines Pulvers auf die Mitte der Zunge des Probanden appliziert (Göktas et al., 2018). Die Probanden werden anhand einer Liste von sechs Deskriptoren pro Pulver aufgefordert im „Forced-Choice“-Verfahren eine Antwort auszuwählen. Zwischen jedem Pulver bekommen die Teilnehmer einen Schluck Wasser zur Neutralisation angeboten. Da das retronasale Riechen fast ausschließlich bei der Nahrungsaufnahme erfahren wird, besteht bei vielen Menschen der Anschein, es handle sich hierbei um einen Geschmackseindruck. Aus diesem Grund beschreiben auch ca. 60 % der Patienten mit alleiniger Störung des Riechvermögens eine zusätzliche Einschränkung der gustatorischen Funktion (Deems et al., 1991). Die Untersuchung ist insoweit sinnvoll, da ortho- und retronasales Riechvermögen isoliert voneinander gestört sein können und Eindrücke des komplett ausgefallenen Riechvermögens mit vollem Erhalt der Geschmacksfunktion, objektiviert werden können (Landis et al., 2005; Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

4.6 Gustometrie

Die Schmecktestung erfolgt in Form eines Ganzmundtests mittels vier Schmecksprays. Diese enthalten jeweils überschwellige Geschmacksstoffe mit den Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter. Die Stoffe werden zur Anwendung in destilliertem Wasser gelöst und in kleine Braunglas-Fläschchen abgefüllt. Das Spray mit dem süßen Inhaltsstoff besteht aus 10 %-iger Saccharose-Lösung, das saure Spray aus 5 %-iger Zitronensäure-Lösung, das salzige Spray aus 7,5 %-iger Natriumchlorid-Lösung und das bittere Spray aus einer 0,05 %-igen Chininhydrochlorid-Lösung. Der Untersucher bittet den Probanden, den Mund zu öffnen und verabreicht jeweils einen Hub (ca. 60 µl) des entsprechenden Sprays mittig auf die herausgestreckte Zunge. Die Lösung wird danach vom Probanden in der Mundhöhle bewegt und mit einem Schluck Wasser zur Neutralisation nachgespült. Im „Forced-Choice“-Verfahren entscheidet sich der Proband für eine Antwort. Dabei werden zwischen 0 (kein Spray erkannt) und 4 Punkte (alle Sprays erkannt) vergeben. Mit diesem Screeningverfahren kann die alltagsrelevante Schmeckfunktion einer Person innerhalb weniger Minuten untersucht werden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Im Falle eines auffälligen Screenings können andere Testverfahren wie z. B. Schmeckstreifen eingesetzt werden. Diese sind validierte gustatorische Testmethoden und dienen der genaueren Überprüfung des Schmeckvermögens (Göktas et al., 2018). Die subjektive Beurteilung der Schmeckempfindung ist wichtig v. a. bei der Diagnose einer qualitativen Schmeckstörung. Da Patienten oft nicht in der Lage sind, ihren Feingeschmack dem Riechvermögen zuzuordnen und eher über Schmeckstörungen klagen, sollten in einer Sitzung sowohl Schmeck- als auch Riechtestungen durchgeführt werden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

4.7 Therapieoptionen

4.7.1 Riechtraining (RT)

Das Training beinhaltet die systematische Präsentation der vier ausgewählten Düfte; Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke. Sie befinden sich als duftstoffgetränkte Wattebällchen in jeweils vier kleinen Braunglas-Fläschchen, die in unserer Einrichtung vorbereitet werden. Den Patienten wurde erklärt, zweimal täglich für jeweils 30 Sekunden, in einem Zeitraum von zwölf Wochen an den Gläschen zu riechen.

4.7.2 Vitamin-A-Nasentropfen

In der vorliegenden Studie wurde für die Einnahme von Vitamin A das Medikament Vitadral® verschrieben. Es wird von der Firma Aristo Pharma GmbH, Berlin, Deutschland hergestellt und enthält 30,2 mg Retinolpalmitat (entspricht 54.900 IE Vitamin A) pro ml, Butylhydroxytoluol und Erdnussöl. In dieser Studie wurden die Tropfen einmal täglich mit einer Tagesdosis von 10.000 IE intranasal nach Aufklärung und Videodemonstration in der sog. „Kaiteki“-Position verabreicht. Das ist eine Technik der Körper- und Kopfpositionierung, die erstmalig von japanischen Forschern entwickelt wurde und ihren Namen von Mori und Kollegen erhielt. Aus dem japanischen übersetzt bedeutet „Kaiteki“ so viel wie „angenehm oder bequem“. Mit dieser Körperstellung ist es möglich, Nasentropfen vereinfacht an die Riechspalte zu führen (Mori et al., 2016). Der Patient wird bei Tropfeneinnahme in das rechte Nasenloch zunächst gebeten, sich auf die linke Körperseite zu legen, anschließend wird der Kopf um 20° bis 30° nach unten geneigt. Das Kinn wird danach um 20° bis 40° nach oben gerichtet. Für das linke Nasenloch wird die Körperseite entsprechend gewechselt (Mori et al., 2016). Ungefähr 0,2 ml, das entspricht ca. 4 Tropfen, Vitamin A werden in die Nase in Richtung des anterior-superioren Randes der Nasenscheidewand verabreicht. Der Patient verbleibt noch 30 Sekunden in dieser Haltung, damit die Flüssigkeit zum Riechepithel gelangt (Mori et al., 2016). Durch die „Kaiteki“-Position konnten laut der Studie in 75 % der Fälle die Riechspalte erreicht werden. Der obere Teil des Nasenseptums wird in 80 % erreicht, die Concha nasalis media und die laterale Nasenwand wird in 47 bis 52 % erreicht (Mori et al., 2016). Die Resultate der Studie von Mori und Kollegen deuten darauf hin, dass die „Kaiteki“-Position eine geeignete Haltung ist, um Nasentropfen an die Riechspalte zu transportieren, während bei anderen Methoden, wie z. B. dem Nasenspray nur geringe Mengen ankommen (Mori et al., 2016). Über diesen erhofften therapeutischen Mehrwert wurden die Patienten dieser Studie aufgeklärt. Die nachfolgende Abbildung 5 visualisiert die beschriebene Position.

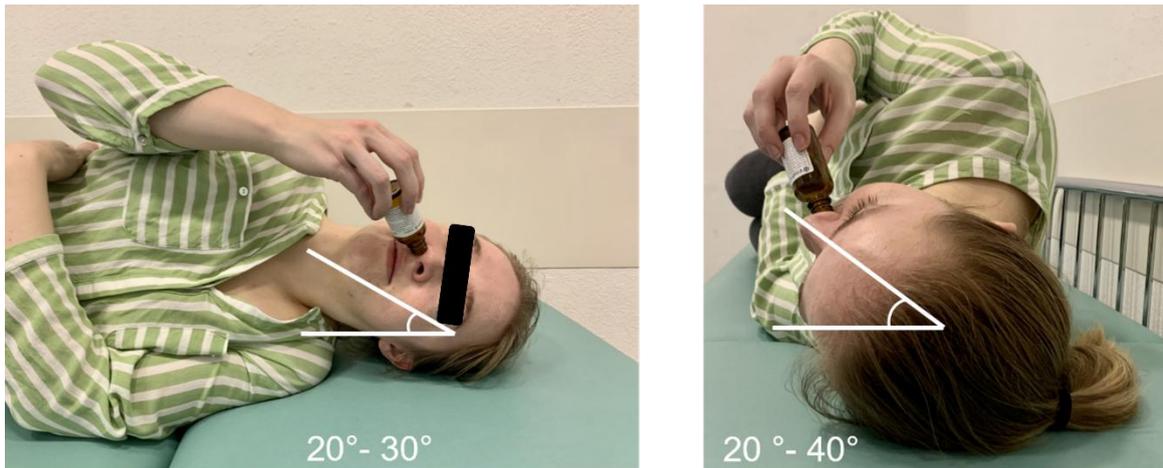


Abbildung 5: „Kaiteki“-Position

4.7.3 Mometasonfuroat-Nasenspray

Das verschreibungspflichtige Mometasonfuroat wird mit einem langen Applikator (siehe Abbildung 6) in einer vom Patienten bevorzugten Körperhaltung zur intranasalen Anwendung eingesetzt. Die Verwendung des langen Applikators steht im Kontrast zu den herkömmlichen Sprays, die im Bereich der Nares verabreicht werden. Scheibe und Kollegen verglichen die Flüssigkeitsverteilung herkömmlicher Nasensprays mit tiefgehender Sprühapplikation endoskopisch und erkannten, dass der vordere Nasenteil einschließlich der unteren Nasenmuschel von beiden Applikationsformen erreicht wurde. Im mittleren Teil der Nase, inklusive der Mitte der Nasenscheidewand und dem Ansatz der mittleren Nasenmuschel wurden v. a. Anfärbungen durch das Nasenspray sichtbar. Am wichtigsten jedoch war die Erkenntnis, dass durch die tiefgehende Sprühapplikation die Riechspalte in 73 % der Fälle (11 von 15 Probanden) erreicht wurde. Somit scheint eine Applikator-vermittelte Medikamentenverabreichung eine effektive Maßnahme zur Erreichung des olfaktorischen Epithels zu sein. Daher ist es auch wahrscheinlich, dass eine Therapie mit einem solchen System wirksamer sein könnte als mit einem regulären Sprühkopf (Scheibe et al., 2008). Das Mometasonfuroat wurde zweimal täglich in einer Gesamttagesdosis 100 µg von pro Nasenloch appliziert.



Abbildung 6: Langer Applikator zur Mometasonfuroat-Verabreichung

4.8 Fragebögen

Anamnesebogen und Selbsteinschätzung

Die Patienten erhielten zu ihrem Ersttermin einen Anamnesebogen, auf welchem Informationen wie Alter, Geschlecht, Problembeginn und Verlauf, individuelle Laienätiologie, Medikamenteneinnahme, Infektionen, Schädel-Hirn-Traumata, Nasenoperationen, Asthma und chronische Nasenerkrankungen abgefragt wurden. Im Anschluss erfolgte die Dokumentation sowohl des subjektiv eingeschätzten Riech- und Schmeckvermögens sowie der Nasenatmung mittels numerischer Ratingskala (NRS) zwischen 0-10, als auch des Vorhandenseins von Parosmien und Phantosmien. Beim Kontrolltermin füllten die Patienten einen Wiedervorstellungsbogen aus, um die Veränderungen der genannten Parameter zu erfassen. Die beiden Bögen dienten dem Situationsvergleich während des Interventionszeitraums.

Adhärenz-Fragebogen mit modifizierter Morisky Skala

Die Studienadhärenz der drei Interventionsgruppen wurde mit Hilfe der psychometrischen Morisky-Skala untersucht, die seit 1986 eingesetzt wird. Sie bestand in ihrer ursprünglichen Form aus vier Fragen mit dichotomen Ja-/Nein-Antworten. Der Sinn des Fragebogens besteht darin, die Gründe für das Unterlassen eines Therapieregimes zu ermitteln. Die zugrundeliegende Theorie ist, dass es vier Hauptursachen dafür gibt: Das Vergessen, die Nachlässigkeit, das Absetzen des Medikaments bei subjektiver Besserung und der Wiederbeginn des Medikaments bei Verschlechterung. Da Patienten dazu neigen, ihren Gesundheitsdienstleistern positive Antworten zu geben, wurden die Fragen bewusst so formuliert, dass eine Verzerrung durch das erwartete „Ja-Sagen“ vermieden wird (Morisky et al., 1986). Die Bewertung der Skala erfolgt anhand der Summe der Punktzahl. Je höher die erreichte Punktzahl ausfällt, desto höher ist die Studienadhärenz (Uchmanowicz et al., 2019). Der Vorteil dieses Fragebogens ist zum einen die einfache und praktische Anwendbarkeit im klinischen Setting, aber zum anderen auch die leichte Identifizierungsmöglichkeit von Patienten mit Adhärenzproblemen inklusive anschließender Möglichkeit der Problemlösung (Morisky et al., 1986).

Für die vorliegende Studie wurde der Fragebogen für die drei Interventionsgruppen angepasst (siehe Anhang). Bei der RT-Gruppe wurden noch drei Anwendungsfragen und drei weitere zur subjektiv wahrgenommenen Intensität und möglicher Intensitätsveränderungen im Interventionszeitraum gestellt. Über die Verwendung von Vitamin A und Mometasonfuroat wurden zusätzlich die Einnahmeposition, Tropfen- bzw. Hubanzahl mit zwei bzw. drei Antwortmöglichkeiten erfragt.

Parosmie-Fragebogen

Da es bislang keine objektive Methode zur Bestimmung einer Parosmie gibt, basiert die Diagnose alleinig auf Anamnese und Fragebögen. Zur Parosmie interessierte uns der Symptombeginn, wie viel Prozent der wahrgenommenen Düfte parosmisch verändert waren, welche Qualität diese hatten und welches die auslösenden Reize waren. Für die Einteilung in die Schweregrade sind drei Kriterien wichtig: die tägliche Wahrnehmung, das Vorhandensein einer Intensität > 5 (NRS) und das Auftreten besonderer Konsequenzen (z. B. Gewichtsveränderungen oder Änderungen der Lebensgewohnheiten). Diese drei Kriterien werden jeweils mit einem Punkt bewertet und deren errechnete Summe ergibt den entsprechenden Schweregrad (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

4.9 Datenverarbeitung und Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Version 28 (Statistical Packages for Social Sciences) (IBM, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 2021 (Redmond, WA, USA).

Die Daten wurden zuerst bezüglich ihrer Normalverteilung und Varianzhomogenität untersucht. Die Normalverteilung wurde anhand Shapiro-Wilk-Tests, grafischer Betrachtung der Histogramme und Q-Q-Plots sowie Errechnung des Z-Werts für Kurtosis und Schiefe überprüft. Entsprechend wurden parametrische und nicht-parametrische Tests durchgeführt. Die Testung auf Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test. Mit Hilfe von Varianzanalysen mit Messwiederholungen (engl. Analysis of Variance, ANOVA) und T-Tests gelang die Auswertung der psychophysischen Testung. Für signifikante Interaktionseffekte wurden Paarvergleiche mittels Post-hoc-Tests durchgeführt.

Bei nicht-parametrischen Variablen wurden Kruskal-Wallis, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang- und Welch-Tests durchgeführt. Die Korrelationsanalyse erfolgte entsprechend der Normalverteilung der Variablen nach Pearson und Spearman.

Das Signifikanzniveau p (Alphaniveau) wurde für alle ausgeführten Tests auf $p < 0,05$ festgelegt. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Trend betrachtet. Die Angaben der Ergebnisse sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, als $MW \pm$ Standardabweichung (SD) dargestellt.

Für das Verfassen der vorliegenden Dissertationsschrift und das Erstellen von Tabellen wurde Microsoft Office 2021 verwendet. Zudem wurden die Grafiken mittels GraphPad Prism Version 9.4.1 für Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) erstellt.

Als Literaturverwaltungsprogramm diente Zotero 6.0.15 (Roy Rosenzweig Center for History and New Media der George Mason University, Virginia, USA).

5. Ergebnisse

5.1 Studienpopulation

Von ursprünglich 198 rekrutierten Patienten sind 26,3 % (n = 52) ausgeschieden. Die Studienpopulation bestand somit aus insgesamt 146 Teilnehmern, im Alter zwischen 20 und 83 Jahren. Mit einer Geschlechterverteilung von 2 : 1 waren 66 % (n = 97) weiblich und 34 % (n = 49) männlich.

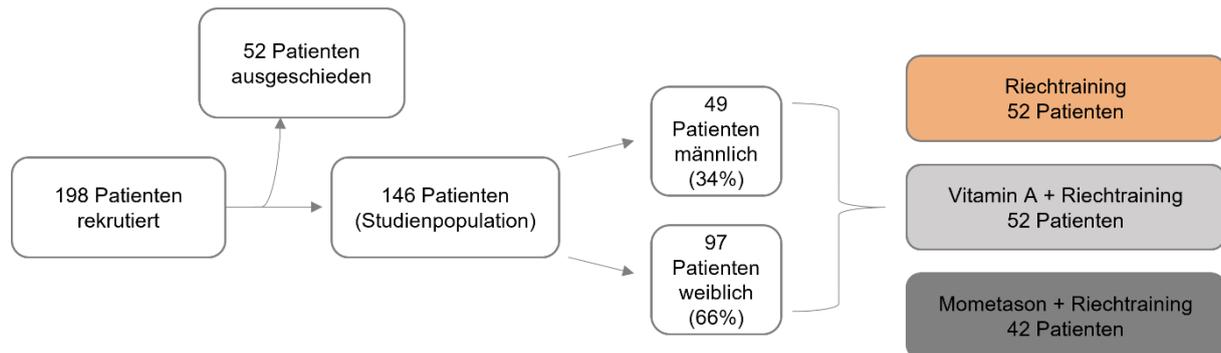


Abbildung 7: Studienpopulation

Ausscheidungsgründe

Während des Studienverlaufs wurden 52 Patienten ausgeschlossen. Zu den Ursachen zählten fehlende Erreichbarkeit der Teilnehmer (40 %), freiwilliger Rückzug aus der Studie (21 %), kein Erscheinen zum Kontrolltermin (13 %), Reinfektion mit SARS-CoV-2 (12 %), eine nicht stattgefundenen Therapiedurchführung (10 %), inkorrekte Kontaktdaten (2 %) und eine Krebserkrankung (2 %).

