

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Der Effekt von Vitamin A und Omega 3-Fettsäuren als
Begleitmedikation zum Riechtraining bei
COVID-19 bedingten persistierenden Riechstörungen

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

Lea Christa Wilhelm

aus Dresden

Dresden 2024

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Hinweis zur verwendeten Sprache	VI
II.	Abbildungsverzeichnis.....	VII
III.	Tabellenverzeichnis.....	VIII
IV.	Abkürzungsverzeichnis	IX
1	Einleitung.....	1
1.1	Olfaktorisches System und Informationsverarbeitung	1
1.2	Neuroplastizität und Regeneration	4
1.3	Störungen des Geruchssinns	6
1.4	COVID-19 bedingte persistierende Riechstörungen.....	8
1.5	Therapie von Riechstörungen	10
1.5.1	Überblick.....	10
1.5.2	Riechtraining.....	12
1.5.3	Vitamin A.....	14
1.5.4	Omega 3-Fettsäuren	15
2	Zielsetzung und Fragestellungen	18
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Studiendesign	19
3.2	Auswahlkriterien	20
3.3	Untersuchungen und Fragebögen.....	20
3.3.1	Quantitatives Riechvermögen	20
3.3.2	Qualitatives Riechvermögen	26
3.4	Interventionen	28
3.4.1	Riechtraining.....	28
3.4.2	Vitamin A.....	28
3.4.3	Omega 3-Fettsäuren	29
3.5	Subjektive Änderung der Riechfunktion	30
3.6	Therapie-Adhärenz.....	30
3.7	Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Studienpopulation	32
4.1.1	Verteilung von Alter und Geschlecht.....	32
4.1.2	Dauer der Riechstörung	33
4.2	Quantitatives Riechvermögen	33

4.2.1	Interventionsgruppe 1	35
4.2.2	Interventionsgruppe 2	36
4.2.3	Gegenüberstellung	36
4.2.4	Zusammenfassung quantitatives Riechvermögen	38
4.3	Qualitatives Riechvermögen	39
4.3.1	Parosmie	39
4.3.2	Phantosmie	41
4.4	Subjektives Riechvermögen	42
4.5	Subgruppenanalysen	44
4.5.1	Anosmie, Hyposmie, Normosmie	44
4.5.2	Vorhandensein einer Parosmie	49
4.6	Weitere potenzielle Einflussfaktoren	50
4.6.1	Alter	50
4.6.2	Geschlecht	51
4.6.3	Symptombdauer	51
4.6.4	Riechvermögen vor Intervention	52
4.7	Therapieadhärenz	53
4.7.1	Riechtraining	53
4.7.2	Vitamin A und Omega 3-Fettsäuren	54
4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
5	Diskussion der Ergebnisse	57
5.1	Studienpopulation	57
5.2	Analyse der quantitativen Riechfunktion	58
5.3	Analyse der qualitativen Riechfunktion	60
5.4	Analyse potenzieller Einflussfaktoren	62
5.5	Subjektives Riechvermögen	65
5.6	Limitationen der Studie	67
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick	68
6	Zusammenfassung	71
7	Summary	72
8	Literaturverzeichnis	73
9	Anhang	96

I. Hinweis zur verwendeten Sprache

Gemäß dem Leitfaden der Technischen Universität Dresden wurde bei der Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift auf eine genderinklusive Sprache geachtet. Zur besseren Verständlichkeit und Erleichterung des Leseflusses wurden unter anderem geschlechtsneutrale Substantivierungen verwendet: An-, Hyp-, Norm-, Par-, Phantasmiker. Es handelt sich dabei um geschlechtsunabhängige Gruppen von Menschen mit An-, Hyp-, Norm-, Par- oder Phantasmie.

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Projektion kortikaler Strukturen	3
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Riechstörungen	8
Abbildung 3: Studienablauf in schematischer Darstellung	20
Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Interventionsgruppen	33
Abbildung 5: SDI vor und nach Intervention	34
Abbildung 6: Differenzen SDI-Parameter	38
Abbildung 7: Differenz Parosmie-Grade	40
Abbildung 8: Parosmie-Severity-Index	41
Abbildung 9: Verteilung An-/Hyp-/Normosmie	45
Abbildung 10: Intensitäten der Duftstoffe	53
Abbildung 11: modifizierter Morisky-Score Medikamentenanwendung	55

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht quantitative und qualitative Dysosmien.....	6
Tabelle 2: Beispiel Schwellentest-Protokoll.....	23
Tabelle 3: Beispiel Diskriminations-Protokoll.....	24
Tabelle 4: Beispiel Identifikations-Protokoll.....	25
Tabelle 5: Normwerte SDI-Wert.....	26
Tabelle 6: Parosmie Schweregradeinteilung.....	27
Tabelle 7: Phantosmie Schweregradeinteilung.....	28
Tabelle 8: Altersverteilung der Interventionsgruppen.....	32
Tabelle 9: Symptomdauer vor Intervention.....	33
Tabelle 10: Ergebnisse SDI-Parameter Gesamtkohorte.....	35
Tabelle 11: Ergebnisse SDI-Parameter Interventionsgruppe 1.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse SDI-Parameter Interventionsgruppe 2.....	36
Tabelle 13: Veränderung der Parosmie.....	39
Tabelle 14: Kreuztabelle subjektive Besserung und klinische Besserung SDI.....	42
Tabelle 15: Kreuztabelle subjektive Besserung und klinische Besserung Riechschwelle.....	43
Tabelle 16: subjektive Riechfunktion (0-100 %).....	43
Tabelle 17: subjektives globales Riechvermögen (NRS).....	44
Tabelle 18: präinterventionelle Verteilung von An-/Hyp-/Normosmie.....	45
Tabelle 19: postinterventionelle Verteilung von An-/Hyp-/Normosmie.....	46
Tabelle 20: Veränderung von An-/Hyp-/Normosmie.....	46
Tabelle 21: Veränderung quantitative Riechfunktion Subgruppe Hyposmie.....	47
Tabelle 22: Klinisch signifikante Besserung des SDI.....	47
Tabelle 23: Veränderung quantitative Riechfunktion Subgruppe Anosmie.....	48
Tabelle 24: Parosmie-Vorhandensein assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter.....	50
Tabelle 25: Alter assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter.....	51
Tabelle 26: Symptomdauer assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter.....	52
Tabelle 27: SDI präinterventionell assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter.....	52
Tabelle 28: Veränderung Intensität Duftstoffe.....	54

IV. Abkürzungsverzeichnis

CI	<i>Konfidenzintervall</i>
D	<i>Diskrimination</i>
DGHNO-KHC	<i>Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.</i>
DHA	<i>Docosahexaensäure</i>
EPA	<i>Eicosapentaensäure</i>
I	<i>Identifikation</i>
Mdn.	<i>Median</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
Ncl. olfactorius ant.	<i>Nucleus olfactorius anterior</i>
NRS	<i>numerische Ratingskala</i>
O3-FS	<i>Omega 3-Fettsäure(n)</i>
ORN	<i>olfaktorische Rezeptorneurone</i>
p	<i>Signifikanzniveau alpha</i>
PCA	<i>principal component analysis</i>
PCS	<i>Post-COVID-Syndrom</i>
PEA	<i>Phenylethylalkohol</i>
RT	<i>Riechtraining</i>
S	<i>Riechschwelle</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SDI-Score	<i>Score aus Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation</i>

1 Einleitung

Der Verlust des Geruchssinns im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion erlangte zu Beginn der COVID-19-Pandemie erhebliche mediale Aufmerksamkeit. Als möglicherweise zuerst auftretendes und zunächst einziges Symptom galt ein Riechverlust lange als Früherkennungsmerkmal einer COVID-19-Erkrankung (Lechien et al., 2020). Die Multiorgan-Krankheit war insbesondere zu Beginn der Pandemie durch einen unvorhersehbaren Verlauf mit breitem Manifestationsspektrum charakterisiert, das die Gesundheitssysteme der Welt auf die Probe stellte und zum Tod von mehreren Millionen Menschen weltweit führte (Dong et al., 2020; Koczulla et al., 2022). Potenzielle Langzeitfolgen der Infektion rückten jedoch in der öffentlichen Debatte um gesundheitspolitische Entscheidungen, die Angst der Bevölkerung um schädliche Auswirkungen der Impfung sowie zahlreiche Verschwörungserzählungen stark in den Hintergrund. Abgesehen von bisher nicht im Detail ergründeten gesamtgesellschaftlichen Folgen der Pandemie bleibt auch im medizinischen Bereich eine Vielzahl an offenen Fragen. Unter dem Begriff „Post-COVID-Syndrom“ (PCS) werden Symptome und Funktionsstörungen zusammengefasst, die mehr als zwölf Wochen nach einer akuten COVID-19-Erkrankung fortbestehen (Koczulla et al., 2022). PCS geht unter anderem mit Multiorgan-Schäden an Herz und Lunge, neurokognitiven Störungen, Muskel- und Konzentrationsschwäche sowie einer ausbleibenden Erholung der Riechfunktion einher (Chuang et al., 2023; Davis et al., 2021; Taquet et al., 2021). Wenngleich persistierende Riechstörungen nach einer durchgemachten Virusinfektion der oberen Atemwege seit Jahrzehnten bekannt und von nicht unerheblicher Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen sind, so stellt die optimale Therapie fortwährend Gegenstand der aktuellen Forschung dar. Die vorliegende Dissertationsschrift soll – auch im Hinblick auf möglicherweise zukünftig auftretende Erreger – einen Beitrag zur Suche nach der optimalen Therapie von COVID-19 bedingten Dysosmien leisten.

1.1 Olfaktorisches System und Informationsverarbeitung

Riechen ist ein Prozess der Chemorezeption (Zilles, 2010). Die Fähigkeit, Gerüche aus unserer Umgebung wahrzunehmen, beruht auf der Funktion spezialisierter olfaktorischer Chemosensoren des olfaktorischen Neuroepithels, die mittels Rezeptorproteinen die Anlagerung von Duftmolekülen ermöglichen. Durch Weiterleitung dieser Informationen an das Gehirn und anschließender Signalverarbeitung resultiert ein spezifischer Geruchseindruck (Witt & Hansen, 2009). Das olfaktorische Neuroepithel befindet sich in der Regio olfactoria (Aumüller & Wennemuth, 2020). Seine Struktur ist geprägt von einer unregelmäßigen, mosaikartigen Durchsetzung mit respiratorischem Epithel, welches sich mit zunehmendem

Alter auf weitere Bereiche des olfaktorischen Epithels ausbreitet (Fitzek et al., 2022; Jafek, 2002; Naessen, 1971; Witt & Hansen, 2009). Darüber hinaus stellt der Ersatz von olfaktorischem durch respiratorisches Epithel häufig Folge schwerer direkter Schädigungen, beispielsweise durch Toxine oder Infektionen, dar (Fitzek et al., 2022; Leopold et al., 2000; Schwob et al., 1995). Auf histologischer Ebene besteht das Riechepithel unter anderem aus undifferenzierten Basalzellen, die die Fähigkeit zur Differenzierung zu Riechsinneszellen besitzen. Riechsinneszellen – die primären Sinneszellen des olfaktorischen Systems – sind olfaktorische Rezeptorneurone (ORN), deren Bezeichnung auf deren neuronale Eigenschaften zurückzuführen ist (Draguhn et al., 2023; Zilles, 2010). Es sind bipolare Neurone, deren Dendriten an der apikalen Seite mit je fünf bis 30 Zilien bestückt sind (Draguhn et al., 2023; Mense, 2020). In der Zellmembran der Zilien sind Rezeptormoleküle verankert, an die sich Duftmoleküle aus der Umgebung binden (Draguhn et al., 2023; Zilles, 2010). Dabei exprimiert vermutlich jede Sinneszelle nur ein bestimmtes Rezeptorprotein, von dem eine Vielzahl an der Zelloberfläche zu finden ist (Witt & Hansen, 2009; Zilles, 2010). Im Bulbus olfactorius werden die olfaktorischen Informationen erstmalig synaptisch in Glomeruli verschaltet (Mense, 2020). Jeder Glomerulus erhält Afferenzen von ORN mit dem gleichen Rezeptortyp, was als Konvergenz bezeichnet wird (Draguhn et al., 2023). Außerdem erfährt das olfaktorische Signal im Bulbus olfactorius eine Modulation durch Interneurone (Mense, 2020; Witt & Hansen, 2009). Nicht spezifisch aktivierte Glomeruli erfahren so eine zusätzliche Unterdrückung, während die Stimuli aktivierter Glomeruli verstärkt werden. Dieses Prinzip der lateralen Hemmung dient der Kontrastverstärkung und Differenzierung von Riecheindrücken (Draguhn et al., 2023; Jerath et al., 2017; Witt & Hansen, 2009). Der Tractus olfactorius – die Riechbahn – geht aus Axonen des Bulbus olfactorius hervor und projiziert die erhaltenen Signale zu sekundären olfaktorischen Stationen. In ihrer Gesamtheit bilden sie den olfaktorischen Cortex (Witt & Hansen, 2009). Ausgehend davon ziehen weitere Fasern zu höheren kortikalen Strukturen (Draguhn et al., 2023). Eine Übersichtsdarstellung der angesteuerten Regionen findet sich in Abbildung 1.

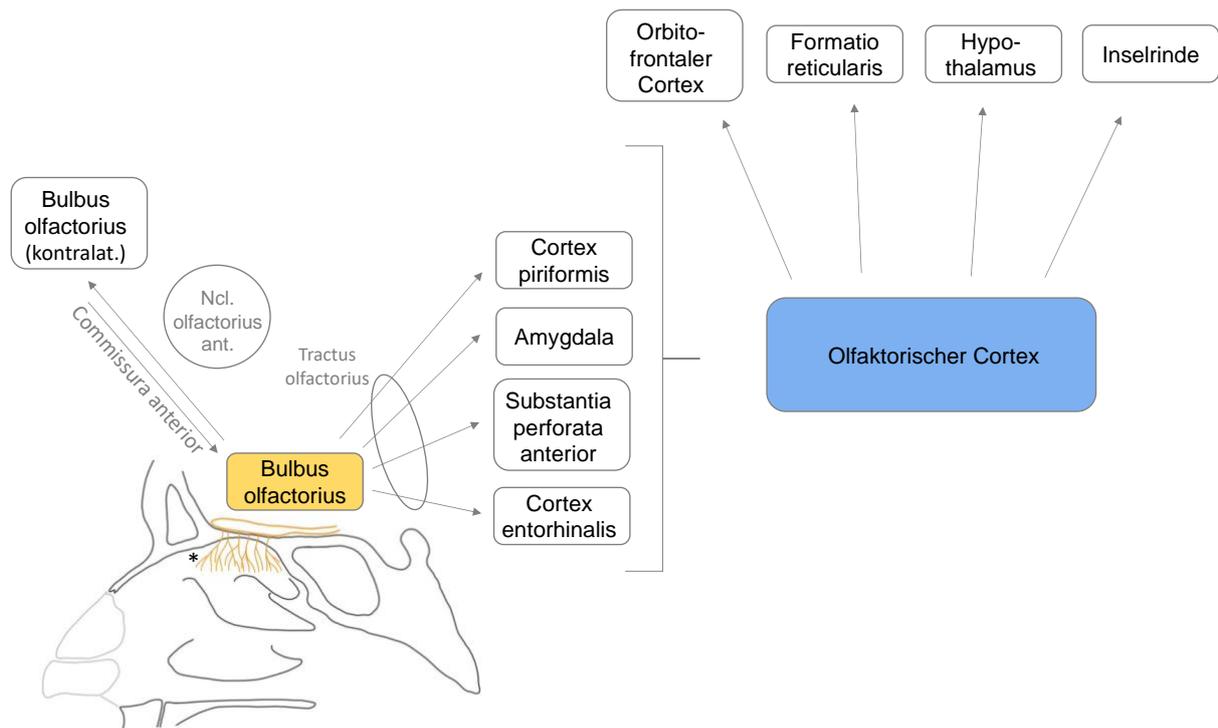


Abbildung 1: Projektion kortikaler Strukturen

Anmerkung. Schematische Darstellung der für den Geruchssinn relevanten zentralen Strukturen sowie deren Verbindungen (Pfeile). Ansicht von medial auf die rechte Nasenwand. Aufnahme der Geruchsinformation über die Fila olfactoria (*) und Weitergabe zum Bulbus olfactorius (gelb). Zentrale Verarbeitung in Stationen des olfaktorischen Cortex (blau) und suprakortikalen Strukturen. Eigene Darstellung in Anlehnung an (Draguhn et al., 2023; Mense, 2020). Erstellt mit GoodNotes 6 für iOS und Microsoft Power Point. Ncl. olfactorius ant. = Nucleus olfactorius anterior. kontralat. = kontralateral.

Die olfaktorische Kodierung beginnt bereits an den Rezeptorproteinen. Jeder Rezeptor ist in der Lage, eine begrenzte Anzahl an Duftstoffen zu binden (Witt & Hansen, 2009). Diese können für sich gesehen aus mehreren einzelnen Komponenten aufgebaut sein (Witt & Hansen, 2009). Ein und derselbe Duftstoff kann wiederum Ligand für mehrere Rezeptoren sein (Draguhn et al., 2023; Hatt, 2004). Im Bulbus olfactorius wird auf dem Boden der Konvergenz ein Glomerulus durch eine spezifische Rezeptorart, folglich durch spezifische Duftstoffe, aktiviert. Auch die zeitliche Reihenfolge der Signalübertragung scheint eine Rolle zu spielen. Eine besonders starke Aktivierung durch einen Duftstoff führt zu einer früheren Ausbildung eines Aktionspotenzials (Draguhn et al., 2023). Auf Ebene der Glomeruli entsteht so ein zeitlich und räumlich spezifisches Aktivitätsmuster, welches die Riechqualität kodiert (Draguhn et al., 2023; Malnic et al., 1999). Für gleiche Duftstoffe ist das entstehende Muster interindividuell weitgehend konstant. Schließlich werden die Signale über die Riechbahn auf höhere kortikale bzw. subkortikale Ebenen weitergeleitet, wo sie bewusst bzw. unbewusst als „Geruch“ identifiziert werden (Draguhn et al., 2023).

Die vorangestellten Ausführungen über kortikale Projektionen lassen Rückschlüsse auf einige funktionelle Gesichtspunkte des Geruchssinns zu. So ergeben sich aus der Vielfalt der Verbindungen Einflüsse auf die Nahrungsaufnahme (Hypothalamus), die Generierung von Aufmerksamkeit bis hin zu Weckreaktionen (Formatio reticularis) sowie die Vermittlung von emotionalen Reaktionen (Amygdala). Zudem können Riecheindrücke ein Leben lang im Gedächtnis (entorhinaler Cortex, limbisches System) bleiben (Draguhn et al., 2023). Aufgrund der räumlichen Nähe der Amygdala zum Hippocampus werden Gerüche besonders stark mit dem Gedächtnis und Emotionen assoziiert und können lebhaftere Erinnerungen an vergangene Ereignisse hervorrufen (Witt & Hansen, 2009). Für die bewusste Wahrnehmung und Interpretation eines Duftes ist der orbitofrontale Cortex verantwortlich. Er trägt auch zur Integration mit weiteren somatosensorischen Reizen und der Bewertung der Hedonik eines Geruchseindrucks bei (Draguhn et al., 2023).

1.2 Neuroplastizität und Regeneration

Der Begriff „Neuroplastizität“ beschreibt die Fähigkeit des zentralen Nervensystems, sich durch strukturelle und funktionelle Veränderungen an interne und externe Stimuli adaptieren zu können (Puderbaugh & Emmady, 2024). Diese Eigenschaft ist maßgeblich für Lernprozesse und die Entwicklung des Gedächtnisses, aber auch unabdingbar für die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit – trotz variabler Umweltbedingungen, schädigender Einflüsse und der physiologischen Alterung (Schwob, 2002). Auf struktureller Ebene beinhaltet die neuronale Plastizität unter anderem die adulte Neogenese; funktionelle Reorganisation findet auf synaptischer Ebene statt (Puderbaugh & Emmady, 2024).

Als einziger Hirnnerv, der durch seine Lokalisation in direktem Kontakt mit der Außenwelt steht, ist der Nervus olfactorius schädigenden Umwelteinflüssen unmittelbar exponiert. Die Riechsinneszellen sind chemischen Noxen wie Pestiziden, Lösungsmitteln oder Luftschadstoffen sowie Pathogenen im Sinne von Viren oder Prionen permanent ausgesetzt (Doty, 2009; Hu et al., 2022). Schäden dieser Art können zu Zelluntergang und Degeneration des Neuroepithels führen (Jafek, 2002). Das Riechepithel wird durch olfaktorisch nicht kompetentes respiratorisches Epithel ersetzt, was sich klinisch in Form einer Riechstörung manifestiert (Jafek, 2002; Leopold et al., 2000). Die primär afferenten Neuronen des olfaktorischen Systems verfügen über eine durchschnittliche Lebensdauer von drei bis sechs Wochen, können jedoch durchaus auch älter werden (Draguhn et al., 2023; Witt & Hansen, 2009). Trotz des ständigen Zelluntergangs (beispielsweise auch durch Apoptose auslösende Toxine oder direkte epitheliale Schäden) kann die Riechleistung weitestgehend

aufrechterhalten werden. Basalzellen besitzen die Fähigkeit, sich nicht nur zu fast allen epithelialen, sondern auch zu neuronalen Zelltypen zu differenzieren (Goldstein, 2022; Schnittke et al., 2015; Witt & Hansen, 2009). Als Hauptproliferationspopulation und Stammzellreservoir im Riechepithel sorgen diese Vorläuferzellen für die Neogenese der ORN sowie für die Regeneration dieser Zellen nach Verletzungen ebenso wie für die Differenzierung in Stützzellen oder Bowman-Drüsen (Hu et al., 2022; Witt & Hansen, 2009). Damit ist die Riechschleimhaut eine der wenigen neuronalen Strukturen, bei denen auch im adulten Organismus fortwährend Neurogenese stattfindet (Mense, 2020). Die Regulation von Zellumsatz, -überleben und -neogenese erfolgt durch Wachstumsfaktoren (Witt & Hansen, 2009). Dabei nimmt die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels mit fortschreitendem Alter ab. Das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und -abbau verschiebt sich zugunsten der Apoptose von ORN, was auch eine altersbedingte Verminderung des Riechvermögens mit sich bringt (Conley et al., 2003). Eine weitere Zellpopulation, die bei den Reparaturvorgängen eine entscheidende Rolle spielt, ist die der „Olfactory Ensheathing Cells“ (Witt & Hansen, 2009). Sie formen kanalartige Gebilde um die Axone der ORN, die sie auch bei einer Schädigung des Riechnervs beibehalten und so als Leitstrukturen für das Wachstum neuer Axone hin zum Bulbus olfactorius im Rahmen der Neurogenese fungieren (Schwartz et al., 2000; Williams et al., 2004; Witt & Hansen, 2009). Des Weiteren sezernieren „Olfactory Ensheathing Cells“ neurotrophische Faktoren und phagozytieren Zelldebris (Hu et al., 2022; Nazareth et al., 2015).

Neben den ORN sind aber auch weitere Nervenzellen des olfaktorischen Systems fähig zur adulten Neurogenese (Witt & Hansen, 2009). Auch wenn die exakten Mechanismen bislang nicht vollständig geklärt sind, so gibt es konkrete Hinweise dafür, dass zudem sowohl im Bulbus olfactorius als auch in Zellverbänden der subventrikulären Zone kontinuierliche Neurogenese stattfindet (Huart et al., 2019). In MRT-Studien konnte die Volumenvariabilität des Bulbus olfactorius nachgewiesen werden. So geht eine verringerte olfaktorische Funktion, ausgelöst durch eine Vielzahl an Pathologien, mit einer verminderten Größe des Bulbus olfactorius einher (Huart et al., 2019). Es ist anzunehmen, dass neuronale Aktivität und Größe des Bulbus olfactorius sowohl von peripheren (Bottom-Up-Modulation) als auch von zentralen Informationen des Nervensystems (Top-Down-Modulation) beeinflusst werden (Huart et al., 2019). Im Rahmen der Bottom-Up-Modulation führt ein reduzierter peripherer Input an olfaktorischen Informationen zur Abnahme der Bulbusgröße, was unter anderem nach Schädel-Hirn-Traumata oder infolge von postinfektiösem Riechverlust beobachtet werden kann (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006; Yousem et al., 1996). Folgestudien zeigten, dass die Regeneration der olfaktorischen Funktion mit einer erneuten Volumenzunahme einhergeht (Gudziol et al., 2009; Huart et al., 2019). Parallel wirken modulierende zentrale

Einflüsse auf den Bulbus olfactorius ein. Verglichen mit gesunden Kontrollen haben Patient:innen mit Erkrankungen des ZNS wie Demenz vom Alzheimer-Typ oder Depressionen signifikant kleinere Bulbusvolumina, wofür die Top-Down-Modulation einen möglichen Erklärungsansatz liefert (Huart et al., 2019; Negoias et al., 2010; Thomann et al., 2009). Schließlich wandern Neuroblasten aus einem Stammzellreservoir der subventrikulären Zone in den Bulbus olfactorius (Curtis et al., 2007).

Die Neuroplastizität des olfaktorischen Systems ermöglicht über verschiedene Mechanismen die Regeneration olfaktorischer Strukturen sowie eine damit potenziell einhergehende Wiederherstellung der Riechfunktion (Witt & Hansen, 2009). Außerdem bildet sie die theoretische Grundlage für Therapieansätze von Riechstörungen (Hu et al., 2022).

1.3 Störungen des Geruchssinns

Eine Störung des Geruchssinns kann zahlreiche Gestalten annehmen. Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) nimmt in der aktuellen S2k-Leitlinie eine Einteilung in quantitative und qualitative Dysosmien vor (Damm et al., 2023). Eine Übersicht ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Übersicht quantitative und qualitative Dysosmien

	Normosmie	Physiologische Riechfunktion
	Hyposmie	Partieller Verlust der Riechfunktion, Alltagsrelevanz erhalten
Quantitative Dysosmien	Anosmie	Kompletter Verlust oder erhebliche Einschränkung der Riechfunktion, Alltagsrelevanz nicht erhalten
		Partielle Anosmie Erhebliche Einschränkung der Sensibilität für einen spezifischen Duftstoff bzw. eine spezifische Duftstoffgruppe
	Hyperosmie	Übernormale olfaktorische Sensibilität
Qualitative Dysosmien	Parosmie	Veränderte bzw. verfälschte Wahrnehmung einer vorhandenen Geruchsquelle
	Phantosmie	Riechempfindung ohne vorhandene Geruchsquelle

Obgleich das olfaktorische System über die Fähigkeit zur ständigen Regeneration verfügt, ist der physiologische Altersprozess ein nicht zu vernachlässigender Aspekt in der Bewertung des Riechvermögens von Patient:innen (Doty, 2009). Mit zunehmendem Alter nimmt die Riechfunktion ab und die Prävalenz der sogenannten Presbyosmie zu (Mackay-Sim et al., 2006). Zudem ergibt sich im Geschlechtervergleich eine im Durchschnitt bessere Riechleistung bei Frauen (Oleszkiewicz et al., 2019; Sorokowski et al., 2019).

