

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

---

**Der Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Verbesserung  
der Riechleistung unter Riechtraining**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Dorothea Woosch

aus Erfurt

Dresden, 2023

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
I. Abbildungsverzeichnis.....	V
II. Tabellenverzeichnis.....	VI
III. Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1. Einleitung .....	1
2. Theoretische Grundlagen .....	2
2.1. Anatomie und Physiologie des Riechens .....	2
2.2. Bedeutung von Riechwahrnehmung und -verlust.....	3
2.3. Riechen und kognitive Leistung .....	5
2.4. Riechen und Depressionen.....	5
2.5. Arten der Riechstörung .....	6
2.5.1. Quantitative Riechstörung .....	6
2.5.2. Qualitative Riechstörungen (Parosmie) .....	7
2.6. Genesen einer Riechstörung .....	8
2.6.1. Postviraler Riechverlust.....	8
2.6.2. Posttraumatischer Riechverlust .....	8
2.6.3. Pathomechanismen.....	9
2.6.4. Idiopathischer Riechverlust.....	10
2.7. Regeneration einer Riechstörung.....	10
2.7.1. Regeneration des Riechepithels und spontane Verbesserung.....	10
2.7.2. Therapieansätze und Modulationen.....	11
2.7.3. Wirkungsweise von Riechtraining .....	12
2.8. Omega-3-Fettsäuren, ihre Wirkung und therapeutische Nutzung .....	13
2.8.1. Was sind Omega-3-Fettsäuren?.....	13
2.8.2. Die Wirkung von EPA und DHA.....	13
2.8.3. Omega-3-Fettsäuren und olfaktorische Leistung .....	14
3. Hypothese und Fragestellungen .....	16
4. Material und Methoden .....	17

4.1. Ablauf der Studie .....	17
4.2. Teilnehmende .....	18
4.2.1. Rekrutierung.....	18
4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
4.3. Messen der olfaktorischen Leistung.....	19
4.3.1. Sniffin' Sticks .....	19
4.3.2. Bewertung und Auswertung des SDI-Wertes.....	20
4.4. Testen der kognitiven Leistung und depressiven Symptome.....	20
4.4.1. MOCA .....	21
4.4.2. COWA.....	21
4.4.3. ADS-L.....	21
4.5. Einteilung der Studiengruppen .....	22
4.6. Durchführung des Riechtrainings .....	23
4.7. Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren .....	23
4.8. Statistische Analyse .....	24
5. Ergebnisse .....	25
5.1. Proband:innenmerkmale und Gruppenunterschiede .....	25
5.1.1. Ausgangskohorte und Drop-outs .....	25
5.1.2. Studienkohorte .....	26
5.2. Gesamte Studienkohorte .....	27
5.2.1. Durchgeführte Tests .....	27
5.2.2. Objektive und subjektive Verbesserung.....	28
5.2.3. Genese-Kohorten innerhalb der gesamten Studienkohorte .....	29
5.3. Postvirale Kohorte.....	30
5.3.1. Durchgeführte Tests .....	30
5.3.2. Objektive und subjektive Verbesserung.....	32
5.4. Posttraumatische Kohorte.....	33
5.4.1. Durchgeführte Tests .....	33
5.4.2. Objektive und subjektive Verbesserung.....	34

5.5. Idiopathische Kohorte .....	35
5.5.1. Durchgeführte Tests .....	35
5.5.2. Objektive und subjektive Verbesserung .....	35
5.6. Analyse der Symptombdauer .....	36
5.7. Kohorten getrennt nach weiteren Einflussfaktoren .....	38
5.8. Ergebnisse ohne anosmische Proband:innen .....	39
5.8.1. Gesamte Studienkohorte ohne Anosmiker .....	39
5.8.2. Postvirale Kohorte ohne Anosmiker .....	40
5.9. COVID-19-Kohorte .....	41
5.9.1. COVID-19 und nicht COVID-19-Proband:innen der postviralen Kohorte .....	41
5.9.2. Die Studiengruppen der COVID-19-Kohorte .....	42
5.10. Zugang und Verträglichkeit der Omega-3-Supplementierung .....	43
5.11. Zuverlässige Omega-3-Fettsäuren-Einnahme .....	44
5.12. Auswertung des Fragebogens .....	45
5.12.1. Angaben der Wahrnehmbarkeit .....	45
5.12.2. Compliance .....	47
5.13. Subjektive Verbesserung .....	49
5.14. Depressive Symptomatik .....	49
5.15. Kognitive Leistung .....	51
6. Diskussion .....	53
6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	53
6.2. Riechtraining .....	54
6.3. Einflussfaktoren auf die Verbesserung der Riechleistung .....	55
6.4. Omega-3-Fettsäuren-Wirkung .....	56
6.4.1. Gesamte Studienkohorte .....	56
6.4.2. Genese-Kohorten .....	57
6.4.3. Kohorte mit kurzer Symptombdauer .....	58
6.4.4. Hyp- und anosmische Kohorte .....	58
6.4.5. COVID-19-Kohorte .....	59

6.4.6. Weitere Teilkohorten .....	61
6.5. Einzelne Riechtests .....	61
6.6. Subjektive Wahrnehmung .....	63
6.7. Omega-3-Fettsäuren-Einnahme.....	64
6.8. Compliance.....	65
6.9. Drop-out-Analyse .....	66
6.10. Depressive Symptomatik .....	67
6.11. Kognitive Leistung.....	69
6.12. Studienkohorte und Gruppenunterschiede .....	70
6.13. Limitation der Studie .....	72
6.14. Ausblick .....	74
7. Zusammenfassung .....	76
8. Summary .....	79
9. Literaturverzeichnis .....	82
10. Anhang.....	99
10.1. Tabellen.....	99
10.2. Fragebogen .....	113
10.3. Anlagen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie .....	17
Abbildung 2: Ergebnisse der Riechtests der gesamten Studienkohorte .....	27
Abbildung 3: Differenzen der Riechtests der gesamten Studienkohorte .....	28
Abbildung 4: Subjektive Veränderung der gesamten Studienkohorte .....	29
Abbildung 5: Riechtestdifferenzen nach Genese-Kohorte.....	30
Abbildung 6: Ergebnisse der Riechtests der postviralen Kohorte.....	31
Abbildung 7: Differenzen der Riechtests der postviralen Kohorte .....	32
Abbildung 8: Subjektive Veränderung der postviralen Kohorte .....	33
Abbildung 9: Differenzen der Riechtests der posttraumatischen Kohorte .....	34
Abbildung 10: Differenzen der Riechtests der idiopathischen Kohorte.....	35
Abbildung 11: Subjektive Veränderung der idiopathischen Kohorte.....	36
Abbildung 12: Differenzen der Riechtests der Kohorte mit einer Symptombdauer < 19 Monaten .....	37
Abbildung 13: Differenzen der Riechtests der gesamten Studienkohorte ohne Anosmiker zu Beginn.....	39
Abbildung 14: Differenzen der Tests der postviralen Kohorte ohne Anosmiker zu Beginn ....	41
Abbildung 15: Differenzen der Riechtests der COVID-19-Kohorte .....	43
Abbildung 16: Differenzen der Riechtests nach zuverlässiger Omega-3-Fettsäuren-Einnahme .....	44
Abbildung 17: Intensitätsangaben des riechtrainingsbegleitenden Fragebogens .....	46
Abbildung 18: Differenzen der Riechtests nach Compliance .....	47
Abbildung 19: Compliance der Studiengruppen.....	48
Abbildung 20: Kognitive Tests der Studiengruppen .....	51

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Eigenschaften der gesamten Studienkohorte .....	99
Tabelle 2: Demografische Eigenschaften der Genese-Kohorten .....	100
Tabelle 3: Ergebnisse der Tests vor und nach Training .....	101
Tabelle 4: Veränderung des SDI-Wertes und subjektiv signifikante Veränderungen.....	102
Tabelle 5: SDI-Kategorien vor und nach Therapie .....	103
Tabelle 6: Subjektive Veränderungsangaben .....	104
Tabelle 7: Ergebnisse nach Symptombdauer .....	105
Tabelle 8: Ergebnisse getrennt nach Einflussfaktoren I .....	106
Tabelle 9: Ergebnisse getrennt nach Einflussfaktoren II .....	107
Tabelle 10: Ergebnisse ohne Anosmiker zum ersten oder zweiten Termin .....	108
Tabelle 11: Eigenschaften der COVID-19-Kohorte .....	109
Tabelle 12: Ergebnisse der COVID-19-Kohorte .....	109
Tabelle 13: Ergebnisse nach zuverlässiger Omega-3-Fettsäuren-Einnahme.....	110
Tabelle 14: Intensitätsangaben des Riechtraining-begleitenden Fragebogens .....	111
Tabelle 15: Ergebnisse nach depressiver Symptomatik und kognitiver Leistung .....	112

### III. Abkürzungsverzeichnis

ADS-L	Allgemeinen Depressionsskala in Langform
BO	Bulbus olfactorius
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
COWA	Controlled Oral Word Association Test
DHA	Docosahexaensäure
DS	Duftstoff(e)
EPA	Eicosapentaensäure
IL	Interleukin
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
NF-κB	Nuklear Faktor kappa B
NTG	Nur-Trainings-Gruppe
O3FS	Omega-3-Fettsäuren
OE	Olfaktorisches Epithel
OEC	Olfactory Ensheating cells
OG	Omega-3-Fettsäuren-Gruppe
ORN	Olfaktorische Rezeptorneuronen
RL	Riechleistung
RS	Riechstörung
RT	Riechtraining
RV	Riechverlust
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation = Ergebnis des Sniffin' Stick Tests
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1. Einleitung