Alter der Studienteilnehmer

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 46,3 Jahre (SD ± 14).

Tabelle 6: Altersangaben der Studienteilnehmer

	RT n = 52	Vitamin A + RT n = 52	Mometason + RT n = 42
Alter (Jahre)	47,1 ± 16,8	43,4 ± 13,1	48,7 ± 11,2

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

n = Anzahl an Patienten pro Gruppe.

Ursache der Riechstörung

Von den Studienteilnehmern gaben 86 % (n = 126) an, eine postviral bedingte Riechstörung zu haben. Durch die Anamneseerhebung und Nachweiserbringung stellte sich heraus, dass 92 % dieser Patienten (n = 116) unter Post-COVID-19-Riechverlust litten. Bei 8 % (n = 10) der Patienten waren andere virale Erreger als Auslöser für den Riechverlust anzunehmen. Weitere 8 % der Teilnehmer (n = 12) erlebten einen Riechverlust idiopathischer Genese. Sieben Patienten (5 %) gaben eine posttraumatische und eine Person (0,7 %) eine sinonasale Ursache an (siehe Abbildung 8).

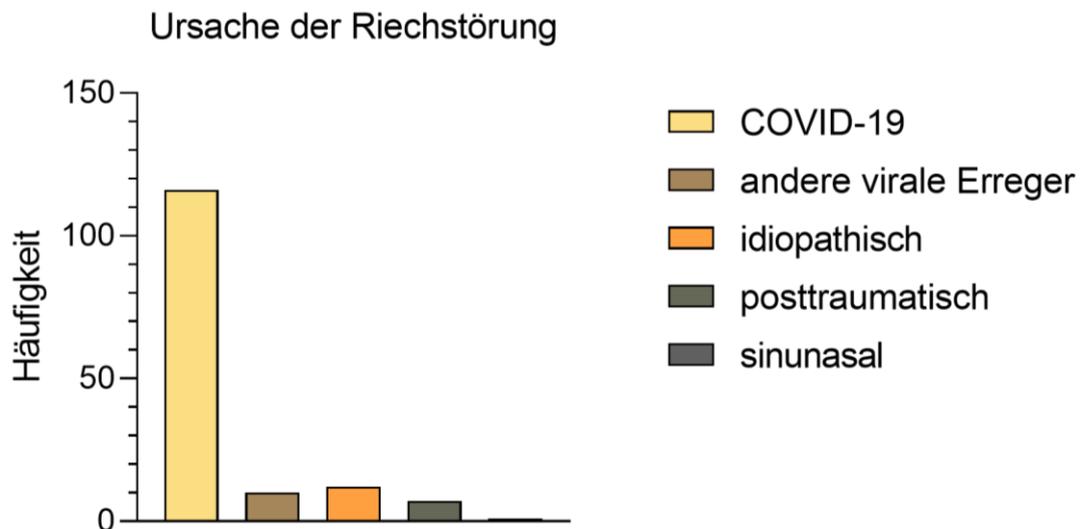


Abbildung 8: Ursache der Riechstörung

Dauer der Riechstörung

Zur Datenauswertung der nicht parametrischen Variable wurden vier Extremwerte (344, 132, 120 und 120 Monate) entfernt. Das Patientenkollektiv hatte vor Therapiebeginn eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich 9,21 Monaten (SD ± 7.16). Nachfolgende Tabelle 7 zeigt die Erkrankungsdauer der untersuchten Gruppen vor Therapiebeginn.

Tabelle 7: Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn

	RT	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Erkrankungsdauer (Monate)	8,78 ± 7,68	9,45 ± 9,13	9,4 ± 2,29

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

5.2 Quantitative Riechfunktion

Alle Variablen dieser Kategorie sind mit $p > 0,05$ normalverteilt und sind mittels Levene-Testungen auf ihre Varianzhomogenität geprüft und bestätigt worden, $p < 0,05$. Somit sind die Rahmendbedingungen für die Durchführung der ANOVA erfüllt.

Gruppengleichheit in der Ausgangslage

Um die Ausgangsbedingungen der drei Therapiegruppen in den einzelnen Kategorien zu überprüfen, wurde jeweils eine univariate ANOVA durchgeführt. Es konnten in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden, sodass die gleichen Grundvoraussetzungen zur Durchführung der Studie gegeben waren (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Untersuchung der Gruppengleichheit in der Ausgangslage

	F-Wert	p-Wert
Orthonasales Riechvermögen (Sniffin' Sticks)	F (2; 143) = 1,82	p = 0,17
Retronasales Riechvermögen (Schmeckpulver)	F (2; 136) = 0,14	p = 0,87
Schmeckvermögen (Schmecksprays)	F (2; 143) = 0,15	p = 0,86
Schmeckvermögen (NRS)	F (2; 142) = 1,18	p = 0,31
Nasendurchgängigkeit (NRS)	F (2; 143) = 0,27	p = 0,76

5.2.1 Riechvermögen (orthonasal)

Die Ergebnisse des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks zum Ersttermin sind in Tabelle 9 aufgelistet. Der durchschnittliche SDI-Wert lag prätherapeutisch bei $22,84 \pm 7,11$ Punkten, was einer Hyposmie entspricht.

Tabelle 9: Prätherapeutische Ausgangswerte des objektiven Riechvermögens

	RT	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Schwelle	4,10 \pm 2,9	2,9 \pm 2,36	3,68 \pm 2,62
Diskrimination	9,73 \pm 2,99	9,58 \pm 2,72	9,90 \pm 3,38
Identifikation	9,48 \pm 3,61	8,90 \pm 3,43	9,45 \pm 3,31
SDI	24,14 \pm 7,73	21,38 \pm 6,83	23,04 \pm 7,66

Anmerkung: Angaben in MW \pm SD.

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

Posttherapeutisch zeigte sich ein durchschnittlicher SDI-Wert von $26,18 \pm 7,51$ Punkten. Die Ergebnisse der SDI-Testung und deren durchschnittliche Änderung sind in Tabelle 10

vermerkt. Der darauffolgenden Abbildung 9 sind die Differenzen der Schwellen- (A), der SDI- (B), der Identifikations- (C) und der Diskriminationswerte (D) für die drei Untersuchungsgruppen zu entnehmen.

Tabelle 10: Veränderung der Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte

	Riechtraining	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Δ-Schwelle	1,09 ± 2,20	1,86 ± 2,78	0,90 ± 2,35
Δ-Diskrimination	1,06 ± 3,02	1,31 ± 2,56	1,10 ± 3,4
Δ-Identifikation	0,90 ± 2,38	0,90 ± 2,49	0,88 ± 2,32
Δ-SDI	3,05 ± 5,01	4,07 ± 4,74	2,81 ± 5,03

Anmerkung. Angaben in MW ± SD.

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

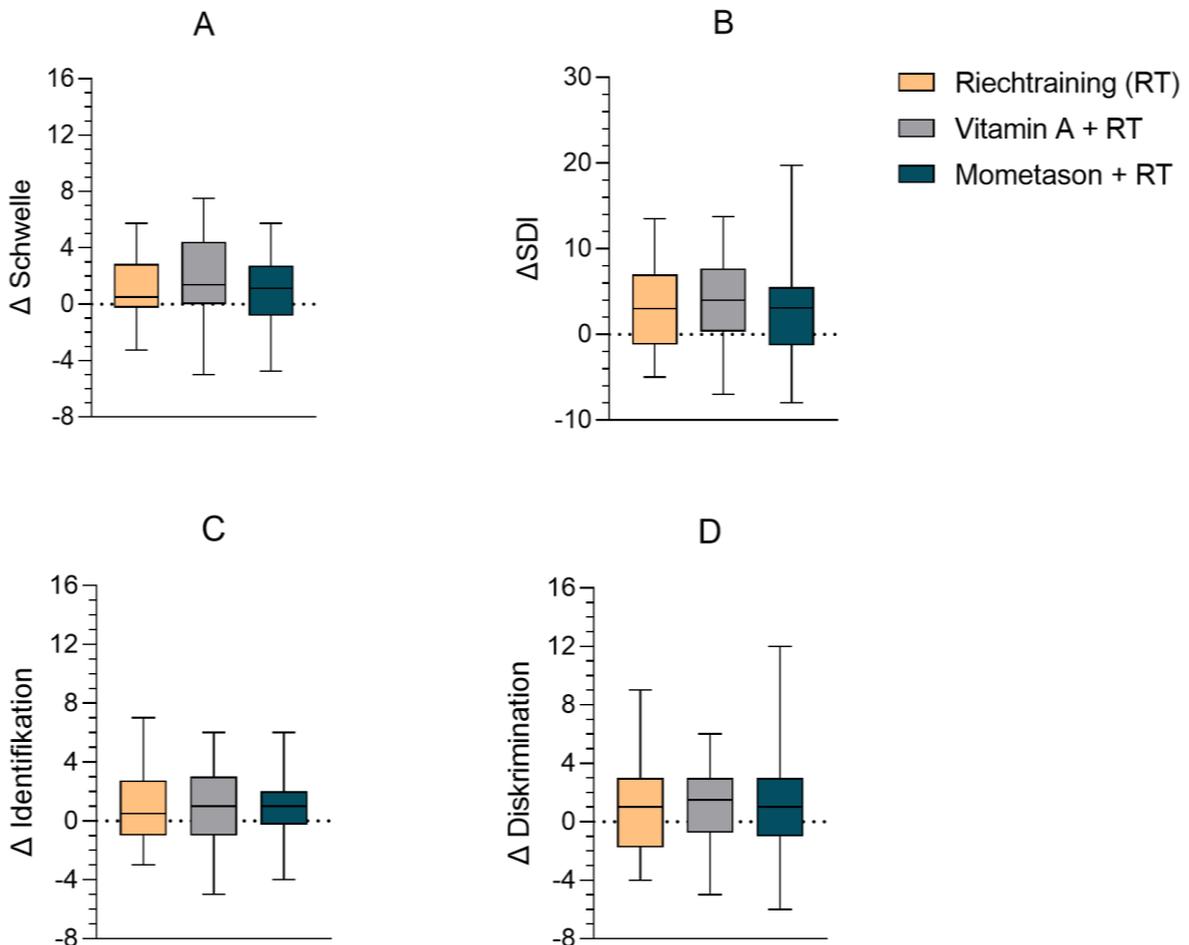


Abbildung 9: Differenz der Schwellen-, (A), der SDI-, (B), der Identifikations- (C) und der Diskriminationswerte (D)

Bezüglich der Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations-, und SDI-Werte, konnten nach dem Interventionszeitraum statistisch signifikante Änderungen in Form von Werteverbesserungen ermittelt werden. Dennoch gab es beim Vergleich zwischen den Therapieoptionen keine signifikanten Unterschiede.

Schwelle

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsterminen vorlag, $F(1; 143) = 10,97$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte in allen Gruppen eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) und höhere Performanz aller Gruppen in der zweiten Vorstellung ($M_{\text{Diff}} = 1,31$; 95 %-CI [0,91; 1,70]).

Beim Vergleich der drei Therapieoptionen untereinander konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Jedoch hatte die Vitamin A + RT-Gruppe den höchsten Werteanstieg zwischen den drei Gruppen erreicht (siehe Abbildung 10).

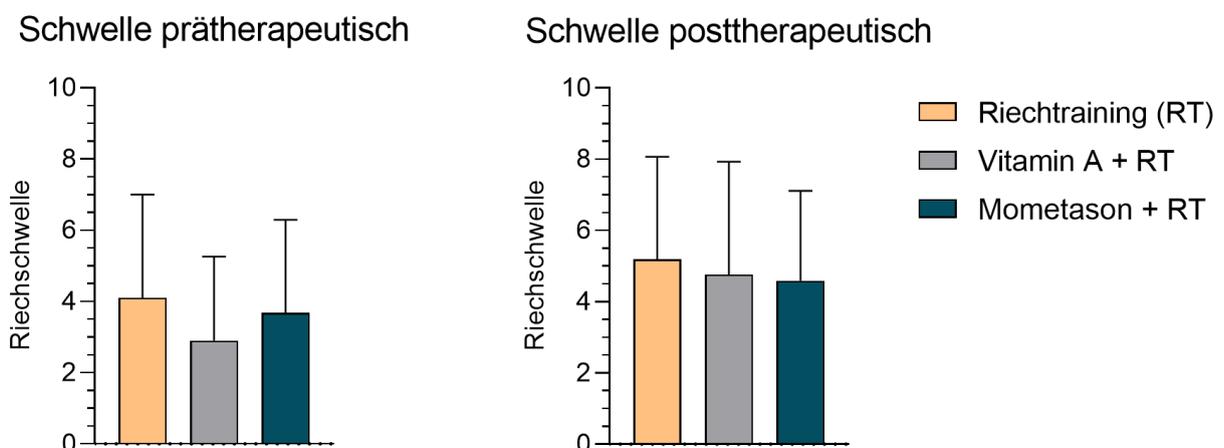


Abbildung 10: Schwellenwerte prä- und posttherapeutisch

Diskrimination

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sitzungen, mit $F(1; 143) = 11,75$ und $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte signifikant ($p < 0,001$) verbesserte Werte beim Zweittermin ($M_{\text{Diff}} = 1,21$; 95 %-CI [0,71; 1,71]). Bezüglich der drei Therapieoptionen untereinander konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung gezeigt werden, $F(2; 143) = 0,04$; $p = 0,96$.

Identifikation

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Terminen gab, $F(1; 143) = 20,08$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte signifikante ($p < 0,001$) Ergebnisse in der zweiten Sitzung, im Vergleich zur Erstvorstellung ($M_{\text{Diff}} = 0,87$; 95 %-CI [0,49; 1,26]). Bezüglich der drei Therapieoptionen untereinander konnten wiederum keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung gezeigt werden, $F(2; 143) = 0,02$; $p = 0,98$.

SDI

Eine ANOVA mit Messwiederholung wies auf, dass es zwischen den beiden Terminen einen statistisch signifikanten Unterschied gab, $F(1; 143) = 32,67$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test belegte eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Riechleistung beim Kontrolltermin im Gegensatz zur Erstvorstellung ($M_{\text{Diff}} = 1,15$; 95 %-CI [2,6; 4.19]). Bezüglich der drei Therapieoptionen untereinander konnten erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung gezeigt werden, $F(2; 143) = 0,91$; $p = 0,41$.

Vergleich der SDI-Werte zwischen der RT-Gruppe und der Vitamin A + RT-Gruppe

Der Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,32$) in der Riechleistung zwischen den beiden Interventionsgruppen ($M_{\text{Diff}} = 2,25$; 95 %-CI [-1,1; 5.59]).

Vergleich der SDI-Werte zwischen der RT-Gruppe und der Mometason + RT-Gruppe

Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,32$) in der Riechleistung zwischen diesen beiden Interventionsgruppen ($M_{\text{Diff}} = 1,22$; 95 %-CI [-2,32; 4.76]).

Korrelationsanalysen

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ergab die Korrelationsanalyse nach Spearman einen signifikanten schwach negativen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Schwellendifferenz $r(144) = -0,217$; $p = 0,009$. Das gleiche gilt auch für die Erkrankungsdauer und die Diskriminationsdifferenz $r(144) = -0,186$; $p = 0,027$ ebenso wie für die Erkrankungsdauer mit der SDI-Wertedifferenz $r(144) = -0,287$; $p < 0,001$. Die Analyse nach Pearson zeigte zudem eine schwach negativ signifikante Korrelation des Patientenalters und der SDI-Differenz $r(144) = -0,167$; $p = 0,043$.

Klinische Besserung

Die Definition der klinischen Besserung der olfaktorischen Funktion wurde von Gudziol et al. definiert. Bei Betrachtung des SDI-Werts tritt eine klinisch relevante Besserung bei einer Zunahme um 5,5 Punkte auf. Beim Riechschwellenwert muss eine Zunahme von 2,5 Punkten erfolgen, um entsprechend klassifiziert werden zu können (Gudziol et al., 2006). Die untersuchte Studienpopulation mit 146 Patienten zeigte bezogen auf den SDI eine Punkteverbesserung von 35 % ($n = 51$). In der ersten Gruppe (RT) verbesserten sich 31 % klinisch, 37 % blieben gleich und 33 % verschlechterten sich. In der zweiten Gruppe (Vitamin A + RT) konnten bei 42 % Besserungen und bei 19 % Verschlechterungen

festgestellt werden, 38 % zeigten keine Veränderung der Riechleistung. In der dritten Gruppe (Mometason + RT) verbesserten sich wiederum 31 % klinisch, 38 % blieben gleich und 31 % verschlechterten sich. Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den drei Therapieoptionen und den Patienten mit einer klinischen Besserung von 5,5 SDI-Punkten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang: $X^2(2) = 1,93$; $p = 0,38$. In der nachfolgenden Tabelle 11 ist die Anzahl an klinisch signifikanten Veränderungen der SDI-Werte aufgelistet.