Kommt es zu einer veränderten bzw. verfälschten Geruchswahrnehmung oder zu olfaktorischen Halluzinationen, so werden diese Phänomene unter dem Oberbegriff der qualitativen Riechstörungen zusammengefasst (Bonfils et al., 2005). Sie treten häufig auch gemeinsam mit einer quantitativen Riechstörung auf (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Die überwiegende Mehrheit der Betroffenen empfindet die Geruchseindrücke als unangenehm, was oftmals mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (Bonfils et al., 2005; Burges Watson et al., 2021; Nagi et al., 2024). Der exakte Pathomechanismus, der zu den alterierten Geruchseindrücken im Rahmen einer Parosmie führt, stellt Gegenstand der aktuellen Forschung dar. Es wird vermutet, dass der Bulbus olfactorius und/oder andere zentrale Strukturen zu den Entstehungsorten zählen und auch periphere Veränderungen im Riechepithel beteiligt sind (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Die periphere Theorie basiert – neben der Neurogenese und Reorganisation des Riechepithels nach einem Epithelschaden – auf der Unfähigkeit ORN abnormer Gestalt, einen Duftstoff in seiner Komplexität vollständig abzubilden (Damm et al., 2023; Leopold, 2002). Gestützt wird diese Hypothese unter anderem dadurch, dass ein Großteil der Parosmiker auch eine verminderte Sensibilität für Riecheindrücke aufweisen (Bonfils et al., 2005). Auf zentraler Ebene kommt es vermutlich zu einer Störung integrativer und interpretativer Strukturen, ebenso wie zu einer Volumenminderung des Bulbus olfactorius (Leopold, 2002; Rombaux et al., 2006).

Auch die Entstehungsart olfaktorischer Halluzinationen im Sinne einer Phantosmie ist weitgehend ungeklärt (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Erklärungsansätze basieren auf Exzisionen des Riechepithels von Betroffenen mit abnormalen histologischen Befunden (Leopold et al., 2002). Zudem werden eine fehlregulierte Spontanaktivität auf Bulbus-Ebene sowie eine gestörte Integration durch die Riechbahn als mögliche Ursachen diskutiert (Frasnelli et al., 2004; Leopold et al., 2002).

Eine Einteilung von Riechstörungen anhand der Ursache kann dahingehend sinnvoll sein, da unterschiedliche Pathomechanismen verschiedene Therapieansätze erforderlich machen können. Der Großteil der Fälle von chronischer Anosmie oder Hyposmie geht auf frühere Infektionen der oberen Atemwege, Kopfverletzungen sowie Erkrankungen von Nase und

Nasennebenhöhlen zurück, die das olfaktorische Neuroepithel schädigen (Deems et al., 1991). Nach sinunasalen Erkrankungen stellen obere Atemwegsinfektionen, die in der Regel viralen Ursprungs sind, die zweithäufigste Ursache für quantitative und/oder qualitative Riechstörungen dar (Damm et al., 2019). Zu den geläufigsten Erregern gehören Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Coronaviren (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Eine postinfektiöse Riechstörung wird diagnostiziert, wenn Personen über Riechverlust berichten, der während oder in kurzem zeitlichem Abstand zu einem Infekt der oberen Atemwege eintritt und anhält, auch nachdem die weiteren Infektsymptome abgeklungen sind (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Bezüglich des Verlaufs von postinfektiösen Dysosmien zählen fortgeschrittenes Alter, Raucherstatus und ein geringes Restriechvermögen zu den prognostisch ungünstigen Faktoren. Erst kurzzeitiges Bestehen der Symptomatik, das weibliche Geschlecht sowie eine initiale Parosmie scheinen sich hingegen positiv auf den Erholungsprozess auszuwirken (Hähner et al., 2014; Reden, Mueller, et al., 2006).

Eine Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ursachen für Dysosmien im deutschsprachigen Raum ist in Abbildung 2 aufgeführt (Damm et al., 2019).

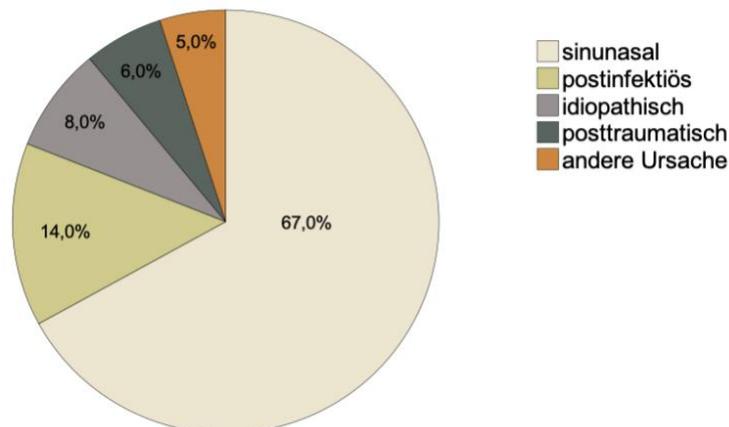


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Riechstörungen

1.4 COVID-19 bedingte persistierende Riechstörungen

Im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion tritt bei ca. 43 % der Betroffenen eine transiente olfaktorische Dysfunktion auf (von Bartheld et al., 2020). Im Rahmen einer Studie des Global Consortium for Chemosensory Research in 41 verschiedenen Ländern berichteten sogar 89 % der Patient:innen von einer Störung des Geruchssinns durch COVID-19 (Parma et al., 2020). Je nach Virus-Variante zeigten sich unterschiedliche Prävalenzen. Infektionen mit der Delta-Variante des Virus waren während der akuten Phase mit einem kompletten Riechverlust

assoziiert, der sich mit der Zeit weitgehend besserte bzw. vollständig verschwand (Damm et al., 2023). An persistierenden Dysosmien bis zu sechs Monate nach COVID-19 leiden etwa 5,6 % der ehemals Infizierten. Hochgerechnet auf die Weltbevölkerung entspricht das im Zeitraum der Studiendurchführung Juli 2022 um die 15 Millionen Menschen (Tan et al., 2022). Bei diesen Patient:innen kann es noch Monate oder sogar Jahre dauern, bis eine teilweise Besserung eintritt (Tan et al., 2022; Trecca et al., 2022).

Eine retrospektive Studie von Reden et al. beschreibt, dass postinfektiöse Riechstörungen im Allgemeinen im Vergleich zu anderen Ursachen wie sinunasale Erkrankungen oder Kopftraumata häufiger auch mit Parosmie und Phantosmie einhergehen. Nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten berichtete etwa ein Drittel der Parosmie- und die Hälfte aller Phantosmie-Patient:innen von einer Verbesserung der qualitativen Riechstörung (Reden, Maroldt, et al., 2006). Eine im Rahmen der Erstuntersuchung durchgeführte Endoskopie der Nase ist in der Regel blande (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Histologische Untersuchungen von Biopsien aus der Regio olfactoria bei Patient:innen mit postinfektiösen Dysosmien ergaben eine Durchsetzung des olfaktorischen Neuroepithels mit respiratorischem Flimmerepithel unabhängig vom Erreger (Jafek et al., 1990; Yamagishi et al., 1994). Zudem zeigen sich neben einer Reduktion der Anzahl der ORN auch (ultra-)strukturelle Schäden an diesen Zellen. Die Rezeptoranzahl ist vermindert, die Dendriten erreichen die epitheliale Oberfläche nicht (Jafek, 2002). Unklar ist, ob die Schwere der Riechstörung mit der Schädigung des Epithels auf histopathologischer Ebene korreliert (Welge-Lüssen & Hummel, 2009).

Obwohl der genaue Mechanismus von anhaltenden COVID-19 bedingten Riechstörungen unklar bleibt, wird – analog zur postinfektiösen Dysosmie – eine multifaktorielle Genese vermutet (Neta et al., 2021). Verschiedene Studien liefern Erklärungsansätze für die ursächlichen Prozesse. So könnte eine durch Entzündungsvorgänge ausgelöste Ödembildung eine mechanische Blockierung der Riechspalte verursachen. Eine resultierende konduktive Störung könnte die Aktivierung der ORN durch Duftmoleküle verhindern (Eliezer et al., 2020). Ein alternativer Erklärungsansatz besteht darin, dass die proinflammatorischen Zytokine ein für die ORN schädigendes Milieu schaffen, was – ähnlich wie bei chronischer Rhinosinusitis – zu einer Einschränkung der olfaktorischen Funktion führen kann (Tham et al., 2021; Wu et al., 2022). Weitere Studien berichteten von einem Anstieg der Spiegel der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 und TNF- α beim Vorliegen von Anosmie und Ageusie nach COVID-19 (Cazzolla et al., 2020; Torabi et al., 2020). Im Kontrast dazu waren in einer Arbeit von Chung et al. nur 17 % der Patient:innen von einer konduktiven Störung oder lokalen Inflamationsprozessen betroffen (Chung et al., 2021). Dies würde darauf hindeuten, dass

die bereits erwähnten Mechanismen lediglich begünstigend auf die Pathogenese einwirken, jedoch nicht den alleinigen Faktor darstellen können (Tham et al., 2021). Schließlich scheint eine sensorineurale Ursache mit direkter Invasion des olfaktorischen Gewebes durch SARS-CoV-2 und konsekutiver Schädigung wahrscheinlicher (Tham et al., 2021). Im Tiermodell bewirkt eine Infektion mit dem Virus eine ausgeprägte Störung der strukturellen und funktionellen Integrität des olfaktorischen Epithels. Es kommt zur Aufhebung der physiologischen Anordnung von Stützzellen und ORN, die Mikrovilli der Stützzellen werden geschädigt und inflammatorische sowie apoptotische Signalwege werden aktiviert (Ye et al., 2021). Eine MRT-Studie beschreibt Mikroblutungen und Ödembildung am Bulbus olfactorius bei Patient:innen mit COVID-19 bedingten Riechstörungen (Laurendon et al., 2020). In einer Post-mortem-Studie mit endoskopisch gewonnenen Biopsien stellten sich die Stützzellen als primäre Zielzellen des Virus heraus. Hinweise auf eine direkte virale Infektion der ORN oder des Bulbus olfactorius fanden sich nicht, somit scheint – laut dieser Studie – SARS-CoV-2 kein neurotropes Virus zu sein (Khan et al., 2021). Die Infiltration der Stützzellen führt vermutlich zu einer unzureichenden Versorgung der ORN (Khan et al., 2021). Des Weiteren kommt es zu einer Herunterregulierung der Gene, die für die Transkription von Riechrezeptoren verantwortlich sind (Zazhytska et al., 2022). Dies stützt die These, dass der Riechverlust nach SARS-CoV-2-Infektion durch ein sensorineurales Defizit auf Ebene des olfaktorischen Neuroepithels und/oder von zentralen Strukturen vermittelt wird (Neta et al., 2021; Tham et al., 2021).

1.5 Therapie von Riechstörungen

1.5.1 Überblick

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie ist das wissenschaftliche Interesse an Riechstörungen und deren Therapieoptionen gestiegen. Im Klinikalltag finden sich zur Behandlung von Riechstörungen je nach Ursache unterschiedliche Therapiemaßnahmen. Zur Eindämmung etwaiger inflammatorischer Prozesse werden bei sinusalen Dysosmien Kortikosteroide in topischer Form eingesetzt (Damm et al., 2023). Beim Vorhandensein spezifischer Noxen, wie beispielsweise Medikamenten, ist es ratsam, diese soweit möglich zu meiden. Darüber hinaus werden insbesondere konservative Therapieansätze, bestehend aus Akupunktur sowie der Durchführung eines Riechtrainings (RT), verfolgt. Letzteres wird zur Behandlung postinfektiöser Dysosmien innerhalb der ersten zwölf Monate mit oder ohne Begleitmedikation mit starkem Konsens in der aktuellen Leitlinie empfohlen und gilt ursachenunabhängig als einzige Therapieoption mit fundierter wissenschaftlicher Datenlage (Damm et al., 2023;

Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Eine systematische Übersichtsarbeit stützt die Anwendung eines RT für alle Patient:innen mit Geruchsverlust, insbesondere in Hinsicht auf dem Boden einer sensorineuralen Problematik (Walker et al., 2020).

Analog zu sinunasalen Erkrankungen spielen auch bei der Pathogenese COVID-19 bedingter Riechstörungen unter anderem inflammatorische Vorgänge im Riechepithel eine Rolle (Neta et al., 2021). Um den Geruchssinn wiederherzustellen, könnte deren Eindämmung – etwa mit einer additiven Medikation – als Therapieprinzip verfolgt werden (Roy-Chowdhury et al., 2021). Der dafür effektivste pharmakologische Wirkstoff hat sich bis dato nicht eindeutig herausgestellt. Bei Patient:innen mit sinunasal bedingten Dysosmien kommen, wie bereits erwähnt, seit gewisser Zeit regelhaft anti-inflammatorisch wirkende Kortikosteroide zum Einsatz (Scangas & Bleier, 2017). Auch bei postinfektiösen Riechstörungen dienen Kortikosteroide der Eindämmung einer entzündlichen Komponente (Whitcroft & Hummel, 2019). Hura und Kolleg:innen sehen den Einsatz von Kortikosteroiden sowohl in systemischer als auch in topischer Applikationsweise hingegen kritisch (Hura et al., 2020). Es sei unklar, ob die diesbezüglich verfügbare heterogene Datenlage die therapeutische Gabe unter Berücksichtigung der potenziellen Risiken und Nebenwirkungen rechtfertigt (Hura et al., 2020). Bezüglich COVID-19 bedingtem Riechverlust besteht aktuell keine Evidenz für die Wirksamkeit einer topischen Administration von Mometason (Hintschich et al., 2022).

Die anti-inflammatorischen Effekte des Wirkstoffs Alpha-Liponsäure beruhen ebenso auf der Unterdrückung der Expression pro-inflammatorischer Zytokine (Sayiner et al., 2020). Von der Anwendung im Rahmen von COVID-19 bedingten Riechstörungen wird jedoch abgeraten, da die möglicherweise auftretenden neurologischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Verwirrtheit der Manifestation einer COVID-19-Erkrankung stark ähneln können (Vaira et al., 2020).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz besteht in der Anwendung von Omega 3-Fettsäuren (O3-FS). Diese verringern die Aktivität von Transkriptionsfaktoren, deren Wirkung in der Induktion pro-inflammatorischer Zytokine, wie TNF-alpha, besteht (Kang & Weylandt, 2008). Insbesondere bei postinfektiöser olfaktorischer Dysfunktion scheinen auch neuroregenerative Mechanismen zu wirken, was eine vielversprechende Möglichkeit einer adjuvanten Therapie zum RT darstellen könnte (Whitcroft & Hummel, 2019; Yan, Rathor, et al., 2020).

Es ist erneut zu betonen, dass die Mechanismen für die Regeneration von olfaktorischem Gewebe beim Menschen nicht bis in das letzte Detail ergründet sind. Die unterschiedlichen Therapieansätze beruhen auf bereits bekannten Signalwegen sowie theoretischen

Schlussfolgerungen in Bezug auf die Pathogenese COVID-19 bedingter Riechstörungen. Die essenzielle Rolle von Vitamin A in der Regeneration des olfaktorischen Neuroepithels, lässt auch die Annahme zu, dass die olfaktorische Neurogenese mit einer lokal erhöhten Vitamin A-Konzentration gefördert werden kann (Neta et al., 2021). Bereits 2017 konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie höhere Verbesserungsraten der olfaktorischen Funktion bei der zusätzlichen Verabreichung von intranasalem Vitamin A im Vergleich zu einem alleinigen RT gezeigt werden (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017). Die Wirksamkeit von lokal appliziertem Vitamin A im Hinblick auf COVID-19 bedingte Riechstörungen konnte bereits bei der European Chemoreception Research Organization vorgestellt werden (Dietz et al., 2023).

Eine Vielzahl von Studien untersuchten weitere medikamentöse Ansätze wie intranasales Natriumcitrat, Theophyllin oder thrombozytenreiches Plasma (Gupta et al., 2022; Yan, Mundy, et al., 2020). Deren Wert wird sich voraussichtlich im Laufe der nächsten Jahre herausstellen. Als wenig erfolgsversprechend bei postinfektiösen Dysosmien stellte sich die Gabe von Zinksulfat, verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen sowie systemischem Vitamin A heraus (Banglawala et al., 2014; Quint et al., 2002; Reden et al., 2012).

Darüber hinaus sind weitere Einflussfaktoren auf die Regeneration bekannt. So nimmt die Spontanerholungsrate mit zunehmendem Alter der Patient:innen und Dauer der Riechstörung ab (Isenmann et al., 2021; Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Eine Therapie sollte daher so zügig wie möglich eingeleitet werden (Damm et al., 2023). Auch die Anzahl der geschädigten Zellen hat Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels (Conley et al., 2003). Um die Erwartungen an den Therapieerfolg realistisch zu halten, sind die Patient:innen darüber aufzuklären.

1.5.2 Riechtraining

Zur Therapie von Riechstörungen hat sich das RT als eine effektive, nebenwirkungsarme und einfach durchzuführende Methode seit über zehn Jahren im klinischen Alltag etabliert. Unter RT versteht man die engmaschige und regelmäßige aktive Exposition gegenüber ausgewählter überschwelliger Duftstoffe. Verschiedene Therapieschemata stehen dabei zur Verfügung. Das in vorliegender Studie verwendete Konzept wird zu späterem Zeitpunkt unter „Material und Methoden“ genauer erläutert. Die Durchführung eines strukturierten RT wird von Whitcroft und Hummel bei persistierender Anosmie, die mit einer COVID-19-Erkrankung in Verbindung steht, für mindestens drei Monate empfohlen (Whitcroft & Hummel, 2020). Auch die DGHNO-KHC spricht sich bei postinfektiösen Riechstörungen für ein RT als Therapie

innerhalb der ersten zwölf Monate nach Eintreten der Dysosmie aus. Dieses kann mit medikamentösen Maßnahmen kombiniert werden (Damm et al., 2023).

Es konnte gezeigt werden, dass RT zur Regeneration olfaktorischen Gewebes beiträgt, was zur Wiederherstellung des Geruchssinns führen kann (Marin et al., 2019). Durch RT kommt es zur funktionellen Reorganisation sowie zu strukturellen Veränderungen olfaktorisch relevanter Hirnregionen mit Zunahme der grauen Masse (Al Ain et al., 2019; Gellrich et al., 2018; Han et al., 2021). Die Aufgaben dieser Gebiete erstrecken sich von der Identifikation von Düften und Aufmerksamkeitssteuerung über die Integration von Geruchsinformationen bis hin zum menschlichen Geruchsgedächtnis (Al Ain et al., 2019; Gellrich et al., 2018). Die Zunahme der Anzahl der Verbindungen zwischen den olfaktorischen Cortexarealen lässt den Rückschluss zu, dass RT den Aufbau und die Wiederherstellung des neuronalen Netzwerks unterstützt (Kollndorfer et al., 2015). Zudem nimmt die Aktivität der Riechrezeptoren der ORN und die Ausschüttung neurotropher Botenstoffe zu. Infolgedessen werden die Proliferation und die Aktivierung neuraler Vorläuferzellen stimuliert (Hu et al., 2022). Im Tiermodell wurde beobachtet, dass die Zahl der einwandernden Neuroblasten sowie die Proliferationsrate der Vorläuferzellen nach Durchführung eines RT bei Tieren mit bilateraler Schädigung des Bulbus olfactorius zunahm (Marin et al., 2019). Auch das Volumen des Bulbus olfactorius vergrößert sich durch RT (Gellrich et al., 2018; Negoias et al., 2017). Dieser Effekt könnte durch eine Top-Down-Regulation erklärt werden, da auch bei einseitigem Training eine bilaterale Größenzunahme des Bulbus olfactorius verzeichnet werden konnte (Negoias et al., 2017). Im Elektroolfaktogramm treten die Auswirkungen der regelmäßigen bewussten Exposition im Sinne einer gesteigerten elektrischen Aktivität im olfaktorischen Neuroepithel zu Tage (Hummel et al., 2018).

Eine prospektive Studie von Hummel und Kolleg:innen beschrieb 2009 das RT erstmals als wirksame Therapie für Riechstörungen unterschiedlicher Genese (Hummel et al., 2009). In den darauffolgenden Jahren wurde die Effektivität in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen weiter validiert (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013). Die Verwendung eines klassischen RT führt zu einer Verbesserung des Riechvermögens, die dem natürlichen Verlauf der Krankheit überlegen ist (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Yuan et al., 2021). Dabei schienen Patient:innen umso mehr zu profitieren, je länger sie das RT durchführten und je kürzer die Symptombdauer war (Altundag et al., 2015; Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Konstantinidis et al., 2016). Abgesehen von der Gesamtriechleistung gingen laut einer Meta-Analyse insbesondere die Diskriminations- und die Identifikationsfähigkeit mit großen Verbesserungen einher,

wohingegen für die Riechschwelle nur kleine bis mittlere Effekte erzielt werden konnten (Sorokowska et al., 2017).

1.5.3 Vitamin A

Für die Regulation von Zelldifferenzierung und -wachstum spielt das fettlösliche Vitamin A mit dessen Metabolit Retinsäure eine essenzielle Rolle. Alle natürlichen Formen sowie synthetische Analoga von Vitamin A werden unter dem Oberbegriff „Retinoide“ zusammengefasst (Brigelius-Flohé, 2014). In den basalen Regionen des Riechepithels sowie im Bulbus olfactorius und der anterioren subventrikulären Zone befinden sich neuronale Vorläuferzellen, die Retinoid-Rezeptoren und Enzyme für die nachfolgende Signaltransduktion exprimieren (Rawson & LaMantia, 2007; Thompson Haskell et al., 2002). So reguliert Retinsäure eine Reihe von Transkriptionsfaktoren, die während der Embryonalphase über spezifische Genexpressionsmuster zur Morphogenese des olfaktorischen Systems beitragen. Die sich daraus ergebende Stimulation des Axonwachstums der ORN ermöglicht beispielsweise die Projektion ins Gehirn (Whitesides et al., 1998). Darüber hinaus reagieren auch vollständig differenzierte Neurone der Riechbahn, wie die ORN im olfaktorischen Neuroepithel, auf lokal induktive Signale von Vitamin-A-Derivaten. Retinoide beeinflussen demnach zeitlebens die Aufrechterhaltung und Regeneration olfaktorischer Gewebe (Rawson & LaMantia, 2007). Die Regulation der Immunfunktion durch Retinsäure-aktivierte Zellen könnte ebenso zur Zellerneuerung und -erholung beitragen (Kuenzli et al., 2004). Das olfaktorische Epithel, das aufgrund seiner anatomischen Lage einer Vielzahl von Toxinen und Reizstoffen direkt ausgesetzt ist, könnte von diesem Mechanismus in besonderem Maße profitieren (Rawson & LaMantia, 2007).

Ein Mangel an Vitamin A hat Auswirkungen auf die laufende Reparatur des olfaktorischen Systems. Der Verlust reifer ORN und die kompensatorisch erhöhte Proliferation der Basalzellen führt zu einer klinisch verminderten Riechfunktion (Asson-Batres et al., 2003). Die Vermutung, dass Retinoide einen therapeutischen Nutzen bei Riechstörungen in Zusammenhang mit anderen Grunderkrankungen, Traumata oder dem physiologischen Alterungsprozess bieten können, liegt nahe (Rawson & LaMantia, 2007). Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe von Retinsäure die Wiederherstellung des Geruchssinns nach Transsektion des Nervus olfactorius signifikant beschleunigt (Yee & Rawson, 2000). Für die Übertragbarkeit dieser Effekte auf den Menschen konnte für die systemische Gabe von Vitamin A zunächst keine Evidenz gefunden werden (Reden et al., 2012). Auch die systemische Anwendung bei COVID-19 bedingten Riechstörungen scheint keinen therapeutischen Vorteil zu bringen (Taheri et al., 2024). Eine signifikante Verbesserung

der Riechleistung bei Patient:innen mit postinfektiösen Riechstörungen konnte schließlich durch die intranasale Applikation von Vitamin A in einer retrospektiven Studie von Hummel et al. nachgewiesen werden (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017). Neben dem in der klinischen Praxis etablierten RT erhielt ein Teil der Proband:innen über acht Wochen zusätzlich einmal täglich 10.000 IE Vitamin A. In den daraufhin durchgeführten olfaktorischen Tests schnitt diese Interventionsgruppe signifikant besser ab als die Gruppe mit RT als Monotherapie (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017). Kumaresan und Kolleg:innen untersuchen derzeit in einer „Proof-of-Concept“-Studie die intranasale Administration von Vitamin A- vs. Placebo-Tropfen bei Post-COVID-19-Riechverlust (Kumaresan et al., 2023). Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirkung von intranasalem Vitamin A auf den Verlauf von postinfektiösen Riechstörungen erneut und im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns zu untersuchen.

1.5.4 Omega 3-Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren stellen einen elementaren Grundbaustein der Phospholipide in den Membranen von menschlichen Zellen dar und sind für verschiedene Zellcharakteristika wie Flexibilität und Permeabilität sowie für eine Reihe von intrazellulären Vorgängen verantwortlich (Calder, 2010). In freigesetzter Form können mehrfach ungesättigte Fettsäuren Funktionen als Signalmoleküle wahrnehmen, als Liganden für Transkriptionsfaktoren die Genexpression beeinflussen oder als Vorläufer für die Biosynthese von Lipidmediatoren fungieren und dadurch an der Regulation von Zellprozessen beteiligt sein (Calder, 2010). Veränderungen in der Zusammensetzung der Membranphospholipide haben daher nicht nur einen Einfluss auf physikalische Membraneigenschaften, sondern zeigen auch Auswirkungen auf Zellsignalwege, Entzündungsreaktionen sowie Synthesemuster verschiedenster Mediatoren (Calder, 2010).

O3-FS, die zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren zählen, sind für den menschlichen Organismus essenzielle Verbindungen, die über die Nahrung aufgenommen werden (Gladman et al., 2012). In pflanzlichen Rohstoffen kommen sie als α -Linolensäure vor, marine Produkte wie Fettfische, Algen oder andere Meeresfrüchte beinhalten unter anderem die biologisch wertvolleren Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) (Calder, 2015). Tiermodelle zeigen zahlreiche positive Effekte von O3-FS auf das zentrale und periphere Nervensystem. Die Membranphospholipide von Neuronen und Gliazellen bestehen zu einem erheblichen Anteil aus DHA (Denis et al., 2015). DHA scheint diejenige O3-FS mit dem höchsten neurotrophen Potenzial in Geweben reifer Tiere zu sein, indem sie das Axonwachstum von hippocampalen und kortikalen Neuronen fördert (Calderon

& Kim, 2004; Robson et al., 2010). Eine Studie von Gladman et al. zeigte einen protektiven Effekt vor Nervenschäden durch Dehnung und Hypoxie sowie eine beschleunigte Regeneration von peripheren Nervenverletzungen durch höhere O3-FS-Konzentration am Mausmodell (Gladman et al., 2012). Gesteigerte EPA- und DHA-Konzentrationen im Gehirn reifer Mäuse können neuroinflammatorische Prozesse im Hippocampus stoppen (Labrousse et al., 2012). Eine Verminderung von intrazerebralen DHA-Leveln führt hingegen zu einer gesteigerten inflammatorischen Aktivität im Maushippocampus (Latour et al., 2013). Für die Betrachtung der Bedeutung der O3-FS im Rahmen von entzündlichen Vorgängen ist es sinnvoll, gleichermaßen die Funktion von Omega 6-Fettsäuren zu berücksichtigen. Im Rahmen von Entzündungsprozessen kommt es zu einer Konkurrenz in der Synthese zwischen EPA und Arachidonsäure, der wichtigsten Omega 6-Fettsäure (Calder, 2015). Von der Arachidonsäure – wie auch von O3-FS – leiten sich über den Cyclooxygenase- oder Lipoxygenase-Weg Eicosanoide wie Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene ab (Calder, 2010). Dies sind Entzündungsmediatoren, die die Intensität und Dauer inflammatorischer Reaktionen modulieren und sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen entfalten können. Vereinfacht ausgedrückt wirken Eicosanoide, die aus Arachidonsäure gebildet werden, entzündungsfördernd. EPA-abgeleitete Eicosanoide können hingegen mit ihren entzündungshemmenden Effekten die arachidonsäure-abgeleiteten Mediatoren antagonisieren (Calder, 2010). Ebenfalls antiinflammatorisch wirken die aus EPA gebildeten Resolvine (Kriegel & Schellenberger, 2014).