Jeder erwachsene Mensch macht etwa 20000 Atemzüge am Tag. Bei jedem einzelnen Atemzug nehmen wir Gerüche wahr, welche uns Informationen über unserer Umgebung, unserer Mitmenschen oder unserer Nahrung liefern. Obwohl wir diese Gerüche oft nicht aktiv wahrnehmen, beeinflussen sie die ganze Zeit unsere Gefühle und unser Verhalten. Damit erfüllen sie eine Reihe wichtiger Aufgaben z.B. im Sozialverhalten oder dem Schutz vor Gefahren. Ganz selbstverständlich sind sie Teil unseres Lebens, denn Atmen geht nur mit Geruchswahrnehmung. Außer wir verlieren die Fähigkeit des Riechens und mit ihr die Geruchsinformationen unserer Umwelt und deren Einfluss auf uns. Der temporäre oder dauerhafte Verlust durch diverse schädigende Ereignisse lässt sich nicht vollständig verhindern. Umso wichtiger ist die effektive Behandlung der Schädigung und die Genesung des Geruchssinns. Obwohl wissenschaftliche Erkenntnisse in diesem Gebiet stetig zunehmen, gibt es noch keine etablierte Therapie, die bei allen Betroffenen zu einer Verbesserung oder gar Heilung führt. Ziel dieser Arbeit ist es, mit der Untersuchung einer Therapieoption, einen Beitrag zu dieser Forschung zu leisten.

Anmerkung: Bei der Erarbeitung dieser Dissertationsschrift wurde auf eine genderinklusive Sprache gemäß dem Leitfaden der TU Dresden geachtet. Bei den Begriffen An-, Hyp- und Normosmiker sind jeweils Gruppen von an-, hyp- oder normosmischen Menschen gemeint. Es handelt sich um eine geschlechtsneutrale Substantivierung um den Lesefluss zu erleichtern.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1. Anatomie und Physiologie des Riechens

Über die Atemluft gelangen Duftstoffe (DS) zum Riechorgan, der Regio olfactoria, die sich beidseits im Nasendach und an der Nasenscheidewand befindet (Draguhn, 2018). Die Regio olfactoria kann orthonasal (über die Nasenlöcher) und retronasal (aus dem Rachenraum) erreicht werden. Beim aktiven „Schnüffeln“ wird der Luftstrom zum Riechorgan verstärkt (Witt & Hansen, 2009). Das etwa 5 cm<sup>2</sup> große Areal besteht aus der Riechschleimhaut (olfaktorisches Epithel = OE), die von Riechschleim überzogen ist (Welsch et al., 2014). Das OE besteht aus Riechzellen (olfaktorische Rezeptorneurone = ORN), Stützzellen, Basalzellen und mikrovilläre Zellen. Stützzellen machen den größten Teil des Riechepithels aus und sind für die Stabilität, den Metabolismus und die Homöostase des OE wichtig (Manzini et al., 2022; Schwob, 2002). Basalzellen sind undifferenzierte (adulte) Stammzellen, aus denen regelmäßig neue ORN entstehen (Draguhn, 2018). Bei den rund 10 - 30 Millionen ORN handelt es sich um primäre, bipolare Sinneszellen. Ihr apikales dendritisches Ende ist zum Riechkegel verdickt (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Aus diesem gehen seitlich etwa 10 – 30 kurze Zellausstülpungen (Zilien) hervor. Die Zilien liegen im Riechschleim, einem mukösen Sekret, das von den Bowman'schen Drüsen gebildet wird. Der Riechschleim dient als Schutzschicht und Spülmittel und beinhaltet „binding proteins“, welche DS zu den olfaktorischen Rezeptoren der Zilien transportieren (Welge-Lüssen & Hummel, 2014; Welsch et al., 2014). Passen DS und Rezeptor, wird ein elektrisches Signal ausgelöst, welches über die Axone der ORN Richtung Gehirn weitergeleitet wird (Frings & Müller, 2010). Die dünnen Axone benachbarter ORN bündeln sich zu etwa 20 Fila olfactoria. Sie ziehen, von Fortsätzen der olfaktorischen Gliazellen umhüllt (Olfactory Ensheathing cells = OEC), durch die Siebplatte des Siebbeins in das Schädelinnere (Welsch et al., 2014). Dort bilden sie in ihrer Gesamtheit den ersten Hirnnerv (Nervus olfactorius) und ziehen als solcher zum Riechkolben (Bulbus olfactorius = BO). Der BO ist ein vorgeschobener, flach ovaler Teil des Großhirns und das primäre olfaktorische Areal (Schünke et al., 2015). Im BO vereinigen sich die Axone der ORN mit gleichem Rezeptortyp in 5000 - 8000 Glomeruli olfactorii (Witt & Hansen, 2009) und bilden dort Synapsen am zweiten Neuron (Mitral- oder Büschelzelle) aus (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Die etwa 30000 Axone der Mitral- und Büschelzellen ziehen als Tractus olfactorius lateralis größtenteils ipsilateral zu sekundär olfaktorischen Arealen (Manzini et al., 2014). Die wichtigsten sind der (prä)piriforme Kortex, die Area entorhinalis und der Mandelkern (Amygdala) im Frontal- und Temporallappen (Manzini et al., 2014). Alle Geruchsinformationen gelangen so direkt in Zentren der unterbewussten Wahrnehmung. Erst sekundär gelangen sie über den Thalamus und Neokortex ins Bewusstsein (Schünke et al., 2015). Olfaktorische Signale werden komplex verschaltet und erreichen viele Areale, die eine große Nähe zum

limbischen System aufweisen oder selbst Teile davon sind (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Dadurch hat die Verarbeitung von Gerüchen eine enge Verbindung zur Gedächtnisbildung, Verarbeitung von Gefühlen, vegetativen Regulationen und dem Antrieb (Manzini et al., 2014).

Die Erkennungsschwelle eines DS ist etwa 10-fach höher als die Absolutschwelle (minimale Konzentration eines DS, die eine bewusste Wahrnehmung auslöst) und jeweils vom DS (Hatt, 2005) und Individuum abhängig (Draguhn, 2018).

Der Mensch besitzt etwa 350 unterschiedliche Rezeptortypen, wobei ein ORN immer nur einen Rezeptortyp an seiner Oberfläche trägt (Draguhn, 2018). Er kann durch DS ähnlicher chemischer Struktur aktiviert werden (Manzini et al., 2014). DS binden mit ihrer komplexen Oberflächenstruktur an unterschiedliche ORN, aktivieren sie in charakteristischer Stärke und bildet so ein dufttypisches Aktivitätsmuster. Dieses wird über die dazugehörigen Glomeruli und aktivierten Mitralzellen im BO beibehalten (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Dabei bilden sekundäre Neurone, die besonders stark aktiviert werden, auch die frühesten Aktionspotenziale (Draguhn, 2018). Diese unterschiedlichen räumlichen und zeitlichen Aktivitätsmuster codieren die verschiedenen Geruchsqualitäten (Manzini et al., 2014). Interneurone im BO erhöhen über laterale Inhibition den Kontrast und darüber die Trennschärfe der Geruchsempfindung (Draguhn, 2018).

Die Atemluft wird nicht nur olfaktorisch, sondern auch sensibel über freie Nervenendigungen des Nervus Trigeminus überprüft. Diese erfassen taktile, thermische und nozizeptive Informationen in der ganzen Nasenhöhle (Frings & Müller, 2010; Hatt, 2005).

## 2.2. Bedeutung von Riechwahrnehmung und -verlust

Der Geruchssinn ist ein sehr empfindlicher sowohl Nah- als auch Fernsinn und liefert viele wichtige Informationen unserer Umgebung. DS werden oft direkt mit einer Erinnerung und/oder einer dazugehörigen Emotion assoziiert und beeinflussen so unsere Handlungen (Croy et al., 2014). Schon Neugeborene reagieren auf DS motorisch und können nach einigen Tagen den Geruch der eigenen Mutter von dem einer fremden Person unterscheiden (Halseth, 1986). Über DS wenden wir uns von Gefahr ab und Sicherheit und Nahrung zu. Die hedonische, subjektive Einschätzung der meisten DS entscheidet sich dabei erst über Konditionierung im Kindesalter und ist damit individuell und kulturabhängig (Hatt, 2005).

Geruchsbezogene automatische Abläufe regulieren unseren Appetit und beeinflussen was, wann und wie viel wir essen. Auch das Wahrnehmen von Aromen beim Schmecken ist erst durch die retronasale olfaktorische Verarbeitung der DS aus der Nahrung möglich. Eine eingeschränkte Riechleistung (RL) führt daher auch zu einem eingeschränkten Geschmackserlebnis.

Viele Menschen mit Riechstörungen (RS) verlieren ihre Freude am Essen und Trinken und ihren Appetit (Croy et al., 2014). Es kann aber auch zur kompensatorischen Überernährung und Übergewicht kommen, was die Entstehung von kardiovaskulären, metabolischen und endokrinologischen Erkrankungen begünstigen kann (Hummel & Nordin, 2005; Schäfer et al., 2021).