Tabelle 11: Anzahl an klinisch signifikanten Veränderungen der SDI-Werte

Klinisch signifikante Veränderung – SDI	RT	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Besser	16	22	13
Gleich	19	20	16
Schlechter	17	10	13

Anmerkung: Angaben in absoluten Häufigkeiten.

Die Veranschaulichung der klinisch relevanten Veränderungen der Schwellenwerte der Gesamtstudienpopulation ergab eine Verbesserung von 32,8 %. In der RT-Gruppe besserten sich 26,9 % klinisch, 46 % hatten gleichbleibende Werte und 27 % verschlechterten sich. In der Vitamin A + RT-Gruppe verbesserten sich 38,4 %, während 44 % gleichbleibende und 17 % schlechtere Werte erzielten. Die Mometason + RT-Gruppe verbesserte sich klinisch um 33 %. Gleichbleibende Werte maßen 36 %, während 31 % verschlechterte Ergebnisse hatten (siehe Tabelle 12). Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den drei Therapieoptionen und den Patienten mit einer klinischen Besserung von 2,5 Schwellen-Punkten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang $X^2(2) = 1,57$; $p = 0,46$.

Tabelle 12: Anzahl an klinisch signifikanten Veränderungen des Schwellenwerts

Klinisch signifikante Veränderung – Schwelle	RT	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Besser	14	20	14
Gleich	24	23	15
Schlechter	14	9	13

Anmerkung: Angaben in absoluten Häufigkeiten.

Subjektives Riechvermögen

Die Patienten schätzten ihr subjektiv empfundenes Riechvermögen anhand einer numerischen Ratingskala ein. Dabei zeigte eine ANOVA mit Messwiederholung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsterminen, $F(1; 143) = 191,52$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test wies eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Performanz bei der zweiten Vorstellung auf ($M_{\text{Diff}} = 2,23$; 95 %-CI [1,91; 2,54]). Zwischen den einzelnen Therapieoptionen untereinander gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede $F(2; 143) = 1,57$; $p = 0,21$ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Subjektives Riechvermögen (NRS) prä- und posttherapeutisch

	Riechtraining (RT)	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Prätherapeutisch	3,31 ± 2,44	2,67 ± 1,68	2,43 ± 2,16
Posttherapeutisch	5,55 ± 2,35	4,54 ± 2,52	5,00 ± 2,70
Differenz	2,24 ± 1,93	1,87 ± 1,68	2,57 ± 2,15

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse in Bezug auf die Erkrankungsdauer und die subjektiv empfundenen Riechvermögensdifferenz zeigte einen moderat negativ signifikanten Zusammenhang nach Spearman $r(144) = -0,315$; $p < 0,001$. Zudem ergab die Analyse nach Pearson eine moderat signifikante positive Korrelation zwischen der Riechschwellendifferenz und der subjektiven Riechvermögensdifferenz $r(144) = 0,315$; $p < 0,001$. Das gleiche gilt auch für die SDI-Differenz $r(144) = 0,367$; $p < 0,001$ und die Diskriminationsdifferenz $r(144) = 0,227$; $p = 0,006$ mit der Riechvermögensdifferenz.

Prozentuale Einschätzung des Riechvermögens im Vergleich zum früheren Riechvermögen

Gemäß der subjektiven Einschätzung erlangte der Durchschnitt der Patienten nach der Intervention $44,26\% \pm 30,57\%$ des früheren Riechvermögens zurück. Von 146 Patienten berichteten lediglich zwei Personen von subjektiv vollkommener Wiederherstellung des Riechvermögens. Zwölf Patienten konnten nach wie vor keine Dufterkennung vermelden.

Subjektiv wahrgenommene Besserung

Von den Patienten empfanden 90 % ($n = 131$) eine subjektive Besserung. Die restlichen 10 % ($n = 15$) empfanden ihre Situation unverändert. Ein Chi-Quadrat-Test konnte allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den einzelnen Therapieoptionen und der subjektiven Besserung belegen, $X^2(2) = 2,06$; $p = 0,34$; $\phi = 0,13$ (kleiner Effekt).

5.2.2 Riechvermögen (retronasal)

Eine ANOVA mit Messwiederholung zwischen den beiden Terminen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied, $F(1; 143) = 35,76$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Performanz beim Kontrolltermin als bei der Erstvorstellung ($M_{\text{Diff}} = 0,39$; 95 %-CI [0,26; 0,51]). Bezüglich der drei Therapieoptionen untereinander konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholung gezeigt werden, $F(2; 143) = 0,92$; $p = 0,40$. Siehe hierzu Abbildung 11 und Tabelle 14.

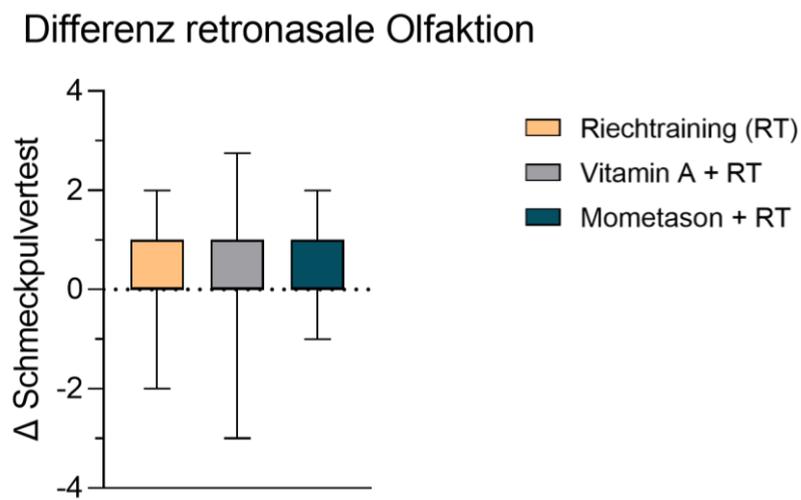


Abbildung 11: Differenz der retronasalen Olfaktion prä- und posttherapeutisch

Tabelle 14: Retronasales Riechvermögen prä- und posttherapeutisch

	Riechtraining (RT)	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Prätherapeutisch	1,98 ± 1,04	1,89 ± 0,86	1,93 ± 0,95
Posttherapeutisch	2,35 ± 0,89	2,17 ± 0,88	2,43 ± 0,86
Differenz	0,38 ± 0,70	0,28 ± 0,81	0,50 ± 0,74

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

5.3 Qualitative Riechfunktion

Um die Parosmie-Häufigkeit der drei Gruppen in der Ausgangssituation zu vergleichen, wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $X^2(2) = 2,62$; $p = 0,27$; $n = 164$. Damit waren gleiche Ausgangsbedingungen der Gruppen sichergestellt. Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt die Veränderungen der Parosmie im Interventionszeitraum.

Tabelle 15: Veränderungen der Parosmie im Interventionszeitraum

Veränderung der Parosmie	RT	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Besser	14	11	14
Gleich	24	33	24
Schlechter	14	8	4

Anmerkung: Angaben in absoluten Häufigkeiten.

Zur Untersuchung der Differenzunterschiede zwischen den Therapiegruppen erfolgte die Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test (siehe Abbildung 12). Dieser zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen, $X^2(4) = 6,94$; $p = 0,14$.

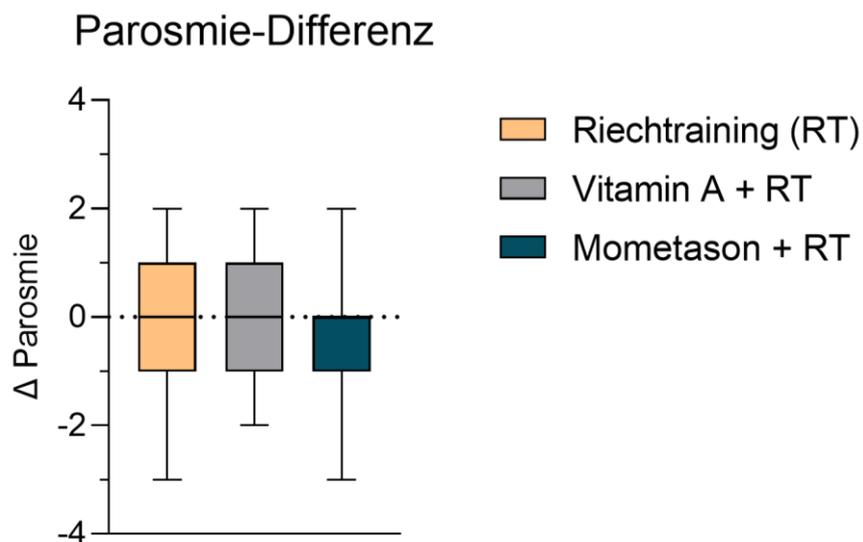


Abbildung 12: Parosmie-Differenz der drei Interventionsgruppen

Von den 164 Studienteilnehmern litten sowohl vor als auch nach der Therapie 60 % der Patienten (n = 88) an einem Parosmiegrad. Die Gradzahl hat sich allerdings während des Interventionszeitraums deutlich gebessert, sprich sie ist gesunken (siehe Abbildung 13). Ein exakter Test nach Fischer bestätigte, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsterminen und den Parosmiegraden gab, $X^2(9) = 15,24$; $p = 0,04$; $\phi = 0,58$. Die Größe Phi entspricht dabei einer großen Effektstärke.

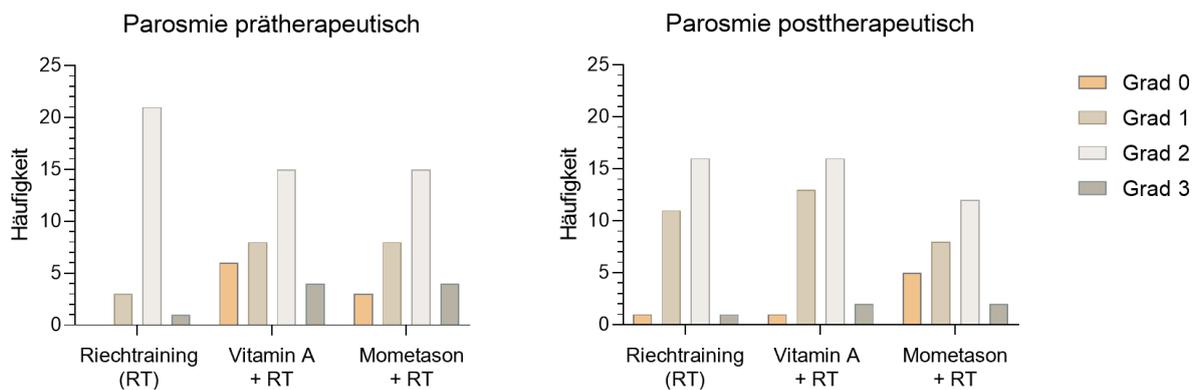


Abbildung 13: Veränderungen der Parosmiegrade prä- und posttherapeutisch

Abbildung 14 stellt die Differenz der Parosmiegrade prä- und posttherapeutisch dar, wobei eine negative Differenz einen Rückgang des jeweiligen Parosmiegrades bedeutet. Die positive Differenz steht für die Zunahme der Gradzahl in der entsprechenden Gruppe.

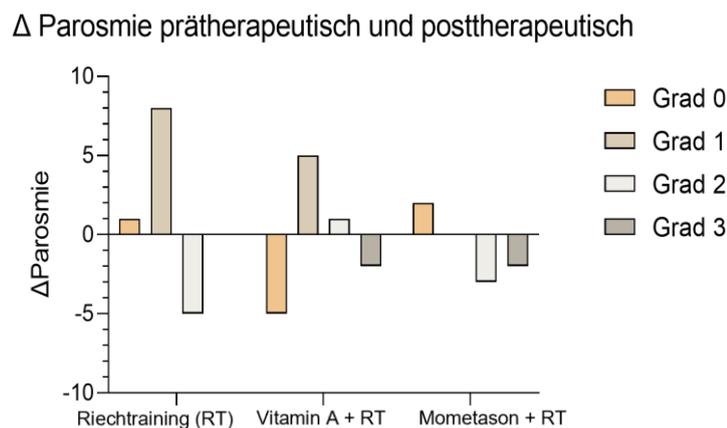


Abbildung 14: Differenz der Parosmiegrade prä- und posttherapeutisch

Zur Analyse, ob das Vorhandensein von Parosmien eine Auswirkung auf die Verbesserung der psychophysischen Parameter hat, wurden ungepaarte T-Tests bzw. Welch-Tests bei mangelnder Varianzhomogenität durchgeführt. Dafür wurden Patienten mit einer Parosmie zweiten- und dritten Grades mit Patienten ohne Parosmie verglichen.

Hinsichtlich aller Gruppen auf gemeinsamer Ebene zeigte die Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied in der Schwellendifferenz (95 %-CI [-2,02; -0,25]), $t(112,61) = -2,56$; $p = 0,006$; $d = -0,47$. Parosmische Patienten hatten durchschnittlich 1,14 Differenzpunkte mehr erzielt als die Kontrollgruppe.

Gleiches gilt für die SDI-Differenz. Mit durchschnittlich 1,82 Differenzpunkten mehr, erzielten die Parosmie-Patienten statistisch signifikant bessere Werte als die Kontrollen (95 %-CI [-3,58; -0,05]), $t(116) = -2,04$; $p = 0,022$; $d = -0,38$. Die Untersuchung der Diskriminations- und Identifikationsdifferenzwerte ergab dabei keine signifikanten Ergebnisse. Lediglich die Diskriminations- ($t(111,97) = -3,60$; $p < 0,001$) und Identifikationswerte ($t(116) = -2,56$; $p = 0,006$) waren beim Ersttermin signifikant gewesen.

Die Analyse der einzelnen Interventionsgruppen ergab ausschließlich statistisch signifikante Verbesserungen innerhalb der Vitamin A + RT-Gruppe. Hierbei waren ebenfalls nur die Schwellenwert- und SDI-Differenzen bei Patienten mit Parosmie nach dem Interventionszeitraum im Vergleich zu den Kontrollen signifikant verbessert gewesen. Sie erzielten 1,73 Schwellendifferenzpunkte mehr als die Patienten, welche keine Parosmie hatten (95 %-CI [-3,26; -0,18]), $t(47) = -2,19$; $p = 0,015$; $d = -0,65$. Bei der SDI-Differenz waren es 3,01 Punkte (95 %-CI [-5,62; -0,37]), $t(47) = -2,30$; $p = 0,01$; $d = -0,67$. In dieser Gruppe waren ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse für die Diskriminations- und Identifikationsdifferenz erkennbar.

Innerhalb der Mometasonfuroat + RT-Gruppe schnitten die Parosmie-Patienten bei der Schwellenwertdifferenz zwar nicht signifikant besser ab, aber es war ein positiver Trend nachweisbar. Dabei waren 1,31 Differenzpunkte mehr von den Probanden mit Parosmie erzielt worden (95 %-CI [-2,98; 0,36]), $t(29) = -1,60$; $p = 0,060$; $d = -0,59$.

5.4 Schmeckvermögen

Für die statistische Auswertung wurde ein Extremwert aus dem Datensatz entfernt. Das führte zur Normalverteilung dieser Variable.

Tabelle 16: Schmeckvermögen prä- und posttherapeutisch

		Riechtraining (RT)	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Prätherapeutisch	Schmeckvermögen (NRS)	4,60 ± 2,22	4,83 ± 2,46	4,00 ± 2,54
	Schmecksprays	3,81 ± 0,65	3,85 ± 0,41	3,79 ± 0,51
Posttherapeutisch	Schmeckvermögen (NRS)	6,33 ± 2,46	5,96 ± 2,81	6,26 ± 2,53
	Schmecksprays	3,98 ± 0,14	3,94 ± 0,23	3,95 ± 0,21
Differenz	Schmeckvermögen (NRS)	1,73 ± 2,05	1,13 ± 2,44	2,26 ± 2,05
	Schmecksprays	0,17 ± 0,67	0,10 ± 0,35	0,17 ± 0,48

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

Eine ANOVA mit Messwiederholung untersuchte das Schmeckvermögen basierend auf der NRS und zeigte, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsterminen gab, $F(1; 142) = 111,56$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte eine signifikante ($p < 0,001$) Werteverbesserung bei der zweiten Vorstellung ($M_{\text{Diff}} = 1,78$; 95 %-CI [1,45; 2,13]). Zwischen den drei Therapieoptionen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, $F(2; 143) = 2,37$; $p = 0,98$ (siehe Abbildung 15).