Durch eine verminderte oder gesteigerte Aufnahme von (marinen) O3-FS über die Ernährung wird die Lipidzusammensetzung der Zellmembran beeinflusst. (Calder, 2010). Das unausgeglichene Verhältnis von Omega 6-Fettsäuren zu O3-FS in der westlichen Ernährung gefährdet den Einbau von DHA in die Membranen der Gehirnzellen (Denis et al., 2015). Hinsichtlich der Riechfunktion scheinen O3-FS und deren Verhältnis zu Omega-6-Fettsäuren ebenfalls von Bedeutung zu sein. Eine hohe Konzentration an Arachidonsäure im olfaktorischen Epithel scheint mit einer Hyposmie assoziiert zu sein (Khoury et al., 2021). Im Gegensatz dazu kommt es bei regelmäßigem Fischkonsum weniger wahrscheinlich zu einer Verschlechterung der Riechleistung im Alter (Gopinath et al., 2015). Studien an Mäusepopulationen von Greiner und Kolleg:innen untersuchten die Wirkung DHA-defizienter Nahrung auf die nachfolgende Mausgeneration. Es zeigten sich deutlich reduzierte DHA-Konzentrationen im Bulbus olfactorius und im Hirngewebe. Auch funktionell zeigte sich ein Unterschied: Der Nachwuchs schnitt bei olfaktorischen Tests schlechter ab als die mit DHA versorgte Kontrollgruppe (Greiner et al., 1999, 2001).

Aufgrund der direkten neuroprotektiven Effekte, der entzündungshemmenden Eigenschaften sowie des Einflusses auf die Neuroplastizität hat das therapeutische Potenzial von O3-FS das Interesse der aktuellen Forschung geweckt (Figueroa & De Leon, 2014). Eine prospektive Studie zeigte potenzielle olfaktorische Schutzeffekte von O3-FS bei Riechverlust nach endoskopischer Tumorsektion auf (Yan, Rathor, et al., 2020). Die Übertragbarkeit auf postinfektiöse Riechstörungen ist nicht abschließend geklärt, wenngleich der Ansatz der Eindämmung einer entzündlichen Komponente vielversprechend erscheint (Speth et al., 2022). Insbesondere bei SARS-CoV-2-Infektionen stellt die unkontrollierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine einen Grundbaustein der Pathogenese der Erkrankung dar (Ragab et al., 2020). So wurde die diätetische Ergänzung von O3-FS als zusätzliche Maßnahme zu einem RT bei COVID-19 induzierten Riechstörungen bereits vorgeschlagen (Roy-Chowdhury et al., 2021; Whitcroft & Hummel, 2020). Erste positive, wenngleich nicht signifikante Trends bezüglich des Outcomes der Riechleistung konnten erst kürzlich verzeichnet werden (Lerner et al., 2023).

Auf Basis der bisherigen Ausführungen ergibt sich die Frage, ob eine Kombination verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen therapeutischen Angriffspunkten eine denkbare Begleitmedikation zum bereits etablierten RT bietet. Als möglicherweise vielversprechend in der Behandlung COVID-19 bedingter Riechstörungen stellen sich O3-FS (mit der beschriebenen antiinflammatorischen Wirkung) sowie intranasales Vitamin A (als essenzieller Baustein von Pathways der olfaktorischen Regeneration) dar.

Die vorliegende Studie untersucht eine potenzielle positive Wirkung von oraler O3-FS-Supplementation auf den Verlauf von Riechstörungen nach COVID-19-Erkrankung in Kombination mit intranasalem Vitamin A. Eine tägliche Einnahme von ungefähr 2 g EPA und DHA ist vorgesehen, um von den positiven Effekten von O3-FS zu profitieren (Calder, 2010).

2 Zielsetzung und Fragestellungen

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie kam es zu einem starken Prävalenzanstieg von persistierenden Dysosmien. RT ist eine sichere und in ihrer Wirksamkeit bestätigte Therapiemethode bei postinfektiösen Riechstörungen und wird gemäß Leitlinie im klinischen Alltag eingesetzt (Damm et al., 2023; Hura et al., 2020). Die AWMF spricht sich zudem für den Einsatz einer Begleitmedikation aus (Damm et al., 2023). Es gilt, den potenziellen zusätzlichen Nutzen solcher pharmakologischer Wirkstoffe in Kombination mit der Durchführung eines RT zu prüfen. In der vorliegenden Studie stellt das RT daher einen Grundbaustein in der Therapie der Patient:innen beider Interventionsgruppen dar. Obgleich der Pathomechanismus der persistierenden Riechstörung nach SARS-CoV-2-Infektion nicht abschließend geklärt ist, geht man sowohl von einer inflammatorischen als auch einer sensorineuralen Komponente aus. Für die Regenerationsphase spielt daher die Förderung antiinflammatorischer Prozesse sowie das Anregen von Zelldifferenzierung und -wachstum eine erhebliche Rolle. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die gemeinsame additive Wirkung von täglich angewendetem intranasalem Vitamin A und oraler Omega-3-Fettsäure-Supplementation auf den Verlauf von Riechstörungen nach SARS-CoV-2-Infektion im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns zu untersuchen.

Es ergeben sich die unten aufgeführten Fragestellungen, welche es zu untersuchen gilt:

1. Führen die Supplementation von O3-FS und die intranasale Applikation von Vitamin A als Begleitmedikation zum RT zu einer zusätzlichen Verbesserung der quantitativen Riechfunktion bei einer persistierenden Riechstörung nach COVID-19?
2. Führen die Supplementation von O3-FS und die intranasale Applikation von Vitamin A als Begleitmedikation zum RT zu einer zusätzlichen Verbesserung einer vorliegenden Parosmie?
3. Welchen Einfluss haben das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Symptomatik, das Riechvermögen vor Intervention oder das Vorhandensein einer Parosmie auf die Riechleistung?
4. Führt die Anwendung der Begleitmedikation zu einer besseren subjektiven Wahrnehmung der Riechleistung?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie entspricht den Richtlinien ethischer Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen der revidierten Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden (EK60032013, Votum vom 18.12.2015) geprüft und bewilligt. Die Studie war nicht kommerziell angelegt. Ein Ausscheiden aus der Studie war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Die vorliegende Interventionsstudie, die ein offenes, prospektives Studiendesign verfolgte, erstreckte sich von April 2021 bis Oktober 2022 (Studienzeitraum 19 Monate). Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte während der Sprechstunden im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer quantitativen und/oder qualitativen Riechstörung nach einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion. Während der Vorstellung wurde eine detaillierte Anamnese erhoben, eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt und die Riechfunktion mittels psychophysischer Tests evaluiert. Den Patient:innen wurde die Teilnahme an der Studie angeboten, und bei mündlicher Einwilligung wurden sie über die Zielsetzung, den Studienablauf, die Datenschutzbestimmungen sowie potenzielle Nebenwirkungen aufgeklärt. Durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erklärten sich die Proband:innen zur freiwilligen Teilnahme bereit und gaben ihre Zustimmung zur wissenschaftlichen Analyse der Daten.

Die Patient:innen wurden einer von zwei Interventionsgruppen zugeteilt, von denen beide ein tägliches RT mit einer Dauer von mindestens zwölf Wochen durchführen sollten. Die zweite Gruppe setzte zusätzlich täglich intranasale Vitamin A-Tropfen sowie perorale Omega-3-Kapseln ein. Die Nasentropfen sollten in der sogenannten „Kaiteki-Position“ angewendet werden. Ein Kontrolltermin nach Abschluss des Interventionszeitraums bestand aus einer ausführlichen Befragung der Patient:innen zur subjektiven Einschätzung des Riechvermögens, zur Adhärenz zum RT und der Begleitmedikation sowie bezüglich des Auftretens von Par- und Phantasmie. Zudem wurden die objektiven Parameter der Riechfunktion kontrolliert. Die Evaluierung dauerte pro Termin ein bis zwei Stunden. Eine detaillierte graphische Darstellung über den Studienablauf ist in Abbildung 3 zu finden.

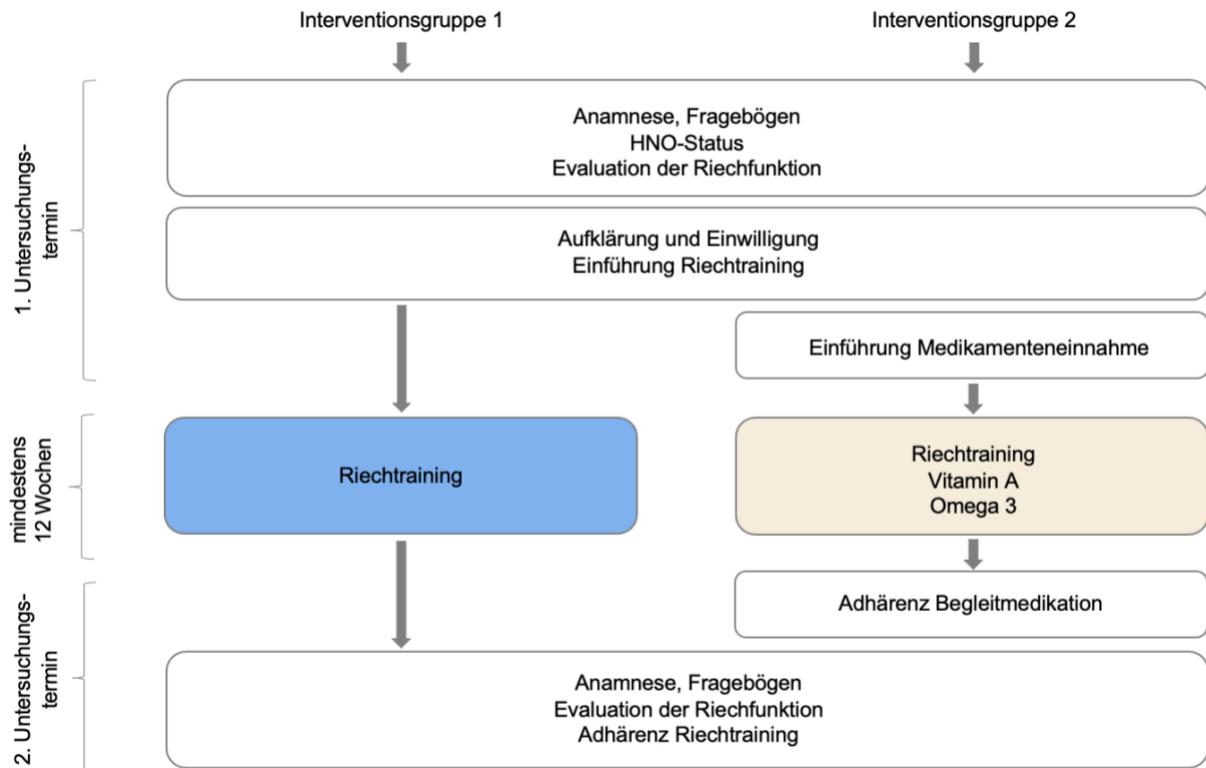


Abbildung 3: Studienablauf in schematischer Darstellung

3.2 Auswahlkriterien

In die Studie wurden Patient:innen im Alter von mindestens 18 Jahren aufgenommen, sofern sie über Einwilligungsfähigkeit verfügten und unter einer COVID-19 bedingten Riechstörung litten. Ausschlusskriterien umfassten wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die potenziell mit Einschränkungen der olfaktorischen Funktion verbunden sind (Chewcharat et al., 2022; Doty, 2012; Kohli et al., 2016). Zusätzlich führten während des Interventionszeitraums erneute SARS-CoV-2-Infektionen oder das Eintreten einer Schwangerschaft zum Ausscheiden aus der Studie.

3.3 Untersuchungen und Fragebögen

3.3.1 Quantitatives Riechvermögen

Zur Testung der quantitativen Riechfunktion wurden im Rahmen dieser Studie „Sniffin‘ Sticks“ verwendet. Diese stellen einen standardisierten psychophysischen Test zur halbobjektiven Bewertung der olfaktorischen Leistung dar (Rumeau et al., 2016). In Deutschland sind die

„Sniffin' Sticks“ durch die einfache Anwendung und das Vorhandensein altersabhängiger Normwerte in 91 % der HNO-Kliniken in Deutschland etabliert (Damm et al., 2023; Hummel et al., 1997). Es handelt sich um eine dreiteilige Testbatterie, die sowohl eine ausführliche Prüfung der Riechschwelle (S) beinhaltet, als auch die Fähigkeit der Geruchsdiskrimination (D) und Identifikation von Gerüchen (I) umfassend evaluiert (Hummel et al., 1997). Die Summe aus den eben beschriebenen Einzel-Tests ergibt den SDI-Score (Rumeau et al., 2016). Die zusammengesetzte Analyse mehrerer Komponenten des Geruchssinns stellt eine wichtige Grundlage der Beurteilung der olfaktorischen Funktion dar (Lötsch et al., 2008). Es ist davon auszugehen, dass die Riechschwelle stärker von der Integrität peripherer olfaktorischer Strukturen abhängt, wohingegen überschwellige Funktionen wie Diskrimination und Identifikation von Gerüchen eine komplexere Verarbeitung olfaktorischer Reize auf zentraler Ebene erfordern (Hedner et al., 2010). Dies und die potenzielle olfaktorische Desensibilisierung mit konsekutiver Beeinflussung des Testergebnisses – insbesondere der Riechschwelle – sind gleichermaßen Gründe für die fest definierte Reihenfolge der einzelnen Tests innerhalb der Messung des quantitativen Riechvermögens (Göktas et al., 2018; Hedner et al., 2010; Hummel et al., 1996).

Zur Darbietung der Gerüche werden Filzstifte verwendet, die mit flüssigen Duftstoffen oder dem geruchslosen Lösungsmittel Propylenglykol befüllt werden (Göktas et al., 2018; Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016). Zur Präsentation wird die Verschlusskappe entfernt und die Stiftspitze mit einem Abstand von ca. 2 cm abwechselnd vor beide Nasenlöcher gehalten (Kobal et al., 1996). So werden die Duftstoffe in einer konstanten Konzentration an die unmittelbare Umgebung abgegeben, vergleichbar mit der Abgabe von Tinte auf Papier beim Schreiben mit einem Stift (Hummel et al., 1997). Vor Beginn der Testung ist auf eine ruhige Umgebung in einem gut belüfteten Raum zu achten (Rumeau et al., 2016). Der:die Untersucher:in darf während der Testung keine Informationen über die Leistung der Patient:innen geben, um das Endergebnis nicht zu beeinflussen (Rumeau et al., 2016).

Riechschwelle

Die Riechschwelle ist definiert als die kleinste wahrnehmbare Konzentration eines Duftstoffs (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Testbatterie der Riechschwelle besteht aus 48 Stiften, die in Gruppen aus jeweils drei Stiften (ein Triplet) angeordnet sind. Diese Triplets sind mit Zahlen von 1 bis 16 beschriftet und innerhalb eines Triplets durch die Farbe ihrer Kappe zu unterscheiden: rot, grün und blau. Der Stift mit der roten Kappe enthält den Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA) (Rumeau et al., 2016). Der Duftstoff wird in einer geometrischen Verdünnungsreihe vorbereitet, sodass die Konzentration mit steigender Stiftzahl stetig

abnimmt (Hummel et al., 2007). Grüne und blaue Stifte beinhalten Propylenglykol. Den Patient:innen werden nacheinander die drei Stifte eines Triplets präsentiert. Ziel ist es, den PEA-Stift unter den geruchlosen Stiften zu identifizieren. Nach dem sogenannten „Forced Choice“-Prinzip (deutsch: erzwungene Wahl) muss der:die Patient:in zwingend eine Wahl treffen, auch wenn Unsicherheit darüber besteht, welcher der Stifte den Duft enthält. Es wird dazu angehalten, sich mit dem dargebotenen Duft intensiver auseinanderzusetzen, was nicht selten dazu führt, dass der:die Patient:in den PEA-Duft letztendlich doch korrekt zuordnen kann (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Dies hat den Hintergrund, dass die Menge an Stimulusinformationen, die zur Entscheidungsbildung erforderlich ist, bei einer ungezwungenen Wahl größer ist als in einer Situation mit „Forced Choice“ (Ehrenstein & Ehrenstein, 1999).

Damit die Farben der Stifte nur für die Untersucher:innen sichtbar sind, werden die Patient:innen gebeten, die Augen zu schließen oder sie mit einer OP-Maske zu verbinden (Rumeau et al., 2016). Begonnen wird die Testreihe mit dem roten Stift Nr. 1, welcher die höchste Konzentration des PEA enthält (Göktas et al., 2018). Daraufhin werden die anderen beiden Stifte des Triplets präsentiert, welche die Patient:innen als geruchslos identifizieren sollten. Die weitere Abfolge der Testung orientiert sich an einer aufsteigenden „Staircase“-Methode (Ehrenstein & Ehrenstein, 1999; Göktas et al., 2018). Diese Methode besteht darin, die präsentierte PEA-Konzentration sukzessiv zu steigern, bis für ein Triplet zweimal hintereinander die richtige Antwort gegeben wird. Dies markiert den ersten Wendepunkt. Der:die Untersucher:in präsentiert dann das Triplet mit der unmittelbar niedrigeren Konzentration (höhere Nummer), bis ein Fehler beobachtet wird, was als zweiter Wendepunkt definiert wird (Rumeau et al., 2016). Das Verfahren wird fortgesetzt, indem die Intensität bzw. die Duftstoff-Konzentration erhöht wird, wenn die Patient:innen den PEA-Stift nicht erkennen, und verringert, wenn sie den Stift einer Intensitätsstufe zweimal hintereinander richtig identifizieren. Auf diese Weise wechselt die Reizintensität bzw. die Konzentration des Duftstoffs um den Schwellenwert herum hin und her (Ehrenstein & Ehrenstein, 1999). Der Schwellenwert ist als Mittelwert der letzten vier von insgesamt sieben Wendepunkten der Treppe definiert (Hummel et al., 2007).

Sollten die Patient:innen auch bei Triplet Nr. 1 keinen Unterschied zwischen Lösungsmittel und Duftstoff erkennen können, so wird dieses Triplet wiederholt. Wird der PEA-Stift in drei aufeinanderfolgenden Versuchen nicht identifiziert, ist die Schwellentestung beendet und der S-Wert wird gleich 1 festgelegt (Göktas et al., 2018). Der zu erreichende Punktwert für die Riechschwelle liegt zwischen 1 und 16 Punkten (Hummel et al., 2007).

Tabelle 2: Beispiel Schwellentest-Protokoll

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

Anmerkung. + = Stift korrekt erkannt. - = Stift nicht erkannt. Erhöhung oder Verringerung der Konzentration je nach Pfeilrichtung. Start in erster Spalte mit Stift 16. Wechsel auf nächste Spalte, sobald zweimalige korrekte Angabe (bei Pfeilrichtung nach oben) bzw. einmalige falsche Antwort (Pfeilrichtung nach unten). Ergebnis ist der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte, hier beispielhaft: $(8 + 6 + 7 + 6) / 4 = 6,75$ Punkte.

Diskrimination

Analog zu den Sniffin' Sticks für die Testung der Riechschwelle besteht auch der Diskriminationstest aus 16 Stift-Tripletts, wohingegen hierbei zwei Stifte (rot und blau) mit demselben und der dritte Stift (grün) mit einem sich davon unterscheidenden Duftstoff befüllt sind. Die Stifte für diesen Subtest enthalten Düfte überschwelliger Konzentration (Hedner et al., 2010). Auch während dieser Testung halten die Patient:innen die Augen bedeckt. Der:die Untersucher:in präsentiert die Stifte nacheinander für je 3 Sekunden (Rumeau et al., 2016) Die Patient:innen müssen nun – wieder nach dem „Forced Choice“-Prinzip – denjenigen Stift in jedem Triplet herausfinden, der sich von den beiden anderen unterscheidet (Hummel et al., 2007; Rumeau et al., 2016). Um eine olfaktorische Desensibilisierung der Patient:innen zu vermeiden, wird zwischen der Präsentation der Tripletts ein zeitlicher Abstand von mindestens 30 Sekunden eingehalten (Hummel et al., 1996). Die Anzahl der korrekt identifizierten Stifte

aus den 16 Triplets entspricht dem Punktwert für die Diskrimination. Der D-Wert ergibt sich aus der Summe der Kreuze in der Zeile „grün“ aus Tabelle 3. Es können 0 bis 16 Punkte erreicht werden (Rumeau et al., 2016).

Tabelle 3: Beispiel Diskriminations-Protokoll

Stift-Nr.	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	x
blau								x								

Anmerkung. x = von Patient:in gewählte Antwort. Start in erster Spalte. Beispiel-Ergebnis: 13 Punkte

Identifikation

Der Identifikationstest als dritter und letzter Subtest erfordert keine Verblindung. Er besteht aus 16 Stiften mit Düften in überschwelliger Konzentration, mit denen der Großteil der Bevölkerung vertraut ist (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Rumeau et al., 2016). Im „Multiple Forced Choice“-Prinzip müssen die Patient:innen nun den Geruch aus vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erkennen. Der:die Untersucher:in präsentiert dafür sowohl den Stift als auch eine Karte mit möglichen Düften in schriftlicher und graphischer Darstellung, unter deren Zuhilfenahme der Geruch korrekt benannt werden soll (Rumeau et al., 2016). Die Auswahlmöglichkeiten sowie die jeweils korrekten Antworten sind in Tabelle 4 dargestellt. Ein zeitliches Intervall von 30 Sekunden zwischen der Präsentation der einzelnen Stifte ist einzuhalten, damit die Patient:innen keine olfaktorische Desensibilisierung erfahren (Hummel et al., 1996). Die Anzahl der richtig benannten Düfte entspricht der erreichten Punktzahl. Der I-Wert liegt zwischen 0 und 16 Punkten (Hummel et al., 2007).

Tabelle 4: Beispiel Identifikations-Protokoll

Stift-Nr.	Duftstoff	weitere Antwortmöglichkeiten		
1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Schuhleder	Klebstoff	Rauch	Gras
3	Zimt	Honig	Schokolade	Vanille
4	Pfefferminze	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	Möhre	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

Anmerkung. Übersicht über die Duftstoffe sowie die den Patient:innen vorgegebenen weiteren Auswahlmöglichkeiten. Start in erster Zeile. Beispielauswahl fett markiert. Beispiel-Ergebnis: 12 Punkte.

Auswertung und Normwerte

Für die Berechnung des SDI-Scores werden die Punktzahlen der oben beschriebenen Subtests (S, D, I) addiert. Aus den minimal und maximal zu erreichenden Punkten können sich demnach Werte zwischen 1 und 48 ergeben. Mithilfe des SDI kann die orthonasale quantitative Riechfunktion klassifiziert werden. Mehrere Studien untersuchten, überarbeiteten und etablierten alters- und geschlechtsabhängige Normwerte (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019). Eine Normosmie wurde dabei als ein Wert über der 10. Perzentile der Verteilung der Normalwerte der Studienpopulation definiert; Personen mit einem SDI-Score unter der 10. Perzentile gelten als Hyposmiker (Hummel et al., 2007). Hyperosmiker sind Personen, deren SDI-Wert die 90. Perzentile der jeweiligen Alterskategorie erreicht bzw. übersteigt (Oleszkiewicz et al., 2019). Die daraus abgeleiteten Normwerte, auf die auch in der vorliegenden Arbeit Bezug genommen wird, sind in Tabelle 5 dargestellt (Oleszkiewicz et al., 2019).

Tabelle 5: Normwerte SDI-Wert

	Anosmie	Hyposmie	Normosmie	Hyperosmie
SDI-Wert	≤ 16,0	> 16,0 bis 30,5	> 30,5 bis 41,25	≥ 41,5

Klinisch signifikante Veränderungen

Betrachtet man Veränderungen der quantitativen Riechfunktion über die Zeit, werden diese ab einem bestimmten Punktwert als klinisch signifikant klassifiziert. Eine 2006 von Gudziol und Kolleg:innen durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Verbesserung der Riechschwelle mindestens 2,5 Punkte und die von Diskriminations- und Identifikationstestung mindestens 3 Punkte betragen sollte, damit sie von mindestens 60 % der Patient:innen subjektiv als Verbesserung wahrgenommen wird. Eine Zunahme des SDI-Werts ist demnach als klinisch signifikant einzustufen, wenn die Differenz der Werte beider Messungen mindestens 5,5 Punkte beträgt (Gudziol et al., 2006).

3.3.2 Qualitatives Riechvermögen

Parosmie

Die Einteilung einer Parosmie erfolgt in vier Graden. Gefragt werden die Patient:innen nach täglichem Auftreten, starker Intensität (numerische Ratingskala (NRS) > 5) der empfundenen Gerüche und eingetretenen Konsequenzen, die sich aus dem Vorhandensein der Parosmie ergeben (z. B. Gewichtsverlust oder -zunahme, psychische Auswirkungen, Einschränkungen in der gesellschaftlichen Teilhabe etc.). Für jede positive Antwort wird ein Punkt vergeben. Die Punkte werden addiert, sodass sich folgende Grade ergeben: Grad 0 – nicht täglich, nicht intensiv und keine Konsequenz bis Grad 3 – täglich, intensiv und Konsequenz vorhanden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Eine Übersicht ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Table 6: Parosmie Schweregradeinteilung

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Auftreten täglich	-			+
Intensität stark	-	1 positive Antwort	2 positive Antworten	+
Konsequenzen	-			+

Anmerkung. + = positive Antwort. - = negative Antwort.

Des Weiteren wurde für jeden Parosmiker der Parosmie-Severity-Index nach Hörberg et al. berechnet. Anders als die ordinal geordneten Parosmie-Grade beschreibt dieser Index eine metrisch skalierte Variable, die mit der Anzahl der veränderten Gerüche, der subjektiv empfundenen Einschränkung der allgemeinen Riechfunktion und – zu einem gewissen Grad – auch mit dem Auftreten depressiver Symptome korreliert (Hörberg et al., 2023). Den Patient:innen wurde ein ausführlicher Fragebogen mit einer Auflistung von 38 alltagsrelevanten Gerüchen ausgehändigt (siehe Anhang). Die Patient:innen entschieden für jeden einzelnen Geruch, ob sie diesen wie früher, gar nicht oder qualitativ verändert wahrnehmen. Ebenso bestand die Möglichkeit, anzugeben, dass ihnen der Geruch unbekannt ist. Anhand der durch Principal Component Analysis (PCA) Modeling entwickelten Werte für die einzelnen Gerüche kann daraufhin ein Parosmie-Schweregrad-Index berechnet werden (Hörberg et al., 2023). Je nach Stärke der Beeinträchtigung erfahren die Geruchsquellen eine differenzierte Gewichtung. Düfte, die am seltensten beim Vorliegen einer Parosmie betroffen sind, werden stärker gewichtet als jene, die vom Großteil der Patient:innen alteriert wahrgenommen werden (Hörberg et al., 2023).