Menschen mit RS fühlen sich bei alltäglichen Aufgaben (z.B. Kochen und Einkaufen) häufig eingeschränkt. Feuer, Rauch, Gas und Verdorbenes nicht zu bemerken, stellt eine Gefahr und die Angst davor eine große Belastung für die Betroffenen dar (Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002). Menschen mit RS sind öfter mit gefährlichen Situationen konfrontiert (Santos et al., 2004), wobei die Schwere der RS mit der Anzahl der Unfälle korreliert (Pence et al., 2014).

Der Körpergeruch gibt Auskunft über Reinlichkeit oder Krankheit, aber auch Persönlichkeitseigenschaften und Emotionen (Blomkvist & Hofer, 2021). Er hilft beim empathischen Verstehen und Interagieren und ist bei einer Vielzahl sozialer Interaktionen von Bedeutung (z.B. bei der Mutter-Kind-Bindung, der Eltern-Kind-Interaktion, der Partnerwahl, in einer Beziehung und für das sexuelle Verlangen). Menschen mit eingeschränktem Riechvermögen leiden oft unter sozialer Unsicherheit und haben kleinere soziale Netzwerke (Blomkvist & Hofer, 2021; Schäfer et al., 2021). Ein weiterer Grund dafür ist die mangelnde Wahrnehmung des eigenen Körpergeruches und der persönlichen Hygiene, was viele Betroffene verunsichert und nicht selten zur Überkompensation führt (Miwa et al., 2001). Scham führt zum Rückzug und abnehmender sozialer Teilhabe (Blomkvist & Hofer, 2021). Menschen, die den Geruchssinn für ihren Beruf brauchen, können diesen oftmals nicht mehr ausüben, was zu finanzieller Unsicherheit führen kann (Hummel & Nordin, 2005).

Gut ein Drittel der Betroffenen beschreibt die subjektive Lebensqualität als reduziert (Croy et al., 2014; Schäfer et al., 2021). Negative Emotionen wie Angst, Frustration, Isolation und Traurigkeit werden beschrieben und das Sicherheitsgefühl, die Lebensfreude und die Zufriedenheit nehmen ab (Miwa et al., 2001; Schäfer et al., 2021). Ein großer Teil der Betroffenen leidet an depressiven Symptomen (Croy et al., 2014; Hummel & Nordin, 2005; Schäfer et al., 2021).

Wie stark Menschen unter einem eingeschränkten Geruchssinn leiden, ist individuell unterschiedlich und u.a. von der ursprünglichen RL und den Coping Mechanismen abhängig (Croy et al., 2014; Hummel & Nordin, 2005). Einige Menschen lernen gut mit der Einschränkung zu leben. Bei anderen bleiben die Beschwerden und damit die Belastung mit der Zeit allerdings konstant (Temmel et al., 2002).

### 2.3. Riechen und kognitive Leistung

Olfaktorische Wahrnehmung ist ein Vorgang komplexer neurologischer Verschaltung und Verarbeitung. So ist es nicht verwunderlich, dass pathologische Veränderungen des ZNS wie Schlaganfälle oder Epilepsie mit RV assoziiert sind (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Murphy et al., 2002). Vor allem bei neurodegenerativen Pathologien wie Morbus Parkinson und der Alzheimer Demenz werden RS häufig beobachtet. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich die für die Krankheiten typischen Amyloid- und Tau- Ablagerungen (Alzheimer-Demenz) und Lewy-Körperchen (Morbus Parkinson) in olfaktorischen Strukturen des ZNS finden. Auch die Veränderung der Neurotransmitter-Konzentrationen bei Morbus Parkinson scheint sich negativ auf die RL auszuwirken (Marin et al., 2018). Außerdem finden sich weniger aktive und an Volumen abnehmende sekundär olfaktorische Hirnareale mit ebenfalls weniger neuronalen Verknüpfungen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Marin et al., 2018).

Menschen mit RS aufgrund einer neurodegenerativen Erkrankung haben durchschnittlich schlechtere Ergebnisse im Identifikations- und Diskriminations-Test. (Marin et al., 2018). Die Identifikation und Unterscheidung von DS setzt eine komplexe zentrale Prozessierung voraus und ist bei kognitiver Leistungseinschränkung erschwert (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Marin et al., 2018). Da eine eingeschränkte RL zum Teil bereits Jahre vor anderen Symptomen auftreten kann, kann sie als prodromales Symptom zur Früherkennung genutzt werden (Marin et al., 2018).

### 2.4. Riechen und Depressionen

Bis zu einem Drittel der Menschen mit RS leidet an depressiven Symptomen (Hummel & Nordin, 2005). Pathomechanismus und Kausalität ist dabei noch nicht vollständig erforscht. Die bidirektionalen neurologischen Verbindungen machen die genaue Zuordnung schwierig (Kohli et al., 2016).

Genau wie mit der RL korreliert das Volumen des BO auch mit dem Schweregrad depressiver Symptome (Negoiias et al., 2010; Seubert et al., 2012). Bei beiden Störungen könnte dies durch peripher oder zentral Veränderungen bedingt sein. So könnte eine RS über reduzierten sensorischen Input das Volumen nachgeschalteter zentraler Strukturen reduzieren und/oder Neurotransmission und Belohnungskreisläufe beeinflussen und so zu depressiven Symptomen führen (Croy et al., 2014; Negoiias et al., 2010). Eine Depression kann über sozialen Rückzug und Vermeidungsverhalten zu reduziertem olfaktorischem Input führen (Schäfer et al., 2021). Als biochemische Stresssituation für den Kortex könnte eine Depression auch direkt im ZNS wirken.

Die ausgeschütteten pro-inflammatorischen Mediatoren könnten die Neurogenese im Hippocampus hemmen und darüber die Proliferation von olfaktorischen Neuronen reduzieren (Kohli et al., 2016). Außerdem könnte eine durch eine Depression dysfunktionale Amygdala inhibierend auf den BO wirken und darüber den Riechvorgang stören (Kohli et al., 2016). Eine RS führt zu einer eingeschränkten Lebensqualität und psychischer Belastung, was die Stimmung direkt negativ beeinflussen kann (siehe 2.2.) (Croy et al., 2014; Hummel & Nordin, 2005; Schäfer et al., 2021).

Insgesamt haben Menschen mit depressiven Episoden häufig ein schlechteres Riechvermögen. Gleichzeitig weisen Menschen mit eingeschränkter RL vermehrt depressive Symptome auf. Je ausgeprägter der RV, desto schlimmer die depressiven Symptome (Kohli et al., 2016).

## 2.5. Arten der Riechstörung

Eine RS (Dysosmie) kann unterschiedlich stark ausfallen und eine Reihe möglicher Ursachen haben. Man unterteilt in qualitative und quantitative RS (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

### 2.5.1. Quantitative Riechstörung

Bei eingeschränkter RL unter einen als physiologisch geltenden Messwert spricht man von Hyposmie. Hier geht zunächst die Erkennungsschwelle, später die Absolutschwelle verloren. Bei vollständigem Ausfall des Riechvermögens spricht man von einer Anosmie. Ist die RL so stark reduziert, dass es für alltäglichen Funktionen nicht mehr ausreicht, spricht man von einer funktionellen Anosmie (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). All diese quantitativen Störungen können durch eine behinderte Nasenatmung (respiratorisch), Schädigung des Riechepithels oder einer nervalen oder zentralen Schädigung bedingt sein (Boenninghaus & Lenarz, 2001). Etwa 20% der Erwachsenen haben eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Einschränkung ihres Riechvermögens, etwa 5% insgesamt sogar eine Anosmie (Desiato et al., 2021; Welge-Lüssen & Hummel, 2014).

Aufgrund lebenslanger Schädigungs- und Selbstheilungsprozesse des OE und der abnehmenden regenerativen Kapazität der Zellen, nimmt die Prävalenz olfaktorischer Funktionsstörungen mit dem Alter zu (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Auch eine reduzierte Durchblutung der Schleimhaut, Veränderungen im Neurotransmitter und -modulatoren System und synaptische Defizite könnten dafür verantwortlich sein (Denis et al., 2015; Marin et al., 2018).

Die Wahrnehmung der eigenen RL ist subjektiv. Sie wird von Begleitumständen wie der Aufmerksamkeit und Konzentration auf die RL oder einer Nasenatmungsbehinderung beeinflusst (Landis et al., 2003). Zur Objektivierung der RL wird die Testung in Form von Sniffin' Sticks (siehe 4.3.) empfohlen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

### 2.5.2. Qualitative Riechstörungen (Parosmie)

Bei einer Parosmie werden DS verzerrt wahrgenommen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Meistens werden bekannte Gerüche als verbrannt, verrottet, verfault oder nach Abwasser oder Fäkalien riechend beschrieben (Bonfils et al., 2005). Es können aber auch einzelnen Gerüchen andere bzw. neue Geruchseindrücke zugeschrieben werden (z.B. Rose riecht wie Banane, Banane wie Müll, Kartoffeln aber wie Kartoffeln) (Leopold, 2002). Die Verzerrung der Gerüche führt oft auch zu einer unangenehm veränderten Geschmackswahrnehmung und belastet viele Betroffene sehr (Bonfils et al., 2005; Leopold, 2002).