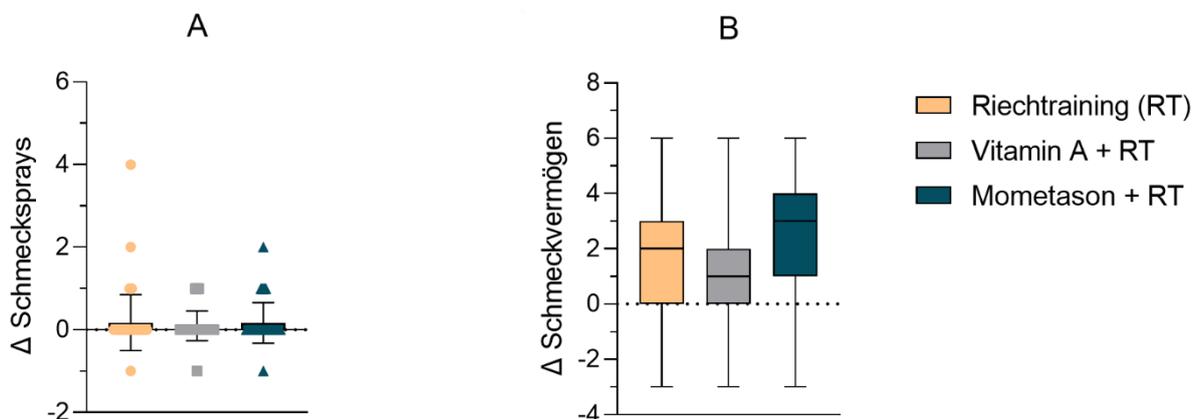


Abbildung 15: Differenz des Schmeckvermögens mit Schmeckspray (A) und nach NRS (B)

Korrelationsanalysen

Des Weiteren zeigte eine Korrelationsanalyse nach Spearman einen schwach negativ signifikanten Zusammenhang der Erkrankungsdauer und der subjektiven Schmeckvermögens-Differenz $r(144) = -0,206$; $p = 0,014$. Zudem war der Zusammenhang nach Pearson zwischen der subjektiv empfundenen Riechvermögens- und Schmeckvermögens-Differenz positiv signifikant $r(144) = 0,609$; $p < 0,001$. Sowohl die SDI-Differenz $r(144) = 0,233$; $p = 0,005$, als auch die Diskriminationsdifferenz $r(144) = 0,211$; $p = 0,011$ korrelieren schwach positiv mit der Schmeckvermögens-Differenz.

5.5 Nasendurchgängigkeit

Mit Hilfe einer numerischen Skala schätzten die Patienten ihre subjektiv empfundene Nasendurchgängigkeit ein (siehe Tabelle 17). Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsterminen gab, $F(1; 143) = 99,06$; $p < 0,001$. Ein Bonferroni-korrigierter Post-hoc-Test zeigte eine signifikante ($p < 0,001$) Werteverbesserung in der zweiten Sitzung im Gegensatz zur Erstvorstellung ($M_{\text{Diff}} = 1,50$; 95 %-CI [1,20; 1,80]). Beim Vergleich der drei Therapieoptionen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, $F(2; 143) = 2,15$; $p = 0,12$.

Tabelle 17: Subjektive Nasendurchgängigkeit (NRS) prä- und posttherapeutisch

	Riechtraining (RT)	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Prätherapeutisch	7,13 ± 1,84	7,41 ± 1,95	7,31 ± 1,93
Posttherapeutisch	6,33 ± 1,35	8,56 ± 1,88	8,79 ± 1,74
Differenz	1,88 ± 1,83	1,15 ± 1,81	1,48 ± 1,75

Anmerkung: Angaben in MW ± SD.

Korrelationsanalysen

Die Analyse nach Spearman zeigte eine schwach negativ signifikante Korrelation der Erkrankungsdauer und der Nasenatmungsdifferenz $r(144) = -0,180$; $p = 0,032$. Die Auswertung nach Pearson zeigte eine schwach positive Korrelation zwischen der Schwellendifferenz $r(144) = 0,209$; $p = 0,012$, der SDI-Differenz $r(144) = 0,256$; $p = 0,002$ und des subjektiv wahrgenommenen Riechvermögens (NRS) $r(144) = 0,272$; $p < 0,001$ mit der Nasenatmungsdifferenz.

5.6 Fragebögen

5.6.1 Riechtraining

Von 146 Patienten haben 130 Personen den Fragebogen ausgefüllt. Die Probanden wurden anhand einer modifizierten Morisky-Skala bezüglich ihrer Studien-Adhärenz bewertet. Für die Durchführung des RT wurden zwischen 0 und 10 Punkten vergeben, dabei entspricht eine höhere Punktzahl einer größeren Adhärenz.

Der MW der Studienpopulation lag bei 6,95 (SD \pm 2,1) Punkten. Die RT- Gruppe erzielte einen MW von 6,87 \pm 2,0. Die Vitamin A+ RT-Gruppe hatte einen MW von 6,53 \pm 2,2 und die Mometason + RT-Gruppe einen MW von 7,38 \pm 2,0.

Bezüglich der subjektiv empfundenen Intensitäten der einzelnen Duftstoffe bemerkten 74 % der Patienten eine Änderung im Laufe des Trainings. Um die genauen Auswirkungen des RT auf die wahrgenommene Intensität der Duftstoffe zu überprüfen, wurde ein Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Da die Daten nicht normalverteilt, aber die Verteilungen der Differenzen gemäß visueller Inspektion der Histogramme symmetrisch waren, wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ausgeführt. Es errechneten sich statistisch signifikante Veränderungen der Intensitäten aller Duftstoffe (siehe Tabelle 18 und Abbildung 16).

Bei Beurteilung der positiven und negativen Paardifferenzen zeigte sich schließlich posttherapeutisch eine Erhöhung der wahrgenommenen Intensitäten.

Der Rosenduft wurde nach dem RT signifikant höher (Mdn = 5,00) als zuvor (Mdn = 3,00) eingeschätzt. Der Wilcoxon-Test ergab $z = -6,44$; $p < 0,001$; $n = 126$. Die Effektstärke lag bei $r = 0,41$. Dies entspricht einem mittleren Effekt.

Der Zitronenduft lag vor dem Training bei einem Mdn = 4,00 und nach dem Training bei Mdn = 6,00. Das Testergebnis war: $z = -6,32$; $p < 0,001$; $n = 126$. Die Effektstärke lag bei $r = 0,40$ und entspricht ebenfalls einem mittleren Effekt.

Der Duft von Eukalyptus hatte ursprünglich einen Mdn = 6,00 und anschließend einen Mdn = 8,00; $z = -6,41$, $p < 0,001$; $n = 126$; $r = 0,40$. Das ergibt eine mittlere Effektstärke.

Die Intensität der Gewürznelke wurde zu Beginn mit Mdn = 4,00 und später mit Mdn = 6,00 wahrgenommen, $z = -6,15$; $p < 0,001$; $n = 126$. Die Effektstärke war mit $r = 0,39$ mittelmäßig.

Tabelle 18: Änderungen der Duftstoffintensitäten prä- und post Riechtraining

	Wilcoxon- Test (z)	p	Effektstärke (r)	Median vorher	Median nachher	N
Rosenduft	-6,44	< 0,001	0,41	3,00	5,00	126
Zitronenduft	-6,32	< 0,001	0,40	4,00	6,00	126
Eukalyptusduft	-6,41	< 0,001	0,40	6,00	8,00	126
Gewürznelkenduft	-6,15	< 0,001	0,39	4,00	6,00	126

Anmerkung: Vier Patienten führten ein Riechtraining mit eigens erworbenen Duftstoffen durch und wurden daher bei dieser Berechnung ausgelassen.

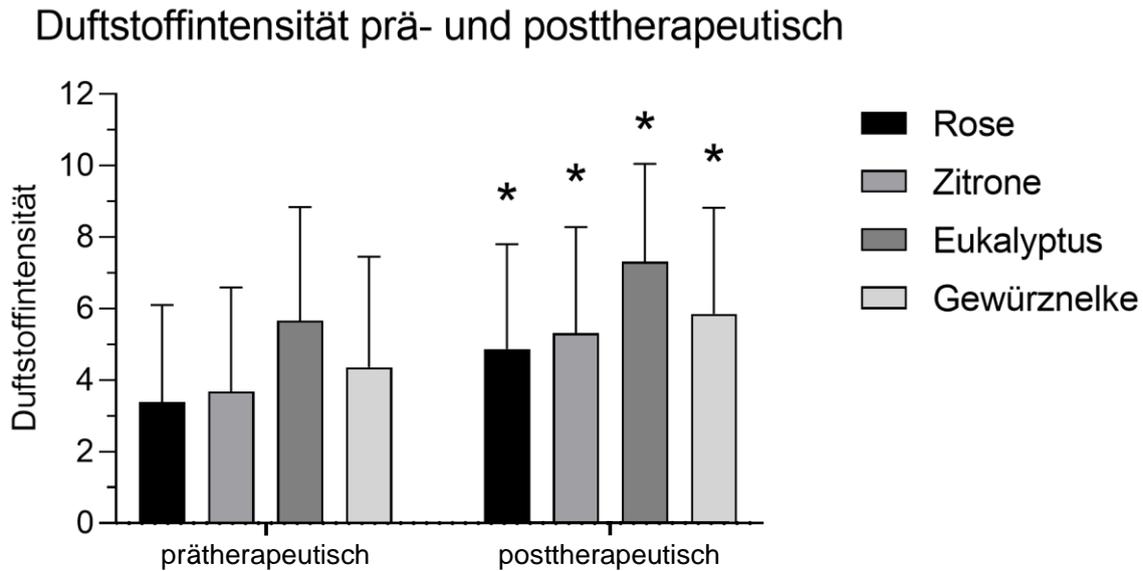


Abbildung 16: Duftstoffintensitäten prä- und posttherapeutisch. Posttherapeutisch statistisch signifikant (*) erhöhte Duftstoffintensitäten. $p < 0,001$

5.6.2 Vitamin A- Nasentropfen

Für diese Therapieoption wurde eine modifizierte Morisky-Skala als Fragebogen präsentiert. 38 Patienten haben diesen ausgefüllt und wurden bezüglich ihrer Studienadhärenz überprüft. Für die Adhärenz der Medikamenteneinnahme konnten zwischen 0 und 4 Punkte vergeben werden. Von den Studienteilnehmern haben 18 % ($n = 7$) die vollen 4 Punkte für die vorgesehene Anwendung erreicht. Der MW der Gruppe lag bei $2,26 \pm 1,12$ Punkten. Die Tropfen wurden laut Angaben von 66 % der Patienten in der gewünschten „Kaiteki“-Position appliziert, die restlichen 34 % nahmen die Tropfen in Kopfrücklage ein. Bezüglich der verwendeten Tropfenanzahl haben 63 % der Patienten ein bis drei Tropfen und die restlichen 37 % vier oder mehr Tropfen eingenommen.

Probleme bei der Anwendung

Die Nasentropfen wurden insgesamt gut vertragen. Vier Personen gaben das Herauslaufen der Flüssigkeit als Schwierigkeit bei der Anwendung an. Eine Person beklagte eine leichte Schleimhautreizung und eine andere habe eine verstopfte Nase davon bekommen.

5.6.3 Mometasonfuroat-Nasenspray

Alle 42 Patienten füllten den Fragebogen aus. Auch hier konnten zwischen 0 und maximal 4 Punkte bei der Anwendung erreicht werden. Das Spray wurde laut Angaben von 60 % der Patienten (n = 25) nach dem abgesprochenen Schema angewendet, wofür die vollen 4 Punkte vergeben wurden. Der Gruppenmittelwert lag bei $3,16 \pm 1,09$ Punkten. In Anbetracht der Einnahmeposition benutzten 66 % der Gruppe laut Angaben das Spray mit Applikator im Stehen. Die restlichen 27 % wählten dazu die Kopfrücklage und 7 % nutzen es im Liegen. Mit überwiegender Mehrheit applizierten 80 % der Patienten einen Sprühstoß pro Nasenloch. Die anderen 20 % gaben zwei Sprühstöße in jedes Nasenloch.

Probleme bei der Anwendung

Unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung des Nasensprays seien häufiges Nasenbluten (n = 5), nasale Reizung (n = 3) und die unangenehme Tiefe des Applikators (n = 1) gewesen.

5.6.4 Parosmie

Von den 88 Parosmie-Patienten füllten 74 den Fragebogen aus. Bei diesem Studienkollektiv trat eine Parosmie am häufigsten im Dezember 2020 (16 %, n = 11) auf. Zwischen Dezember 2020 und April 2021 hatten 67 % der Patienten Parosmien entwickelt (siehe Abbildung 17). Anhand einer Übersicht zur Sequenzierungshäufigkeit der SARS-CoV-2-Varianten im zeitlichen Verlauf war das Studienkollektiv am wahrscheinlichsten mit den Varianten 20I (Alpha) und 21J (Delta) infiziert worden (Hodcroft, 2023).

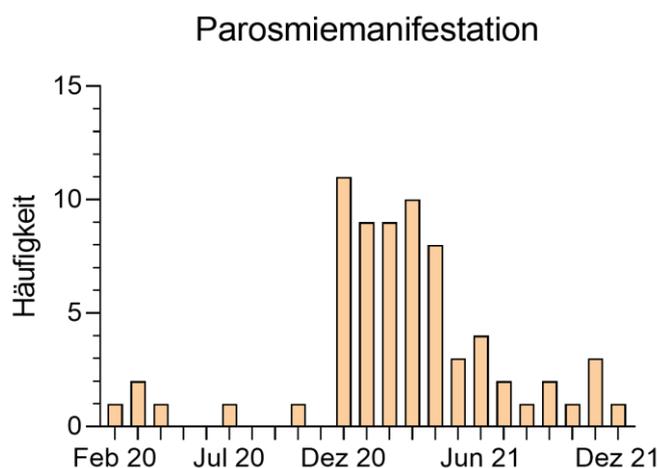


Abbildung 17: Parosmiemanifestation

Bei allen Patienten wurde die Parosmie über beide Nasenlöcher und erst nach Eintreten des Riechverlustes wahrgenommen. Die eingeschätzte prozentuale Änderung der Anzahl an Düften belief sich auf einen MW von $48,3 \% \pm 33,3 \%$. Die Parosmie wurde von 64 % (n = 47) sowohl orthonasal als auch retronasal wahrgenommen. Die restlichen 36 % (n = 27) nahmen

sie rein orthonasal wahr. Zur Beurteilung des Parosmiegrades wurden drei Kriterien analysiert: ob die Parosmie täglich auftrat, sie intensiv (NRS > 5) empfunden wurde und ob Konsequenzen, wie z. B. Gewichtszu- oder -abnahme daraus folgten. Von den betroffenen Patienten seien 81 % (n = 60) täglich mit der Parosmie konfrontiert gewesen. Ein Großteil (64 %, n = 47) schätzte die Parosmie intensiv (NRS > 5) ein. Bei einer NRS von 0 bis 10 betrug der MW der geschätzten Intensität $6,4 \pm 2,04$. Parosmie begleitende Konsequenzen seien von 11 % (n = 8) der Patienten erlebt worden. Von diesen verloren laut Angaben 75 % (n = 6) durchschnittlich $9,5 \text{ kg} \pm 5 \text{ kg}$ an Gewicht. Die anderen 15 % (n = 2) nahmen 8 kg an Gewicht zu. Die Hedonik der parosmisch wahrgenommenen Düfte wurde auf einer NRS von -5 bis +5 bewertet. Dabei gab der Durchschnitt einen Wert von $-2,42 \pm 1,5$ an. Bei der Befragung, welche Gerüche verändert wahrgenommen wurden, stellte sich heraus, dass sich der Duft von Kaffee bei 68 % der Patienten (n = 50) verändert habe. Gleich geblieben sei bei 62 % (n = 46) der Patienten der Zimtgeruch. Der Geruch, der am häufigsten nicht wahrgenommen werden könne, waren Fürze mit 38 % (n = 28). Der Duft, den die meisten Patienten (85 % (n = 63)) nicht kannten, war der von Mottenkugeln.

Schweregrad-Index

Bei einer Spanne von 0 bis 1 hatte die Studienpopulation einen Durchschnittswert von $0,38 \pm 0,23$.

Tabelle 19: Parosmie-Schweregrad-Index der drei Interventionsgruppen

	Riechtraining (RT)	Vitamin A + RT	Mometason + RT
Schweregrad-Index	$0,36 \pm 0,22$	$0,45 \pm 0,20$	$0,36 \pm 0,24$

Anmerkung: Angaben in MW \pm SD.