Phantosmie

Analog zur Schweregrad-Einteilung der Parosmie werden die Phantasmiker nach Häufigkeit des Auftretens, Intensität der empfundenen Gerüche und Konsequenzen, die sich aus der Phantosmie ergeben, befragt. Der in vorliegender Studie verwendete Fragebogen zur Beurteilung von Par- und Phantosmie ist im Anhang zu finden.

Tabelle 7: Phantosmie Schweregradeinteilung

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Auftreten täglich	-			+
Intensität stark	-	1 positive Antwort	2 positive Antworten	+
Konsequenzen	-			+

Anmerkung. + = positive Antwort. - = negative Antwort.

3.4 Interventionen

3.4.1 Riechtraining

Das RT beinhaltet die Verwendung von vier Düften: PEA (Rose), Citronella (Zitrone), Eugenol (Nelke) und Eucalyptol (Eukalyptus). Diese Duftstoffe repräsentieren jeweils eine unterschiedliche Geruchsqualität (Altundag et al., 2015). Die Düfte werden in der Klinik in kleinen Glasflaschen vorbereitet und den Patient:innen zu Beginn der Studie ausgehändigt. Jede Flasche enthält ein mit 2 ml unverdünnter Duftlösung getränktes Wattebällchen und ist farblich markiert, um eine einfache Identifizierung des Dufts zu ermöglichen. Das RT beginnt unmittelbar nach dem ersten Untersuchungstermin und erfordert eine konsequente Durchführung über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen. Die Patient:innen werden angewiesen, das Training zweimal täglich durchzuführen - einmal morgens und einmal abends. Während des RT halten die Patient:innen jeweils ein geöffnetes Duftgläschen für mindestens 20 Sekunden unter die Nase und riechen bewusst daran. Der Abstand zwischen Glasöffnung und Nase beträgt dabei einige Zentimeter. Anschließend werden die Gläschen wieder fest verschlossen. Die Reihenfolge ist den Patient:innen freigestellt, solange jeder Duft während des Trainings verwendet wird.

3.4.2 Vitamin A

Zusätzlich zum RT bestand für einen Teil der Patient:innen die Vorgabe, einmal pro Tag Vitamin A-Tropfen intranasal zu applizieren. Das in vorliegender Studie gebrauchte Arzneimittel Vitadral® ist ein Produkt der Firma Aristo Pharma GmbH, Berlin. Es enthält pro

Milliliter 30,2 mg Retinol palmitat. Die Tagesdosis von 10.000 IE Vitamin A ist in Form von 4 Tropfen (entspricht 0,2 ml) in der sogenannten „Kaiteki“-Position – einer Kopf-Seit-Kipp-Lage – in die Nase zu applizieren. Damit die Flüssigkeit mit dem Wirkstoff zur Riechspalte gelangen kann, verbleiben die Patient:innen mindestens eine halbe Minute in dieser Haltung (Mori et al., 2016). „Kaiteki“ kommt aus dem Japanischen und bedeutet so viel wie „bequem“ oder „angenehm“. Die Position ermöglicht es, die Nasentropfen komfortabel und effektiv an das Riechepithel zu liefern (Mori et al., 2016). Im Vergleich dazu können andere Einnahmepositionen für Patient:innen unangenehm sein und dadurch deren Bereitschaft zur Therapieadhärenz verringern (Kayarkar et al., 2002; Mori et al., 2016). Die Verwendung anderer Applikationshilfen, wie zum Beispiel ein Nasenspray, hat den Nachteil, dass die Mehrheit der Substanz vor allem auf dem vorderen Nasenseptum und der unteren Nasenmuschel verbleibt und die Zielstruktur lediglich mit geringen Mengen des Wirkstoffs benetzt wird (Benninger et al., 2004; Mori et al., 2016; Weber et al., 1999). Die Patient:innen wurden zur korrekten Einnahmehaltung geschult und über deren Nutzen aufgeklärt. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie lokale Reizung der Schleimhaut, Kopfschmerzen, allergische Reaktionen und die Notwendigkeit von Maßnahmen der Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter wurden ebenfalls besprochen.

3.4.3 Omega 3-Fettsäuren

Verschiedene Studien legen nahe, dass eine Aufnahme von > 2 g Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) pro Tag erforderlich ist, um inflammatorische Prozesse zu beeinflussen (Blok et al., 1997; Calder, 2010; Rees et al., 2006). Die orale Supplementation von O3-FS erfolgte in vorliegender Studie in Form von Fischöl-Kapseln mit dem Präparat „Omega-3 1400“ der Marke Doppelherz® aktiv, das von Queisser Pharma GmbH & Co. KG, Flensburg produziert wird. Laut herstellendem Unternehmen enthält eine Kapsel 1400 mg Seefischöl mit einem 35 %-igen Anteil reiner O3-FS (entspricht 485 mg, davon 285 mg EPA und 190 mg DHA). Die Tagesdosis wurde für die Patient:innen auf vier Kapseln (entspricht 1940 mg) festgelegt. Für einen Gesamtstudienzeitraum von zwölf Wochen werden 336 Kapseln benötigt, eine Verpackung enthält 120 Kapseln. Demnach war es für die Patient:innen erforderlich, drei Packungen käuflich zu erwerben. Die Patient:innen wurden über den finanziellen Mehraufwand, einen möglicherweise fischartigen Geschmack der Kapseln, potenzielle gastroenterologische Reaktionen und die korrekte Einnahme (unzerkaut mit etwas Flüssigkeit) aufgeklärt.

3.5 Subjektive Änderung der Riechfunktion

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt wurden die Patient:innen befragt, ob während des Interventionszeitraums eine Besserung des Riechvermögens eingetreten sei. Dabei wurde eine dichotome Fragestellung gewählt, die Patient:innen antworteten mit „Ja“, es sei eine Besserung eingetreten, oder „Nein“, die Riechfunktion habe sich nicht verbessert. Des Weiteren sollten die Patient:innen ihren Geruchssinn mit dem Zustand vor der SARS-CoV-2-Infektion vergleichen. Die Frage danach, inwiefern der Geruchssinn wieder hergestellt werden konnte, wurde mit einer Prozentzahl zwischen 0 und 100 beantwortet. Diese Angabe wird in vorliegender Arbeit als „subjektive Riechfunktion“ begrifflich definiert. 100 % entspräche einer vollständigen Genesung ohne merklichen Unterschied zur vorherigen Riechfunktion. Eine niedrige Zahl hingegen spricht für einen für die Patient:innen subjektiv stark eingeschränkten Zustand. Das in vorliegender Arbeit erwähnte „globale Riechvermögen“ hingegen bezieht sich auf die Angabe auf einer NRS von 0 bis 10. Es gibt Aufschluss darüber, wie das Riechvermögen, verglichen mit dem der Normalbevölkerung, eingeschätzt wird. Je niedriger die Zahl, umso größer wird eine Einschränkung der Riechfunktion vermutet. Die Selbsteinschätzung wurde vor der SDI-Testung mit „Sniffin‘ Sticks“ erfragt, um die Teilnehmer:innen nicht durch hochspezifische olfaktorische Tests zu beeinflussen und somit die Alltagsrelevanz der selbst empfundenen Riechfunktion beizubehalten.

3.6 Therapie-Adhärenz

Die gewissenhafte Durchführung des Therapieregimes ist für die Aussagekraft der Studienergebnisse unabdingbar. Aus diesem Grund wurde die Therapie-Adhärenz mittels eines Fragebogens zum Wiedervorstellungstermin evaluiert. Der Fragebogen orientiert sich an einer modifizierten Morisky-Skala nach gleichnamigem Entwickler und Kolleg:innen (Morisky et al., 1986). Er umfasst die vier Hauptursachen für fehlende Compliance. Die Patient:innen wurden befragt, ob das RT jemals vergessen wurde, ob sie nachlässig in der Durchführung waren oder ob sie das Training abgebrochen hätten, sobald sie eine subjektive Besserung bzw. Verschlechterung der Riechfunktion bemerkten (Morisky et al., 1986). Anhand der Antworten wird ein Punktwert ermittelt. Die Therapieadhärenz ist dabei umso größer, je höher die erreichte Punktzahl (Uchmanowicz et al., 2019). Im Rahmen dieser Studie wurde der Adhärenz-Fragebogen um drei zusätzliche Fragen zur Anwendung erweitert. Im Anschluss wurden die Patient:innen gebeten, die Intensitäten der Duftstoffe zu Beginn und am Ende der Studie zu evaluieren. Die Patient:innen der Interventionsgruppe 2 beantworteten für die

Begleitmedikation zusätzlich fünf Fragen zur Gewissenhaftigkeit, Einnahmedauer und -position. Die verwendeten Fragebögen befinden sich im Anhang.

3.7 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels Statistical Packages for Social Sciences (SPSS), Version 29.0.0.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Das Konfidenzintervall (CI) wurde für alle statistischen Tests auf 95 %, das Signifikanzniveau alpha auf $p < .05$ festgelegt; p-Werte zwischen .05 und .1 werden als Trend gewertet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwert, Median, Standardabweichungen sowie Minima und Maxima berechnet. Die Daten wurden auf Normalverteilung hin getestet und mittels parametrischer und nicht-parametrischer Tests untersucht. Analysen von Häufigkeiten erfolgten mittels Chi-Quadrat-Tests und Kreuztabellen. Mögliche lineare Zusammenhänge wurden anhand des Pearsonschen bzw. Spearman'schen Korrelationskoeffizienten ermittelt. Die Ergebnisse sind – wenn nicht anders angegeben – als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) oder Prozentangaben (%) aufgeführt. Die Beurteilung der Effektstärke erfolgte nach Cohen (Cohen, 1988). Die Ergebnisse wurden mithilfe von Microsoft Office Excel, Version 16.88 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) tabellarisch dargestellt. Für die Literaturverwaltung wurde Zotero, Version 7.0.3 (Roy Rosenzweig Center for History and New Media der George Mason University, Fairfax County, VA, USA) genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Ursprünglich wurden 104 Patient:innen rekrutiert, von denen 33 (31,7 %) im Laufe der Studie ausschieden. Gründe bzw. Ursachen für das Ausscheiden waren inkorrekte Durchführung der Therapie (21,2 %; n = 7), fehlende Erreichbarkeit (36,4 %; n = 12), freiwilliges Ausscheiden aus der Studie ohne Angabe von Gründen (21,2 %; n = 7), erneute SARS-CoV-2-Infektion (9,1 %; n = 3) sowie Nichterscheinen zum Zweittermin und neu eingetretene Schwangerschaft (jeweils 6,1 %; jeweils n = 2). In die statistische Auswertung wurden die Daten von insgesamt 71 Patient:innen einbezogen. Gruppe 1 besteht aus 39, Gruppe 2 aus 32 Patient:innen.

4.1.1 Verteilung von Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der gesamten Studienpopulation beträgt 43,28 Jahre ($\pm 14,43$). Die jüngste teilnehmende Person war zum ersten Termin 19 Jahre, die älteste 78 Jahre alt. Hinsichtlich des Alters bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($U = 543.500$, $Z = -.815$, $p = .415$). Die Altersverteilung ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Altersverteilung der Interventionsgruppen

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
Alter in Jahren	44,95 \pm 14,85	41,25 \pm 13,87

Es wurden 39 (54,9 %) weibliche und 32 (45,1 %) männliche Patient:innen in die Studie eingeschlossen, wobei bei der Geschlechterverteilung in beiden Interventionsgruppen kein signifikanter Unterschied ($\chi^2(1) = 0.077$, $p = .782$, $\phi = 0.033$) besteht. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 4.

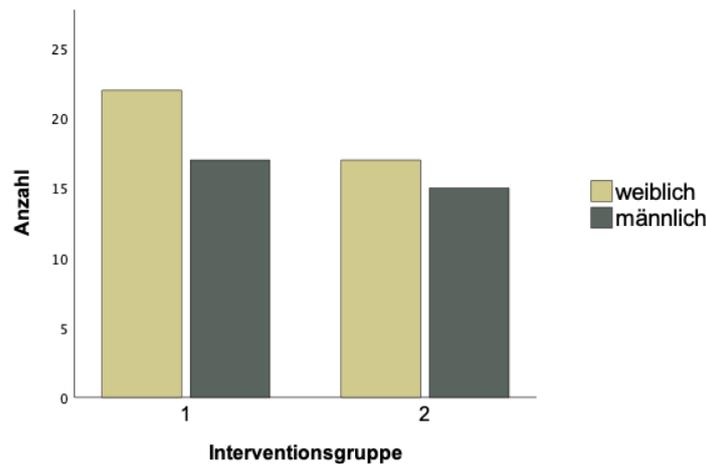


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Interventionsgruppen

4.1.2 Dauer der Riechstörung

Die durchschnittliche Dauer zwischen COVID-19-Erkrankung und Studieneinschluss betrug durchschnittlich 9,03 Monate ($\pm 3,76$). Dabei gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen ($U = 129.000$, $Z = - 5.580$, $p < .001$). Die Daten der Interventionsgruppen finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Symptombdauer vor Intervention

	Interventionsgruppe 1 (n = 38)	Interventionsgruppe 2 (n = 31)
Dauer in Monaten	6,82 \pm 2,58	11,74 \pm 3,17

4.2 Quantitatives Riechvermögen

Der mittlere prätherapeutische SDI-Wert der gesamten Studienpopulation beträgt 23,73 ($\pm 7,32$). Homogenitätstests ergaben zwischen beiden Interventionsgruppen keine signifikanten Unterschiede für die Ausgangswerte von Riechschwelle ($U = 510.500$, $Z = - 1.319$, $p = .187$), Diskrimination ($t(69) = .868$, $p = .389$), Identifikation ($t(69) = .256$, $p = .799$) und SDI ($t(69) = 1.050$, $p = .297$). Zwölf Patient:innen konnten zu Studienbeginn einen SDI-Wert im normosmischen Bereich ($SDI > 30,5$) erzielen. Grund für die Aufnahme von Patient:innen ohne objektiv messbare quantitative Riechstörung in die Studie ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Vorstellungsgrund dieser Patient:innen war entweder das Vorliegen einer qualitativen Riechstörung im Sinne einer Parosmie oder die subjektive Verschlechterung der

Gesamtriechfunktion nach SARS-CoV-2-Infektion. Es ist davon auszugehen, dass das Riechvermögen dieser Patient:innen vor COVID-19-Erkrankung auf einem sehr hohen Niveau, wenn nicht sogar im hyperosmischen Bereich gelegen haben muss. Ebenso relevant waren ein erheblicher Leidensdruck sowie ein geäußerter starker Therapiewunsch.

Nach einem Interventionszeitraum von mindestens 13 Wochen wurde der SDI mittels Sniffin' Sticks erneut erfasst. Der MW des SDI-Wertes liegt mit 27,85 ($\pm 7,45$) weiterhin im hyposmischen Bereich. In Abbildung 5 sind die SDI-Werte prä- und postinterventionell graphisch dargestellt.

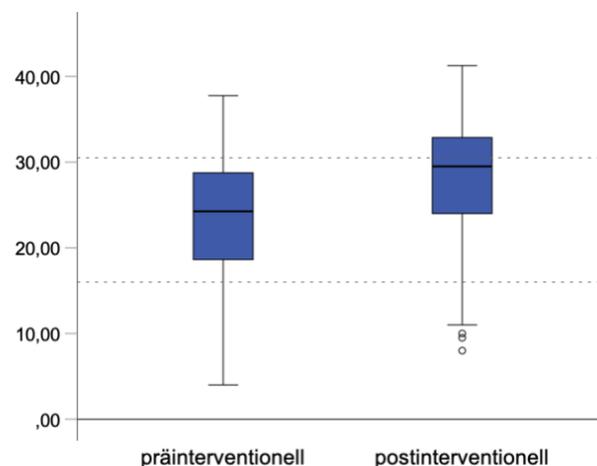


Abbildung 5: SDI vor und nach Intervention

Anmerkung. Horizontale, gestrichelte Bezugslinien für Cut-Off-Werte von Hyposmie bei 30,5 und Anosmie bei 16,0 Punkten

Die potenziellen Auswirkungen des RT bzw. der zusätzlichen Medikamentenanwendung auf die quantitative Riechfunktion wurden anhand der Unterschiede der prä- und postinterventionellen Daten ermittelt. Die Differenz errechnet sich – wie in untenstehender Formel dargestellt – durch Abzug des SDI-Wertes vor Intervention von dem SDI-Wert nach Intervention. Eine positive Differenz ist demnach als eine Verbesserung der quantitativen Riechfunktion zu werten. Analog dazu wurden auch die Änderungen von Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation berechnet.

$$\Delta\text{SDI} = \text{SDI}_{\text{nach Intervention}} - \text{SDI}_{\text{vor Intervention}}$$

Die Ergebnisse der Testung des prä- und postinterventionellen quantitativen Riechvermögens und die sich daraus ergebenden Differenzen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse SDI-Parameter Gesamtkohorte

	präinterventionell	postinterventionell	Differenz
Schwelle	4,04 ± 2,69	5,33 ± 2,96	1,30 ± 2,27
Diskrimination	10,42 ± 2,89	11,90 ± 2,84	1,48 ± 2,72
Identifikation	9,27 ± 3,30	10,62 ± 2,97	1,35 ± 2,37
SDI	23,73 ± 7,32	27,85 ± 7,45	4,13 ± 5,02

Über die gesamte Studienkohorte hinweg ergab sich eine durchschnittliche Verbesserung des SDI von + 4,13 Punkten ($\pm 5,02$). Diese Veränderung ist statistisch (95 %-CI [2,938; 5,315], $t(70) = 6.924$, $p < .001$), jedoch nicht klinisch signifikant. Eine klinische Besserung der Riechfunktion mit einer Differenz des Schwellenwertes von mindestens + 2,5 Punkten zeigte sich bei 20 (28,2 %) Patient:innen, eine SDI-Differenz von mindestens + 5,5 Punkten erreichten 26 (36,6 %) Patient:innen. Das Maximum der SDI-Differenz beträgt + 15,00 Punkte und das Minimum - 5,00 Punkte. Bei 17 Patient:innen zeigte sich eine Verschlechterung des quantitativen Riechvermögens. Ein unveränderter SDI-Wert wurde bei zwei Patient:innen ermittelt.

Betrachtet man die einzelnen Parameter, so ergibt sich für die Riechschwelle eine statistisch signifikante Verbesserung (95 %-CI [0,759; 1,833], $t(70) = 4.812$, $p < .001$). Ebenso konnten für Diskrimination (95 %-CI [0,835; 2,123], $t(70) = 4.572$, $p < .001$) und Identifikation (95 %-CI [0,762; 1,895], $t(70) = 4.813$, $p < .001$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Messzeitpunkten festgestellt werden.

4.2.1 Interventionsgruppe 1

Bei der getrennten Betrachtung der Interventionsgruppen ergaben sich für Gruppe 1 die in Tabelle 11 aufgeführten durchschnittlichen Werte für die einzelnen Messungen der quantitativen Riechfunktion. Prätherapeutisch lag der mittlere SDI-Wert bei 24,55 Punkten ($\pm 7,94$). Nach Therapieende betrug dieser 27,85 Punkte ($\pm 7,28$).

Tabelle 11: Ergebnisse SDI-Parameter Interventionsgruppe 1

	präinterventionell	postinterventionell	Differenz
Schwelle	4,50 ± 2,98	5,31 ± 2,86	0,81 ± 2,38
Diskrimination	10,69 ± 2,96	11,85 ± 2,87	1,15 ± 2,81
Identifikation	9,36 ± 3,59	10,69 ± 2,83	1,33 ± 2,08
SDI	24,55 ± 7,94	27,85 ± 7,28	3,29 ± 4,94

Anmerkung. n = 39.

4.2.2 Interventionsgruppe 2

In Interventionsgruppe 2 erreichten die Patient:innen einen durchschnittlichen SDI-Wert von prätherapeutisch 22,72 Punkten ($\pm 6,46$) und posttherapeutisch 27,86 Punkten ($\pm 7,77$). Die ausführlichen Ergebnisse sowie die daraus errechneten Differenzen sind in Tabelle 12 abzulesen.

Tabelle 12: Ergebnisse SDI-Parameter Interventionsgruppe 2

	präinterventionell	postinterventionell	Differenz
Schwelle	3,47 ± 2,21	5,36 ± 3,14	1,89 ± 2,00
Diskrimination	10,09 ± 2,81	11,97 ± 2,86	1,88 ± 2,60
Identifikation	9,16 ± 2,95	10,53 ± 3,18	1,38 ± 2,71
SDI	22,72 ± 6,46	27,86 ± 7,77	5,14 ± 5,01

Anmerkung. n = 32.

4.2.3 Gegenüberstellung

Schwelle

Die Patient:innen der Interventionsgruppe 1 erzielten eine durchschnittliche Verbesserung um + 0,81 Punkte ($\pm 2,38$). Diese Verbesserung war bei Interventionsgruppe 2 mit + 1,89 Punkten

(± 2.00) größer. Ein ungepaarter t-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Interventionsgruppen (95 %-CI [- 2,139; - 0,027], $t(69) = - 2.046$, $p = .045$). Neun Patient:innen aus Gruppe 1 erreichten eine klinisch signifikante Besserung der Rienschwelle, in Gruppe 2 waren es elf Patient:innen. Für diese Beobachtung ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($\chi^2(1) = 1.109$, $p = .292$, $\phi = .125$).

Diskrimination

Die Veränderung der Diskrimination für Gruppe 1 beträgt + 1,15 Punkte ($\pm 2,81$), wohingegen Gruppe 2 eine durchschnittliche Differenz von + 1,88 Punkten ($\pm 2,60$) erreichte. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($U = 554.500$, $Z = - .809$, $p = .419$).

Identifikation

Bei der Identifikations-Messung konnte für Interventionsgruppe 1 eine durchschnittliche Differenz von + 1,33 Punkten ($\pm 2,08$) und für Interventionsgruppe 2 von + 1,38 Punkten ($\pm 2,71$) berechnet werden. Es besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied für die Veränderung des Identifikationsvermögens ($U = 601.000$, $Z = - .269$, $p = .788$).

SDI

Interventionsgruppe 1 erreichte eine durchschnittliche SDI-Differenz von + 3,29 Punkten ($\pm 4,94$). Bei Interventionsgruppe 2 war diese Differenz mit + 5,14 Punkten ($\pm 5,01$) größer. Für die Differenz aus den prä- und postinterventionellen SDI-Werten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden ($t(69) = - 1.556$, $p = .124$). Hinsichtlich des SDI-Wertes konnten in Gruppe 2 mit 14 Patient:innen zwei Patient:innen mehr als in Gruppe 1 eine klinisch relevante Besserung erreichen, was jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellt ($\chi^2(1) = 1.276$, $p = .259$, $\phi = .134$).

Abbildung 6 verdeutlicht graphisch die Wertunterschiede der einzelnen Messungen für die Interventionsgruppen sowie für die Gesamtkohorte.

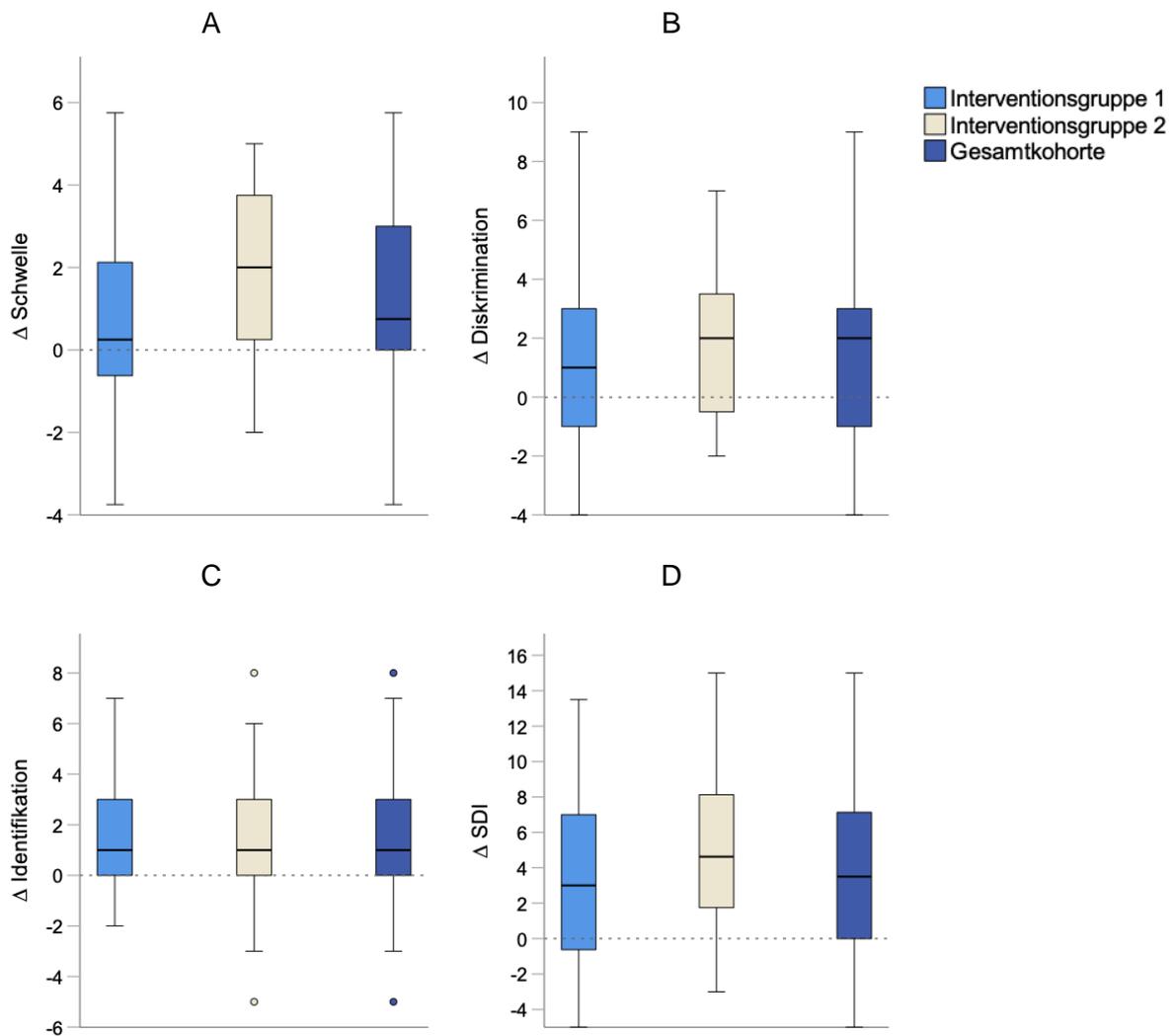


Abbildung 6: Differenzen SDI-Parameter

Anmerkung. Differenzen von Schwelle (A), Diskrimination (B), Identifikation (C) und SDI (D) vergleichend für die Interventionsgruppen sowie für die Gesamtkohorte.