Größtenteils tritt eine Parosmie in Kombination mit einer quantitativen RS auf (Landis et al., 2004). Am häufigsten kommt eine Parosmie bei RS mit postviraler Genese vor. Sie kann aber auch bei posttraumatischer, sinunasaler oder idiopathischer Genese auftreten (Bonfils et al., 2005; Reden et al., 2007). Qualitative RS können simultan oder zeitlich versetzt nach einer quantitativen RS vorkommen (Bonfils et al., 2005). Die genaue Häufigkeit ist unbekannt und wird in verschiedene Studien sehr unterschiedlich hoch eingeschätzt (von etwa 10 – 60%) (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Der genauer Pathomechanismus ist noch ungeklärt. Es wird vermutet, dass eine Schädigung des OE zum Zelltod funktionierender ORN und so zum Verlust des dufttypischen Aktivitätsmusters führt (Leopold, 2002). Der fehlende oder falsche Input könnte für die Volumenabnahme des BO bei Parosmie verantwortlich sein (Müller et al., 2005; Rombaux et al., 2006). Eventuell führt eine abnehmende Zahl an Interneuronen dort über eine verringerte laterale Hemmung zu veränderten DS-Mustern im ZNS. Ein „lückenhaftes“ Neuroepithel könnte allerdings auch bei einer (zunächst) unvollständigen Regeneration desselben entstehen (Jafek et al., 2002).

Parosmien verbessern sich oft mit der Zeit, weshalb zum „watchful waiting“ (beobachtendes Abwarten) geraten wird (Leopold, 2002; Reden et al., 2007). Es konnte ein Zusammenhang zwischen Parosmien und einer höheren Spontanheilungsrate (Hummel & Lötsch, 2010) sowie einer signifikanten Verbesserung in überschwelligen Riechtests nach Therapie (Liu et al., 2021) hergestellt werden. Es wird daher geschlussfolgert, dass eine Parosmie das erste positive Zeichen einer Heilung nach Schädigung des OE sein könnte (Liu et al., 2021).

## 2.6. Genesen einer Riechstörung

Mögliche Ursachen einer pathologischen Schädigung sind virale Infekte (20 - 40%), Traumata (8 - 20%), Tumore, Polypen, sinunasale Entzündungen, pharmakologisch-chemische oder industrielle Schadstoffe oder neurodegenerative Prozesse (Hatt, 2005; Welge-Lüssen & Hummel, 2014).

### 2.6.1. Postviraler Riechverlust

Als postviraler RV wird eine plötzliche Abnahme der RL kurz nach einem Infekt der oberen Atemwege bezeichnet. Typischerweise handelt es sich um schwere Infekte, aber auch leichte oder gar fehlende Symptome können einen RV nach sich ziehen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). U.a. Rhino-, Parainfluenza- und Coronaviren wurden als Ursache für postviralen RV detektiert (Suzuki et al., 2007). Dieser führt am häufigsten zu einer Hyposmie (Fonteyn et al., 2014) und betrifft v.a. Frauen mittleren oder höheren Alters (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Eine postvirale Genese ist der häufigste Grund für einen RV. Dieser kann permanent sein, erholt sich aber häufig wieder; häufiger als bei jeder anderen Genese (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

### 2.6.2. Posttraumatischer Riechverlust

Als posttraumatischer RV wird eine reduzierte RL nach einer traumatischen Verletzung des Kopfes bezeichnet. Mehrere Mechanismen können den RV verursachen. Bei direkter Verletzung der Nase kann es durch Schwellungen und Blutungen zu einer behinderten Nasenatmung kommen. Auch die Regio olfactoria kann direkt verletzt werden, Zellen zu Grunde gehen und die Homöostase gestört werden (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Eine nach der Verletzung entstehende Fibrosierung (Narbe) oder Rhinosinusitis kann ebenfalls zu einem RV führen (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Bei Unfällen, die zur Bewegung des Gehirns in der Kalotte führen, können die Fila olfactoria gezerrt und/oder durchtrennt werden. Schließlich können auch Kontusionen, Blutungen und Ödeme des Gehirns im Bereich der primären und/oder sekundären olfaktorischen Areale des ZNS zum RV führen. Der RV kann sofort oder zeitversetzt nach dem Trauma eintreten (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

Betroffene sind häufig junge Männer und der Anteil der Anosmiker ist besonders hoch (Fonteyn et al., 2014). Durch die Behandlung wichtigerer Unfallfolgen werden RS oft erst verspätet bemerkt bzw. therapiert. Je schwerer die Verletzung, desto wahrscheinlicher der RV und desto schlechter die Prognose (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).



Die Genesung gilt als umso wahrscheinlicher, je eher eine Verbesserung eintritt und je jünger der/die Betroffene ist (Welge-Lüssen & Hummel, 2014).

### 2.6.3. Pathomechanismen

Bei posttraumatischen oder postviralen RS ist das OE der Betroffenen strukturell geschädigt. Die Anzahl der degenerierenden Zellen ist erhöht. Vitale ORN und Nervenfasern sind in ihrer Anzahl reduziert. Die Dendriten der ORN sind ebenfalls reduziert und kürzer und erreichen dadurch seltener die Schleimhautoberfläche. Die, die es tun, haben weniger oder keine sensorischen Zilien (Jafek et al., 2002; Moran et al., 1992; Yamagishi et al., 1994). Das OE ist insgesamt „desorganisiert“ und „schachbrettmuster-artig“ mit respiratorischem Epithel durchsetzt („Remodeling“ des Neuroepithels) (Jafek et al., 2002). Das Ausmaß der strukturellen Veränderung korreliert mit der Schwere des RV (Moran et al., 1992). Neben der direkten Schädigung (mechanischer Schaden oder zytopathische Effekte der Viren) wirkt sich auch die sich anschließende immunologische und inflammatorische Reaktion des Körpers negativ auf die olfaktorischen Strukturen aus.

Bei der Infektion mit einem Rhinovirus werden innerhalb kurzer Zeit eine Vielzahl von Zytokinen (Interferone und Interleukine) ausgeschüttet, Immunzellen rekrutiert und Antikörper produziert (Kennedy et al., 2012). Auch einer traumatischen Verletzung des Riechnervs schließt sich eine Entzündungsreaktion an, die je nach Schwere der Verletzung unterschiedlich lange anhält (Kobayashi & Costanzo, 2009). Im Nasenschleim hyposmischer Menschen finden sich erhöhte Mengen des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin 6 (IL-6), welches u.a. Nuklear Faktor (NF) - $\kappa$ B beeinflusst und Zytokine, wie Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) aktivieren kann (Henkin et al., 2013). U.a. TNF- $\alpha$  kann in erhöhter Menge im OE bei COVID-19 induzierter Anosmie gefunden werden (Torabi et al., 2020). Auch eine mechanische Verletzung führt innerhalb von Stunden zum Anstieg von TNF- $\alpha$  (Al Salihi et al., 2017). Als pro-inflammatorisches und pro-apoptotisches Zytokin führt es zur Desensibilisierung der ORN für DS und schließlich zum Zelltod (Farbman et al., 1999; Lane et al., 2010; Y. Suzuki & Farbman, 2000). Eine weitere Folge der Inflammation ist die Infiltration des Gewebes mit Immunzellen, welche die Axone der ORN schädigen (Liang & Wang, 2021). Führt dieser Schaden zum Verlust der nervalen Verbindung ins ZNS, kann dies retrograd zur Apoptose der ORN führen (Lane et al., 2010). Genauso führt das mechanische Zerreißen der Axone durch ein Trauma zum retrograden Zelltod der ORN (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Nach einem Trauma können die Löcher der Siebbeinplatte durch Vernarbung oder sonstige Behinderung blockiert sein. Die Neuaussprossung der ORN in Richtung BO wird dadurch erschwert (Jafek et al., 1989).

Das Volumen des BO korreliert mit der RL eines gesunden Menschen (Seubert et al., 2012). Bei Inflammation oder Deprivation von DS-Stimuli nimmt sein Volumen ab (Hasegawa-Ishii et al., 2020). Das Volumen korreliert dabei mit dem Ausmaß der RS (Müller et al., 2005; Rombaux et al., 2006). Auch die graue Substanz primärer und sekundärer olfaktorischer Areale im ZNS verringert sich. Je länger die Symptome anhalten, desto größer ist das Ausmaß der Volumenabnahme und der atrophischen Areale (Bitter, Gudziol, et al., 2010; Rombaux et al., 2006; Yao et al., 2018). Auch in der assoziierten weißen Substanz wurde eine Volumenabnahme beschrieben (Bitter, Brüderle, et al., 2010). Bei einer postviralen Genese ist auch eine direkte Schädigung von zentralen Arealen durch aufsteigende Viren möglich (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Liang & Wang, 2021).

Durch die direkte Schädigung der Basalzellen kann die Regeneration des OE gestört sein (Liang & Wang, 2021). Aber auch eine chronische Inflammation kann die Proliferation neuer ORN blockieren (Lane et al., 2010). Anhaltende Aktivierung von NF- $\kappa$ B führt zu einem Funktionswechsel der Basalzellen; von Neurogenese hin zur Produktion von Zytokinen und Chemokinen, was den bereits laufenden Entzündungsprozess noch verstärkt (Chen et al., 2019). Einige Interferone verhindern außerdem die Expression von neuen DS-Rezeptor-Proteinen der ORN (Liang & Wang, 2021).