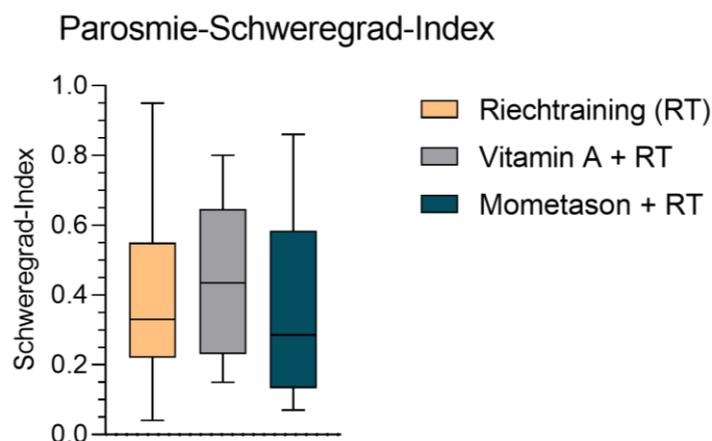


Abbildung 18: Parosmie-Schweregrad-Index

Für die Untersuchung zwischen den drei Interventionsgruppen wurde eine univariate ANOVA durchgeführt. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden, $F(2; 72) = 0,99$; $p = 0,38$ (siehe Tabelle 19 und Abbildung 18).

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Analyse der Ausgangswerte aller gemessenen Parameter zwischen den einzelnen Interventionsgruppen bestätigte das Vorhandensein gleicher Grundvoraussetzungen für die Studiendurchführung und deren Auswertung.

Die Ergebnisbewertung zeigte eindeutig statistisch signifikante Verbesserungen der Interventionsgruppen in fast allen untersuchten Kategorien (Riechvermögen orthonasal mittels Sniffin' Sticks und retronasal mit Schmeckpulvern, Schmeckvermögen durch NRS und Schmecksprays sowie Nasenatmung (NRS)). Beim Vergleich der Gruppen untereinander konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede gemessen werden. Auffällig war dennoch, dass die Vitamin A + RT Gruppe bezogen auf die Riechschwelle den größten Werteanstieg verzeichnete. Dieser war allerdings mit einem Anstieg von fast einem Schwellenwertpunkt mehr als die anderen beiden Gruppen recht gering.

Bei Betrachtung der Analyse des orthonasalen Riechvermögens waren auf Gruppenebene keine klinisch signifikanten Unterschiede zu erkennen, jedoch wurden auf individueller Ebene klinisch signifikante Veränderungen in Form von Werteverbesserung festgestellt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erlebte eine subjektive Verbesserung, die auch mit den gemessenen Werten in einer entsprechenden Korrelationsanalyse bestätigt wurde.

Das Ergebnis der Parosmie-bezogenen Untersuchungen zeigte die meisten Symptommanifestationen des Patientenkollektivs zwischen Dezember 2020 und April 2021. Die Interventionsgruppen wiesen sowohl in der Parosmie-Differenz als auch bei Betrachtung des Parosmie-Schweregrad-Indexes keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Auffallend war die deutliche Verbesserung und in diesem Sinne die Abnahme der Parosmiegrade aller Gruppen.

Bei der Auswertung der Fragebögen wurde die größte Studienadhärenz in der Mometason + RT-Gruppe deutlich. Die Vitamin A + RT-Gruppe hatte von allen drei Gruppen die geringste Studienadhärenz, wobei 66 % der Patienten laut eigenen Angaben die gewünschte „Kaiteki“-Position zur Tropfenadministration wählten. Die wahrgenommenen Duftstoffintensitäten der RT-Riechfläschchen stiegen nach Auswertung der Angaben im Interventionszeitraum signifikant an.

Insgesamt wurden die Therapieschemata von dem Patientenkollektiv sehr gut angenommen, mit nur geringen Anwendungsproblemen.

6. Diskussion

6.1 Relevanz des Themas

Die optimale Behandlung postinfektiöser Riechstörungen liegt bereits viele Jahre im Interessensgebiet der Wissenschaft. Im Zuge der globalen SARS-CoV-2-Pandemie nahm dieses Forschungsgebiet durch die hohe Anzahl Betroffener wieder besonders an Fahrt auf. Obwohl die meisten Menschen innerhalb kurzer Zeit ihre Riechfunktion wieder komplett zurückerlangten (Niklassen et al., 2021), gibt es bis heute ca. 5 % an beeinträchtigten Personen mit persistierender Symptomatik (Tan et al., 2022), für die es sich lohnt, Lösungsansätze für eine baldige Rekonvaleszenz zu erforschen. Laut einer Sequenzierungsübersicht der COVID-19-Varianten hatten sich die Patienten der vorliegenden Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Alpha- oder Delta-Variante des Virus infiziert (Hodcroft, 2023). Obwohl der SARS-CoV-2-Wildtyp eine höhere Prävalenz für Riechstörungen aufwies als die genannten Varianten (Hintschich et al., 2022), hat die vorliegende Studie ihre Berechtigung in der Suche nach möglichen Therapieoptionen. Die Arbeit bietet gegebenenfalls auch eine Stütze zur Behandlung postviraler Dysosmien zukünftiger Erreger.

6.2 Untersuchung des Patientenkollektivs

Auf der Suche nach einer geeigneten Behandlungsmethode für Patienten mit persistierender Riechstörung analysierte die vorliegende Studie drei Therapiegruppen. Es sollte beobachtet werden, ob ein zwölfwöchiges RT durch die zusätzliche Anwendung von Vitamin-A-Nasentropfen oder der Einsatz von Mometasonfuroat-Nasenspray einen Benefit im Vergleich zum alleinigen zwölfwöchigen RT bringt. Von insgesamt 146 rekrutierten Patienten bildeten 52 Personen die RT-Kontrollgruppe, 52 weitere nahmen begleitend Vitamin A in der „Kaiteki“-Position ein und die restlichen 42 nutzten ergänzend Mometasonfuroat mit langem Applikator. Die überwiegende Mehrheit des Patientenkollektivs war von Riechstörungen postinfektiöser Genese betroffen. Davon hatten 92 % eine Post-COVID-Dysosmie. Da die Anzahl aller anderen vorkommenden Ätiologien sehr gering war, wurde an dieser Stelle auf eine Ätiologie-abhängige Datenanalyse verzichtet.

Postinfektiöse Riechstörungen gehören zu den häufigsten Vorstellungsgründen in spezialisierten Kliniken (Deems et al., 1991). Das gilt ebenfalls für unsere Einrichtung, weshalb angemerkt werden muss, dass die gemessenen Häufigkeiten an quantitativen und qualitativen Dysosmien in der vorliegenden Studie nicht den exakten Verhältnissen in der Allgemeinbevölkerung entsprechen. Die Anzahl der Krankheitsbilder ist demnach überproportional. Weiterhin ist zu betonen, dass obwohl viele verschiedene Parameter im Rahmen der Studie erhoben und analysiert wurden, nicht auf alle explizit eingegangen wird. Dies würde den gewünschten Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift sprengen. Stattdessen wurde sich auf die gewählten Kernpunkte konzentriert.

6.3 Wissenschaftliche Einordnung der Forschungsergebnisse

6.3.1 Korrelationsanalysen

Korrelation des Alters und der SDI-Differenz

Eine Korrelationsanalyse des Alters und der SDI-Differenz zeigte, dass sich mit steigendem Alter das Riechvermögen weniger effizient wiederherstellt, als im Vergleich zu jüngeren Patienten $r(144) = -0,167$; $p = 0,043$. Der gleiche Zusammenhang mit dem Alter war ebenfalls ersichtlich für die Schwellenwertdifferenz $r(144) = -0,222$; $p = 0,007$. Diese Beobachtungen stimmten mit der Tatsache überein, dass während der Alterung die Regenerationsfähigkeit abnimmt und sich die Oberfläche des olfaktorischen Epithels im Sinne einer Flächenreduktion und einer ansteigenden Apoptoserate der ORN verändert (Conley et al., 2003). In der Studie von Damm et al. wurden Patienten mit postinfektiöser Riechstörung untersucht. Dabei wurde ersichtlich, dass Patienten unter 40 Jahren eine Wiederherstellungsrate von 47 % hatten, während sie bei Patienten über 69 Jahren nur noch bei 7 % lag (Damm et al., 2014).

Korrelation der Erkrankungsdauer und der SDI-Differenz

Die analysierte negative signifikante Korrelation der Erkrankungsdauer und der SDI-Differenz $r(144) = -0,287$; $p < 0,001$ entspricht den Erkenntnissen aus anderen Untersuchungen. Je länger die Hyposmiedauer, desto geringer ist die Wiederherstellungswahrscheinlichkeit des Riechvermögens (Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013, 2016).

6.3.2 Vergleich der Vitamin A + RT-Gruppe mit dem alleinigen RT

Eine Expertengruppe setzte sich 2021 mit der Sinnhaftigkeit der Verabreichung von Vitamin A zur Behandlung postinfektiöser Riechstörungen auseinander. Laut den Forschern zeigen die bisherigen Studien zwar wenig Evidenz, jedoch kann Vitamin A zur Verbesserung des Riechvermögens lokal in der „Kaiteki“-Position angewendet werden. Die systemische Einnahme wird wiederum nicht empfohlen (Patel et al., 2022).

Durch die Datenanalyse der vorliegenden Studie wurde deutlich, dass sowohl die Gruppe mit dem alleinigen RT als auch diejenige mit Vitamin A + RT statistisch signifikante Verbesserungen der einzelnen S-, D- und I- Werte, sowie des zusammengesetzten SDI-Werts erzielten. Bei Betrachtung auf Gruppenebene wurden nach der ANOVA Analyse im Bonferroni-korrigierten Post-hoc-Test keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,32$) in der Riechleistung zwischen den beiden Interventionsgruppen gefunden ($M_{Diff} = 2,25$; 95 %-CI [-1,1; 5,59]). Die graphische Ergebnisdarstellung zeigte bei den Riechschwellenwerten jedoch die größte Verbesserung in der Vitamin A + RT-Gruppe.

Auf individueller Ebene wurde eine 42 %ige klinische Besserung der Probanden innerhalb der Vitamin-A-Gruppe analysiert. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten der RT-Kontrollgruppe einen Benefit von rund 31 % gemessen.

In der retrospektiven Studie von Hummel et al. wurden 76 Personen mit postinfektiöser Genese untersucht und mit Vitamin A + RT behandelt. Die Patienten erhielten in gleicher Weise ein RT für ca. zwölf Wochen und nahmen das Vitamin A einmal täglich für acht Wochen mit einer Dosis von 10.000 IE/d in Kopfrücklage ein. Die Kontrolluntersuchung fand in diesem Fall nach ca. zehn Monaten statt. Die Schwellen- und Diskriminationswerte bei der Vitamin A + RT-Gruppe waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant verbessert. Im Vergleich auf Gruppenebene erzielten diese Patienten ebenfalls keine klinisch signifikanten Ergebnisse. Individuell erlangten 37 % der Vitamin A + RT-Gruppe eine klinische Besserung. Dahingegen wies die RT-Kontrollgruppe nur eine Verbesserung von 23 % auf (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017).

Haben Vitamin-A-Nasentropfen, eingenommen in der „Kaiteki“-Position, als Begleitmedikation zum Riechtraining, einen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung einer persistierenden postinfektiösen Riechstörung?

Der signifikante Mehrwert von Vitamin A auf die olfaktorische Funktion konnte nicht in demselben Ausmaß nachgewiesen werden, wie in der retrospektiven Studie von Hummel und Kollegen. Obwohl es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen gab, ist der Effekt von Vitamin A auf die Riechschwelle und die individuelle klinische Besserung von 42 % nicht unbedeutend. Rechnerisch waren es zusätzliche sechs Personen, die im Vergleich zur Kontrollgruppe eine klinisch signifikante Verbesserung erlebten.

Da der verursachende Pathomechanismus in der Studie aus 2017 ein anderer war als der durch SARS-CoV-2, könnte die Vermutung aufgestellt werden, dass der Effekt von Vitamin A auf das olfaktorische Epithel in diesem Fall abweichen könnte. Auffällig ist, dass die RT-Gruppe in der vorliegenden Studie um einen höheren Grad besser abschnitt, als die im Jahr 2017. Eventuell wirkt das RT effektiver auf das durch COVID-19 geschädigte Epithel und fördert die Neurogenese und Regenerationsfähigkeit auf stärkere Art und Weise.

Bei der Analyse der Studienadhärenz zur Vitamin-A-Nasentropfeneinnahme muss darauf hingewiesen werden, dass nur 73 % der Patienten den Fragebogen ausfüllten. Das war dadurch bedingt, dass der Fragebogen erst zu einem späten Studienzeitpunkt eingeführt und etabliert wurde, sodass die Adhärenz durch die fehlenden 14 Fragebögen nicht vollkommen dargestellt werden kann. Mit den vorhandenen Daten wurde eine Studienadhärenz bei knapp 20 % eruiert. Laut Angaben nahmen 66 % der Patienten die Tropfen in der „Kaiteki“-Position ein. Es ist zu spekulieren, ob eine größere Studienadhärenz auch zu einem anderen statistischen Ergebnis geführt hätte.

6.3.3 Vergleich der Mometason + RT-Gruppe mit dem alleinigen RT

Bereits vor der SARS-CoV-2-Pandemie zeigten Studien, wie die von Heilmann und Kollegen, dass eine orale Verabreichung von Prednisolon unabhängig von der Ätiologie zur signifikanten Besserung des Riechvermögens führen kann, gemessen in allen SDI-Subtests. Jedoch waren nur wenige bis keine positiven Auswirkungen auf die Dysosmie durch die intranasale Verabreichung von Mometason zu erkennen. Die Autoren erklären sich diesen geringen Effekt u. a. durch die applikationsbedingte schlechte Mengenkontrolle sowie das Verteilungsmuster des Medikaments innerhalb der Nasenhöhle und empfahlen die Entwicklung einer anderen Verabreichungsstrategie (Heilmann et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von Mometasonfuroat-Nasenspray mittels langen Applikators als Begleitmedikation zum RT in der Behandlung postinfektiöser Riechstörungen untersucht. Folgende Forschungsfrage wurde daraufhin erstellt:

Hat die Verwendung von Mometasonfuroat-Nasenspray mit langem Applikator als Begleitmedikation zum Riechtraining einen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung einer persistierenden postinfektiösen Riechstörung?

Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikante Besserung der psychophysisch untersuchten olfaktorischen Funktion im Vergleich zur RT-Kontrollgruppe. Beide Gruppen erzielten im Therapiezeitraum signifikante Verbesserungen des S-, D-, I- und kombinierten SDI-Werts. Bei Betrachtung auf Gruppenebene wurde nach der ANOVA im Bonferroni-korrigiertem Post-hoc-Test kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,32$) der beiden Interventionsgruppen gefunden ($M_{\text{Diff}} = 1,22$; 95 %-CI [-2,32; 4,76]). Auf individueller Ebene verbesserten sich die Probanden klinisch gleichermaßen um 31 % in der jeweiligen Gruppe. Das Resultat dieser Arbeit steht in Übereinstimmung mit zwei vorherigen Studien (Abdelalim et al., 2021; Kasiri et al., 2021). Abdelalim et al. führten eine Studie mit Post-COVID-19-Patienten durch, die bereits eine Riechminderung von durchschnittlich $26,41 \pm 7,99$ Tagen hatten. Jeweils 50 Personen befanden sich in einer Mometasonfuroat + RT-Gruppe und einer RT-Kontrollgruppe. Das Mometasonfuroat wurde einmal täglich in einer Dosis von 100 µg appliziert. Die Intervention wurde drei Wochen lang durchgeführt und der Therapieerfolg wurde anhand visueller Analogskalen (VAS), anstelle der psychophysischen Testung evaluiert. Am Ende der Datenerhebung hatten 57 % der Patienten ein wiederhergestelltes Riechvermögen. Jedoch ergab die Analyse beider Gruppen keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Diese Forschungsgruppe fand somit keinen zusätzlichen Vorteil des Mometasonfuroats in der Behandlung von Post-COVID-19-Riechverlust (Abdelalim et al., 2021). Die alleinige Analyse mittels Selbsteinschätzung ist jedoch kritisch zu betrachten. Studien mit gesunden Probanden zeigten, dass es nur eine geringe Korrelation zwischen den

subjektiv empfundenen und den psychophysisch gemessenen Werten gibt, wenn eine subjektive Bewertung der Messung vorausging. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die Bewertung gesunder und untrainierter Probanden unzuverlässig ist (Landis et al., 2003). Bei postinfektiösen Patienten scheint dies eventuell anders zu sein. Die Studie von Prajapati et al. plädiert dafür, dass der Einsatz einer VAS bei postinfektiösen Patienten zur initialen Einschätzung einer abnormalen Geruchsfunktion geeignet sei, da sie eine positiv moderat signifikante Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung und der psychophysischen Messung feststellten (Prajapati et al., 2020). Dieses Ergebnis ist auch in Übereinstimmung mit der Pearson-Korrelationsanalyse der vorliegenden Dissertation. Sowohl die Riechschwellen-, als auch die SDI-Wert-Differenz korrelieren positiv signifikant moderat mit dem subjektiv wahrgenommenen Riechvermögen, $r(144) = 0,315$; $p < 0,001$ und $r(144) = 0,367$; $p < 0,001$. Das könnte daran liegen, dass sich Patienten nach eingetretenem Riechverlust intensiver mit ihrer olfaktorischen Funktion auseinandersetzen und daraufhin aufmerksamer auf Veränderungen reagieren. Zu beachten ist dennoch die Möglichkeit, dass die gezielte Durchführung eines RT zu einer positiven Erwartungshaltung gegenüber der Intervention führt und dadurch der eigentliche Trainingseffekt verzerrt und besser eingeschätzt wird (Oleszkiewicz et al., 2018).