4.2.4 Zusammenfassung quantitatives Riechvermögen

In der Auswertung der quantitativen Riechfunktion ergaben sich für die Gesamtkohorte statistisch signifikante Verbesserungen von Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation sowie den SDI-Werten zwischen den Messzeitpunkten. Diese Veränderungen zeigten bei 26 Patient:innen klinische Signifikanz. Diese Anzahl unterschied sich nicht signifikant in den einzelnen Interventionsgruppen. Im direkten Vergleich beider Gruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in der Änderung der Riechschwelle. Die Patient:innen der Interventionsgruppe 2 erzielten signifikant höhere Differenzen in der Riechschwelle als die Patient:innen aus Gruppe 1. Keine signifikanten Verbesserungen stellten sich für Diskriminations- und Identifikationsvermögen sowie für die SDI-Werte dar.

4.3 Qualitatives Riechvermögen

4.3.1 Parosmie

Bei Erstvorstellung berichteten insgesamt 55 Patient:innen von Symptomen einer Parosmie. Darunter am häufigsten vertreten war Parosmie-Grad 2 mit 49,1 % (n = 27). Die Interventionsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Vorhandenseins einer Parosmie ($\chi^2(1) = .015$, $p = .904$, $\phi = .014$), die Parosmie-Ausprägungen beider Gruppen waren insgesamt homogen verteilt ($\chi^2(3) = 4.177$, $p = .243$, $V = .276$). Zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung wurden die Parosmie-Symptome erneut abgefragt und den Schweregraden zugeordnet. Vorab ist zu erwähnen, dass diese Daten für eine Person nicht vorliegen, weswegen diese von den Berechnungen ausgeschlossen wurde. Bei 24 Patient:innen ergab sich keine Veränderung des Parosmie-Schweregrades. 20 der Parosmiker berichteten von einer Besserung der Symptomatik bezüglich Frequenz des Auftretens, Intensität und/oder Vorhandensein von Konsequenzen für den Alltag. Eine Verschlechterung trat bei insgesamt 13 Patient:innen auf, darunter drei Patient:innen, bei denen es erst während des Interventionszeitraums zum erstmaligen Auftreten parosmischer Symptome kam. Die hier aufgeführte Tabelle 13 zeigt die Veränderungen der Parosmie-Grade über den Interventionszeitraum in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 13: Veränderung der Parosmie

	Interventionsgruppe 1 (n = 30)	Interventionsgruppe 2 (n = 27)
Verbesserung	10	10
keine Veränderung	11	13
Verschlechterung	9	4

Anmerkung. n = 57. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Analog zur Berechnung der Differenz der Parameter der quantitativen Riechfunktion wird hier der prä- vom postinterventionellen Parosmie-Grad abgezogen.

$$\Delta\text{Parosmie} = \text{Parosmie} - \text{Grad}_{\text{nach Intervention}} - \text{Parosmie} - \text{Grad}_{\text{vor Intervention}}$$

Eine negative Differenz ist gleichzusetzen mit einer Abnahme des Parosmie-Grads und damit einer Verbesserung der Symptomatik, eine positive Differenz steht für eine Verschlechterung der Parosmie. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 für die Interventionsgruppen aufgetragen. Von den Berechnungen ausgeschlossen wurden diejenigen Patient:innen, die zu keinem der Untersuchungszeitpunkte parosmische Symptome aufwiesen. In der Analyse von potenziellen Differenzunterschieden zwischen den Interventionsgruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($\chi^2(5) = 7.608$, $p = .179$, $V = .365$). Auch für das Gesamtkollektiv ergab sich keine statistisch signifikante Veränderung der Parosmie-Grade ($z = -1.433$, $p = .152$).

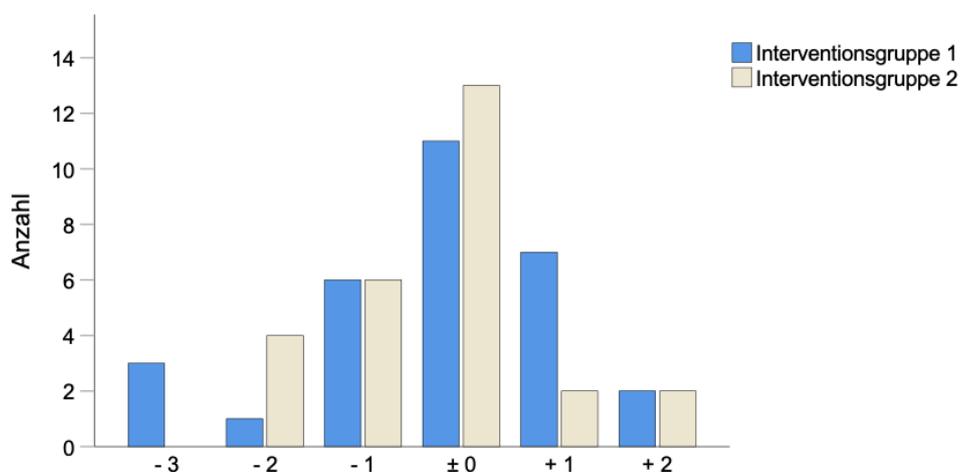


Abbildung 7: Differenz Parosmie-Grade

Anmerkung. $n = 57$

Bei Betrachtung des an 44 Patient:innen nach Intervention erhobenen Parosmie-Severity-Indexes ergab sich ein Mittelwert von $0,39 (\pm 0,24)$ auf einer Werteskala von 0 bis 1. Der Index korreliert dabei mit dem Parosmie-Schweregrad ($\rho = .327$, $p = .015$), dem postinterventionell bestimmten SDI-Wert ($\rho = -.452$, $p < .001$), der subjektiven Riechfunktion ($\rho = -.776$, $p < .001$) sowie dem subjektiven globalen Riechvermögen ($\rho = -.623$, $p < .001$). Keine signifikante Korrelation besteht zwischen dem Index und der SDI-Differenz ($\rho = .156$, $p = .157$). Die Interventionsgruppen unterscheiden sich auf statistisch Ebene signifikant voneinander (95 %-CI [- 0,286; - 0,005], $t(42) = -2.097$, $p = .042$). Der Schweregrad-Index ist bei Interventionsgruppe 2 mit 0,468 Punkten um 0,146 Punkte höher als bei Interventionsgruppe 1 (0,322 Punkte).

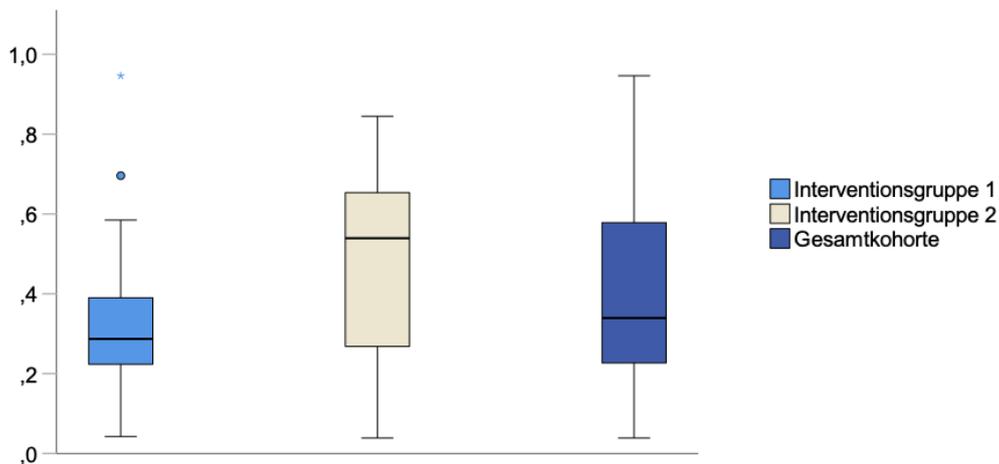


Abbildung 8: Parosmie-Severity-Index

Anmerkung. n = 44

In der weiteren Auswertung des Fragebogens zeigte sich, dass Körpergeruch denjenigen Duft darstellt, den die meisten Patient:innen (72,7 %; n = 32) verändert wahrzunehmen scheinen. 31 Patient:innen (70,5 %) gaben an, dass sich der Duft von Kaffee im Rahmen der Parosmie verändert habe, 29 Patient:innen (65,9 %) berichteten von einer Veränderung von Parfumdüft. Unverändert sei für 25 Patient:innen (56,8 %) der Geruch von Zimt und für jeweils 24 (54,5 %) Patient:innen der Duft von Eukalyptus und schwarzem Pfeffer. Für den Geruch von Flatulenzen sowie Mundgeruch wurde von jeweils 13 Patient:innen (29,5 %) angegeben, gar nicht wahrgenommen zu werden. 88,6 % der befragten Patient:innen (n = 39) gaben an, den Duft von Mottenkugeln nicht zu kennen. Auch der Geruch von Moschus und Whisky war den meisten Patient:innen unbekannt (n = 31 bzw. 30).

4.3.2 Phantosmie

Im Gegensatz zur Häufigkeit einer Parosmie berichtete zu Beginn der Studie der Großteil der Patient:innen vom Fehlen Phantosmie-typischer Symptome. Lediglich zehn Patient:innen waren betroffen, die Hälfte davon (n = 5) mit niedrigem Schweregrad (Grad 0). Zwischen beiden Gruppen bestanden präinterventionell keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins ($\chi^2(1) = .121$, $p = .728$, $\phi = -.041$) und der Verteilung der Ausprägung der Phantosmie ($\chi^2(2) = 2.222$, $p = .329$, $V = .471$). Zwar konnten sieben Patient:innen nach Interventionszeitraum ein Verschwinden der Symptomatik verzeichnen, bei acht Patient:innen wurde jedoch ein Neuauftreten von phantomsichen Beschwerden beobachtet. Keine Veränderung des Schweregrades fand sich bei drei Patient:innen. Aufgrund der geringen Anzahl an Phantomsikern wird an dieser Stelle auf eine Gegenüberstellung der Interventionsgruppen mit statistischer Auswertung verzichtet.

4.4 Subjektives Riechvermögen

Subjektive Besserung

Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen (90,1 %; n = 64) berichtet von einer subjektiven Besserung des Riechvermögens nach Intervention. Als klinische Verbesserung des SDI zählen Differenzen von mindestens + 5,5 Punkten. Der Großteil der Patient:innen (60,9 %; n = 39) gab an, ihr Riechvermögen habe sich verbessert, obwohl objektiv keine klinisch relevante Verbesserung des SDI aufgetreten ist. Die durchschnittliche SDI-Differenz dieser Personengruppe lag mit + 1,13 Punkten ($\pm 2,80$) aber im positiven Bereich. Bei 31 Patient:innen stimmten die Ergebnisse der Riechtests mit der subjektiven Wahrnehmung überein. Die mittlere SDI-Differenz der Patient:innen mit subjektiver Besserung und klinisch signifikanter Verbesserung der Riechfunktion lag bei + 9,67 Punkten ($\pm 2,88$). Lediglich eine Person gab an, keine subjektive Besserung zu verspüren, obwohl ihre SDI-Differenz mit + 7,00 Punkten eine klinisch signifikante Verbesserung darstellte. Diese Person entwickelte während des Interventionszeitraums eine qualitative Riechstörung im Sinne einer Parosmie ersten Grades.

Tabelle 14: Kreuztabelle subjektive Besserung und klinische Besserung SDI

	keine klinische Besserung	klinische Besserung
keine subjektive Besserung	6	1
subjektive Besserung	39	25

Anmerkung. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Es konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den klinisch signifikanten Veränderungen von SDI und der subjektiven Einschätzung der Patient:innen gefunden werden, ($\chi^2(1) = 1.67$; $p = .196$; $\phi = 0.15$). Ein Trend zeigte sich hingegen bei der vergleichenden Analyse zwischen klinisch signifikanter Veränderung der Riechschwelle und der Wahrnehmung einer eingetretenen Besserung ($\chi^2(1) = 3.05$; $p = .081$; $\phi = 0.15$). Es deutet sich an, dass Patient:innen häufiger von einer subjektiven Besserung berichten, wenn sich eine klinisch signifikante Änderung der Riechschwelle ergibt.

Im Vergleich der Interventionsgruppen hinsichtlich der subjektiven Einschätzung ergeben sich keine Unterschiede auf statistischer Ebene ($\chi^2(1) = .015$; $p = .901$; $\phi = 0.15$).

Tabelle 15: Kreuztabelle subjektive Besserung und klinische Besserung Riechschwelle

	keine klinische Besserung	klinische Besserung
keine subjektive Besserung	7	0
subjektive Besserung	44	20

Anmerkung. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Subjektive Riechfunktion

Bei der prozentualen Einschätzung der wiedererlangten Riechfunktion verglichen mit der Riechfunktion von vor der COVID-19-Erkrankung ergaben sich breit gestreute Werte von 0 bis 100 %. Im Durchschnitt wurde ein Wert von 53,23 % ($\pm 30,18$) angegeben. Die Mittelwerte für die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 16 aufgeführt. Lediglich zwei Patient:innen gaben eine vollständige Wiederherstellung des Riechvermögens (entspricht 100 %) an. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($U = 593.500$, $Z = - .353$, $p = .724$).

Tabelle 16: subjektive Riechfunktion (0-100 %)

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
subjektive Riechfunktion in %	54,08 \pm 32,18	52,19 \pm 28,03

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen subjektiver Riechfunktion verglichen mit der vor COVID-19-Erkrankung (in Prozent) und objektiv gemessener Änderung des SDI nach Intervention ergab einen Korrelationskoeffizienten von $\rho = .051$, $p = .337$. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass zwischen den beiden Variablen keine statistisch signifikante lineare Beziehung besteht.

Globales Riechvermögen

Zudem wurden die Patient:innen zum Reevaluationstermin befragt, wie sie ihr globales Riechvermögen unabhängig von der COVID-19-Erkrankung auf einer NRS von 0 – 10 im Vergleich mit der Normalbevölkerung einschätzen würden. Es ergab sich ein MW von 5,47 ($\pm 2,56$). Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

(U = 544.000, Z = - .930, p = .353). Tabelle 17 enthält die Daten getrennt nach Interventionsgruppe.

Tabelle 17: subjektives globales Riechvermögen (NRS)

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
subjektives globales Riechvermögen (NRS)	5,72 ± 2,48	5,17 ± 2,66

Im Rahmen einer Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich beim subjektiven Riechvermögen (NRS) und dem SDI-Wert nach Interventionszeitraum eine statistisch signifikante starke positive Korrelation ($\rho = .584$, $p < .001$). Bei der Betrachtung eines potenziellen Zusammenhangs zwischen subjektivem Riechvermögen und der SDI-Differenz, sprich der Verbesserung der objektiven Gesamtriechfunktion, ergab sich keine Korrelation ($r = .095$ $p = .215$).

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Anosmie, Hyposmie, Normosmie

Anhand von Normwerten der Gesamtbevölkerung lässt sich eine Einteilung der Riechfunktion in die klinischen Diagnosen Normosmie, Hyposmie und Anosmie vornehmen. Dabei gelten die bereits erwähnten Cut-Off-Werte (Oleszkiewicz et al., 2019). Die Verteilung der einzelnen Ausprägungen der Gesamtriechfunktion unterscheidet sich zwischen den Interventionsgruppen zum Studienbeginn nicht ($\chi^2(2) = 4.71$, $p = .095$, $V = .258$).

Tabelle 18: präinterventionelle Verteilung von An-/Hyp-/Normosmie

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
Normosmie	10	2
Hyposmie	23	24
Anosmie	6	6

Anmerkung. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Betrachtet man die Verteilung der Patient:innen auf die einzelnen Subgruppen über den Interventionszeitraum, fällt auf, dass sich der Anteil an Normosmikern mehr als verdoppelt. Dahingegen sinkt die Anzahl von An- und Hyposmikern im Vergleich zum Studienbeginn deutlich. Folgende Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung graphisch.

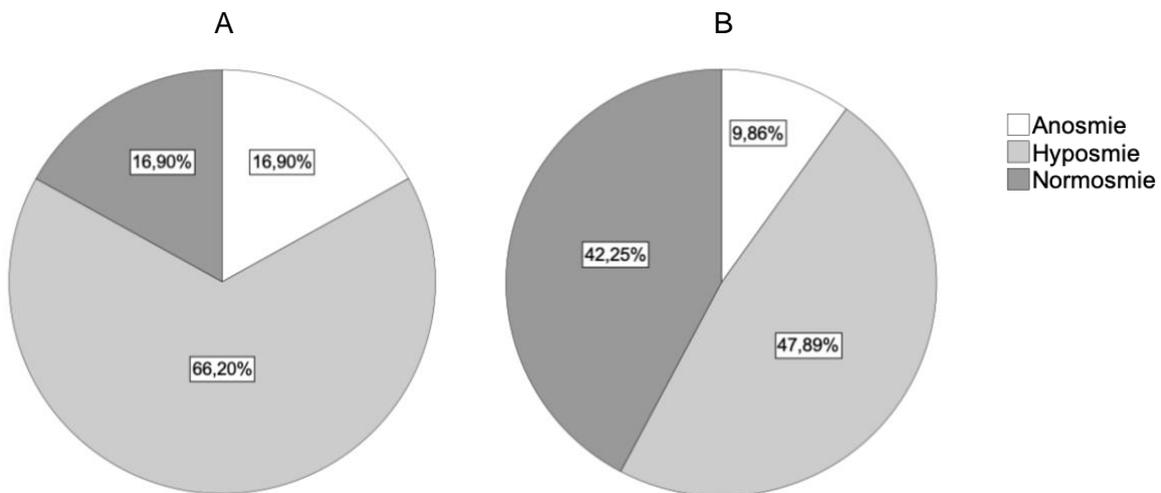


Abbildung 9: Verteilung An-/Hyp-/Normosmie

Anmerkung. Anteil der klinischen Diagnosen An-, Hyp- und Normosmie in der Gesamtkohorte prä- (A) sowie postinterventionell (B).

Die Änderung der Ausprägungsverteilung über die Zeit ist für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant ($\chi^2(4) = 51,817$, $p < .001$, $V = .604$). Die Verteilung der Subgruppen auf die Interventionsgruppen nach dem Interventionszeitraum findet sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: postinterventionelle Verteilung von An-/Hyp-/Normosmie

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
Normosmie	15	15
Hyposmie	20	14
Anosmie	4	3

Anmerkung. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Darüber hinaus lässt sich die Veränderung der Ausprägungsverteilung auf die beiden Interventionsgruppen auftragen (Tabelle 20). Die Veränderungen unterscheiden sich zwischen den Gruppen signifikant ($\chi^2(1) = 6,830$, $p = .009$, $\phi = .310$). In Interventionsgruppe 2 wurde signifikant häufiger eine Verbesserung der klinischen Diagnose erzielt. Im Folgenden werden die einzelnen Subgruppen näher beleuchtet.

Tabelle 20: Veränderung von An-/Hyp-/Normosmie

	Interventionsgruppe 1 (n = 39)	Interventionsgruppe 2 (n = 32)
Verbesserung	8	16
keine Verbesserung	31	16

Anmerkung. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Subgruppe Normosmie

Zu Studienbeginn erzielten zwölf Patient:innen einen SDI-Wert im normosmischen Bereich. Diese Subgruppe konnte sich im Durchschnitt um + 0,40 Punkte mit einer Standardabweichung von $\pm 3,24$ Punkten verbessern, was einem nicht signifikanten Ergebnis entspricht ($t(11) = .423$, $p = .68$). Betrachtet man lediglich die Veränderung der Riechschwelle, erhält man eine negative Differenz von - 0,10 Punkten ($\pm 1,12$). Auch diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ($t(11) = - .324$, $p = .752$). Der Vergleich der einzelnen Interventionsgruppen entfällt aufgrund der nicht repräsentativen Anzahl von zwei Patient:innen in Gruppe 2.

Subgruppe Hyposmie

Die Subgruppe der Hyposmiker umfasst 47 Patient:innen. Diese konnten im Durchschnitt eine Verbesserung des SDI von + 5,05 Punkten (\pm 4,57) erreichen. Diese Veränderung erreicht statistische Signifikanz mit großem Effekt (95 %-CI [3,706; 6,390]), $t(46) = 7.57$, $p < .001$, $d = 1.105$). Betrachtet man die Einzelparameter der objektiven Riechtestung, so konnten sich initial hyposmische Patient:innen im Durchschnitt in jeder Disziplin statistisch signifikant verbessern. Die mittleren Differenzen sowie die Ergebnisse der gepaarten t-Tests sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Veränderung quantitative Riechfunktion Subgruppe Hyposmie

	Δ Schwelle	Δ Diskrimination	Δ Identifikation	Δ SDI
MW	1,77	1,79	1,49	5,05
SD	2,40	2,67	2,31	4,57
T	5,06	4,59	4,42	7,57
df	46	46	46	46
p	< .001	< .001	< .001	< .001

Anmerkung. Ergebnisse der gepaarten t-Tests für die Differenzen der SDI-Parameter. T = t-Wert. df = Freiheitsgrade. p = p-Wert. n = 47. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

Vergleicht man hier die einzelnen Interventionsgruppen miteinander, zeigt sich, dass sich die Interventionsgruppen in ihren Ergebnissen nicht signifikant voneinander unterscheiden (beispielhaft für SDI: $t(45) = -.593$, $p = .556$). Klinische Signifikanz erreichte die Verbesserung der Riechschwelle bei 18 Patient:innen (38,3 %), die Verbesserung des SDI bei 21 Patient:innen (44,7 %). Die Verteilung auf die Interventionsgruppen ist in untenstehender Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Klinisch signifikante Besserung des SDI

	Interventionsgruppe 1 (n = 23)	Interventionsgruppe 2 (n = 24)
klinische Besserung	10	11
keine klinische Besserung	13	13

Anmerkung. n = 47. Häufigkeitsangaben in absoluten Zahlen.

Zum zweiten Evaluationstermin galten 19 Patient:innen (40,4 %) aus der Hyposmie-Gruppe als normosmisch mit einem SDI > 30,5 Punkten. Die restlichen Patient:innen verblieben im hyposmischen Bereich.

Subgruppe Anosmie

In der Anosmie-Subgruppe wurden die Daten von zwölf Patient:innen betrachtet. Die Verteilung in die einzelnen Subgruppen war zahlenmäßig identisch. Die SDI-Differenz betrug im Mittel 4,35 (\pm 6,62). Ein gepaarter t-Test erbrachte hierfür eine statistisch signifikante Verbesserung mit einem mittleren Effekt (95 %-CI [- 0,046; 8,454]), $t(11) = 2.225$; $p = 0.048$; $d = 0.66$). Die Änderung der Identifikation wies einen Trend auf, die Veränderungen von Riechschwelle und Diskrimination hingegen zeigten keine Signifikanz. Untenstehende Tabelle 23 stellt die Test-Ergebnisse dar.

Tabelle 23: Veränderung quantitative Riechfunktion Subgruppe Anosmie

	Δ Schwelle	Δ Diskrimination	Δ Identifikation	Δ SDI
MW	1,77	1,79	1,49	4,35
SD	2,40	2,67	2,31	6,62
T	1,43	1,70	1,96	2,23
df	11	11	11	11
p	.181	.118	.076	.048

Anmerkung. Ergebnisse der gepaarten t-Tests für die Differenzen der SDI-Parameter. T = t-Wert. df = Freiheitsgrade. p = p-Wert. n = 12.

Zwei (16,7 %) bzw. fünf (41,7 %) Patient:innen erreichten klinisch signifikante Verbesserungen der Schwellen- bzw. der SDI-Werte. Im Anschluss an die Intervention waren fünf Patient:innen (41,7 %) mit ihrem SDI-Wert in den hyposmischen Bereich gelangt.

Gegenüberstellung

Die Gruppe der Hyposmiker erreichte im Durchschnitt die zahlenmäßig größte Verbesserung von Riechschwelle, Diskrimination und SDI-Wert, wohingegen die initial normosmischen Patient:innen die geringsten Verbesserungen für jegliche psychophysischen Parameter

erzielten. Auch erreichten die Patient:innen für die einzelnen Parameter der objektiven Riechfunktion lediglich in der Gruppe der Hyposmiker im Schnitt signifikante Verbesserungen. Eine einfaktorielle ANOVA zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen in der Differenz der Riechschwelle ($F(2; 68) = 3.856, p = .026$) sowie des SDI-Wertes ($F(2; 68) = 4.518, p = .014$). Der Tukey post-hoc-Test verortete diese Unterschiede zwischen Hyp- und Normosmikern zugunsten der zuerst erwähnten Subgruppe für den SDI mit $p = .010$ (4.65, 95 %-CI [0,942; 8,362]) und für die Riechschwelle mit $p = .026$ (1.88, 95 %-CI [0,185; 3,566]). Bei der Veränderung der Diskriminations- ($F(2; 68) = 1.744, p = .183$) und Identifikationsfähigkeit ($F(2; 68) = 1.457, p = .240$) über die Zeit konnten keine Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden werden.

4.5.2 Vorhandensein einer Parosmie

Um potenzielle Effekte einer qualitativen Riechstörung im Sinne einer Parosmie auf den Therapieerfolg aufzudecken, erfolgte die statistische Analyse mittels t-Tests. Dabei wurden die Daten von Patient:innen mit einer Parosmie Grad 2 und 3 ($n = 35$) mit denen von Patient:innen mit lediglich milder Symptomatik (Grad 0 und 1) oder fehlender Parosmie ($n = 36$) zu Beginn des Interventionszeitraums verglichen. Zwischen diesen beiden Subgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der vor Intervention durchgeführten Tests für die quantitative Riechfunktion. Jedoch zeichnete sich hinsichtlich der Fähigkeit zur Identifikation von Gerüchen ein Trend ab (95 %-CI [- 2,977; 0,088], $t(69) = - 1.880, p = .064$). Parosmiker erzielten im Identifikationstest durchschnittlich 1,44 Punkte mehr als Nicht-Parosmiker ($10,00 \pm 3,37$ vs. $8,56 \pm 3,10$). Vergleicht man die Subgruppen über den Interventionszeitraum miteinander, so fällt auf, dass sich diese in der Differenz der Identifikation signifikant voneinander unterscheiden (95 %-CI [0,110; 2,293], $t(69) = 2.196, p = .031, d = .521$). Parosmische Patient:innen erreichten mit einem durchschnittlichen Differenzwert von + 0,74 Punkten ($\pm 1,99$) signifikant weniger Punkte mehr als Nicht-Parosmiker ($1,94 \pm 2,57$). Im Vergleich der übrigen psychophysischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Im Rahmen einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde die Abhängigkeit einer klinisch signifikanten Besserung der Riechfunktion von dem Vorliegen einer Parosmie untersucht. Dabei war das Fehlen einer höhergradigen Parosmie mit einer etwa 3,5-mal höheren Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Besserung der Riechschwelle assoziiert. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 24 zu finden.