#### 2.6.4. Idiopathischer Riechverlust

Als idiopathischer RV wird eine reduzierte RL ohne klare Ätiologie bezeichnet. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose, deren Pathomechanismus noch nicht erforscht ist (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Studien gehen von einer Prävalenz bis zu 16% aus (Fonteyn et al., 2014). Auch bei idiopathischem RV nehmen sowohl der BO (Rombaux et al., 2010), als auch primäre und sekundäre olfaktorische Areale des ZNS (graue Masse) (Yao et al., 2014) an Volumen ab.

### 2.7. Regeneration einer Riechstörung

#### 2.7.1. Regeneration des Riechepithels und spontane Verbesserung

ORN sind die einzigen primären sensorischen Nervenzellen, die zeitlebens ausgetauscht werden (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Die konstante Neurogenese ermöglicht den Ersatz von ORN, die im Rahmen des natürlichen Zelluntergangs oder durch pathologische Einwirkungen verloren gehen (Leung et al., 2007). Die Neurogenese wird von Transkriptions- und Wachstumsfaktoren sowie zellulären Signalen eingeleitet und gesteuert. Aus Basalzellen des OE entstehen neue ORN, denen die OEC den Weg in den BO leiten (Witt & Hansen, 2009). Dort bilden sie synaptische Verbindungen, differenzieren zu reifen ORN und bilden

olfaktorische Rezeptoren aus (Hu et al., 2022). Zytokine und Wachstumsfaktoren sind streng reguliert und werden nach einer pathologischen Schädigung vermehrt ausgeschüttet (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Dieser Vorgang sichert die Aufrechterhaltung der sensorischen Funktion und führt nach einer Schädigung oft zu einer spontanen Verbesserung. Man geht davon aus, dass etwa ein Drittel der Betroffenen mit postviralem RV sich spontan innerhalb eines Jahres wieder erholt. Je älter die Betroffenen sind und je länger die Symptomatik besteht, desto unwahrscheinlicher ist die spontane Verbesserung (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Eine Verbesserung der RL über die Zeit führt nicht zwangsläufig wieder zu einer altersentsprechenden „normalen“ RL (London et al. 2008). Ein Teil der Betroffenen verbleibt mit einer eingeschränkten RL (Lechien et al., 2021) und einige verschlechtern sich sogar noch weiter (Cavazzana et al., 2018; London et al., 2008; Reden et al., 2006).

### 2.7.2. Therapieansätze und Modulationen

Um die Regeneration der RL zu unterstützen wurden u.a. topische und systemische Corticosteroide, Biologicals, Phosphodiesterase Hemmer, intranasale Calciumpuffer,  $\alpha$ -Liponsäure, Vitamin A, Zink, Blutprodukte (platelet-rich-plasma) und intranasale Stammzellinfusion mehr oder minder erfolgreich getestet. Auch Akkupunktur, elektrische Stimulation des BO und chirurgische Eingriffe wurden teilweise erfolgreich durchgeführt (Hähner et al., 2014; Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Hura et al., 2020; Jafari & Holbrook, 2022).

Auf der Suche nach einer einfachen, nicht invasiven und nebenwirkungsarmen Therapie geriet Riechtraining (RT) schon vor mehr als 10 Jahren ins Zentrum wissenschaftlichen Interesses (zur Durchführung siehe 4.6.). 2009 beschrieben Hummel und Kollegen RT erstmals als erfolgreiche Therapieoption bei RV mit postviraler, posttraumatischer und idiopathischer Genese (Hummel et al., 2009). RT wurde nachfolgend getrennt nach der Genese des RV (Konstantinidis et al., 2013; Pellegrino et al., 2019), der Konzentration der Düfte (Damm et al., 2014), der Komplexität der Düfte (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2018) und der molekularer Masse der Düfte (Poletti et al., 2017) untersucht und dabei immer weiter validiert. Mittlerweile gilt RT als etablierte und effektive Therapieoption bei RV und wird daher allgemein empfohlen. Dabei können Betroffene mit postviraler Genese und kurzer Symptombdauer am stärksten von RT profitieren (Huang et al., 2021; Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Jafari & Holbrook, 2022; Kattar et al., 2021; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017). Je länger das RT durchgeführt wird, desto effektiver scheint es zu sein (Konstantinidis et al., 2016). RT ist einfach anzuwenden und überall verfügbar. Durch die fehlende Invasivität und Medikamenteneinnahme gilt es als sicher (Hura et al., 2020). Bei einigen Menschen treten allerdings Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Irritation der Nasenschleimhaut auf, was

zum Abbruch der Therapie führen kann (Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2013; Pabel et al., 2020). Einige führen das RT aufgrund von Compliance-Problemen nicht konsequent durch (Oleszkiewicz et al., 2018; Pellegrino et al., 2019). Um die Compliance zu verbessern, wurde ein Riechball, der alle 4 Duftproben enthielt, erfolgreich getestet (Saatci et al., 2020).

Auf der Suche nach Adjuvantien wurden topische (Fleiner et al., 2012; Nguyen & Patel, 2018) und orale (Bratt et al., 2020) Kortikosteroide erfolgreich getestet. Bei postviraler Genese werden sie als Kombinationstherapie mit RT empfohlen (Yuan et al., 2021). V.a. bei systemischen Kortikoiden sind mögliche Nebenwirkungen zu beachten, weshalb die Empfehlung zur therapeutischen Einnahme bei RS kontrovers ist (Saussez et al., 2021). Auch die zusätzliche Gabe von intranasalem Vitamin A, dessen Metabolit Retinolsäure als Transkriptionsfaktor eine wichtige Rolle in der Regeneration und Erhaltung des olfaktorischen Gewebes haben soll, führt in Kombination mit RT zu einer stärkeren Verbesserung der RL (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017).

### 2.7.3. Wirkungsweise von Riechtraining

RT beruht auf zwei Erkenntnissen. Zum einen kann ein gesunder Mensch seinen Geruchssinn trainieren, was ihn sensibler für DS macht (Mori et al., 2015; Wang et al., 2003; Wegener et al., 2018). Zum anderen kann sich das olfaktorische Gewebe (OE und BO) nach einer Verletzung regenerieren. Nach einer direkten Verletzung von außen kann sich das OE zum Teil so gut erholen, dass es nach 8 Wochen fast so aussieht wie vor der Verletzung (Schwob, 2002). RT kombiniert diese beiden Erkenntnisse der neuronalen Plastizität, mit dem Ziel durch regelmäßige Exposition mit höherer Frequenz und Intensität der olfaktorischen Stimuli die Regeneration anzuregen, zu unterstützen und/oder zu beschleunigen (Hummel et al., 2009; Jafari & Holbrook, 2022). Dies geschieht durch Wirkmechanismen in der Peripherie sowie in zentralen olfaktorischen Arealen.

Während der Durchführung von RT finden sich im OE vermehrt Zytokine, die dafürsprechen, dass die OEC und neuronale Vorläuferzellen stärker aktiviert werden und proliferieren. Neben der Anregung neuronalen Wachstums werden bei RT auch früher neue Riechrezeptoren exprimiert als ohne RT (Hu et al., 2022). Die Regeneration des OE nach einigen Monaten RT zeigt sich im Elektroolfaktogramm durch eine gesteigerte elektrische Aktivität (des OE) bei Präsentation aktivierender Substanzen (Hummel et al., 2018).

Im ZNS führt RT zu einer Zunahme der grauen Masse im Hippocampus, Thalamus und Zerebellum sowie im vorderen und medialen orbitofrontalen Kortex (Al Aïn et al., 2019; Gellrich et al., 2018; Han et al., 2021). RT verändert und erhöht zudem neuronale Verbindungen (Reorganisation neuronaler Strukturen) (Kollindorfer et al., 2014, 2015).

Bei der Genesung einer RS nimmt das Volumen des BO wieder zu (Hähner et al., 2008). Für die vollständige Erholung des BO sind dabei DS-Stimuli essenziell (Hasegawa-Ishii et al., 2020). Bei RT vergrößert sich das Volumen des BO. Dabei reagiert der BO sowohl auf periphere (Training über ipsilaterales Nasenloch) wie zentrale Veränderungen (Training über kontralaterales Nasenloch) (Gellrich et al., 2018; Negoias et al., 2017). So kann RT mit nur einem Nasenloch über zentrale Veränderungen auch kontralaterale periphere Strukturen beeinflussen und die DS-Wahrnehmung mit beiden Nasenlöchern verbessern (Mainland et al., 2002).

## 2.8. Omega-3-Fettsäuren, ihre Wirkung und therapeutische Nutzung

### 2.8.1. Was sind Omega-3-Fettsäuren?

Omega-3-Fettsäuren (O3FS) sind mehrfachungesättigte Fettsäuren, die in Pflanzen als  $\alpha$ -Linolensäure, in Fettfischen und Algen als die biologisch potenteren Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) vorkommen (Simopoulos, 2002). Als essenzielle Fettsäuren muss der Mensch sie über die Nahrung aufnehmen. Im menschlichen Körper werden sie ubiquitär in Zellmembranen eingebaut und beeinflussen dort die Flexibilität und Permeabilität dieser. Sie sind für Transportvorgänge und die Signalempfindlichkeit der Zellen wichtig und beeinflussen funktionelle und metabolische Vorgänge wie den Fettsäuremetabolismus, die Gerinnung und den Blutdruck (Calder, 2015; Djuricic & Calder, 2021). In der prä- und postnatalen Entwicklung neurologischer und visueller Strukturen sind O3FS von entscheidender Bedeutung. Sie beeinflussen die Neuroplastizität und Transmitterausschüttung und sind ein Leben lang für den Erhalt und die Funktion von Nervenzellen relevant (Denis et al., 2015; Djuricic & Calder, 2021).