Kasiri et al. führten eine doppelblind randomisierte Studie durch, bei der 77 Patienten mit Post-COVID-19-An- und Hyposmie therapiert wurden. Davon benutzten 39 Probanden Mometasonfuroat-Nasenspray zweimal täglich mit einer Tagesdosis von 100 µg und kombinierten dies mit einem vierwöchigen RT. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 38 Personen, erhielt ein Nasenspray mit isotonischer (0,9 %) Kochsalzlösung und führte ebenso ein vierwöchiges RT durch. Gemessen wurden die Veränderungen mittels VAS und UPSIT. Auch in dieser Studie wurden innerhalb des Therapiezeitraums statistisch signifikante Besserungen nachgewiesen (VAS). Dennoch gab es auch hier laut UPSIT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

Ein Unterschied der erwähnten Studien im Vergleich zu der vorliegenden ist die Interventions- und Erkrankungsdauer der Patienten. Der Interventionszeitraum der vorliegenden Studie ist mit 3,75 Monaten deutlich länger als in den oben genannten Studien (drei bis vier Wochen). Zudem lag deren Hyposmiedauer in einem Zeitfenster zwischen einem und sechs Monaten, in denen die Spontanremissionsrate mit rund 75 % recht hoch liegt (Niklassen et al., 2021). Die prognostizierte Spontanerholung ist grundsätzlich bei Patienten mit geringerer Hyposmiedauer größer (Tan et al., 2022). In diesem Zeitraum hätte ein Nutzen des Mometasonfuroats als Begleitmedikation zum RT theoretisch erkennbar sein können. Die Patienten der vorliegenden Studie hatten bereits eine persistierende Symptomatik und somit eine langsamere Regenerationsfähigkeit.

Die RT-Gruppe hatte eine etwas geringere Hyposmiedauer (8,78 Monate) im Vergleich zur

Mometasonfuroat + RT-Gruppe (9,4 Monate). Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Gruppenunterschied der Hyposmiedauer vor Therapiebeginn eine geringe klinische Signifikanz hat.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Medikamentenanwendung. Die Verwendung eines langen Applikators steht im Kontrast zu den herkömmlichen Nasensprays. Der lange Applikator-Aufsatz ermöglicht die Umgehung der inneren Nasenklappe und gewährleistet die effektive Medikamentenverabreichung an die Riechspalte (Scheibe et al., 2008). Einige Jahre nach dieser Erkenntnis wurde die Wirksamkeit topisch verabreichter Kortikosteroide bei gezielter und herkömmlicher Sprühmethode nach einwöchiger oraler Steroidverabreichung untersucht. Anhand von SDI-Testungen wurden die Ergebnisse beobachtet. Das Resultat zeigte, dass die spezielle Applikationsform sowohl nach ein- als auch zweimonatiger Anwendung wirksamer in der Aufrechterhaltung der olfaktorischen Funktion war, als das herkömmliche Nasenspray (Shu et al., 2012). Dadurch kann auch bei dieser Studie davon ausgegangen werden, dass der fehlende Zusatznutzen des Mometasonfuroats nicht durch die Applikationsart bedingt ist, sondern durch Ineffektivität des Medikaments selbst.

Verglichen mit der Vitamin-A-Tropfen-Einnahme zeigte die Mometasonfuroat + RT-Gruppe mit einem Ergebnis von 60 % eine deutlich höhere Studienadhärenz. Zudem haben 80 % der Patienten laut eigenen Angaben das Medikament der Absprache entsprechend eingesetzt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Studienergebnis nicht durch fehlerhafte Einnahme oder Non-Compliance beeinflusst wurde.

Zusammengefasst brachte die zusätzliche Einnahme von Mometasonfuroat mit Einsatz eines langen Applikators bei persistierender postinfektiöser Riechstörung keinen signifikanten Mehrwert im Vergleich zum alleinigen RT. Die Einnahme topisch verabreichter Kortikosteroide sollte demnach kritisch hinterfragt werden.

6.3.4 Untersuchung der Parosmie im Interventionszeitraum

Parosmien treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 5 % auf (Olofsson et al., 2021). Wie bereits angemerkt, kommen sie und andere Krankheitsbilder in spezialisierten Zentren allerdings deutlich häufiger vor (Deems et al., 1991). Innerhalb der Einrichtung von Reden et al. traten Parosmien und Phantosmien mit 56 % am häufigsten in Begleitung von postinfektiösen Riechstörungen auf (Reden et al., 2007). Diese Statistik liegt in Übereinstimmung mit der Häufigkeit der vorliegenden Studienpopulation mit einer Parosmie-Häufigkeit von 60 %. Aufgrund dieser Überrepräsentation an Fallzahlen waren die Analysen dieses Phänomens vereinfacht möglich.

In der vorliegenden Studie sollten potenzielle Auswirkungen der Interventionen auf den Verlauf

von Parosmien untersucht werden. Daraus ergab sich folgende Forschungsfrage:

Hat die Behandlung einer persistierenden Riechstörung mittels Riechtraining eine signifikante Auswirkung auf die Verbesserung von Parosmien?

Die Datenanalyse zeigte, dass eine Verbesserung der gesamten Riechfunktion innerhalb des Interventionszeitraums zu einer signifikanten Verbesserung der Parosmiegrade in allen Untersuchungsgruppen führte. Jedoch war zwischen den einzelnen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar, $X^2(4) = 6,94$; $p = 0,14$. Daraufhin wurde basierend auf einer anderen Publikation eine weitere Analyse durchgeführt. In der interessanten retrospektiven Studie von Liu et al. wurden ebenfalls dysosmische Patienten postinfektöser Genese untersucht, die therapeutisch ein RT durchführten. Deren Datenauswertung ergab eine Assoziation des Vorhandenseins einer Parosmie bei Erstvorstellung mit einer klinisch relevanten Riechfunktionswiederherstellung im Vergleich zu Patienten ohne Parosmie. Besonders war dabei eine statistisch signifikante Verbesserung der Diskriminations- und Identifikationswerte. Obwohl der genaue Wirkmechanismus derzeit spekulativ ist, wird vermutet, dass eine vorhandene Parosmie die zentralnervöse Verarbeitung der Geruchsinformationen verbessern und gegebenenfalls als prognostischer Indikator olfaktorischer Rekonvaleszenz gesehen werden könnte (Liu et al., 2021). Grund dafür ist die auf zuverlässigen Daten basierte Erkenntnis, dass ein RT v. a. die Diskriminations- und Identifikationswerte verbessert, aber auch, dass diese beiden überschwelligen Tests komplexe zentrale und kognitive Funktionen widerspiegeln (Sorokowska et al., 2017; Kattar et al., 2021). Die vorliegende Studie verglich die Daten von Patienten mit zweit- und drittgradiger Parosmie mit denen von Patienten ohne Parosmie. Patienten mit nulltem- und erstem Grad haben in der Regel eine so geringe Symptomausprägung, sodass sie argumentativ zu den nicht-Parosmikern gezählt werden können. Die Ergebnisse der Analyse, bezogen auf die angesprochenen psychophysischen Tests, zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Diskriminations- und Identifikationswerte. Dagegen waren die Schwellenwerte der Parosmie-Patienten signifikant verbessert. Sie hatten bei Betrachtung aller Gruppen auf gemeinsamer Ebene 1,14 Differenzpunkte mehr erreicht als die Kontrollgruppe. Interessanterweise ergab die Analyse der einzelnen Interventionsgruppen ausschließlich statistisch signifikante Verbesserungen der Schwellenwertdifferenz in der Vitamin A + RT-Gruppe, (95 %-CI [-3,26; -0,18]), $t(47) = -2,19$; $p = 0,015$; $d = -0,65$. Die Parosmie-Betroffenen erzielten 1,73 Differenzpunkte mehr als die Patienten ohne Parosmie. Innerhalb der RT-Kontroll- und Mometasonfuroat + RT-Gruppe waren keine Signifikanzen feststellbar. Bei Letzterer war lediglich ein Trend nachweisbar, (95 %-CI [-2,98; 0,36]), $t(29) = -1,60$; $p = 0,060$; $d = -0,59$.

Der genaue Pathomechanismus der Parosmie und dessen Wirkung auf die Verbesserung der Riechstörung ist noch nicht abschließend geklärt. Ansätze sind, dass die Parosmie auf zentraler Ebene wirken kann (Rombaux et al., 2006a), was für die Studie von Liu und Kollegen untermauern würde. Jedoch wird auch vermutet, dass ein Teilverlust der peripher befindlichen ORN für den gestörten Gesamteindruck eines Duftstoffs verantwortlich ist (Welge-Luessen & Hummel, 2009). Die Ergebnisse beider Studien können Einflüsse sowohl auf peripherer als auch auf zentraler Ebene erkennen lassen. Dieses spannende Thema sollte zur weiteren Aufklärung in zukünftigen Studien erforscht werden.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage kann gesagt werden, dass die Behandlung der postinfektiösen Riechstörungen mittels RT eine positive Wirkung auf die Verbesserung der Parosmiegrade hat. Laut der vorliegenden Studie scheint sie jedoch keine prädiktive Eigenschaft diesbezüglich zu besitzen. Dahingegen scheint Vitamin A am effektivsten bei Patienten zu wirken, die von einer Parosmie betroffenen sind. Womöglich könnte der Einsatz von Vitamin A in der Behandlung einer Riechstörung eine größere Rolle spielen, als bisher angenommen.

Die Bestimmung einer Parosmie erfolgt derzeit anhand von drei Kriterien, die ermitteln, ob eine qualitative Riechstörung vorhanden ist oder nicht. Die aktuelle Schweregradeinteilung liefert dabei keine Informationen über die möglichen auslösenden Geruchsquellen. Um diese Lücke zu schließen und ein näheres Verständnis für die Parosmie zu gewinnen, untersuchten Hörberg et al. 38 Deskriptoren für Geruchsquellen und bewerteten sie basierend auf semantischen Eigenschaften (z. B. Valenz). Die Deskriptoren wurden nach Beeinträchtigungsreaktionen gewichtet. Dabei wurde auch festgelegt, dass Gerüche, die am seltensten betroffen sind, stärker gewichtet werden und damit auf einen stärkeren Parosmie-Schweregrad hinweisen. Der Index erreicht Werte zwischen 0 und 1 und erfasst aussagekräftige Informationen über das Ausmaß und die Auswirkungen einer Parosmie. Der Wert ist laut Autoren vielversprechend, da er mit dem Prozentsatz, an betroffenen gemeldeten Gerüchen, dem Grad der subjektiven Beeinträchtigung und der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit (SDI und Riechschwelle) korreliert (Hörberg et al., 2023). Dieser Index wurde in der vorliegenden Arbeit einmalig zum Zweittermin analysiert. Hierbei gab es zwischen den Untersuchungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied, $F(2; 72) = 0,99$; $p = 0,38$. In der Studie von Hörberg et al. ergab eine Korrelationsanalyse einen negativ signifikanten Zusammenhang zwischen Schweregrad-Index und der SDI-Differenz. Die vorliegende Studie bestätigt zwar auch diesen Zusammenhang, jedoch war dieser nicht signifikant. Aus diesen Ergebnissen kann daher nicht sehr viel erschlossen werden. Im Nachhinein hätte ein Vergleich mit einem Ausgangswert mehr Informationen erbracht und

möglicherweise zu einem aussagekräftigeren Ergebnis geführt. Gegebenenfalls hätte damit der Verlauf einer Riechstörung oder auch der Parosmie gesehen oder sogar vorhergesagt werden können. Es bleibt offen, inwieweit sich die Verwendung des Indexes etabliert. Es steht jedoch fest, dass weitere Studien zur Erforschung eines geeigneten Diagnose- und Untersuchungskonzepts für Parosmien und Phantosmien notwendig sind.

6.4 Limitationen der Studie

Zu den möglichen beeinflussbaren Faktoren während des Datenerhebungszeitraums könnte die Tatsache zählen, dass die Kontrolluntersuchungszeitpunkte nicht exakt im gewünschten Intervall stattfanden. Dies war u. a. die Folge äußerer Einflussfaktoren, wie z. B. unvorhergesehener Terminverschiebungen und das Nichteinhalten von Terminvereinbarungen. Des Weiteren konnten innerhalb der Räumlichkeiten des Riech- und Schmeckzentrums nicht immer eine ruhige und gut gelüftete Untersuchungsatmosphäre gewährleistet werden. Störfaktoren wie Geräusche oder Störgerüche können kognitiv anspruchsvolle Riechtestungen, wie die Diskriminations- und Identifikationsuntersuchung beeinflussen und zudem auf die individuelle Motivation und Konzentrationsfähigkeit des Patienten einwirken. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Compliance und Studienadhärenz der Patienten. Trotz Aufklärung und Videodemonstration zur Medikamenteneinnahme sowie der Riechtrainingsdurchführung wurden die Interventionen nicht zwangsweise wie gewünscht durchgeführt.

6.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Obwohl die Kombination aus Vitamin A und RT im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen keinen statistisch signifikanten Mehrwert brachte, profitierten die Patienten dieser Interventionsgruppe am deutlichsten hinsichtlich der Riechschwelle. Es bleibt derzeit offen, ob das Ergebnis möglicherweise durch die geringe Studienadhärenz von 20 % beeinflusst wurde. Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass die Wirkung einer Vitamin-A-Einnahme zur Behandlung einer Riechstörung vielversprechend sein könnte und diesbezüglich weiterhin untersucht werden sollte. Eine britische Forschungsgruppe, geleitet von Carl Philpott, nimmt sich dieser Thematik aktuell an. Die Studienergebnisse sind noch abzuwarten.

Den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit zufolge kann die therapeutische Kombination aus lokal verabreichtem Mometasonfuroat und RT für den Einsatz gegen eine persistierende Riechstörung nicht empfohlen werden. Ein alleiniges RT ist eine gleichwertige, nicht pharmakologische und kostengünstige Intervention, die in diesem Fall bevorzugt eingesetzt werden sollte.

Alle drei Behandlungsmethoden führten zu einer signifikanten Verbesserung der Parosmiegrade während des Interventionszeitraums. Dabei schnitt jedoch keine Gruppe besser ab als die andere. Bei Betrachtung des Vorhandenseins einer Parosmie im Vergleich zu Patienten ohne Parosmie, wurde erkennbar, dass die Behandlung mit Vitamin A + RT zu signifikant besseren Ergebnissen bezüglich der Schwellenwerte führte, als die anderen Therapieoptionen.

Der mit Vitamin A begleitete Einsatz eines zwölfwöchigen RT scheint bei postinfektiöser Riechstörung, bezogen v.a. auf COVID-19, positive Auswirkungen in der Behandlung von sowohl quantitativer als auch qualitativer Riechstörungen aufzuweisen. Bislang sind zwar nicht alle Mechanismen der Pathogenese und der Wirkweise des Medikaments auf das olfaktorische Epithel erschlossen, dennoch trägt diese Studie einen Teil zur Forschung des Fachgebiets bei und sollte als Motivation zur weiterführenden Untersuchung der Thematik dienen.

7. Zusammenfassung

Hintergrund:

Eine plötzlich auftretende Riechstörung ist ein spezifisches Symptom eines viral bedingten oberen Atemwegsinfekts und v. a. auch für das SARS-CoV-2-Virus (Haehner et al., 2020). Obwohl die meisten infizierten Personen (75 %) nur eine vorübergehende Symptomatik erleben (Niklassen et al., 2021), sind ca. 5 % von persistierenden Beschwerden bis zu über einem Jahr betroffen (Tan et al., 2022).

Fragestellung:

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob ein Riechtraining (RT) mit Begleitmedikation durch Vitamin-A-Nasentropfen oder Mometasonfuroat-Nasenspray bei persistierender Riechstörung postinfektiöser Genese einen Zusatznutzen in der Wiederherstellung der Riechfunktion und eine Verbesserung von Parosmien bringt.

Material und Methoden:

In dieser prospektiven Interventionsstudie führten alle 146 Patienten im Alter zwischen 20 und 83 Jahren mit persistierender Riechstörung ein zwölfwöchiges Riechtraining (RT) durch. Zweiundfünfzig Patienten bildeten die Riechtrainingskontrollgruppe, 52 weitere nahmen zusätzlich Vitamin-A-Nasentropfen in der „Kaiteki“-Position ein und 42 bekamen ergänzend zum RT Mometasonfuroat-Nasenspray mit einem langen Applikator verschrieben. Die orthonasale Riechfunktion wurde mittels Sniffin' Sticks und die retronasale Funktion mit Schmeckpulvern bestimmt. Zusätzlich bewerteten die Patienten ihre subjektive Riechleistung und Nasenatmung. Anschließend beantworteten sie Fragebögen zur jeweiligen therapeutischen Intervention.