Tabelle 24: Parosmie-Vorhandensein assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter

	Schwelle	Diskrimination	Identifikation	SDI
Exp(B)	0,548	1,233	3,452	1,220
95 %-CI	0,191 - 1,566	0,460 - 3,305	1,148 - 10,380	0,464 - 3,210
p	.261	.677	.027	.687

Anmerkung. Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse einer klinisch signifikanten Besserung der SDI-Parameter in Assoziation mit dem Vorhandensein einer Parosmie. Referenz = Vorhandensein Parosmie. Exp(B) = Regressionskoeffizient B. 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall. p = p-Wert. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

4.6 Weitere potenzielle Einflussfaktoren

Um den potenziellen Einfluss von Alter, Geschlecht, Symptombdauer sowie präinterventionelle Riechfunktion auf die einzelnen Parameter der psychophysischen Riechtestung der Patient:innen nach Intervention zu ergründen, wurden verschiedene Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Frage, ob die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Verbesserung einzelner psychophysischer Parameter durch eben genannte Faktoren beeinflusst wird, wurde mittels binärer logistischer Regressionsanalysen ermittelt. Eine klinisch relevante Besserung galt dabei, wie bereits beschrieben, ab einer Differenz von + 2,5 Punkten bei der Riechschwelle, + 3 Punkten bei Differenz- und Identifikationswerten sowie + 5,5 Punkten für den Gesamt-SDI (Gudziol et al., 2006). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 25 bis 27 dargestellt.

4.6.1 Alter

Bei der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patient:innen und den initial sowie postinterventionell erhobenen psychophysischen Parametern. Lediglich die Höhe des Schwellenwertes nach Intervention zeigte einen negativen Trend ($\rho = - .164$, $p = .085$). Es könnte eine positive Tendenz für die postinterventionelle Riechschwelle bestehen, umso jünger die Person ist. Bei der Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Alter und Differenz der Messwerte der quantitativen Riechfunktion ergaben sich ebenso keine signifikanten Korrelationen. Des Weiteren bestand zwischen Alter und dem Verlauf der Schwere von qualitativen Riechstörungen kein

Zusammenhang auf statistischer Ebene ($\rho = -.123$, $p = .363$). Ein möglicher Einfluss des Alters auf die Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten Besserung der psychophysischen Parameter konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 25: Alter assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter

	Schwelle	Diskrimination	Identifikation	SDI
Exp(B)	0,973	1,008	0,994	0,994
95 %-CI	0,937 - 1,011	0,974 - 1,043	0,959 - 1,030	0,961 - 1,028
p	.158	.646	.745	.727

Anmerkung. Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse einer klinisch signifikanten Besserung der SDI-Parameter in Assoziation mit dem Alter. Exp(B) = Regressionskoeffizient B. 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall. p = p-Wert.

4.6.2 Geschlecht

Der Vergleich der Ergebnisse weiblicher und männlicher Patient:innen erbrachte keine signifikanten Unterschiede. In der vorliegenden Studie konnten sich Männer und Frauen ähnlich gut und gleichermaßen signifikant in ihrer quantitativen Riechleistung verbessern. Die Veränderung der Parosmie-Symptomatik zeigt ebenso keinen Zusammenhang mit dem Geschlecht.

4.6.3 Symptombdauer

Betrachtet man die Veränderung der quantitativen Riechfunktion und die Symptombdauer vor Erstvorstellung ergibt sich keine signifikante Korrelation. Auch für Dauer der Symptomatik und Differenz der Parosmie-Grade ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\rho = -.005$, $p = .973$). Eine klinisch relevante Änderung der Riechfunktion war ebenso wenig signifikant abhängig von der Symptombdauer.

Tabelle 26: Symptombdauer assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter

	Schwelle	Diskrimination	Identifikation	SDI
Exp(B)	1,023	0,964	1,029	1,093
95 %-CI	0,889 - 1,178	0,842 - 1,105	0,894 - 1,184	0,955 - 1,251
p	.748	.601	.694	.197

Anmerkung. Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse einer klinisch signifikanten Besserung der SDI-Parameter in Assoziation mit der Symptombdauer. Exp(B) = Regressionskoeffizient B. 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall. p = p-Wert.

4.6.4 Riechvermögen vor Intervention

Ein weiterer Parameter, der die Wahrscheinlichkeit für eine größere oder weniger große Verbesserung der Riechleistung bedingen könnte, ist das Riechvermögen vor Intervention. Der initial gemessene SDI-Wert korreliert negativ mit der zu berechnenden SDI-Differenz ($\rho = - .317$, $p = .004$). Ähnliche, ebenso signifikante Werte ergeben sich in den Korrelationsanalysen der einzelnen SDI-Parameter. Im Rahmen einer binär logistischen Regressionsanalyse wurde der präinterventionelle SDI-Wert mit den klinisch relevanten Veränderungen der psychophysischen Parameter aufgetragen. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse für die klinische Verbesserung der Identifikationsfähigkeit ($p = .011$) sowie des SDI ($p = .031$). Mit einer Erhöhung des initialen SDI um 1, sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Besserung des Identifikationsvermögens um 9,8 % (bzw. des Gesamtriechvermögens um 7,6 %).

Tabelle 27: SDI präinterventionell assoziiert mit klinisch relevanter Änderung der Riechfunktionsparameter

	Schwelle	Diskrimination	Identifikation	SDI
Exp(B)	0,967	0,950	0,902	0,924
95 %-CI	0,900 - 1,038	0,886 - 1,018	0,834 - 0,976	0,860 - 0,993
p	.353	.144	.011	.031

Anmerkung. Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse einer klinisch signifikanten Besserung der SDI-Parameter in Assoziation mit dem präinterventionellen Riechvermögen. Exp(B) = Regressionskoeffizient B. 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall. p = p-Wert. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

4.7 Therapieadhärenz

Um die Therapieadhärenz zu beurteilen, wurden die Patient:innen bezüglich der Durchführung des RT und der Medikamentenanwendung befragt. Mit Hilfe einer modifizierten Morisky-Skala wurden die Daten zu einer Punktzahl zusammengefasst.

4.7.1 Riechtraining

Für das Durchführen des RT konnten Werte zwischen 0 und 10 Punkten erreicht werden. Die Adhärenz ist umso besser, je höher die erreichte Punktzahl ist. Über die gesamte Studienpopulation ergibt sich für den Morisky-Score ein Median (Mdn.) von 7,00. In Gruppe 1 betrug der Mdn. 7,00 Punkte, in der zweiten Gruppe 6,50 Punkte. In der Durchführung des RT besteht zwischen beiden Interventionsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($U = 530,000$; $Z = - .774$, $p = .439$). Dabei war der Morisky-Score umso größer, je niedriger der initiale SDI-Wert ($\rho = - .203$, $p = .047$). In der Analyse von Morisky-Score und SDI-Differenz fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge ($\rho = - .024$, $p = .407$). Des Weiteren gaben die Patient:innen Auskunft darüber, ob sich die subjektiv eingeschätzten Intensitäten der einzelnen Trainingsdüfte über den Interventionszeitraum veränderten. Dies war bei 76,1 % der Patient:innen ($n = 54$) der Fall. Eine graphische Darstellung ist Abbildung 10 zu entnehmen.

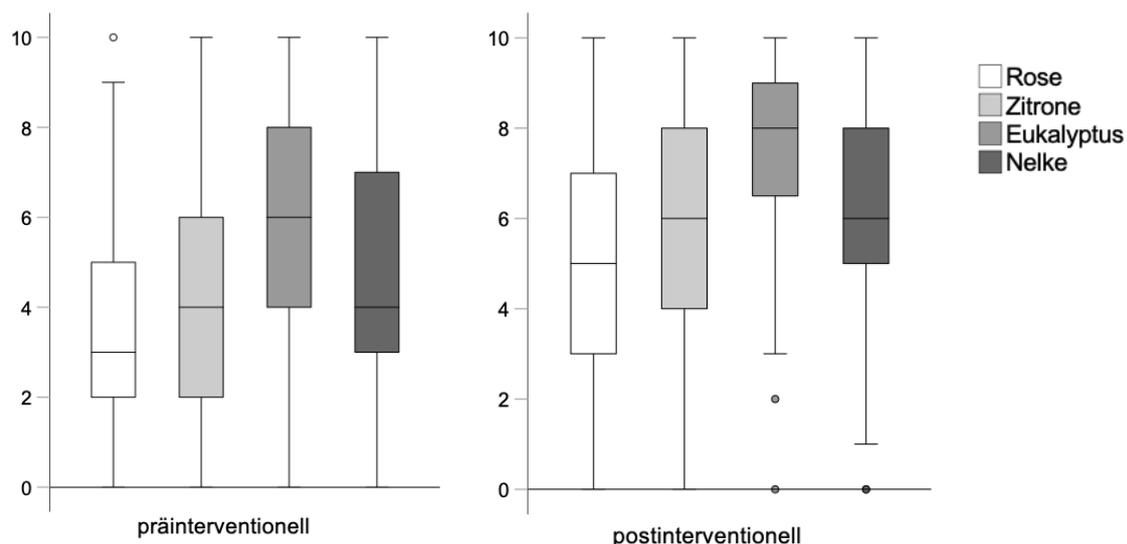


Abbildung 10: Intensitäten der Duftstoffe

Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde durchgeführt, um auf die genaue Art der Veränderungen einzugehen. Für jeden Duftstoff konnten statistisch signifikante Veränderungen im Sinne einer Erhöhung der wahrgenommenen Intensität nach dem

Interventionszeitraum mit jeweils großem Effekt verzeichnet werden. Für die Veränderung der Duftstoffstärken bestehen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die angegebenen Intensitäten sowie die Ergebnisse der statistischen Tests mit der jeweiligen Effektstärke sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 28: Veränderung Intensität Duftstoffe

	Rose	Zitrone	Eukalyptus	Nelke
Intensität präinterventionell	3,00	4,00	6,00	4,00
Intensität postinterventionell	5,00	6,00	8,00	6,00
Z	- 5,123	- 4,829	- 5,065	- 4,475
p	< .001	< .001	< .001	< .001
r	0,62	0,59	0,61	0,54
n	69	68	69	69

Anmerkung. Ergebnisse der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Intensitätsangaben als Median. Z = z-Wert. p = p-Wert. r = Effektstärke. n = Anzahl der Patient:innen. Signifikante Ergebnisse fettgedruckt.

4.7.2 Vitamin A und Omega 3-Fettsäuren

Bei den Patient:innen der Interventionsgruppe 2 (n = 32) wurde zudem die Adhärenz der zusätzlichen Medikamentenanwendung überprüft. Dabei wurden nach modifizierter Morisky-Skala Werte zwischen 0 und 6 Punkten vergeben. Je höher die Punktzahl, umso höher die Therapieadhärenz für die Einnahme von Omega 3-Kapseln und Vitamin A-Tropfen. Die volle Punktzahl und damit die bestmögliche Adhärenz erreichten 15,6 % der Patient:innen (n = 5). Es wurde ein modifizierter Morisky-Score mit einem Mdn. von 5,00 Punkten erreicht. Bei der Medikamentenanwendung ergab sich eine negative Korrelation mit dem initialen SDI-Wert auf Trend-Niveau ($\rho = - .237$, $p = .096$). Ein Zusammenhang mit der SDI-Differenz konnte nicht gezeigt werden ($\rho = .210$, $p = .124$).

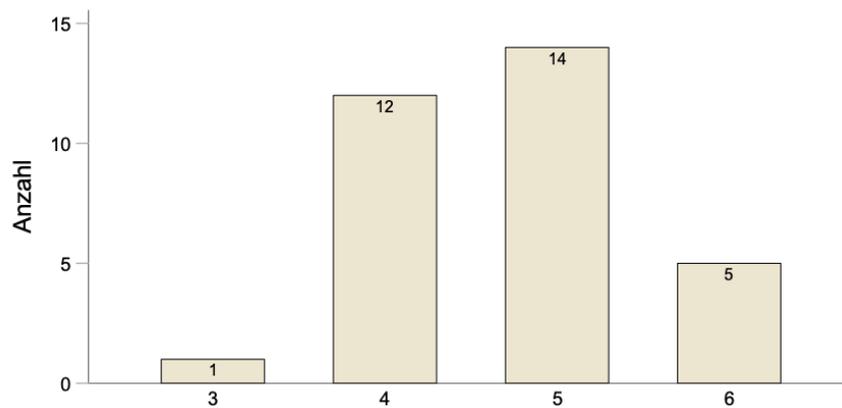


Abbildung 11: modifizierter Morisky-Score Medikamentenanwendung

Die Patient:innen wurden außerdem über die Verträglichkeit der Medikation befragt. Insgesamt gab es wenig Probleme bei der Anwendung. Die am häufigsten ($n = 15$) geäußerte „Nebenwirkung“ war der fischartige Geschmack der Omega-3-Kapseln. Die Vitamin A-Nasentropfen wurden von 30 der 32 Patient:innen in der vorab erläuterten Kaiteki-Position angewendet. Davon klagten vier Patient:innen über ein Herauslaufen der Flüssigkeit aus der Nase, zwei Patient:innen berichteten von einem Reizungsgefühl der Nasenschleimhaut. Zwei Patient:innen, die sich für eine Änderung von der liegenden zu einer sitzenden Position für die Einnahme entschieden, gaben Bequemlichkeit als Grund an. Drei Patient:innen wendeten die Vitamin-A-Tropfen lediglich zwei und nicht drei Monate an.

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie ergab sich für die Patient:innen eine durchschnittliche Verbesserung der quantitativen Riechfunktion über die Zeit. Riechschwelle, Diskriminations-, Identifikations- sowie SDI-Werte waren sowohl für die Gesamtkohorte als auch in der getrennten Betrachtung der einzelnen Interventionsgruppen statistisch signifikant höher als vor Durchführung der Intervention. Interventionsgruppe 2 verbesserte sich hinsichtlich der Riechschwelle statistisch signifikant stärker als Interventionsgruppe 1. Auch in den restlichen psychophysischen Parametern konnten die Patient:innen der Interventionsgruppe 2 größere (positive) Differenzen erzielen. Diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. In Interventionsgruppe 2 kam es signifikant häufiger zu einer Verbesserung der Riechfunktionsausprägung (An- zu Hyposmie oder Hyp- zu Normosmie). Patient:innen mit initialer Hyposmie erzielten eine signifikant stärkere Verbesserung von Riechschwelle und SDI als Normosmiker. Zwischen Hyp- bzw. Norm- und Anosmikern konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Bei der Analyse weiterer potenzieller Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter und Dauer der Riechstörung konnten keine Korrelationen zur Änderung der

Riechfunktion gefunden werden. Keine statistisch signifikanten Änderungen ergaben sich für die qualitative Riechfunktion. Die Analyse der Veränderung der Parosmie-Grade erbrachte keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung über den Interventionszeitraum. Der postinterventionell erhobene Parosmie-Severity-Index korreliert mit den Parosmie-Schweregraden. Das RT wurde in beiden Interventionsgruppen konsequent über den gesamten Interventionszeitraum durchgeführt. Je niedriger der initiale SDI-Wert, umso höher war die Adhärenz. Die Intensitäten der Duftstoffe der Trainingsfläschchen wurden nach Durchführung des RT signifikant stärker wahrgenommen. Auch die Einnahme der Medikation in Interventionsgruppe 2 war überwiegend gewissenhaft. Das RT sowie die additiven Maßnahmen wurden von der Studienkohorte insgesamt positiv aufgefasst. Es ergaben sich nur bei wenigen Patient:innen Probleme bei der Anwendung.

5 Diskussion der Ergebnisse

Eine SARS-CoV-2-Infektion war insbesondere zu Beginn der Pandemie mit dem Kardinalsymptom Riechverlust assoziiert und geht in etwa 5 % der Fälle mit einer bleibenden gestörten Riechfunktion einher (Lechien et al., 2020; Tan et al., 2022). Obgleich neuere Varianten des Virus seltener zu einer Persistenz von Dysosmien führen und die Anzahl Betroffener zuletzt weiter sank, so hat das Thema der vorliegenden Arbeit dennoch Relevanz für die Frage nach der optimalen Therapie, insbesondere im Hinblick auf Lösungsansätze für postinfektiöse Dysosmien durch potenzielle neue Erreger in der Zukunft (Chen et al., 2023). Im Rahmen der Untersuchungen wurde eine Vielzahl verschiedenster Parameter erhoben. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit und Prägnanz wurden Kernpunkte definiert, welche im Folgenden wissenschaftlich eingeordnet werden sollen.

5.1 Studienpopulation

Die Patient:innen waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der psychophysischen Parameter der quantitativen Riechfunktion sowie der Parosmie-Grade überwiegend homogen auf die beiden Interventionsgruppen verteilt, was die Grundlage für die vergleichende Analyse der postinterventionell erhobenen Daten darstellt. Rekrutierungsort war das Interdisziplinäre Zentrum für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Dresden. Als eine spezialisierte Abteilung für olfaktorische Dysfunktionen dient die Einrichtung nicht als primäre Anlaufstelle für Patient:innen mit neu aufgetretenen Riechstörungen, sondern wird von der überwiegenden Mehrheit erst durch eine Überweisung von einem Facharzt aufgesucht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer vor Studieneinschluss betrug 9,03 Monate ($\pm 3,76$), was teilweise auf die Überweisungsmuster von Primär- zu Sekundärversorgern zurückzuführen ist. Darüber hinaus zögern Patient:innen den erstmaligen ärztlichen Kontakt in der Hoffnung auf baldige Wiederherstellung des Riechvermögens oftmals monatelang hinaus (Welge-Lüssen & Hummel, 2009). Patient:innen mit COVID-19 bedingter Riechstörung mit weniger schwerem bzw. rasch selbstlimitierendem Verlauf in den ersten Wochen bis Monaten nach Erkrankung wurden daher mit überwiegender Wahrscheinlichkeit nicht erfasst. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass vor Einschluss in die Studie bereits ein oder sogar mehrere (frustrane) Therapieversuche stattgefunden haben, die aber die Ergebnisse der vorliegenden Studie beeinflusst haben könnten.

5.2 Analyse der quantitativen Riechfunktion

Nach Abschluss des dreimonatigen Interventionszeitraums ließen sich für die Gesamtkohorte statistisch signifikante Verbesserungen jeglicher Parameter der quantitativen Riechfunktion nachweisen, die jedoch im Durchschnitt keine klinische Relevanz aufwiesen. Die Durchführung eines RT mit oder ohne Medikamenteneinnahme führte zu einer verbesserten Riechleistung bei 73,2 % der Patient:innen. Durchschnittlich wurden in der SDI-Testung nach der Intervention 4,13 (\pm 5,02) Punkte mehr erreicht. Bei einem Drittel der Patient:innen (36,6 %; n = 26) erreichte die SDI-Differenz auch klinische Signifikanz. Die Klassifikation der Riechfunktion nach An-, Hyp- und Normosmie und deren Veränderung über die Zeit ergaben weitere Informationen über den Verlauf der Riechfunktion. Die Anzahl der Normosmiker stieg von zwölf auf 30, die der Anosmiker sank von zwölf auf sieben Patient:innen. Diese Veränderung war statistisch signifikant. Das RT wurde von den Patient:innen insgesamt positiv aufgenommen und weitestgehend gewissenhaft und konsequent durchgeführt. Die Motivation für die Durchführung des RT schien dabei umso größer zu sein, je stärker die initiale Einschränkung des Geruchssinns war. Es fand sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und Ausmaß der Verbesserung. Die Patient:innen gaben an, die Düfte des RT nach dem Interventionszeitraum signifikant stärker wahrzunehmen. Die Ergebnisse decken sich mit verschiedenen Studien, in denen das RT bei postinfektiösen und auch spezifisch bei COVID-19 bedingten Riechstörungen untersucht wurde (Alarfaj et al., 2023; Geißler et al., 2014; Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Yaylaci et al., 2023). Die Wirksamkeit des bereits etablierten RT wurde in der vorliegenden Studie erneut dargestellt. Die Tatsache, dass diese Therapieoption für Riechstörungen als einzige eine starke wissenschaftliche Basis aufweist, validiert die Suche nach einem Adjuvans zur weiteren Verbesserung des Outcomes (Neta et al., 2021). Der Anteil, den die spontane Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems an den vorangestellten Ergebnissen aufweist, ist unbekannt. Allerdings wurde in vorangegangenen Studien die Überlegenheit der Verwendung eines klassischen RT gegenüber dem natürlichen Verlauf einer postinfektiösen Riechstörung längst gezeigt (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Yuan et al., 2021). Aufgrund von ethisch-moralischen Überlegungen, keinem Betroffenen eine Therapieform, die bereits mehrfach in ihrer Effektivität bewiesen wurde, vorzuenthalten, wurde darauf verzichtet, eine Kontrollgruppe ohne RT bzw. mit Placebo-RT zu etablieren. Für die meisten Patient:innen stellte das Interdisziplinäre Zentrum für Riechen und Schmecken die bereits dritte Anlaufstelle seit Symptombeginn dar und es zeigten sich ein hoher Leidensdruck und ein starker Therapiewunsch. Zudem würde ein Placebo-RT beispielsweise durch Angehörige rasch als ein solches identifiziert werden, was einen etwaigen Effekt zunichte machen würde. Stattdessen stellten die Patient:innen, die lediglich das RT durchführten, die

Kontrollgruppe für diejenigen Patient:innen, die zusätzlich die bereits beschriebenen Adjuvantien anwendeten, dar. Überlegenswert wäre aber eine Verlängerung der Trainingsperiode, da Patient:innen mit postinfektiöser Riechstörung im Rahmen von Studien in der Vergangenheit von einem länger als zwölf Wochen andauernden RT mitunter durchaus stärker profitierten (Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017; Yuan et al., 2021).

Führen die Supplementation von O3-FS und die intranasale Applikation von Vitamin A als Begleitmedikation zum RT zu einer zusätzlichen Verbesserung der Riechfunktion bei persistierenden Riechstörungen nach COVID-19?

Bei vergleichbaren Ausgangswerten erzielten die Patient:innen mit der Begleitmedikation statistisch signifikant höhere Differenzwerte bei der Riechschwelle als die Gruppe, die nur das RT durchführte. Für erstgenannte Gruppe wurden auch für die weiteren psychophysischen Parameter größere Differenzen erreicht, wofür jedoch keine statistische Signifikanz besteht. Bei vergleichbarer Ausgangslage konnten die Patient:innen mit Begleitmedikation zudem signifikant häufiger eine Verbesserung hinsichtlich ihrer klinischen Diagnose verzeichnen. Eine Änderung von An- zu Hyposmie ergab sich bei drei Patient:innen. Bei 13 initial hyposmischen Patient:innen zeigten sich posinterventionell normosmische SDI-Werte, was definitionsgemäß einer Erholung des Geruchssinns auf die durchschnittliche Riechfunktion der gesunden Bevölkerung entspricht. Insgesamt zeigte sich also eine positive Veränderung bei 50,0 % (n = 16) der Patient:innen mit Begleitmedikation. In der RT-Gruppe waren es lediglich 20,5 % (n = 8). Man kann schlussfolgern, dass die im Rahmen der vorliegenden Studie angewendete Begleitmedikation im Vergleich zum alleinigen RT einen positiven Effekt auf die Riechfunktion, insbesondere auf die Riechschwelle ausübt. Dies geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine kategoriale Verbesserung der klinischen Diagnose einher. Inwieweit die Ergebnisse über den Placebo-Effekt einer zusätzlichen Medikamentenanwendung hinausgehen, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Das RT wurde in beiden Gruppen über den gesamten Interventionszeitraum gleichermaßen konsequent durchgeführt. Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme in Gruppe 2 erzielten 31 von 32 Patient:innen einen Compliance-Score in der oberen Hälfte, fünf Patient:innen (15,6 %) erzielten die volle Punktzahl, was der bestmöglichen Adhärenz entspricht. Patient:innen waren umso adhärenter und gewissenhafter in der Medikamentenanwendung, je stärker die initiale Einschränkung des Geruchssinns war. Die Motivation für eine zuverlässige Einnahme schien jedoch keinen Einfluss auf das Outcome gehabt zu haben. Dabei ist aber zu erwähnen, dass die Erhebung der Compliance lediglich anhand einer Selbsteinschätzung der Patient:innen erfolgte (siehe Limitationen der Studie).

Grundsätzlich lässt sich die Anwendung von O3-FS und intranasalem Vitamin A für Patient:innen mit COVID-19 bedingter Riechstörung bei nachgewiesenen Effekten auf die Riechschwelle, überschaubarem Nebenwirkungspotential sowie guter Verträglichkeit und überwiegend positiver Annahme durch die Patient:innen empfehlen.

5.3 Analyse der qualitativen Riechfunktion

Eine Parosmie stellt für Betroffene häufig eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar (Burgess Watson et al., 2021; Nagi et al., 2024). Exemplarisch berichteten Patient:innen davon, dass sich der Körpergeruch des Partners verändert habe, Lebensmittel regelhaft verdorben schmecken würden oder sie aufgrund der Parosmie gänzlich auf Restaurantbesuche verzichten würden. Derartige Symptome werden zunehmend als potenzielle, relevante Langzeit-Erscheinungen von COVID-19 bedingten Riechstörungen anerkannt (Burgess Watson et al., 2021; Di Stadio et al., 2021). Bislang gibt es keine nachgewiesene pharmakologische Behandlungsmethode einer Parosmie nach SARS-CoV-2-Infektion. Der positive Effekt eines modifizierten RT auf eine COVID-19 bedingte Parosmie konnte bereits gezeigt werden (Altundag et al., 2022). Im Rahmen der prospektiven Studie wurden die Patient:innen entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet und beobachtet. Nach neun Monaten zeigten sich für das Studienkollektiv sowohl signifikant bessere SDI-Werte als auch eine signifikante Reduktion des Parosmie-Schweregrades. Diese Verbesserung war in der Gruppe mit dem modifizierten RT signifikant besser (Altundag et al., 2022). Da die Kontrollgruppe keine Therapie durchführte, ist nicht abschätzbar, inwiefern die Modifikation des RT und nicht der verlängerte Trainings- bzw. Therapiezeitraum (> 12 Wochen) oder die Kombination aus beidem einen Vorteil darstellt. In einer weiteren Studie von Altundag und Kolleg:innen mit Patient:innen mit postinfektiöser Riechstörung konnte zwar kurzzeitig ein Vorteil eines modifizierten RT im Vergleich zum konventionellen RT für die SDI-Werte gefunden werden, dieser Effekt stellte sich nach 36 Wochen allerdings nicht weiter dar (Altundag et al., 2015). Nicht untersucht wurde der Einfluss auf qualitative Riechstörungen.