### 2.8.2. Die Wirkung von EPA und DHA

Über die Ernährung kann der Anteil von O3FS in Zellmembranen dosisabhängig gesteigert werden (Calder, 2015). Die Supplementierung und damit Erhöhung der O3FS-Level im Gewebe hat eine Vielzahl positiver Auswirkungen.

In Mäusestudien konnte ein neuroprotektiver Effekt von O3FS beobachtet werden. Höhere Level an O3FS schützen periphere Nerven vor Schädigung durch Dehnung und Hypoxie und beschleunigen deren Regeneration (Gladman et al., 2012). Die Grundlage der neuroprotektiven und heilungfördernden Wirkung einer O3FS-Supplementierung ist die veränderte Metabolisierung von Aminosäuren (Neurotransmittern), Nukleinsäuren und Kohlenhydraten sowie die gesteigerte Produktion anti-oxidativer Substanzen (Figuerola & de Leon, 2014). Außerdem können O3FS über multiple Mechanismen inflammatorische und

immunologische Vorgänge reduzieren. Sie haben intra- und extrazelluläre Signalwirkung, beeinflussen über Transkriptionsvorgänge die Genexpression und darüber die Proteinproduktion sowie die Produktion regulatorischer Eicosanoide (Calder, 2010, 2015; Simopoulos, 2002). Werden EPA und DHA vermehrt zugeführt, erhöht sich ihr Anteil in den Phospholipiden der Zellmembranen und Arachidonsäure wird verdrängt. Dadurch werden vermehrt sie anstelle von Arachidonsäure zu Eicosanoiden umgebaut. Diese wirken entweder weniger potent pro-inflammatorisch oder antagonisierend, also anti-inflammatorisch. Die aus Arachidonsäure entstehenden pro-inflammatorischen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene werden hingegen weniger synthetisiert (Simopoulos, 2002). Außerdem entstehen aus EPA und DHA auch anti-inflammatorische Resolvine und Protektine, welche einen entzündlichen Prozess beenden können (Calder, 2010). Die Produktion von IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-6 wird, u.a. über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, blockiert und Entzündungsvorgänge so gehemmt (Calder, 2015; Djuricic & Calder, 2021; Simopoulos, 2002). Diese anti-inflammatorischen Eigenschaften machen O3FS für entzündliche und Autoimmunkrankheiten therapeutisch interessant. Auf rheumatoide Arthritis, kardio-vaskuläre Erkrankungen, sogar einige Krebserkrankungen sollen sie positiven Einfluss haben (Calder, 2010, 2015; Djuricic & Calder, 2021; Simopoulos, 2002).

Auch auf zentrale neurologische Strukturen haben O3FS eine neuroprotektive und anti-inflammatorische Wirkung. EPA und DHA können über Genregulation Cortisol-induzierter Apoptose und Proliferationsreduzierung von menschlichen Hippocampuszellen entgegenwirken. Neben der Reduzierung von oxidativem Stress und Inflammation können sie Neurogenese, Zellproliferation und -entwicklung vorantreiben (Borsini et al., 2020). Zusätzlich kann die synaptische Funktion und Durchblutung des ZNS verbessert werden (Denis et al., 2015). Die Supplementierung von EPA und DHA scheint die kognitive Leistung eines Menschen positiv zu beeinflussen. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Fettsäuren vor geistiger Verschlechterung schützen könnten. Ebenso korreliert der regelmäßige Konsum von EPA und DHA in Form von Fisch negativ mit dem Auftreten einer Major Depression. In einigen Studien können sie depressive Symptome sogar lindern (Djuricic & Calder, 2021).

### 2.8.3. Omega-3-Fettsäuren und olfaktorische Leistung

O3FS scheinen für die Entstehung und den Erhalt der olfaktorischen Leistung von Bedeutung zu sein. Werden Mäuse mit einer DHA-defizienten Nahrung versorgt, so hat deren Nachwuchs einen deutlich reduzierten DHA-Anteil im ZNS und BO und macht bei olfaktorischen Tests deutlich mehr Fehler als mit DHA versorgte Mäuse (Greiner et al., 1999, 2001). Ernähren sich Menschen regelmäßig von Fisch, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass sich im Alter die RL verschlechtert (Gopinath et al., 2015). Hingegen scheint ein hohes Level der konkurrierenden

Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure im OE mit einer Hyposmie assoziiert zu sein (Khoury et al., 2021).

Aufgrund der anti-inflammatorischen und neuroprotektiven Wirkung sowie dem positiven Einfluss auf neurologische, kognitive und behaviorale Vorgänge könnten O3FS bei RV von therapeutischer Bedeutung sein. In einer Studie konnte sich nach 12 Wochen DHA-Supplementierung neben der Orientierung, Erinnerung und Sprache auch die olfaktorische Leistung 25 älterer, leicht kognitiv eingeschränkter Menschen verbessern (Rondanelli et al., 2012). Die Behandlung der entzündlichen Komponente einer RS durch O3FS ist vielversprechend. Für die Reduzierung pro-inflammatorischer Zytokine bei SARS-CoV-2 induziertem RV wird die Behandlung mit O3FS vorgeschlagen (Roy-Chowdhury et al., 2021) und momentan auch untersucht (Lerner et al., 2020). Die neuroprotektiven und heilungsfördernden Eigenschaften sind auch bei traumatischer Schädigung olfaktorischer Strukturen interessant. In einer Studie nahmen Patient:innen nach der endoskopischen Entfernung eines (para-)sellären Tumors O3FS. Nach anfänglicher Verschlechterung konnten diese Teilnehmenden ihre RL öfter wieder verbessern als die Kontrollgruppe. Insgesamt war ein (anhaltender) RV bei O3FS-Einnahme weniger wahrscheinlich (Yan et al., 2020). Die Untersuchung der Wirkung von O3FS auf postviralen, posttraumatischen und idiopathischen RV wird in der genannten Studie ebenfalls vorgeschlagen. Um die positiven Effekte von O3FS nutzen zu können, wird eine Einnahme von mindestens 2g EPA + DHA am Tag empfohlen (Calder, 2010).

### 3. Hypothese und Fragestellungen

RS entstehen durch die Schädigung olfaktorischer Strukturen. In der Peripherie ist neben der direkten Schädigung durch Viren und Traumata auch die lokale Entzündungsreaktion für den RV verantwortlich. Durch die ständige Regeneration des OE kann sich die RL wieder erholen. RT triggert über DS-Stimuli die Regeneration der ORN. O3FS haben anti-inflammatorische und neuro-protective Eigenschaften und können über die Reduzierung der Entzündungsreaktion im olfaktorischen Gewebe dessen Regeneration unterstützen. Auf diesem Weg haben O3FS einen positiven Einfluss auf die Verbesserung der RL unter RT.

Diese Hypothese wurde mit Hilfe einer klinischen Studie überprüft. Dazu wurden zwei Therapieregime (nur RT und RT + O3FS) parallel durchgeführt und die olfaktorische Leistung danach verglichen. Folgende Forschungsfragen sollten zur Auswertung der Studie untersucht bzw. beantwortet werden:

#### Hauptfragen:

1. Konnte die Supplementierung von O3FS die Verbesserung der RL durch RT unterstützen? Verbesserte sich die RL bei zusätzlicher O3FS-Einnahme mehr als bei RT allein?
2. Wenn ja, in welchem Einzeltest des Sniffin' Sticks Test verbesserten die Proband:innen sich (am stärksten)?
3. Welchen Einfluss hatte die Genese, die Symptombdauer, das Geschlecht, das Alter, Rauchen oder die Ausgangsriechleistung auf die potenzielle Verbesserung?

#### Nebenfragen:

4. Welchen Einfluss hatten O3FS auf das RT selbst (Wahrnehmung der Duftgläschen, Compliance)?
5. Wie beschrieben Proband:innen mit zusätzlicher O3FS-Einnahme subjektiv ihre RL nach der Therapie?
6. Lassen sich Aussagen zur Behandlung nach SARS-CoV-2-Infektion machen?
7. Hatten depressive Symptome oder eine kognitive Einschränkung Einfluss auf die RL bzw. die RL-Verbesserung?
8. Wie wirkten sich O3FS auf depressive Symptome oder eine kognitive Einschränkung aus?
9. Sind O3FS bei vorhandenem therapeutischem Nutzen gut als Zusatz zum RT etablierbar (Zugang, zuverlässige Einnahme und Verträglichkeit)?



## 4. Material und Methoden

### 4.1. Ablauf der Studie

Es handelte sich um eine unverblindete, prospektive, kontrollierte klinische Studie, die im Zeitraum zwischen Mai 2020 und Juli 2021 durchgeführt wurde. Sie bestand aus 2 Terminen im Abstand von 12 Wochen. Bei beiden Terminen wurden jeweils die olfaktorische Leistung mittels Sniffing' Sticks, die kognitive Leistung mittels "Controlled Oral Word Association Test" (COWA) und „Montreal Cognitive Assessment“ (MOCA) sowie die depressiven Symptome mit der „Allgemeine Depressionsskala“ (ADS-L) gemessen.