Ergebnisse:

Die Analyse zeigte statistisch signifikante Verbesserungen aller Interventionsgruppen in fast allen untersuchten olfaktorischen Funktionskategorien. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nur bei der Geruchsschwelle, wobei die Patienten der Vitamin-A-Gruppe höhere Werte erzielten, als die beiden anderen Gruppen. Die Verwendung von Vitamin A führte zur stärkeren Verbesserung der Riechschwelle bei Parosmie-Betroffenen als bei Patienten ohne Parosmie.

Schlussfolgerungen:

Innerhalb eines zwölfwöchigen Interventionszeitraums scheint Vitamin A einen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat-Nasenspray oder alleinigem RT aufzuweisen.

8. Summary

Background:

Sudden onset olfactory dysfunction is one of the specific symptoms of a viral infection of the upper respiratory tract, and especially for SARS-CoV-2 (Haehner et al., 2020). Although most infected persons (75 %) only experienced transient symptoms (Niklassen et al., 2021), around 5% are affected by persistent symptoms for up to more than one year (Tan et al., 2022).

Objective:

The focus of this study was to investigate whether olfactory training (OT) with concomitant medication using vitamin A nose drops or mometasone furoate nasal spray provides an additional benefit in the restoration of olfactory function and improvement of parosmia in patients with persistent olfactory dysfunction due to postinfectious aetiology.

Materials and methods:

In this prospective intervention study, 146 patients, age 20-83 years, with persistent olfactory dysfunction, all of whom performed OT for 12 weeks. Fifty-two patients formed the OT control group, 52 additionally used vitamin A nasal drops in the “Kaiteki”-position and 42 were prescribed mometasone furoate nasal spray with a long applicator alongside with OT. Orthonasal olfactory function was determined by using Sniffin’ Sticks, retronasal function with “taste powders”. In addition, participants rated olfactory performance and nasal patency and filled in questionnaires pertaining the respective interventions.

Results:

The analysis showed statistically significant improvements of all intervention groups in almost all investigated olfactory functions. However, the groups only showed differences for odor thresholds with patients in the vitamin A group exhibiting higher scores compared to the two other groups. The use of vitamin A also led to a greater improvement of olfactory threshold in patients with parosmia compared to patients without.

Conclusion:

Over a 12-week intervention period vitamin A appeared to exhibit a benefit over mometasone furoate nasal spray or OT only.

Literaturverzeichnis

- Abdelalim, A. A., Mohamady, A. A., Elsayed, R. A., Elawady, M. A., & Ghallab, A. F. (2021). Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology*, *42*(2), 102884. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102884>
- Abdelhafeez, M., Elkholi, S. M. A., Abdelhafeez, M., & Elkholi, S. M. A. (2022). Efficacy of olfactory training program in conjunction with nasal steroid irrigation in treating persistent smell loss in COVID-19 patients. *Archives of Otolaryngology and Rhinology*, *8*(1), 001–006.
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *125*(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Asson-Batres, M. A., Zeng, M.-S., Savchenko, V., Aderoju, A., & McKanna, J. (2003). Vitamin A deficiency leads to increased cell proliferation in olfactory epithelium of mature rats. *Journal of Neurobiology*, *54*(4), 539–554. <https://doi.org/10.1002/neu.10192>
- Avaro, V., Hummel, T., & Calegari, F. (2022). Scent of stem cells: How can neurogenesis make us smell better? *Frontiers in Neuroscience*, *16*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.964395>
- AWMF. (2023). *S2k-Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen 017/050*. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050>
- Banglawala, S. M., Oyer, S. L., Lohia, S., Psaltis, A. J., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2014). Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: A systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *4*(12), 986–994. <https://doi.org/10.1002/alr.21373>
- Bitter, T., Siegert, F., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H.-J., Hummel, T., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, *177*, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.016>
- Bonfils, P., Avan, P., Faulcon, P., & Malinvaud, D. (2005). Distorted Odorant Perception: Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *131*(2), 107–112. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.2.107>
- Breton-Provencher, V., Bakhshetyan, K., Hardy, D., Bammann, R. R., Cavarretta, F., Snappyan, M., Côté, D., Migliore, M., & Saghatelyan, A. (2016). Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb. *Nature Communications*, *7*, 12659. <https://doi.org/10.1038/ncomms12659>

- Bryche, B., St Albin, A., Murri, S., Lacôte, S., Pulido, C., Ar Gouilh, M., Lesellier, S., Servat, A., Wasniewski, M., Picard-Meyer, E., Monchatre-Leroy, E., Volmer, R., Rampin, O., Le Goffic, R., Marianneau, P., & Meunier, N. (2020). Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain, Behavior, and Immunity*, *89*, 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
- Buettner, A., Beer, A., Hannig, C., Settles, M., & Schieberle, P. (2002). Physiological and analytical studies on flavor perception dynamics as induced by the eating and swallowing process. *Food Quality and Preference*, *13*, 497–504. [https://doi.org/10.1016/S0950-3293\(02\)00052-6](https://doi.org/10.1016/S0950-3293(02)00052-6)
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivovics, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F. A., Butcher, S. J., ... Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, *370*(6518), 856–860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
- Conley, D. B., Robinson, A. M., Shinnars, M. J., & Kern, R. C. (2003). Age-related olfactory dysfunction: Cellular and molecular characterization in the rat. *American Journal of Rhinology*, *17*(3), 169–175.
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M. C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, N.Y.)*, *315*(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, *124*(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Damm, M., Quante, G., Jungehuelsing, M., & Stennert, E. (2002). Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, *112*(2), 310–315. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00020>
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C. A., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*, *67*(4), 274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B., Jr. (1991). Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and

- Taste Center. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 117(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Delank, K.-W., & Fechner, G. (1996). Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung*. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(3), 154–159. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997554>
- Doty, R. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Seminars in Neurology*, 29(01), 074–081. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Draguhn, A. (2019). Geschmack und Geruch. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>
- Duncan, H., & Seiden, A. (1997). Taste and smell disorders. *Postviral olfactory loss*, 72–88.
- Durante, M. A., Kurtenbach, S., Sargi, Z. B., Harbour, J. W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G. M., Matsunami, H., & Goldstein, B. J. (2020). Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature Neuroscience*, 23(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0587-9>
- Eliezer, M., Hautefort, C., Hamel, A.-L., Verillaud, B., Herman, P., Houdart, E., & Eloit, C. (2020). Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 146(7), 674–675. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
- Fleiner, F., Lau, L., & Göktas, Ö. (2012). Active Olfactory Training for the treatment of Smelling Disorders. *Ear, Nose & Throat Journal*, 91(5), 198–215. <https://doi.org/10.1177/014556131209100508>
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Barody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabor, L., Desrosiers, M., ... Zwetsloot, C. P. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
- Fong, K. J., Kern, R. C., Foster, J. D., Zhao, J.-C., & Pitovski, D. Z. (1999). Olfactory secretion and sodium, potassium–adenosine triphosphatase: Regulation by corticosteroids. *The Laryngoscope*, 109(3), 383–388. <https://doi.org/10.1097/00005537-199903000-00008>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Göktas, Ö., Fräßdorf, S., Walliczek-Dworschak, U., Han, P., & Hummel, T. (2018). Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngo-*

- Rhino-Otologie*, 97(05), 344–356. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124025>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, 116(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Haehner, A., Draf, J., Dräger, S., de With, K., & Hummel, T. (2020). Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL*, 82(4), 175–180. <https://doi.org/10.1159/000509143>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(6), 621–624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Hähner, A., Hummel, T., & Stuck, B. A. (2014). Riechstörungen und ihre Therapie. *HNO*, 62(12), 860–866. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2924-3>
- Han, P., Musch, M., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2021). Improved Odor Identification Ability and Increased Regional Gray Matter Volume After Olfactory Training in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *I-Perception*, 12(2), 20416695211005811. <https://doi.org/10.1177/20416695211005811>
- Hardy, J. G., Lee, S. W., & Wilson, C. G. (1985). Intranasal drug delivery by spray and drops. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37(5), 294–297. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb05069.x>
- Hatt, H. (2004). Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Chemistry & Biodiversity*, 1(12), 1857–1869. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490142>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Heilmann, S., Huettnerbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Local and Systemic Administration of Corticosteroids in the Treatment of Olfactory Loss. *American Journal of Rhinology*, 18(1), 29–33. <https://doi.org/10.1177/194589240401800107>
- Heinrich, P., Müller, M., & Graeve, L. (2014). *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (9. Aufl.). Springer Berlin Heidelberg.
- Henning, H. (1916). *Der Geruch*, (1916). *Leipzig (Germany): Johann Ambrosius Barth*.
- Hintschich, C. A., Vielsmeier, V., Bohr, C., Hagemann, J., & Klimek, L. (2022). Prevalence of acute olfactory dysfunction differs between variants of SARS-CoV-2-results from chemosensitive testing in wild type, VOC alpha (B.1.1.7) and VOC delta (B.1617.2). *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*, 279(11), 5445–5447.
<https://doi.org/10.1007/s00405-022-07431-6>
- Hodcroft, E. (2023). *CoVariants: Per Country*. <https://covariants.org/per-country>
- Hopkins, C., Alanin, M., Philpott, C., Harries, P., Whitcroft, K., Qureishi, A., Anari, S., Ramakrishnan, Y., Sama, A., Davies, E., Stew, B., Gane, S., Carrie, S., Hathorn, I., Bhalla, R., Kelly, C., Hill, N., Boak, D., & Nirmal Kumar, B. (2021). Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic—BRS Consensus Guidelines. *Clinical Otolaryngology*, 46(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>
- Hörberg, T., Sekine, R., Overbeck, C., Hummel, T., & Olofsson, J. K. (2023). A parosmia severity index based on word-classification predicts olfactory abilities and impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07893-2>
- Hosseinpour, M., Kabiri, M., Rajati Haghi, M., Ghadam Soltani, T., Rezaei, A., Faghfour, A., Poustchian Gholkhatmi, Z., & Bakhshae, M. (2022). Intranasal Corticosteroid Treatment on Recovery of Long-Term Olfactory Dysfunction Due to COVID-19. *The Laryngoscope*, 132(11), 2209–2216. <https://doi.org/10.1002/lary.30353>
- Hu, B., Zhang, J., Gong, M., Deng, Y., Cao, Y., Xiang, Y., & Ye, D. (2022). Research Progress of Olfactory Nerve Regeneration Mechanism and Olfactory Training. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 18, 185–195. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S354695>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways – focus on the human olfactory bulb. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 51(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the „Sniffin’ Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., & Podlesek, D. (2021). Clinical assessment of olfactory function. *Chemical Senses*, 46, bjab053. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab053>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). „Sniffin“ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor

Discrimination and Olfactory Threshold. 14.

- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology Journal*, *0*(0). <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen*. Thieme.
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehne, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, *54*(26), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Haehner, A. (2017). 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*, *274*(7), 2819–2825. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
- Iannilli, E., Leopold, D. A., Hornung, D. E., & Hummel, T. (2019). Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL*, *81*(4), 185–192. <https://doi.org/10.1159/000500558>
- Jafek, B. W., Hartman, D., Eller, P. M., Johnson, E. W., Strahan, R. C., & Moran, D. T. (1990). Postviral Olfactory Dysfunction. *American Journal of Rhinology*, *4*(3), 91–100. <https://doi.org/10.2500/105065890782009497>
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., & Linschoten, M. (2002). Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, *27*(7), 623–628. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- Kasiri, H., Rouhani, N., Salehifar, E., Ghazaeian, M., & Fallah, S. (2021). Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *International Immunopharmacology*, *98*, 107871. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107871>
- Kattar, N., Do, T. M., Unis, G. D., Migneron, M. R., Thomas, A. J., & McCoul, E. D. (2021). Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *164*(2), 244–254. <https://doi.org/10.1177/0194599820943550>
- Khan, M., Yoo, S.-J., Clijsters, M., Backaert, W., Vanstapel, A., Speleman, K., Lietaer, C., Choi, S., Hether, T. D., Marcelis, L., Nam, A., Pan, L., Reeves, J. W., Van Bulck, P., Zhou, H., Bourgeois, M., Debaveye, Y., De Munter, P., Gunst, J., ... Van Gerven, L. (2021). Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, *184*(24), 5932-5949.e15.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>
- Kim, B.-Y., Park, J., Kim, E., & Kim, B. (2020). Olfactory Ensheathing Cells Mediate Neuroplastic Mechanisms After Olfactory Training in Mouse Model. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 34(2), 217–229. <https://doi.org/10.1177/1945892419885036>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. Ph. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 123(12), E85–E90. <https://doi.org/10.1002/lary.24390>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology Journal*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Croy, I., & Hummel, T. (2010). Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope*, 120(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1002/lary.20955>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Reden, J., Lacroix, J. S., & Hummel, T. (2005). Differences Between Orthonasal and Retronasal Olfactory Functions in Patients With Loss of the Sense of Smell. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 131(11), 977–981. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.11.977>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of Overall Olfactory Function. *Chemical Senses*, 28(8), 691–694. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>
- Landis, B. N., Hummel, T., & Lacroix, J.-S. (2005). Basic and Clinical Aspects of Olfaction. In J. D. Pickard, N. Akalan, C. Di Rocco, V. V. Dolenc, R. Fahlbusch, J. Lobo Antunes, M. Sindou, N. de Tribolet, & C. A. F. Tulleken (Hrsg.), *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* (Bd. 30, S. 69–105). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/3-211-27208-9_3
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T.

- (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope*, 131(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chemical Senses*, 33(1), 17–21. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>
- Mackay-Sim, A., John, J. S., & Schwob, J. E. (2015). Neurogenesis in the Adult Olfactory Epithelium. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (S. 133–156). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch7>
- Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996). Visualizing an Olfactory Sensory Map. *Cell*, 87(4), 675–686. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81387-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81387-2)
- Mori, E., Merkonidis, C., Cuevas, M., Gudziol, V., Matsuwaki, Y., & Hummel, T. (2016). The administration of nasal drops in the „Kaiteki“ position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: A pilot study in healthy subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(4), 939–943. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3701-y>
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1), 67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Naessen, R. (1971). An enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. *Acta Oto-Laryngologica*, 71(1), 49–62. <https://doi.org/10.3109/00016487109125332>
- Nazareth, L., Lineburg, K. E., Chuah, M. I., Tello Velasquez, J., Chehrehasa, F., St John, J. A., & Ekberg, J. A. K. (2015). Olfactory ensheathing cells are the main phagocytic cells that remove axon debris during early development of the olfactory system. *Journal of Comparative Neurology*, 523(3), 479–494. <https://doi.org/10.1002/cne.23694>
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>

- Nguyen, A. D., Pelavin, P. E., Shenton, M. E., Chilakamarri, P., McCarley, R. W., Nestor, P. G., & Levitt, J. J. (2011). Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: An MRI study. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(4), 252–261. <https://doi.org/10.1007/s11682-011-9129-0>
- Niimura, Y., & Nei, M. (2003). Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(21), 12235–12240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1635157100>
- Niklassen, A. S., Draf, J., Huart, C., Hintschich, C., Bocksberger, S., Trecca, E. M. C., Klimek, L., Le Bon, S. D., Altundag, A., & Hummel, T. (2021). COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre study on Smell and Taste. *The Laryngoscope*, *131*(5), 1095–1100. <https://doi.org/10.1002/lary.29383>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *276*(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *275*(7), 1783–1788. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5>
- Olofsson, J., Ekestén, F., & Nordin, S. (2021). *Smell distortions: Prevalence, longevity and impact of parosmia in a population-based, longitudinal study spanning 10 years*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/nx8z9>
- Paik, S. I., Lehman, M. N., Seiden, A. M., Duncan, H. J., & Smith, D. V. (1992). Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *118*(7), 731–738. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880070061012>
- Patel, Z. M., Holbrook, E. H., Turner, J. H., Adappa, N. D., Albers, M. W., Altundag, A., Appenzeller, S., Costanzo, R. M., Croy, I., Davis, G. E., Dehgani-Mobaraki, P., Doty, R. L., Duffy, V. B., Goldstein, B. J., Gudis, D. A., Haehner, A., Higgins, T. S., Hopkins, C., Huart, C., ... Yan, C. H. (2022). International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *12*(4), 327–680. <https://doi.org/10.1002/alr.22929>
- Persaud, K. C. (2013). Engineering Aspects of Olfaction. In *Neuromorphic Olfaction*. CRC Press/Taylor & Francis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK298822/>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training—

- Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 141, 104853. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Prajapati, D. P., Shahrivini, B., MacDonald, B. V., Crawford, K. L., Lechner, M., DeConde, A. S., & Yan, C. H. (2020). Association of subjective olfactory dysfunction and 12-item odor identification testing in ambulatory COVID-19 patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(11), 1209–1217. <https://doi.org/10.1002/alr.22688>
- Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2022). Neuroplasticity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>
- Qiao, X.-F., Bai, Y.-H., Wang, G.-P., Li, X., & Zheng, W. (2020). Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66, 18–24. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.18>
- Qiao, X.-F., Wang, G.-P., Li, X., Bai, Y.-H., & Zheng, W. (2019). Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta Oto-Laryngologica*, 139(7), 643–646. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1614224>
- Quint, C., Temmel, A. F. P., Hummel, T., & Ehrenberger, K. (2002). The Quinoxaline Derivative Caroverine in the Treatment of Sensorineural Smell Disorders: A Proof-of-Concept Study. *Acta Oto-Laryngologica*, 122(8), 877–881. https://doi.org/10.1080/003655402_000028054
- Rawson, N. E., & LaMantia, A.-S. (2006). Once and again: Retinoic acid signaling in the developing and regenerating olfactory pathway. *Journal of Neurobiology*, 66(7), 653–676. <https://doi.org/10.1002/neu.20236>
- Rawson, N. E., & LaMantia, A.-S. (2007). A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Experimental Gerontology*, 42(1–2), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.05.021>
- Reden, J., Herting, B., Lill, K., Kern, R., & Hummel, T. (2011). Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*, 121(3), 679–682. <https://doi.org/10.1002/lary.21401>
- Reden, J., Lill, K., Zahnert, T., Haehner, A., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, 122(9), 1906–1909. <https://doi.org/10.1002/lary.23405>
- Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0157-0>
- Robinson, A. M., Kern, R. C., Foster, J. D., Fong, K. J., & Pitovski, D. Z. (1998). Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa: Physiologic and

- pathophysiologic implications. *The Laryngoscope*, 108(8), 1238–1242. <https://doi.org/10.1097/00005537-199808000-00026>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006a). Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume in Patients with Postinfectious Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, 116(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006b). Retronasal and Orthonasal Olfactory Function in Relation to Olfactory Bulb Volume in Patients With Posttraumatic Loss of Smell. *The Laryngoscope*, 116(6), 901–905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Rombaux, P., Potier, H., Bertrand, B., Duprez, T., & Hummel, T. (2008). Olfactory Bulb Volume in Patients with Sinonasal Disease. *American Journal of Rhinology*, 22(6), 598–601. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3237>
- Rozin, P. (1982). „Taste-smell confusions“ and the duality of the olfactory sense. *Perception & Psychophysics*, 31(4), 397–401. <https://doi.org/10.3758/bf03202667>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). *How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test® | Elsevier Enhanced Reader*. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Rydzewski, B., Pruszewicz, A., & Sulkowski, W. J. (2000). Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 323–326. <https://doi.org/10.1080/000164800750001189>
- Scheibe, M., Bethge, C., Witt, M., & Hummel, T. (2008). Intranasal Administration of Drugs. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(6), 643–646. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.643>
- Schmeißer, M., & Schumann, S. (2020). Riechbahn. In M. Schmeißer & S. Schumann (Hrsg.), *Kurzlehrbuch Neuroanatomie* (2., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-004-132208>
- Schnittke, N., Herrick, D. B., Lin, B., Peterson, J., Coleman, J. H., Packard, A. I., Jang, W., & Schwob, J. E. (2015). Transcription factor p63 controls the reserve status but not the stemness of horizontal basal cells in the olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(36), E5068–E5077. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512272112>
- Schriever, V. A., Abolmaali, N., & Welge-Lüssen, A. (2014). Diagnostik bei Riechstörungen. *HNO*, 62(12), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2932-3>
- Schwarting, G. A., Kostek, C., Ahmad, N., Dibble, C., Pays, L., & Püschel, A. W. (2000). Semaphorin 3A Is Required for Guidance of Olfactory Axons in Mice. *The Journal of Neuroscience*, 20(20), 7691–7697. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20->

07691.2000

- Shu, C.-H., Lee, P.-L., Shiao, A.-S., Chen, K.-T., & Lan, M.-Y. (2012). Topical corticosteroids applied with a squirt system are more effective than a nasal spray for steroid-dependent olfactory impairment. *The Laryngoscope*, *122*(4), 747–750. <https://doi.org/10.1002/lary.23212>
- Small, D. M., Gerber, J. C., Mak, Y. E., & Hummel, T. (2005). Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*, *47*(4), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.022>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology Journal*, *55*(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Speth, M. M., Speth, U. S., Sedaghat, A. R., & Hummel, T. (2022). Riech- und Schmeckstörungen. *HNO*, *70*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01132-y>
- Sugiura, T. A., Junko Mori, Yoshiaki Nakai, Midori. (1998). An Epidemiological Study of Postviral Olfactory Disorder. *Acta Oto-Laryngologica*, *118*(544), 191–196. <https://doi.org/10.1080/00016489850182918>
- Tan, B. K. J., Han, R., Zhao, J. J., Tan, N. K. W., Quah, E. S. H., Tan, C. J.-W., Chan, Y. H., Teo, N. W. Y., Charn, T. C., See, A., Xu, S., Chapurin, N., Chandra, R. K., Chowdhury, N., Butowt, R., von Bartheld, C. S., Kumar, B. N., Hopkins, C., & Toh, S. T. (2022). Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: Meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *378*, e069503. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503>
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—A MRI study. *Neurobiology of Aging*, *30*(5), 838–841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>
- Tillmann, B. (2010). *Organe der Atmung* (K. Zilles & B. Tillmann, Hrsg.; S. 393–402). Springer.
- Uchmanowicz, B., Jankowska, E. A., Uchmanowicz, I., & Morisky, D. E. (2019). Self-Reported Medication Adherence Measured With Morisky Medication Adherence Scales and Its Determinants in Hypertensive Patients Aged ≥60 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00168>
- Walker, A., Hopkins, C., & Surda, P. (2020). Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *10*(7), 839–847. <https://doi.org/10.1002/alr.22580>
- Weiss, S. R. (2020). Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*, *217*(5),

- e20200537. <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Welge-Luessen, A., & Hummel, T. (2009). *Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien* (T. Hummel & A. Welge-Luessen, Hrsg.; S. 77–94). Thieme.
- Whitesides, J., Hall, M., Anchan, R., & LaMantia, A. S. (1998). Retinoid signaling distinguishes a subpopulation of olfactory receptor neurons in the developing and adult mouse. *The Journal of Comparative Neurology*, *394*(4), 445–461.
- Williams, S. K., Franklin, R. J. M., & Barnett, S. C. (2004). Response of olfactory ensheathing cells to the degeneration and regeneration of the peripheral olfactory system and the involvement of the neuregulins. *Journal of Comparative Neurology*, *470*(1), 50–62. <https://doi.org/10.1002/cne.11045>
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel & A. Welge-Luessen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 11–26). Thieme.
- Ye, Q., Zhou, J., He, Q., Li, R.-T., Yang, G., Zhang, Y., Wu, S.-J., Chen, Q., Shi, J.-H., Zhang, R.-R., Zhu, H.-M., Qiu, H.-Y., Zhang, T., Deng, Y.-Q., Li, X.-F., Liu, J.-F., Xu, P., Yang, X., & Qin, C.-F. (2021). SARS-CoV-2 infection in the mouse olfactory system. *Cell Discovery*, *7*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00290-1>
- Yee, K. K., & Rawson, N. E. (2000). Retinoic acid enhances the rate of olfactory recovery after olfactory nerve transection. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *124*(1–2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(00\)00108-5](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(00)00108-5)
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *American Journal of Neuroradiology*, *17*(6), 1171–1179.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Struktur der Riechbahn im ZNS</i>	5
<i>Abbildung 2: Mediansagittalschnitt des Nasen- und Mundhöhlenbereichs, sowie der Luftstrom bei orthonasalem (blauer Pfeil) und retronasalem Riechen (grüne Pfeile)</i>	8
<i>Abbildung 3: Ursachenbezogene Einteilung von Riechstörungen</i>	12
<i>Abbildung 4: Studienablauf der drei Interventionsgruppen</i>	24
<i>Abbildung 5: „Kaiteki“-Position</i>	33
<i>Abbildung 6: Langer Applikator zur Mometasonfuroat-Verabreichung</i>	33
<i>Abbildung 7: Studienpopulation</i>	37
<i>Abbildung 8: Ursache der Riechstörung</i>	38
<i>Abbildung 9: Differenz der Schwellen-, (A), der SDI-, (B), der Identifikations- (C) und der Diskriminationswerte (D)</i>	40
<i>Abbildung 10: Schwellenwerte prä- und posttherapeutisch</i>	41
<i>Abbildung 11: Differenz der retronasalen Olfaktion prä- und posttherapeutisch</i>	45
<i>Abbildung 12: Parosmie-Differenz der drei Interventionsgruppen</i>	46
<i>Abbildung 13: Veränderungen der Parosmiegrade prä- und posttherapeutisch</i>	47
<i>Abbildung 14: Differenz der Parosmiegrade prä- und posttherapeutisch</i>	47
<i>Abbildung 15: Differenz des Schmeckvermögens mit Schmeckspray (A) und nach NRS (B)</i>	49
<i>Abbildung 16: Duftstoffintensitäten prä- und posttherapeutisch</i>	52
<i>Abbildung 17: Parosmiemanifestation</i>	53
<i>Abbildung 18: Parosmie-Schweregrad-Index</i>	54

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Qualitative und quantitative Riechstörungen</i>	9
<i>Tabelle 2: Beispiel eines Schwellentest-Protokolls</i>	27
<i>Tabelle 3: Beispiel eines Diskriminationstest-Protokolls</i>	27
<i>Tabelle 4: Identifikationstest-Protokoll</i>	28
<i>Tabelle 5: Aktualisierte SDI-Normwerte nach Oleszkiewicz et al.</i>	29
<i>Tabelle 6: Altersangaben der Studienteilnehmer</i>	37
<i>Tabelle 7: Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn</i>	38
<i>Tabelle 8: Untersuchung der Gruppengleichheit in der Ausgangslage</i>	39
<i>Tabelle 9: Prätherapeutische Ausgangswerte des objektiven Riechvermögens</i>	39
<i>Tabelle 10: Veränderung der Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte</i> ..	40
<i>Tabelle 11: Anzahl an klinisch signifikanten Veränderungen der SDI-Werte</i>	43
<i>Tabelle 12: Anzahl an klinisch signifikanten Veränderungen des Schwellenwerts</i>	43
<i>Tabelle 13: Subjektives Riechvermögen (NRS) prä- und posttherapeutisch</i>	44
<i>Tabelle 14: Retronasales Riechvermögen prä- und posttherapeutisch</i>	45
<i>Tabelle 15: Veränderungen der Parosmie im Interventionszeitraum</i>	46
<i>Tabelle 16: Schmeckvermögen prä- und posttherapeutisch</i>	49
<i>Tabelle 17: Subjektive Nasendurchgängigkeit (NRS) prä- und posttherapeutisch</i>	50
<i>Tabelle 18: Änderungen der Duftstoffintensitäten prä- und post Riechtraining</i>	51
<i>Tabelle 19: Parosmie-Schweregrad-Index der drei Interventionsgruppen</i>	54

Anhang

Modifizierte Morisky-Skala: Riechtraining (RT)

Code¹:

Datum:

- Haben Sie jemals vergessen, das Riechtraining durchzuführen? **Ja / Nein**
- Sind Sie manchmal nachlässig in der Durchführung des Riechtrainings? **Ja / Nein**
- Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Riechvermögen besser wird, hören Sie dann manchmal mit der Durchführung des Riechtrainings auf? **Ja / Nein**
- Hören Sie manchmal mit der Durchführung des Riechtrainings auf, wenn Sie das Gefühl haben, dass das Riechen schlechter wird? **Ja / Nein**

Haben Sie das Riechtraining täglich immer zweimal durchgeführt?

Immer zweimal

oft nur einmal

immer nur einmal

Haben Sie das Riechtraining jeden Tag durchgeführt?

Jeden Tag

mehrfach die Woche

wenige Male pro Woche

Wie lange haben Sie jeweils an jeder Flasche gerochen?

Eine halbe Minute

ein paar Atemzüge

kurz

Hat sich die Intensität der Gerüche verändert?

Rose ja / nein

Zitrone ja / nein

Eukalyptus ja / nein

Gewürznelke ja / nein

Wie intensiv sind die Gerüche heute auf einer Skala von 0-10?

Rose _____

Zitrone _____

Eukalyptus _____

Gewürznelke _____

Wie intensiv sind die Gerüche / waren die Gerüche zu Beginn des Trainings auf einer Skala von 0-10?

Rose _____

Zitrone _____

Eukalyptus _____

Gewürznelke _____

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

Modifizierte Morisky-Skala: Vitamin-A-Nasentropfen

Code²:

Datum:

- Haben Sie jemals vergessen, die Nasentropfen anzuwenden? **Ja / Nein**
- Sind Sie manchmal nachlässig in der Anwendung der Nasentropfen? **Ja / Nein**
- Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Riechvermögen besser wird, hören Sie dann manchmal mit der Anwendung der Nasentropfen auf? **Ja / Nein**
- Hören Sie manchmal mit der Anwendung der Nasentropfen auf, wenn Sie das Gefühl haben, dass das Riechen schlechter wird? **Ja / Nein**

Wie haben Sie die Nasentropfen angewendet?

Im Liegen **in Kopfrücklage** **im Stehen**

Wie viele Tropfen haben Sie pro Seite angewendet?

Wenige **viele**

Gab es Probleme bei der Anwendung der Nasentropfen?

Keine **wenn ja, welche?**

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

Modifizierte Morisky-Skala: Mometasonfuroat-Nasenspray

Code³:

Datum:

- Haben Sie jemals vergessen, das Nasenspray anzuwenden? **Ja / Nein**
- Sind Sie manchmal nachlässig in der Anwendung des Nasensprays? **Ja / Nein**
- Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Riechvermögen besser wird, hören Sie dann manchmal mit der Anwendung des Nasensprays auf? **Ja / Nein**
- Hören Sie manchmal mit der Anwendung des Nasensprays auf, wenn Sie das Gefühl haben, dass das Riechen schlechter wird? **Ja / Nein**

Wie haben Sie das Nasenspray angewendet?

Im Liegen

in Kopfrücklage

im Stehen

Wie viele Hübe haben Sie pro Seite angewendet?

Einen

mehrere

Gab es Probleme bei der Anwendung des Nasensprays?

Keine

wenn ja, welche?

³ Morisky's scale: D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine, Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence, Med Care 24(1) (1986) 67-74

Parosmie- und Phantosmiefragebogen



Pb.Id.:

Datum:

Alter:

Geschlecht: m / w

Ursache der Riechstörung: (SND, viral, Trauma, idiopath., neurodeg., andere, gesund)

Dauer der Riechstörung (Monate):

S D I

Parosmie (Ja / Nein)

seit wann?

Wann aufgetreten? (vor / nach Riechverlust)

links / rechts / beidseitig?

Vorhanden, wenn die Nase zugehalten wird?

Wie viele Düfte sind verändert (0 - 100%)?

ortho- oder / und retronasal?

Welche Qualität hat die Parosmie?

Welche Reize lösen die Parosmie aus?

Anschaltbar: Düfte (welche?) / Bewegungen / trigeminale Reize / Luftfluss /

täglich/nicht täglich intensiv/nicht intensiv Gewichtsverlust, besondere Konsequenzen etc.

Intensität 0-10: wie unangenehm / angenehm ist die Parosmie (-5 bis +5):

Grad (0-3):

Phantosmie (Ja / Nein)

seit wann?

Wann aufgetreten? (vor / nach Riechverlust)

links / rechts / beidseitig?

Vorhanden, wenn die Nase zugehalten wird?

Welche Qualität hat die Phantosmie?

Anschaltbar: durch Düfte / Kopfbewegungen / trigeminale Reize / Luftfluss

Hat die Phantosmie wechselnden Charakter?

täglich/nicht täglich intensiv/nicht intensiv Gewichtsverlust, besondere Konsequenzen etc.

Intensität 0-10: wie unangenehm / angenehm ist die Phantosmie (-5 bis +5):

wie lange anhaltend?

Grad (0-3):

Beeinträchtigung durch Riechstörung (Skala von 0 bis 10)

Parosmietabelle

Bitte geben Sie an, wie die untenstehenden Dinge heute für Sie riechen oder schmecken. Oder ob sie gar nicht riechen.

	qualitativ verändert	riecht wie früher	riecht gar nicht	kenne ich nicht		qualitativ verändert	riecht wie früher	riecht gar nicht	kenne ich nicht
Bratensoße					Vanille				
Steak					Zimt				
Käse					Whisky				
Pistazien					Geranien				
Ingwer					Lavendel				
Schokolade					Schwefel				
Karamell					Jasmin				
Wein					Weihrauch				
Oregano					Eukalyptus				
Schwarzer Pfeffer					Aschenbecher				
Erdnussbutter					Fäkalien				
Kokos					Mundgeruch				
Kaffee					Furz				
Wodka					Körpergeruch				
Erdbeere					Ammoniak				
Knoblauch					Parfum				
Lebkuchen					Terpentin				
Minze					Moschus				
Bier					Mottenkugeln				