In der vorliegenden Studie stellte sich hinsichtlich des prä- und postinterventionell erhobenen Parosmie-Schweregrades heraus, dass die Patient:innen keine signifikante Verbesserung der qualitativen Riechfunktion erfuhren. Immerhin kam es beim Großteil der Patient:innen (77,2 %) nicht zu einer weiteren Verschlechterung des Parosmie-Grades. Inwiefern sich die hier gewählte Beurteilung des Schweregrades für die Bestimmung des Verlaufs einer Parosmie eignet, ist fraglich. Die Einteilung in vier Grade beinhaltet Frequenz, Intensität sowie

Konsequenzen für den Alltag. Aufgrund des dichotomen Fragemodells können Nuancen im Verlauf weniger gut erfasst werden. So kann beispielsweise eine deutliche Veränderung der Intensität von 9 zu 6 auf der NRS und ein reduziertes, aber immer noch tägliches Auftreten der Symptome für die Betroffenen durchaus als Verbesserung spürbar sein – der Parosmie-Grad bliebe hingegen unverändert. Nicht abgebildet wird des Weiteren die Anzahl der alterierten Gerüche. Auf letzteres bezieht sich der kürzlich von Hörberg et al. entwickelte Parosmie-Severity-Index (Hörberg et al., 2023). Im Gegensatz zu den Parosmie-Graden korreliert dieser metrisch skalierte Index mit dem Anteil der veränderten Gerüche im Alltag und dem Ausmaß der subjektiv empfundenen Einschränkung des Geruchssinns (Hörberg et al., 2023). Die Düfte, die am häufigsten im Rahmen einer Parosmie alteriert sind, haben weniger Einfluss auf die Berechnungen, als jene, die seltener betroffen sind (Hörberg et al., 2023). Auch im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Index – einmalig zum Reevaluationstermin – erhoben. Er korreliert unter anderem mit dem Parosmie-Schweregrad ($\rho = .327$, $p = .015$) und der subjektiven Riechfunktion ($\rho = -.776$, $p < .001$), was die Erhebung validiert. Um Aussagen über den Verlauf der Parosmie treffen zu können, wäre eine Bestimmung des Indexes zum Erstvorstellungstermin nötig gewesen. Inwieweit eine Etablierung des Indexes in der klinischen Praxis möglich und sinnvoll ist, wird sich zeigen. Die negative Korrelation zur SDI-Differenz konnte im Gegensatz zur Studie von Hörberg und Kolleg:innen nicht gezeigt werden ($\rho = .156$, $p = .157$) (Hörberg et al., 2023). Ob sich der Severity-Index tatsächlich zur Verlaufsbeurteilung und möglicherweise auch zur Vorhersage des Verlaufs einer Riechstörung eignet, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Führen die Supplementation von O3-FS und die intranasale Applikation von Vitamin A als Begleitmedikation zum RT zu einer zusätzlichen Verbesserung einer vorliegenden Parosmie?

In der Einzelbetrachtung der Interventionsgruppen ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Parosmie-Grade über den Interventionszeitraum. Der Verlauf der parosmischen Symptomatik unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Medikamentenanwendung zeigte in der vorliegenden Studie keine Assoziation mit einer zusätzlichen Verbesserung der Parosmie. Interessanterweise unterscheiden sich die Interventionsgruppen in Bezug auf den Parosmie-Severity-Index signifikant voneinander (95 %-CI [- 0,286; - 0,005], $t(42) = - 2.097$, $p = .042$). Der Schweregrad-Index ist in der Gruppe mit Begleitmedikation (0,468 Punkte) um 0,146 Punkte höher als in Gruppe 1 (0,322 Punkte). Es ist unklar, ob dieser Unterschied bereits vor Interventionsbeginn bestanden hat oder erst im Verlauf etabliert wurde. Erneut muss darauf hingewiesen werden,

dass eine (mindestens) zweimalige Erhebung aussagekräftiger für eine Verlaufsbeurteilung wäre.

Basierend auf den verwendeten Parametern zur Erhebung des Parosmie-Schweregrades kann für die in der vorliegenden Studie untersuchte Begleitmedikation keine Empfehlung zur Therapie der qualitativen Komponente einer COVID-19 bedingten Riechstörung ausgesprochen werden.

5.4 Analyse potenzieller Einflussfaktoren

Welchen Einfluss haben das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Symptomatik, das Riechvermögen vor Intervention oder das Vorhandensein einer Parosmie auf die Riechleistung?

Alter

Eine altersabhängige Abnahme des Geruchssinns ist längst bekannt und konnte bereits in zahlreichen Studien objektiviert werden (Cavazzana et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2019; Reden, Maroldt, et al., 2006). Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich ein negativer, jedoch statistisch nicht signifikanter, Zusammenhang zwischen der postinterventionell erhobenen Riechschwelle und dem Alter. Dies stimmt mit den Erkenntnissen über die abnehmende Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Neuroepithels sowie dessen Flächenreduktion mit zunehmender Alterung überein. Kausal für diese Veränderungen ist die steigende Apoptoserate der ORN (Conley et al., 2003). Allerdings ergaben sich in vorangegangenen Studien widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Alters auf die Verbesserung der Riechleistung beim Vorliegen einer Riechstörung (Hura et al., 2020). Für die Patient:innen dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und der Veränderung der quantitativen Riechfunktion festgestellt werden, was sich unter anderem mit den Ergebnissen von Heilmann und Kolleg:innen, Fleiner und Goktas sowie Geißler et al. deckt (Fleiner & Goktas, 2011; Geißler et al., 2014; Heilmann et al., 2004). Eine signifikante Änderung der Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Besserung der Riechparameter in Abhängigkeit vom Alter trat ebenso wenig ein.

Geschlecht

Frauen schneiden in der Testung der quantitativen Riechfunktion besser ab als Männer (Landis et al., 2004; Murphy, 2002; Oleszkiewicz et al., 2019). Diese Differenz wird unter anderem auf hormonelle Unterschiede sowie verschiedene kognitive und verbale Fähigkeiten zurückgeführt (Göktas et al., 2018). Im Rahmen von postinfektiösen Riechstörungen bleibt jedoch ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die spontane Erholung aus (Cavazzana et al., 2018; Reden, Mueller, et al., 2006). Auch unter verschiedenen therapeutischen Interventionsmaßnahmen war der Verlauf der Riechfunktion nicht signifikant vom Geschlecht abhängig (Hura et al., 2020). Im Geschlechtervergleich ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede. Damit spiegelt die vorliegende Studie die wissenschaftliche Datenlage wider.

Dauer der Symptomatik

Weder für die quantitative noch für die qualitative Riechfunktion konnte ein signifikanter Einfluss der Symptombdauer vor Erstvorstellung gezeigt werden. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sich beide Interventionsgruppen für diesen Parameter signifikant voneinander unterschieden, was auf die unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume für die einzelnen Interventionsgruppen bei ähnlichen SARS-CoV-2-Infektionszeiträumen zurückzuführen ist. Die Erstvorstellung der Patient:innen der Gruppe 2 erfolgte zwischen November 2021 bis Mai 2022. Im Mittel bestanden die Symptome bis dahin fast zwölf Monate. Der erste Termin von Gruppe 1 war dahingegen spätestens im Oktober 2021. Seit Symptombeginn waren in dieser Gruppe etwa sieben Monate vergangen. Obwohl deren Symptombdauer länger war, konnte sich Gruppe 2 hinsichtlich der Riechschwelle signifikant stärker verbessern als Gruppe 1. Frühere Erkenntnisse zeigen, dass die Regenerationswahrscheinlichkeit der olfaktorischen Funktion umso geringer ist, je länger eine Riechstörung besteht (Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013, 2016). Eine kürzere Dauer der olfaktorischen Dysfunktion vor Therapiebeginn ist mit einem verbesserten Outcome der Riechfunktion verbunden (Altundag et al., 2015; Geißler et al., 2014; London et al., 2008; Nguyen & Patel, 2018). Daher ist zu spekulieren, ob die Kombination aus den angewendeten Wirkstoffen zu einer Reduktion des Stellenwertes der Symptombdauer als Einflussfaktor geführt haben könnte. Allerdings stellte die durchgeführte Intervention für die allermeisten Patient:innen nicht den ersten Therapieversuch dar. Im Rahmen eines im Vorfeld durchgeführten – meist durch einen Facharzt eingeleiteten – Therapieregimes kommt laut Empfehlung unter anderem die Durchführung eines RT in Betracht. Wie bereits erwähnt, ist eine verlängerte Trainingsperiode über die empfohlenen zwölf Wochen hinaus mit einer

stärkeren Verbesserung der Riechleistung assoziiert (Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017; Yuan et al., 2021). Nichtsdestotrotz stellt die Anwendung von Vitamin A Tropfen mit einer Supplementation von O3-FS möglicherweise eine Therapieoption für bereits länger bestehende COVID-19 bedingte quantitative Riechstörungen dar. Ob der therapeutische Mehrwert in der Verlängerung des RT oder in der zusätzlichen Begleitmedikation besteht, sollte in einem geeigneten Studiendesign näher beleuchtet werden.

Riechvermögen vor Intervention

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbesserung des SDI-Wertes und dessen einzelnen Parametern umso größer war, je kleiner der jeweils korrespondierende Wert zu Beginn der Intervention war. Je schlechter also die initiale Riechfunktion, umso stärker die Verbesserung (Liu et al., 2020). Zur weiteren Analyse des Einflusses der Riechleistung vor Therapiebeginn wurden die Patient:innen anhand ihres initialen SDI-Wertes entsprechend der vorhandenen Normwerte den jeweiligen Subgruppen zugeordnet (Oleszkiewicz et al., 2019). Dabei fiel auf, dass die Gruppe der Hyposmiker die zahlenmäßig größte Verbesserung von Schwellen-, Diskriminations- und SDI-Wert erreichte. Außerdem kam es lediglich in der Subgruppe „Hyposmie“ zu im Durchschnitt signifikanten Verbesserungen des Riechvermögens. Initial normosmische Patient:innen erzielten die geringsten Verbesserungen für jegliche psychophysische Parameter. Diese Unterschiede zwischen Hyp- und Normosmikern zugunsten der zuerst erwähnten Subgruppe für die SDI-Differenz ebenso wie für die Riechschwellen-Differenz befinden sich auf statistisch signifikantem Niveau. Entgegen der Literatur konnten sich initial anosmische Patient:innen nicht stärker verbessern als Hyposmiker (Cavazzana et al., 2018). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Besserung von Identifikationsfähigkeit und SDI-Wert umso geringer ist, je höher der initiale SDI. Das Riechvermögen vor Intervention stellt demnach einen signifikanten Einflussfaktor auf das Outcome dar.

Vorhandensein einer Parosmie

Die Aufteilung der Patient:innen bezüglich des Vorhandenseins qualitativer Riechstörungen erfolgte anhand des Parosmie-Schweregrades bei Erstvorstellung. Dabei wurde die Gruppe der „Parosmiker“ mit dem Vorliegen einer Parosmie zweiten bzw. dritten Grades definiert. Die parosmische Symptomatik bei Patient:innen mit einem Grad 0 bzw. 1 ist in der Regel so milde, dass eine gemeinsame Betrachtung mit Nicht-Parosmikern möglich ist. Für beide Gruppen kam es zu einer signifikanten Besserung aller psychophysischen Parameter. Vor Intervention erzielten Parosmiker leicht mehr (Trend-) Punkte in der Identifikationstestung als Nicht-

Parosmiker. Die Ausprägung einer Parosmie hat in der Regel einen positiven Einfluss auf das Outcome von Diskrimination und Identifikation von Patient:innen mit gleichzeitig vorliegender quantitativer Riechstörung (Liu et al., 2021). Aktuelle Studien gehen unter anderem der Forschungsfrage nach, inwiefern das Auftreten einer Parosmie Zeichen für den Beginn der Regeneration des olfaktorischen Systems darstellt (Di Stadio et al., 2021; Liu et al., 2021). In der vorliegenden Studie zeigten sich im direkten Vergleich jedoch signifikant bessere Differenzwerte für die Identifikationstestung in der Gruppe der Nicht-Parosmiker. Damit konnte das mit dem Vorliegen einer Parosmie assoziierte bessere Outcome der überschweligen quantitativen Riechfunktion nicht bestätigt werden (Liu et al., 2021). Nach Abschluss der Intervention hatten sich die Nicht-Parosmiker ($10,43 \pm 3,06$) den Identifikationswerten der Parosmiker ($10,74 \pm 2,93$) angenähert. Einen Erklärungsansatz für diese Ergebnisse könnte das Ausbleiben einer Besserung der Parosmie-Schweregrade für den Großteil der Parosmiker liefern. Zwar ist nicht bekannt, ob die Anzahl der alterierten Düfte über den Interventionszeitraum abgenommen hat, es lässt sich jedoch spekulieren, dass die Düfte der „Sniffin‘ Sticks“ größtenteils unverändert zur Ausgangssituation wahrgenommen wurden. Dementsprechend könnte eine Verbesserung in der Identifikationstestung erschwert gewesen sein. Stattdessen scheint in der vorliegenden Studie eher der niedrige Ausgangswert der Identifikation der überwiegende Einflussfaktor gewesen zu sein ($r = - .489, p < .001$).

5.5 Subjektives Riechvermögen

In der vorliegenden Studie berichtet die überwiegende Mehrheit der Patient:innen von einer subjektiven Besserung der Riechfunktion während des Interventionszeitraums. In der Evaluation der Trainingsdüfte ist ebenso eine signifikante Verbesserung zu verzeichnen gewesen. Nach Gudziol et al. ist eine objektive klinisch signifikante Verbesserung dann erreicht, wenn mindestens 60 % der Patient:innen diese auch als solche wahrnehmen (Gudziol et al., 2006). In der vorliegenden Studie gaben jedoch 60,9 % der Patient:innen das Vorliegen einer subjektiven Besserung an, ohne, dass auch eine objektiv gemessene klinisch relevante Verbesserung des SDI-Wertes zu verzeichnen gewesen wäre. Nichtsdestotrotz deutete sich für die Studienpopulation an, dass Patient:innen häufiger von einer subjektiven Besserung berichten, wenn sich eine klinisch signifikante Änderung der Riechschwelle ergeben hat. Diese Korrelation war jedoch nicht statistisch signifikant.

Wie bereits in einigen Studien beschrieben, liegt auch in der vorliegenden Arbeit die häufig auftretende Diskrepanz zwischen subjektiver Einschätzung und der objektiv messbaren Verbesserung der Riechfunktion vor (Gudziol et al., 2006; Landis et al., 2003). Dies ist

insbesondere dann zu beobachten, wenn die subjektive Einschätzung (wie in vorliegender Studie) der psychophysischen Testung vorangestellt wird (Landis et al., 2003). Gründe für die beobachteten Diskrepanzen sind vielfältig. Eine nicht objektivierbare Verbesserung der Riechschwelle könnte beispielsweise dann vorliegen, wenn die Patient:innen den am höchsten konzentrierten Stift der Schwellentestung zum Reevaluationstermin überhaupt zum ersten Mal wahrnehmen können. Bei weiterhin nicht wahrnehmbaren geringeren PEA-Konzentrationen ergäbe sich keine klinisch signifikante Änderung der Riechschwelle, was für die Patient:innen jedoch eine im Alltag durchaus relevante Besserung darstellen kann. Auch eine für die Patient:innen stärkere Wahrnehmbarkeit der Trainingsdüfte, die nicht zwingend mit einer klinisch signifikanten Verbesserung des SDI-Wertes einhergeht, kann in der Evaluation der subjektiven Riechfunktion eine Rolle spielen. Das Vorhandensein einer qualitativen Riechstörung wurde in der Vergangenheit zwar mit einer höheren Anzahl klinisch relevanter Verbesserungen im Vergleich zu einer Parosmie-freien Gruppe in Verbindung gebracht (Cavazzana et al., 2018; Hummel & Lötsch, 2010), dennoch kann die verzerrte Duftwahrnehmung die Ergebnisse der überschweligen Riechtests negativ beeinflussen (Liu et al., 2021). Gleichmaßen spielt das Vorliegen einer Parosmie in der Einordnung der eigenen Riechleistung für die Patient:innen eine erhebliche Rolle. Die Person, die das Ausbleiben einer subjektiven Besserung angab, obwohl sich ihr SDI-Wert klinisch signifikant verbesserte, hatte während des Interventionszeitraums eine Parosmie ersten Grades entwickelt, sodass sie von der objektiv besseren Wahrnehmung im Alltag nicht zu profitieren schien. Im Gegensatz dazu war von den 39 Patient:innen, die eine Besserung der Riechleistung angaben, ohne ein klinisches Korrelat im Hinblick auf die psychophysischen Parameter aufzuweisen, bei elf Patient:innen (28,2 %) eine Besserung der Parosmie-Symptomatik zu verzeichnen. Bei 32 Patient:innen (82,0 %) kam es zumindest nicht zu einer Aggravation der Parosmie. Auch hier stellt sich die Frage, ob die Schweregrade zur Einschätzung der Parosmie-Symptomatik zu ungenau sind und ein informations- und abstufungsreicheres Messinstrument nicht geeigneter wäre, um Veränderungen genauer detektieren zu können. Des Weiteren kann eine verstärkte Konzentration und Aufmerksamkeit für Geruchseindrücke im alltäglichen Leben zu einer Sensibilisierung und positiven Verstärkung führen, was die Einschätzung der Riechleistung positiv zu beeinflussen vermag (Croy et al., 2014). Neben solchen kognitiven Faktoren ist auch eine psychische Komponente im Sinne einer interindividuell unterschiedlichen Relevanz des Geruchssinns für den Alltag von Bedeutung für die Selbstwahrnehmung (Croy et al., 2014; Landis et al., 2003).

Führt die Anwendung der Begleitmedikation zu einer besseren subjektiven Wahrnehmung der Riechleistung?

Diese Frage basiert unter anderem auf der Annahme, dass die Anwendung von Adjuvantien nicht nur die psychophysischen Parameter positiv beeinflussen, sondern auch die Selbsteinschätzung der Patient:innen verbessern kann. Dies würde wiederum Rückschlüsse auf die Zufriedenheit der Patient:innen bezüglich der durchgeführten Therapie sowie die Alltagsrelevanz der Erholung des Geruchssinns zulassen. In der vorliegenden Studie trat eine subjektive Besserung in keiner der Interventionsgruppen signifikant häufiger oder stärker auf. Die Patient:innen evaluierten den Verlauf ihrer Riechfunktion in beiden Gruppen fast durchweg positiv. Auch bezüglich der Intensitätsunterschiede der Trainingsdüfte bestehen zwischen den Interventionsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt scheint die Erwartungshaltung der Patient:innen an die jeweilige Therapie erfüllt worden zu sein. Die Hypothese, dass sich Patient:innen durch die Anwendung von Adjuvantien möglicherweise therapeutisch besser begleitet fühlen und sich dies in Kombination mit der signifikant besseren objektiven Riechfunktion in der subjektiven Wahrnehmung der Riechleistung im Rahmen des Placebo-Effekts widerspiegelt, konnte nicht gezeigt werden. Obwohl sich ein positiver Effekt der Begleitmedikation in der psychophysischen Testung für die Riechschwelle zeigte und für die weiteren Parameter andeutete, profitierten diese Patient:innen auf subjektiver Ebene nicht signifikant mehr davon.

5.6 Limitationen der Studie

Zu den limitierenden Faktoren der vorliegenden Studie zählen unter anderem die unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume für die einzelnen Interventionsgruppen bei ähnlichen Infektionszeitpunkten. Eine homogene Aufteilung der Patient:innen hinsichtlich der Symptombdauer würde sich besser eignen, um das Outcome beider Gruppen miteinander vergleichen zu können. Ebenso sollte eine kürzere Dauer von Symptom- bis Therapiebeginn angestrebt werden. Die Ermittlung des optimalen Zeitpunkts für den Beginn der Behandlung sollte in zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden. Des Weiteren ergaben sich aufgrund von Problemen der telefonischen Erreichbarkeit oder Terminverschiebungen aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen unterschiedlich lange Zeitintervalle zwischen Erst- und Wiedervorstellungstermin.

Obgleich die Patient:innen vor Studienbeginn bezüglich der Durchführung des RT sowie der Tropfen-Applikation und Einnahme der O3-FS-Kapseln eingehend aufgeklärt wurden, stellt

mangelhafte Compliance der Patient:innen einen weiteren Einflussfaktor dar. Letztlich wurde die Studienadhärenz lediglich mittels eines Fragebogens am Ende der Intervention erfragt. Die Patient:innen hätten – anstatt wahrheitsgemäß zu antworten – ihre Antworten an die vermeintlichen Erwartungen der Untersucher:innen im Sinne des Bias der sozialen Erwünschtheit anpassen können. Insgesamt kann die Studienadhärenz der Patient:innen als gut bewertet werden, es ergaben sich in der Medikamentenanwendung selten Probleme. Dennoch ist zu erwähnen, dass bei sieben der 33 von der Studie ausgeschiedenen Patient:innen Incompliance bei der Medikamentenanwendung als Ausscheidungsgrund galt. Darunter gefasst sind unter anderem grobes Nichteinhalten der Anwendungshinweise bezüglich der Einnahmehäufigkeit oder der Dosis. Auch kam es vor, dass einige dieser Patient:innen die Vitamin A-Tropfen lediglich als Empfehlung wahrgenommen, das erhaltene Rezept nicht eingelöst oder aufgrund des empfundenen hohen Aufwands die Anwendung selbstständig abgebrochen haben.

Weitere Faktoren, wie eine Änderung des Lebensstils oder der Ernährungsgewohnheiten, konnten ebenso wenig abgebildet werden. Da eine Einschränkung des Geruchssinns häufig auch mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergeht, sind die Patient:innen oft gewillt, unterschiedlichste Maßnahmen zu ergreifen, um eine (vermeintliche) Verbesserung der Riechleistung hervorzurufen. Patient:innen der Interventionsgruppe 1 erhielten zudem keine Einschränkungen bezüglich des O3-FS-Gehalts in ihrer Diät. Eine tägliche Aufnahme von 2 g O3-FS über die Nahrung erscheint zwar unwahrscheinlich, ist jedoch nicht auszuschließen, ebenso wenig wie ein potenzieller Effekt schon geringerer Mengen.

Abschließend basiert die Aufnahme von 2 g EPA und DHA auf einigen wenigen Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von O3-FS in Bezug auf inflammatorische Erkrankungen (Calder, 2010). Es besteht die Möglichkeit, dass sich die antiinflammatorische Wirkung im Rahmen von Riechstörungen bereits bei geringeren Dosierungen oder auch erst ab höheren Konzentrationen vollständig entfaltet.

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Beide in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Therapieregime führten zu signifikanten Verbesserungen der Gesamtriechleistung. Das RT konnte in der vorliegenden Arbeit erneut und auch bezüglich COVID-19 bedingter Riechstörungen validiert werden. Es stellt eine wirksame, nicht pharmakologische Intervention dar, die nicht zuletzt auch wegen der guten Verträglichkeit jedem Betroffenen empfohlen werden sollte.

Ein statistisch signifikanter positiver Effekt der Kombination aus Vitamin A und O3-FS auf die Riechschwelle konnte gezeigt werden. Obgleich hinsichtlich der restlichen psychophysischen Parameter kein statistisch signifikanter Mehrwert vorliegt, erreichten die Patient:innen mit der zusätzlichen Begleitmedikation auch hier bessere Werte. Dabei bleibt offen, inwiefern die Ergebnisse durch eine Inhomogenität der Interventionsgruppen hinsichtlich der Dauer der Riechstörung beeinflusst wurden. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss der Symptombdauer nachgewiesen werden konnte, so zeigen frühere Studien, dass die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems mit zunehmender Dauer der Riechstörung abnimmt (Damm et al., 2014; Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017; Yuan et al., 2021). Der Frage, inwieweit die Adjuvantien die Erholungskapazitäten der olfaktorischen Strukturen im fortgeschrittenen Stadium beeinflussen können, sollte in zukünftigen Studien auf den Grund gegangen werden. Ebenso könnte eine Verlängerung des Therapiezeitraums positive Effekte auf das Outcome haben. Zwar konnte in vorliegender Studie zwischen Interventionsdauer und SDI-Differenz keine Korrelation gefunden werden, dennoch ist es denkbar, dass die durch RT beeinflusste Regeneration des Geruchssinns – analog zu früheren Studienergebnissen (Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017; Yuan et al., 2021) – mehr Zeit benötigt. Dies könnte auch für die Effekte von Vitamin A und O3-FS oder den Verlauf qualitativer Riechstörungen gelten. Gleichmaßen könnten etwaige Verfälschungen der SDI-Tests durch in der Anfangsphase neu aufgetretene Parosmien reduziert werden.

Darüber hinaus könnte es von wissenschaftlichem Interesse sein, herauszufinden, ob die kombinierte Therapie einer Monotherapie einer der beiden Medikamente überlegen ist. Die Wirksamkeit einer alleinigen topischen Vitamin-A-Gabe zum RT wird derzeit von Kumaresan und Kolleg:innen untersucht (Kumaresan et al., 2023). Die Ergebnisse der Studie sind noch ausstehend. Um die positiven Effekte entweder eines der Pharmaka oder der Kombination beider zuzuordnen, wäre die Durchführung einer prospektiven Studie mit vier Therapie-„Armen“ geeignet. Baseline-Therapie und Kontrolle sollte ein RT darstellen (1.). Therapieoptionen wären die einfache Supplementation mit O3-FS (2.), die intranasale Applikation von Vitamin A (3.) sowie die Kombination aus O3-FS und Vitamin A (4.). Schlussendlich könnte man auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung von O3-FS und Vitamin A eingehen, um gegebenenfalls das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verringern und die Compliance zu erhöhen. Um einen möglichen Placebo-Effekt durch zusätzlich angewendete Medikamente zu verringern bzw. auszuschließen, sollte über die Anwendung von Placebo-Tropfen bzw. -kapseln nachgedacht werden.

Den Ergebnissen der Analyse der qualitativen Riechfunktion folgend, kann die Anwendung von Vitamin A und O3-FS für die Parosmie-Therapie nicht empfohlen werden. Die Ermittlung

des Schweregrades einer qualitativen Riechstörung anhand der hier verwendeten Parameter könnte das Ausmaß der Störung nicht gänzlich umfassen. Kleinere, aber durchaus klinisch relevante Verbesserungen oder Verschlechterungen werden nicht zwingend abgebildet. Einen diagnostischen Mehrwert könnte der von Hörberg und Kolleg:innen entwickelte Schweregrad-Index sein, der sich an unterschiedlichen, im Alltag mehr oder weniger relevanten Gerüchen orientiert (Hörberg et al., 2023). Möglicherweise ist eine Kombination beider Parameter sinnvoll, wobei jedoch der zeitliche Aufwand insbesondere in Einrichtungen der Normalversorgung einen limitierenden Faktor darstellen könnte. Im Rahmen von Studien sollte dies aber durchaus näher untersucht werden.

Die Ergänzung eines dreimonatigen RT durch die Anwendung von topischem Vitamin A und O3-FS scheint einen Zugewinn in der Therapie einer COVID-19 bedingten quantitativen Dysosmie darzustellen. Auch über vier Jahre nach Beginn der COVID-19-Pandemie und intensiver Forschung währt die Notwendigkeit der Beantwortung vielzähliger Forschungsfragen bezüglich der Pathogenese der Riechstörung und prädiktiver Faktoren für das Outcome fort. Die vorliegende Studie leistet einen Beitrag zur Untersuchung der Effektivität antiinflammatorischer und regenerativer Therapieoptionen, mit der Motivation, einen Anstoß für anknüpfende Forschung innerhalb dieses weitreichenden Themenkomplexes zu bieten.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Die COVID-19-Pandemie hat die Suche nach einer möglichst effektiven Therapiemöglichkeit für persistierende postinfektiöse Riechstörungen in den Vordergrund gerückt. Die vorliegende Studie soll dabei einen Beitrag zur Untersuchung einer möglichen Begleitmedikation zum bereits etablierten Riechtraining leisten. Positive Effekte von intranasal appliziertem Vitamin A konnten bei Patient:innen mit postinfektiösen Riechstörungen bereits gezeigt werden. Auch der therapeutische Nutzen der antiinflammatorischen Wirkung von Omega 3-Fettsäuren wurde in Studien nachgewiesen.