Die Proband:innen wurden beim ersten Termin einer der zwei Studiengruppen zugeteilt. Während der 12 Wochen führte eine Gruppe nur RT durch (Nur-Trainings-Gruppe = NTG), während die andere Gruppe zusätzlich täglich O3FS in Form von Fischölkapseln einnahm (Omega-3-Gruppe = OG). Zum Ablauf der Studie siehe Abbildung 1.

Alle Messungen der beiden Termine wurden im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden von der Promovierenden durchgeführt. Die Daten der Messungen wurden anonymisiert gesammelt und ausgewertet.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK289062019) und nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

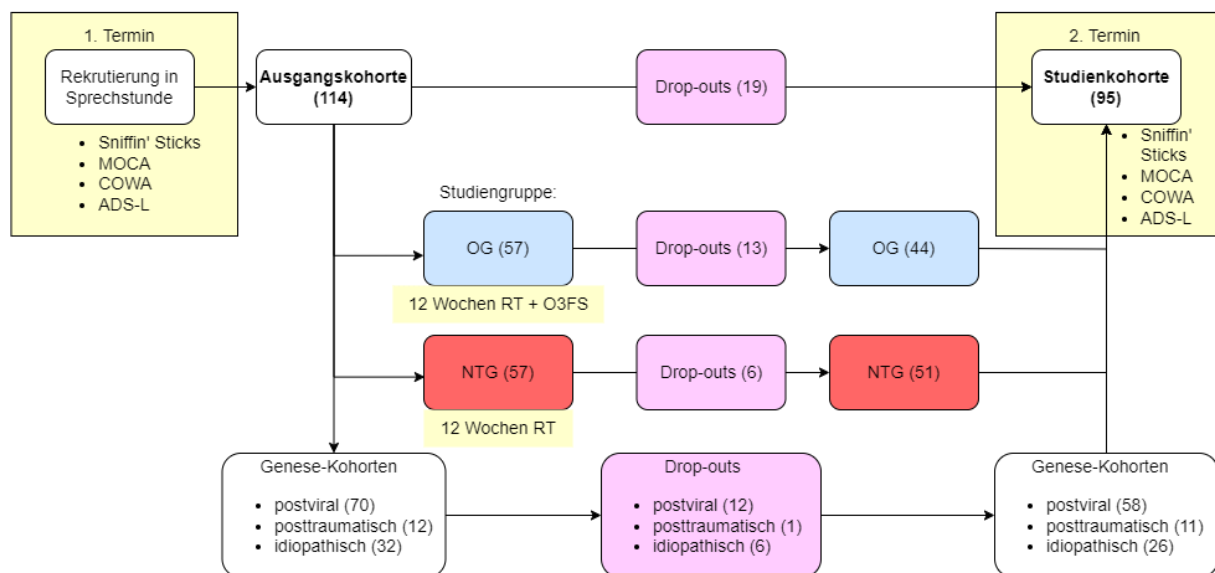


Abbildung 1: Ablauf der Studie

gelb unterlegt = Ablauf der Studie, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform, OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, RT = Riechtraining, O3FS = Omega-3-Fettsäuren

## 4.2. Teilnehmende

### 4.2.1. Rekrutierung

Alle Teilnehmenden waren Patient:innen des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden. Im Rahmen ihres Termins in der regulären Sprechstunde des Institutes wurden sie klinisch untersucht und konnten anhand der Endoskopie und der Anamnese einer Genese-Kohorte zugeordnet werden. Im Anschluss an das Arztgespräch wurden potenzielle Proband:innen über die Studie aufgeklärt und gefragt, ob sie an ihr teilnehmen wollen. Alle Proband:innen unterschrieben nach der Aufklärung eine Einwilligungserklärung. Die Rekrutierung fand im Zeitraum von Mai 2020 bis April 2021 statt. Es wurden keine Teilnehmenden außerhalb der Sprechstunde des Institutes rekrutiert.

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen zu detektieren, sollten bei einem Alphaniveau von 0,05, einer Effektstärke von 0,6 (mittlerer Effekt) und einer Power von 0,80 mindestens 47 Personen pro Gruppe eingeschlossen werden (G\*Power Version 3.1.9.7.) (Faul et al., 2007). Um Drop-outs in beiden Gruppen auszugleichen, sollten etwa 20% mehr Personen eingeschlossen werden.

### 4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren, die freiwillige Einwilligung zur Teilnahme und eine eingeschränkte RL im Sinne einer Hyposmie. Für die Compliance und Motivation sollten die Teilnehmenden ihre verminderte RL subjektiv als Einschränkung wahrnehmen. RT sollte für die Teilnehmenden die primäre Therapieoption sein. Eingeschlossen wurden Betroffene einer RS mit postviraler, posttraumatischer oder idiopathischer Genese. Betroffene mit chronischer Rhinosinusitis oder neurologischer Grunderkrankung wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer wurden nicht eingeschlossen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Jafari & Holbrook, 2022).

Es wurden keine Menschen eingeschlossen, deren RL durch Begleitumstände beeinflusst war. Nicht eingeschlossen wurden daher Frauen mit vorhandener oder geplanter Schwangerschaft und stillende Frauen (Mullol et al., 2012) sowie Menschen mit wesentlicher gesundheitlicher Beeinträchtigung, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können (Landis et al., 2004).

### 4.3. Messen der olfaktorischen Leistung

#### 4.3.1. Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks sind eine Testbatterie aus Stiften, die mit flüssigen oder gelösten DS gefüllt sind. Wie bei Filzstiften werden auch diese durch eine Kappe vor dem Austrocknen geschützt. Zur Duftpräsentation wird der jeweilige Stift geöffnet und etwa 2 cm unter beide Nasenlöcher der zu untersuchenden Person gehalten. Diese soll an den präsentierten Stiften aktiv schnüffeln, um Konzentration und Wahrnehmung zu erhöhen. Ein Sniffin' Stick-Test dauert ca. 30 Minuten und besteht aus drei einzelnen Tests.

Der erste dient der Ermittlung der Riechschwelle (Schwellen-Test), ist somit ein unterschwelliger Test und wird mit geschlossenen Augen des/der Untersuchten durchgeführt. Dabei werden dem/der Untersuchten nacheinander 3 Stifte präsentiert, von denen 2 „leer“ sind (geruchloses Lösungsmittel) und einer 2-Phenylenthanol (Rosenduft) in 16 aufsteigenden Verdünnungsstufen enthält. Die drei Stifte werden in einer beliebigen Reihenfolge präsentiert. Man beginnt mit dem Stift, der die schwächste Konzentration des DS enthält und steigert die Konzentration so lange, bis der riechende Stift 2-mal hintereinander richtig erkannt wird. Danach wird so lange wieder eine schwächere Konzentration gewählt, bis der Stift nicht mehr erkannt wird. Von den so entstehenden insgesamt 7 Wendepunkten werden die letzten 4 addiert und durch 4 geteilt, um den Schwellenwert zu ermitteln. Dabei stellt der Wert 1 die höchste Konzentration, also die höchste Riechschwelle und somit die schlechteste RL dar. 16 ist die niedrigste Konzentrationsstufe und stellt somit, bei korrekter Wahrnehmung des Stiftes, die beste RL dar.

Beim zweiten Test werden drei Stifte nacheinander präsentiert, von denen 2 einen genau identischen DS mit gleicher Konzentration enthalten und einer mit einem andern DS gefüllt ist. Der/die Untersuchte soll nun den Stift identifizieren, der anders ist. Dies geschieht 16-mal (mögliche Punkte 0 - 16). Genau wie beim ersten Test wird der/die Untersuchte gebeten die Augen geschlossen zu halten und die Stifte werden jeweils nur einmal präsentiert. Es handelt sich bei dem zweiten, dem sogenannten Diskriminations-Test, um einen non-verbalen, überschwelligen Test.

Für den letzten Test darf der/die Untersuchte die Augen öffnen und bekommt jeweils nur einen Stift präsentiert. Außerdem wird pro Stift eine Darstellung von vier Gegenständen (Bild und Schrift) gezeigt. Es soll nun der Gegenstand benannt werden, nach dem der Stift riecht. Jeder Stift kann dabei mehrfach präsentiert werden. Hierbei handelt es sich um einen überschwelligen, verbalen Test mit wiederum 0 bis 16 erreichbaren Punkten. Er wird Identifikations-Test genannt.

Bei allen Tests wird der/die Untersuchte gebeten, sich auch bei Unsicherheit für einen Stift zu entscheiden (erzwungenen Wahl). Die Test-Retest-Reliabilität für den Schwellen-Test (S) beträgt 0,61, für den Diskriminations-Test (D) 0,54 und für den Identifikations-Test (I) 0,73 (Hummel et al., 1997). Insgesamt können mindestens 1 Punkt bis maximal 48 Punkte erreicht werden. Der Gesamtwert aller drei Tests wird SDI-Wert genannt. Je höher die Punktzahl, desto besser die RL.