Zielsetzung

Im Rahmen einer prospektiven Studie sollte untersucht werden, ob der positive Effekt eines Riechtrainings auf die Regeneration von quantitativer und qualitativer Riechfunktion mittels einer Begleitmedikation bestehend aus Omega 3-Fettsäuren und intranasal appliziertem Vitamin A verstärkt werden kann.

Methodik

Bei der vorliegenden Studie wurden 71 Patient:innen (F:M 39:32, 43,28 ± 14,43 Jahre) mit COVID-19 bedingter Riechstörung einem dreimonatigen Riechtraining unterzogen. Das Therapieregime von 39 Patient:innen wurde zudem um intranasale Vitamin A-Tropfen sowie die Supplementation von Omega 3-Fettsäuren erweitert. Mittels „Sniffin‘ Sticks“ wurde die olfaktorische Funktion (SDI-Wert) initial und nach Behandlung quantifiziert. Zur Einschätzung des Vorhandenseins und des Schweregrades qualitativer Riechstörungen sowie der Therapieadhärenz der Patient:innen dienten standardisierte Fragebögen.

Ergebnisse

Das gesamte Studienkollektiv erzielte statistisch signifikante Verbesserungen der SDI-Parameter. Patient:innen mit der Begleitmedikation erreichten, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine signifikant stärkere Verbesserung der Riechschwelle. Eine Besserung der Parosmie-Symptomatik wurde nicht beobachtet.

Schlussfolgerung

Über eine dreimonatige Therapie scheinen die additive Anwendung von Vitamin A und die Supplementation von Omega 3-Fettsäuren einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Riechschwelle gegenüber alleinigem RT vorzuweisen.

7 Summary

Background

The COVID-19 pandemic has shone a light on the search for the most effective therapy for persistent post-infectious olfactory disorders. This study aims to contribute to the investigation of a potential adjunct medication to the already established olfactory training. Positive effects of intranasally applied vitamin A have already been demonstrated in patients with post-infectious olfactory loss. There are also studies on the supplementation of omega 3-fatty acids, which have been able to demonstrate the therapeutic benefits of their anti-inflammatory effects.

Objective

In the context of a prospective controlled study, it was investigated whether the positive effect of olfactory training on the recovery of quantitative and qualitative olfactory function could be enhanced by adjunct medication consisting of omega 3-fatty acids and intranasally applied vitamin A.

Methods

In the present study, 71 patients (F:M 39:32, aged 43.28 ± 14.43 years) with COVID-19 related olfactory dysfunction underwent a three-month olfactory training program. The treatment regimen of 39 patients was additionally supplemented with intranasal vitamin A drops and omega 3-fatty acids. Olfactory function was quantified initially and after treatment using "Sniffin' Sticks" (TDI score). Standardized questionnaires were used to assess the presence and severity of qualitative olfactory disorders, as well as patients' therapy adherence.

Results

The patients achieved statistically significant improvements in TDI parameters. Patients receiving adjunct medication showed a significantly greater improvement in odor threshold compared to the control group. No improvement in parosmia was observed.

Conclusion

Over a three-month therapy period, the combined application of vitamin A and supplementation of omega 3-fatty acids appear to show an additional positive effect on odor threshold compared to olfactory training alone.

8 Literaturverzeichnis

- 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*(1), 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Alarfaj, A. A., Aldrweesh, A. K., Aldoughan, A. F., Alarfaj, S. M., Alabdulqader, F. K., & Alyahya, K. A. (2023). Olfactory Dysfunction following COVID-19 and the Potential Benefits of Olfactory Training. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(14), 4761. <https://doi.org/10.3390/jcm12144761>
- 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>
- Altundag, A., Yilmaz, E., & Kesimli, M. C. (2022). Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope*, *132*(7), 1433–1438. <https://doi.org/10.1002/lary.30101>
- 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>
- Aumüller, G., & Wennemuth, G. (2020). Nase und Nasennebenhöhlen. In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, & L. J. Wurzinger (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (5., korrigierte Auflage, S. 1039–1048). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- 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>

- Benninger, M. S., Hadley, J. A., Osguthorpe, J. D., Marple, B. F., Leopold, D. A., Derebery M., J., & Hannley, M. (2004). Techniques of Intranasal Steroid Use. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *130*(1), 5–24. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.10.007>
- Blok, W. L., Deslypere, J.-P., Demacker, P. N. M., Van Der Ven-Jongekrijg, J., Hectors, M. P. C., Van Der Meer, J. W. M., & Katan, M. B. (1997). Pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year. *European Journal of Clinical Investigation*, *27*(12), 1003–1008. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2240775.x>
- 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. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.2.107>
- Brigelius-Flohé, R. (2014). Fettlösliche Vitamine. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (9. Aufl., S. 706–719). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>
- Burges Watson, D. L., Campbell, M., Hopkins, C., Smith, B., Kelly, C., & Deary, V. (2021). Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PloS One*, *16*(9), e0256998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256998>
- Calder, P. C. (2010). Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, *2*(3), 355–374. <https://doi.org/10.3390/nu2030355>
- Calder, P. C. (2015). Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *39*(1), 18S-32S. <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>
- Calderon, F., & Kim, H.-Y. (2004). Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, *90*(4), 979–988. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x>
- Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *The Laryngoscope*, *128*(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/lary.26606>

- Cazzolla, A. P., Lovero, R., Lo Muzio, L., Testa, N. F., Schirinzi, A., Palmieri, G., Pozzessere, P., Procacci, V., Di Comite, M., Ciavarella, D., Pepe, M., De Ruvo, C., Crincoli, V., Di Serio, F., & Santacroce, L. (2020). Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(17), 2774–2781. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00447>
- Chen, Y., Chen, Y., Chen, L., Wu, H., Liu, X., Yan, C., & Zou, L. (2023). Smell, taste and chemesthesis disorders in patients with the SARS-CoV-2 during Omicron variant pandemic in China. *Heliyon*, *9*(10), e20715. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20715>
- Chewcharat, A., Phipps, E. A., Bhatia, K., Kalim, S., Allegretti, A. S., Sise, M. E., Păunescu, T. G., Seethapathy, R., & Nigwekar, S. U. (2022). The association between olfactory and gustatory dysfunction and chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, *23*(36). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02659-6>
- Chuang, H.-J., Lin, C.-W., Hsiao, M.-Y., Wang, T.-G., & Liang, H.-W. (2023). Long COVID and rehabilitation. *Journal of the Formosan Medical Association*, *123*(1). <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.03.022>
- Chung, T. W.-H., Zhang, H., Wong, F. K.-C., Sridhar, S., Chan, K.-H., Cheng, V. C.-C., Yuen, K.-Y., Hung, I. F.-N., & Mak, H. K.-F. (2021). Neurosensory Rehabilitation and Olfactory Network Recovery in Covid-19-related Olfactory Dysfunction. *Brain Sciences*, *11*(6), 686. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060686>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Aufl.). Lawrence Erlbaum Associates. <https://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>
- 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.
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, *39*(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>

- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtås, S., Van Roon-Mom, W. M. C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, *315*(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Damm, M., Hummel, T., Hähner, A., Müller, C. A., Göktas, Ö., Stuck, B. A., Welge-Lüssen, A., Isenmann, S., Vent, J., Kraus, T., Probst, M., Blankenburg, M., Langner, S., & Carl, B. (2023). Riech- und Schmeckstörungen. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.* https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050I_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2023-08.pdf
- 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., 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>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*, *38*(9), 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- 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>

- Denis, I., Potier, B., Heberden, C., & Vancassel, S. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(2), 139–146. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000141>
- Di Stadio, A., D'Ascanio, L., La Mantia, I., Ralli, M., & Brenner, M. (2021). Parosmia after COVID-19: Olfactory Training, Neuroinflammation and Distortions of Smell. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(1). https://doi.org/10.26355/eurev_202201_27739
- Dietz, M., Hähner, A., Philpott, C., & Hummel, T. (2023). Treatment of postviral olfactory loss. *Chemical Senses*, 48, bjad041. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjad041>
- Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Doty, R. L. (2009). The Olfactory System and Its Disorders. *Seminars in Neurology*, 29(01), 74–81. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of disease*, 46(3), 527–552. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>
- Draguhn, A., Ehmke, H., & Singer, D. (2023). Geschmack und Geruch. In H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, R. Klinke, R. Gay, & A. Rothenburger (Hrsg.), *Physiologie* (10., vollständig überarbeitete Auflage, S. 859–873). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b0000000639>
- Ehrenstein, W. H., & Ehrenstein, A. (1999). Psychophysical Methods. In U. Windhorst & H. Johansson (Hrsg.), *Modern Techniques in Neuroscience Research* (S. 1211–1241). https://doi.org/10.1007/978-3-642-58552-4_43
- 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>

- Figueroa, J. D., & De Leon, M. (2014). Neurorestorative targets of dietary long-chain omega-3 fatty acids in neurological injury. *Molecular neurobiology*, *50*(1), 197–213. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8701-1>
- Fitzek, M., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E., & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, *530*(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/cne.25325>
- Fleiner, F., & Goktas, O. (2011). Topical Beclomethasone in the Therapy of Smelling Disorders—A New Application Technique. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *63*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1007/s12070-010-0063-z>
- Frasnelli, J., Landis, B. N., Heilmann, S., Hauswald, B., Hüttenbrink, K. B., Lacroix, J. S., Leopold, D. A., & Hummel, T. (2004). Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *261*(7), 411–415. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0703-y>
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*(6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, *128*(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Gladman, S. J., Huang, W., Lim, S.-N., Dyall, S. C., Boddy, S., Kang, J. X., Knight, M. M., Priestley, J. V., & Michael-Titus, A. T. (2012). Improved Outcome after Peripheral Nerve Injury in Mice with Increased Levels of Endogenous Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *The Journal of Neuroscience*, *32*(2), 563–571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-11.2012>

- 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>
- Goldstein, B. J. (2022, September 2). *Regeneration of the olfactory mucosa*. ECRO XXXII Annual Meeting, Berlin, Germany. https://coms.events/ecro2022/data/abstracts/en/abstract_0167.html
- Gopinath, B., Sue, C. M., Flood, V. M., Burlutsky, G., & Mitchell, P. (2015). Dietary intakes of fats, fish and nuts and olfactory impairment in older adults. *British Journal of Nutrition*, *114*(2), 240–247. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001257>
- Greiner, R. S., Moriguchi, T., Hutton, A., Slotnick, B. M., & Salem Jr., N. (1999). Rats with low levels of brain docosahexaenoic acid show impaired performance in olfactory-based and spatial learning tasks. *Lipids*, *34*(1), S239–S243. <https://doi.org/10.1007/BF02562305>
- Greiner, R. S., Moriguchi, T., Slotnick, B. M., Hutton, A., & Salem, N. (2001). Olfactory discrimination deficits in n-3 fatty acid-deficient rats. *Physiology & Behavior*, *72*(3), 379–385. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(00\)00437-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(00)00437-6)
- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—A longitudinal study. *Brain*, *132*(11), 3096–3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, *116*(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Gupta, S., Lee, J. J., Perrin, A., Khan, A., Smith, H. J., Farrell, N., Kallogjeri, D., & Piccirillo, J. F. (2022). Efficacy and Safety of Saline Nasal Irrigation Plus Theophylline for Treatment of COVID-19—Related Olfactory Dysfunction. *JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surgery*, *148*(9), 830–837. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.1573>
- 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). <https://doi.org/10.1177/20416695211005811>
- 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., Hüttenbrink, 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>
- Hintschich, C. A., Dietz, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life*, 12(10), 1483. <https://doi.org/10.3390/life12101483>
- 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*, 280(8), 3695–3706. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07893-2>
- 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*, 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., Knecht, M., & Kobal, G. (1996). Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: Electro-olfactograms exhibit a smaller

- degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Research*, 717(1–2), 160–164. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00094-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00094-7)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., & Lötsch, J. (2010). Prognostic Factors of Olfactory Dysfunction. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 136(4), 347–351. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.27>
- 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. *Chem Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology Journal*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 43–59). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., 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*, 274(7), 2819–2825. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
- Hura, N., Xie, D. X., Choby, G. W., Schlosser, R. J., Orlov, C. P., Seal, S. M., & Rowan, N. R. (2020). Treatment of post-viral olfactory dysfunction: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(9), 1065–1086. <https://doi.org/10.1002/alr.22624>
- Isenmann, S., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 89(06), 281–288. <https://doi.org/10.1055/a-1375-0761>
- Jafek, B. W. (2002). Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, 27(7), 623–628. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- 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>
- Jerath, R., Cearley, S. M., Paladiya, R., & Barnes, V. A. (2017). Sensory Consciousness is Experienced through Amplification of Sensory Stimuli via Lateral Inhibition. *World Journal of Neuroscience*, 7(3), 244–256. <https://doi.org/10.4236/wjns.2017.73020>
- Kang, J. X., & Weylandt, K. H. (2008). Modulation of Inflammatory Cytokines by Omega-3 Fatty Acids. In P. J. Quinn & X. Wang (Hrsg.), *Lipids in Health and Disease* (Bd. 49, S. 133–143). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8831-5_5
- 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>

- Kayarkar, R., Clifton, N. j., & Woolford, T. j. (2002). An evaluation of the best head position for instillation of steroid nose drops. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 27(1), 18–21. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00515.x>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>
- Khoury, S., Gudziol, V., Grégoire, S., Cabaret, S., Menzel, S., Martine, L., Mézière, E., Soubeyre, V., Thomas-Danguin, T., Grosmaître, X., Bretilon, L., Berdeaux, O., Acar, N., Hummel, T., & Le Bon, A. M. (2021). Lipidomic profile of human nasal mucosa and associations with circulating fatty acids and olfactory deficiency. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93817-1>
- 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>
- Koczulla, A. R., Ankermann, T., Behrends, U., Berlit, P., Berner, R., Böing, S., Brinkmann, F., Frank, U., Franke, C., Glöckl, R., Gogoll, C., Häuser, W., Hohberger, B., Huber, G., Hummel, T., Köllner, V., Krause, S., Kronsbein, J., Maibaum, T., ... Zwick, R. (2022). S1-Leitlinie Long-/Post-COVID. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.* <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1946-3230>

- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses*, *41*(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. Ph. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattnig, 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>
- Kriegel, T., & Schellenberger, W. (2014). Regulation der Enzymaktivität. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (S. 115–124). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>
- Kuenzli, S., Tran, C., & Saurat, J.-H. (2004). Retinoid receptors in inflammatory responses: A potential target for pharmacology. *Current Drug Targets - Inflammation and Allergy*, *3*(4), 355–360. <https://doi.org/10.2174/1568010042634587>
- Kumaresan, K., Bengtsson, S., Sami, S., Clark, A., Hummel, T., Boardman, J., High, J., Sobhan, R., & Philpott, C. (2023). A double-blinded randomised controlled trial of vitamin A drops to treat post-viral olfactory loss: Study protocol for a proof-of-concept study for vitamin A nasal drops in post-viral olfactory loss (APOLLO). *Pilot and Feasibility Studies*, *9*(174). <https://doi.org/10.1186/s40814-023-01402-2>
- Labrousse, V. F., Nadjar, A., Joffre, C., Costes, L., Aubert, A., Grégoire, S., Bretillon, L., & Layé, S. (2012). Short-Term Long Chain Omega3 Diet Protects from Neuroinflammatory Processes and Memory Impairment in Aged Mice. *PLoS ONE*, *7*(5), e36861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036861>

- 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., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Latour, A., Grintal, B., Champeil-Potokar, G., Hennebelle, M., Lavialle, M., Dutar, P., Potier, B., Billard, J.-M., Vancassel, S., & Denis, I. (2013). Omega-3 fatty acids deficiency aggravates glutamatergic synapse and astroglial aging in the rat hippocampal CA1. *Aging Cell*, 12(1), 76–84. <https://doi.org/10.1111/accel.12026>
- Laurendon, T., Radulesco, T., Mugnier, J., G erault, M., Chagnaud, C., El Ahmadi, A.-A., & Varoquaux, A. (2020). Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19–related anosmia. *Neurology*, 95(5), 224–225. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009850>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siaty, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Leopold. (2002). Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chemical Senses*, 27(7), 611–615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>

- Leopold, D. A., Loehrl, T. A., & Schwob, J. E. (2002). Long-term Follow-up of Surgically Treated Phantosmia. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 128(6), 642. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.642>
- Lerner, D. K., Garvey, K. L., Arrighi-Allisan, A., Kominsky, E., Filimonov, A., Al-Awady, A., Filip, P., Liu, K., Ninan, S., Spock, T., Tweel, B., Van Gerwen, M., Schaberg, M., Colley, P., Del Signore, A., Govindaraj, S., & Illoreta, A. M. (2023). Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Persistent COVID-Related Olfactory Dysfunction. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 37(5), 531–540. <https://doi.org/10.1177/19458924231174799>
- Liu, D. T., Pellegrino, R., Sabha, M., Altundag, A., Damm, M., Poletti, S. C., Croy, I., Hähner, A., Oleszkiewicz, A., Cuevas, M., & Hummel, T. (2020). Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: A retrospective study including 601 participants. *Rhinology*, 59(1), 91–97. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.262>
- 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>
- London, B., Nabet, B., Fisher, A. R., White, B., Sammel, M. D., & Doty, R. L. (2008). Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Annals of Neurology*, 63(2), 159–166. <https://doi.org/10.1002/ana.21293>
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem. Senses*, 33(1), 17–21. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C., & Burne, T. H. J. (2006). Olfactory Ability in the Healthy Population: Reassessing Presbyosmia. *Chemical Senses*, 31(8), 763–771. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl019>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, 96(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80581-4)

- Marin, C., Laxe, S., Langdon, C., Alobid, I., Berenguer, J., Fuentes, M., Bernabeu, M., & Mollo, J. (2019). Olfactory Training Prevents Olfactory Dysfunction Induced by Bulbar Excitotoxic Lesions: Role of Neurogenesis and Dopaminergic Interneurons. *Molecular Neurobiology*, 56(12), 8063–8075. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1639-6>
- Mense, S. (2020). ZNS - funktionelle Systeme. In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spänel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, & L. J. Würzinger (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (5., korrigierte Auflage, S. 1181–1262). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- 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*, 273(4), 939–943. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3701-y>
- Morisky, D., Green, L., & Levine, D. (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>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., Von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction: *NeuroReport*, 16(5), 475–478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Murphy, C. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307. <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(1–6), 49–62. <https://doi.org/10.3109/00016487109125332>
- Nagi, R. S., Singh, S. P., & Mahajan, P. (2024). The Lingering Effects of COVID-19: The Psychological State and Quality of Life of Patients with Persistent Loss of Smell and

- Taste. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 76(1), 1373–1374.
<https://doi.org/10.1007/s12070-023-04260-9>
- 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>
- Neta, F. I., Fernandes, A. C. L., Vale, A. J. M., Pinheiro, F. I., Cobucci, R. N., Azevedo, E. P. de, & Guzen, F. P. (2021). Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 2590–2571. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100035>
- Nguyen, T. P., & Patel, Z. M. (2018). Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(9), 977–981. <https://doi.org/10.1002/alr.22140>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K. W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., Kaur, R., Liuzza, M. T., Pepino, M. Y., Schöpf,

- V., Pereda-Loth, V., Olsson, S. B., Gerkin, R. C., Rohlfs Domínguez, P., Albayay, J., ... Hayes, J. E. (2020). More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses*, *45*(7), 609–622. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>
- Puderbaugh, M., & Emmady, P. D. (2024). *Neuroplasticity*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>
- 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
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- 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), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.05.021>
- 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. (2006). 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>
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *132*(3), 265. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>

- Rees, D., Miles, E. A., Banerjee, T., Wells, S. J., Roynette, C. E., Wahle, K. W., & Calder, P. C. (2006). Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: A comparison of young and older men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*(2), 331–342. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.331>
- Robson, L. G., Dyall, S. C., Sidloff, D., & Michael-Titus, A. T. (2010). Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase the neurite outgrowth of rat sensory neurones throughout development and in aged animals. *Neurobiology of Aging*, *31*(4), 678–687. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.027>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume in Patients with Postinfectious Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Roy-Chowdhury, S., Satishkumar, A., Ahmed, S. H., & Mardon, A. (2021). Dietary Approach for Post-COVID Treatment of Olfactory Loss. *Integrative Journal of Medical Sciences*, *8*, 439. <https://doi.org/10.15342/ijms.2021.439>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Sayiner, S., Şehirli, A. Ö., & Serakıncı, N. (2020). Alpha Lipoic Acid as a Potential Treatment for COVID-19—A Hypothesis. *Current Topics in Nutraceutical Research*, *19*(2), 172–175. <https://doi.org/10.37290/ctnr2641-452X.19:172-175>
- Scangas, G. A., & Bleier, B. S. (2017). Anosmia: Differential Diagnosis, Evaluation, and Management. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *31*(1), e3–e7. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4403>
- 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>
- 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>
- Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record*, 269(1), 33–49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
- Schwob, J. E., Youngentob, S. L., & Mezza, R. C. (1995). Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion. *Journal of Comparative Neurology*, 359(1), 15–37. <https://doi.org/10.1002/cne.903590103>
- 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>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 10, 242. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00242>
- 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>
- Taheri, A., Naderi, M., Jafari, N. J., Koochak, H. E., Esfeedvajani, M. S., & Abolghasemi, R. (2024). Therapeutic effects of olfactory training and systemic vitamin A in patients with COVID-19-related olfactory dysfunction: A double-blinded randomized controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 90(5). <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101451>
- 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*, 378, e069503. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503>
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet. Psychiatry*, 8(5), 416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Tham, A. C., Thein, T.-L., Lee, C. S., Tan, G. S. E., Manuis, C. M., Siow, J. K., Leo, Y. S., & Lim, M. Y. (2021). Olfactory taste disorder as a presenting symptom of COVID-19: A large single-center Singapore study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(6), 1853–1862. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06455-0>
- 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>
- Thompson Haskell, G., Maynard, T. M., Shatzmiller, R. A., & Lamantia, A.-S. (2002). Retinoic acid signaling at sites of plasticity in the mature central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 452(3), 228–241. <https://doi.org/10.1002/cne.10369>
- Torabi, A., Mohammadbagheri, E., Akbari Dilmaghani, N., Bayat, A.-H., Fathi, M., Vakili, K., Alizadeh, R., Rezaeimirghaed, O., Hajiesmaeili, M., Ramezani, M., Simani, L., & Aliaghaei, A. (2020). Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(13), 1909–1913. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00249>
- Trecca, E. M. C., Cassano, M., Longo, F., Petrone, P., Miani, C., Hummel, T., & Gelardi, M. (2022). Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: A review. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 42(1), S20–S35. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-42-2022-03>

- Uchmanowicz, B., Jankowska, E. A., Uchmanowicz, I., & Morisky, D. E. (2019). Self-Reported Medication Adherence Measured With Morisky Medication Adherence Scales and Its Determinants in Hypertensive Patients Aged ≥ 60 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *10*(168). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00168>
- Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Salzano, G., Cucurullo, M., Salzano, F. A., Saussez, S., Boscolo-Rizzo, P., Biglioli, F., & De Riu, G. (2020). Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: A 60-day objective and prospective study. *The Journal of Laryngology and Otology*, *134*(8), 703–709. <https://doi.org/10.1017/S0022215120001826>
- von Bartheld, C. S., Hagen, M. M., & Butowt, R. (2020). Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS chemical neuroscience*, *11*(19), 2944–2961. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00460>
- Walker, A., Pottinger, G., Scott, A., & Hopkins, C. (2020). Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. *BMJ*, *370*, m2808. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2808>
- Weber, R., Keerl, R., Radziwill, R., Schick, B., Jaspersen, D., Dshambazov, K., Mlynski, G., & Draf, W. (1999). Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *Rhinology*, *37*(2), 69–73.
- Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2009). Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 77–94). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2019). Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngology– Head & Neck Surgery*, *145*(9), 846. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>

- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2020). Olfactory Dysfunction in COVID-19. *JAMA Insights*, 323(24), 2512–2514. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
- 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. *Journal of Comparative Neurology*, 394(4), 445–461. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980518\)394:4<445::AID-CNE4>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<445::AID-CNE4>3.0.CO;2-1)
- 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-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen* (S. 11–26). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Wu, T. J., Yu, A. C., & Lee, J. T. (2022). Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Current Treatment Options in Allergy*, 9(1). <https://doi.org/10.1007/s40521-021-00297-9>
- Yamagishi, M., Fujiwara, M., & Nakamura, H. (1994). Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3), 113–118.
- Yan, C. H., Mundy, D. C., & Patel, Z. M. (2020). The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 5(2), 187–193. <https://doi.org/10.1002/lio2.357>
- Yan, C. H., Rathor, A., Krook, K., Ma, Y., Rotella, M. R., Dodd, R. L., Hwang, P. H., Nayak, J. V., Oyesiku, N. M., DelGaudio, J. M., Levy, J. M., Wise, J., Wise, S. K., & Patel, Z. M. (2020). Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter

- Prospective Randomized Controlled Trial. *Neurosurgery*, 87(2), E91–E98.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyz559>
- Yaylacı, A., Azak, E., Önal, A., Aktürk, D. R., & Karadenizli, A. (2023). Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(2), 757–763. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07570-w>
- 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), 49. <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. *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. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 17(6), 1171–1179.
- Yuan, F., Huang, T., Wei, Y., & Wu, D. (2021). Steroids and Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 708510. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.708510>
- Zazhytska, M., Kodra, A., Hoagland, D. A., Frere, J., Fullard, J. F., Shayya, H., McArthur, N. G., Moeller, R., Uhl, S., Omer, A. D., Gottesman, M. E., Firestein, S., Gong, Q., Canoll, P. D., Goldman, J. E., Roussos, P., tenOever, B. R., Jonathan B. Overdevest, & Lomvardas, S. (2022). Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell*, 185(6), 1052–1064. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.024>
- Zilles, K. (2010). Olfaktorisches System und Sinnesorgane. In K. Zilles & B. N. Tillmann (Hrsg.), *Anatomie: Mit 121 Tabellen* (S. 742–748). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69483-0>

9 Anhang

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 durch: Düfte / Bewegungen / trigeminale Reize / Luftfluss

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

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 / Bewegungen / trigeminale Reize / Luftfluss

Hat die Phantosmie wechselnden Charakter?

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

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)

Parosmietabelle³

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					Whiskey				
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				

³ T. Hörberg, R. Sekine, C. Overbeck, T. Hummel, J.K. Olofsson, A parosmia severity index based on word-classification predicts olfactory abilities and impairment, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2023) 280:3695–3706

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 und Omega-3-Kapseln

Code²:

Datum:

-
- Haben Sie jemals vergessen, die Nasentropfen anzuwenden? **Ja / Nein**
 - Sind Sie manchmal nachlässig in der Anwendung der Nasentropfen? **Ja / Nein**

In welcher Position haben Sie die Vitamin-A-Tropfen eingenommen?

Kaiteki-Position

sitzend

stehend

Wie lange haben Sie die Nasentropfen angewendet? _____Wochen

-
- Haben Sie jemals vergessen, die Omega-3-Kapseln einzunehmen? **Ja / Nein**
 - Sind Sie manchmal nachlässig in der Einnahme der Omega-3-Kapseln? **Ja / Nein**

Wie lange haben Sie die Omega-3-Kapseln angewendet? _____Wochen

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