#### 4.3.2. Bewertung und Auswertung des SDI-Wertes

Anhand mehrerer größerer Stichprobenerhebungen der Bevölkerung wurden SDI-Werte norm-, hyp- und anosmischen Leistungen zugeordnet und Grenzwerte definiert (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019). Als hyposmisch sind alle Ergebnisse unterhalb der 10. Perzentile einer bestimmten Altersgruppe definiert. Dabei nimmt die RL in Kindheit und Jugend zu, hat zwischen dem 20. - 30. Lebensjahr ihren Höhepunkt und nimmt dann mit dem Alter wieder ab. Grundsätzlich schneiden Frauen besser ab als Männer. Obwohl es für den einzelnen Menschen durchaus sinnvoll ist, sein Ergebnis mit den Ergebnissen in seiner Altersgruppe zu vergleichen, wird die RL eines Menschen generell mit dem Cut-off-Wert der bestmöglichen RL verglichen. 2019 lag dieser Wert bei den 21 – 30 - Jährigen bei 30,75 Punkten (Oleszkiewicz et al., 2019). In dieser Studie wird daher jeder Punktwert ab 32 Punkten als normosmisch und alles darunter als hyposmisch definiert.

Der Cut-off-Wert einer (funktionellen) Anosmie ist auf < 16 Punkte festgelegt (Kobal et al., 2000). Auch wenn im Riechtest vereinzelt DS wahrgenommen oder erkannt werden können, ist die RL bei unter 16 Punkten nicht ausreichend, um im Alltag davon zu profitieren (Hummel et al., 2007).

Bei einer Punktwertdifferenz von 2,5 Punkten beim Schwellen-Test, 3 Punkten beim Diskriminations- und Identifikations-Test und 5,5 Punkte beim gesamten SDI-Wert geht man davon aus, dass 60% der Menschen mit einer solchen Verbesserung diese auch subjektiv wahrnehmen (Gudziol et al., 2006). Bei der Auswertung einer Verbesserung werden diese Differenzen daher als subjektiv signifikant definiert.

#### 4.4. Testen der kognitiven Leistung und depressiven Symptome

Wie in 2.3. und 2.4. beschrieben, handelt es sich bei einem RV keineswegs um ein isoliertes Symptom. Allzu oft ist er Teil eines Symptomkomplexes einer neurodegenerativen oder depressiven Erkrankung. Die statistische Erfassung depressiver Symptome und kognitiver Leistung im Rahmen der Studie ist daher relevant.

Mittels „Montreal Cognitive Assessment“, kurz MOCA, und „Controlled Oral Word Association Test“, kurz COWA, wurde die kognitive Leistung sowie mittels der „Allgemeinen Depressionsskala in Langform“, kurz ADS-L, die depressiven Symptome der Teilnehmenden vor und nach dem RT erfasst. Zum einen sollten damit mögliche Einflussfaktoren erfasst werden, die die RL und den Therapieerfolg negativ beeinflussen könnten. Zum anderen könnte RT mit und/oder ohne O3FS-Supplementierung die kognitive Leistung und depressive Symptomatik der Teilnehmenden in der Studie verbessern. Schlussendlich sollte zum Ausschluss einer möglichen neurodegenerativen Erkrankung (Ausschlusskriterium), der Verlauf der kognitiven Testergebnisse überprüft werden. Eine deutliche Verschlechterung der Ergebnisse würde als Hinweis auf eine solche Krankheit interpretiert und betroffene Teilnehmende im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen werden.

#### 4.4.1. MOCA

Der MOCA ist ein Screeningtest, um eine milde kognitive Beeinträchtigung zu ermitteln. Der 10-minütige Test besteht aus 11 unterschiedlichen Aufgaben, die sowohl das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und Konzentration, die Orientierung, die Sprache, die Abstraktionsfähigkeit sowie visuospatiale und exekutive Fähigkeiten der Teilnehmenden testen. Insgesamt können dabei 30 Punkte erzielt werden, wobei 26 Punkte als Cut-off-Wert festgelegt wurde. Mit diesem Test können schon leichte kognitive Beeinträchtigungen, die zu einer Demenz führen können, mit einer Sensitivität von 90% erkannt werden (Nasreddine et al., 2005).

#### 4.4.2. COWA

Der COWA misst den formal lexikal und semantisch-kategorealen Wortschatz bzw. die Wortflüssigkeit mit einer signifikanten Test-Retest-Reliabilität ( $R = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Innerhalb jeweils einer Minute sollen die Teilnehmenden so viele Wörter aufsagen, wie ihnen einfallen, die mit B, dann F und dann L anfangen. Danach so viele Wörter, die ihnen zu den Kategorien Supermarkt und Möbelstück einfallen. Dabei ist jede Wortart außer (Eigen-)Namen, Wiederholungen und Wörter mit dem gleichen Wortstamm erlaubt. Für den ursprünglichen Test mit 3 Kategorien (nur den Buchstaben) liegt der untere durchschnittliche Grenzwert bei 30 Punkten. Daher wurde der Grenzwert in dieser Studie (beim Test mit 5 Kategorien) auf 50 Punkte festgelegt (Ruff et al., 1996).

#### 4.4.3. ADS-L

Der ADS-L dient der Erfassung der Beeinträchtigung von Menschen durch depressive Symptome innerhalb der letzten Woche.

In 20 Items werden emotionale, motivationale, kognitive, somatische wie auch motorische/interaktionale Beschwerden erfragt. Der ADS-L wird zur Statusdiagnostik sowie Evaluations von Behandlungseffekten und -prozessen im klinischen Bereich, wie auch in der Forschung angewendet. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) des ADS-L liegt bei Erwachsenen in mehreren Bevölkerungsstichproben zwischen 0,89 und 0,92 und die diskriminative Güte wird durch ROC-Analysen bestätigt (AUC zwischen 0,93 und 0,95).

Für die Auswertung der ADS-L wird der Summenwert der Antworten (entsprechend der Antwortvorgaben 0, 1, 2 oder 3 Punkte) aufaddiert und als Kennwert der aktuellen depressiven Symptomatik interpretiert. Der Summenwert der ADS-L liegt zwischen 0 und 60 Punkten. Dabei gilt: Je höher der Punktwert, desto schlechter. Von einem unauffälligen Punktwert kann man bei < 17 Punkten ausgehen. Der Cut-off-Wert beträgt 22 Punkte. 23 Punkte oder mehr stellen kritische Werte für eine klinisch relevante Depression dar (Hautzinger et al., 2012).

#### 4.5. Einteilung der Studiengruppen

Die Teilnehmenden wurden gleichmäßig (jeweils 57) in die beiden Studiengruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte zufällig, war aber weder vollständig randomisiert noch verblindet. Dafür gab es mehrere Gründe. Zum einen gab es mehrere Ausschlusskriterien für die Einnahme von hochdosierten O3FS in Form von Fischölkapseln. Menschen mit schwerwiegenden Erkrankungen der Leber, des Pankreas oder der Gallenblase, mit ausgeprägtem Diabetes mellitus oder Einnahme von Marcumar-Präparaten, Gerinnungshemmern (nicht aber ASS) oder Digitoxin wurden nicht in die OG eingeschlossen. Obwohl primär nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen war, konnten etwaige Einflüsse der O3FS auf die gesundheitliche Situation und die Medikation dieser Personen nicht sicher ausgeschlossen werden. Desweiteren waren Betroffene mit Dauermedikation grundsätzlich weniger bereit täglich zusätzliche Kapseln einzunehmen. Da für die Studie kein Placebo-Produkt zur Verfügung stand, war sowohl den Teilnehmenden als auch dem medizinischen Personal bewusst, in welcher Gruppe sich der/die Teilnehmende befand. Da die Studie nicht in Kooperation mit einem Pharmaunternehmen durchgeführt wurde, konnte den Proband:innen die O3FS nicht zu Verfügung gestellt werden. Sie mussten sich diese selbst kaufen. Bei einigen Teilnehmenden sprach der finanzielle Aufwand gegen eine Teilnahme in der OG. Außerdem gab es Proband:innen, die aufgrund einer Fischunverträglichkeit oder vegetarischer/veganer Ernährung kein Fischöl einnehmen wollten. Die potenziell passenden Patient:innen wurden gefragt, ob sie freiwillig in der OG teilnehmen wollten. Wurde dies verneint, wurde der Person angeboten, in der NTG teilzunehmen.

#### 4.6. Durchführung des Riechtrainings

Das Trainingsset, das allen Teilnehmenden ausgehändigt wurde, umfasste 4 kleine braune Glasfläschen mit Schraubverschluss (50ml Volumen), die mit jeweils einem von 4 unterschiedlichen Düften gefüllt waren. In den Gläschen wurde jeweils ein Wattebällchen mit 2ml von PEA (= Rosenduft), Eugenol (= Nelkenduft), Zitronellal (= Zitronenduft) oder Eucalyptol (= Eukalyptusduft) getränkt. Die Gläschen wurden entsprechend den Düften etikettiert.

Die Trainingsphase schloss sich direkt der Eingangssitzung an und dauerte 12 Wochen. Die Teilnehmenden wurden angeleitet mit den ausgehändigten Duftgläschen 2-mal täglich zu trainieren. Dazu sollten die Gläschen morgens und abends immer etwa zur gleichen Zeit einzeln nacheinander aufgeschraubt werden, dann jeweils für etwa 20 Sekunden mit beiden Nasenlöchern und einigen Zentimeter Abstand zur Glasöffnung an den Proben gerochen bzw. geschnüffelt und die Gläschen dann wieder fest verschlossen werden. Die Reihenfolge der Düfte wurde den Teilnehmenden freigestellt. Auch konnten die Proband:innen nach Vorliebe entweder „blind“ (ohne vorher auf das Etikett zu schauen) oder bewusst unter Vorkenntnis des enthaltenen Duftes trainieren. Entweder um das Erkennen und Zuordnen des Duftes zu überprüfen oder, mit vorheriger Einstellung auf den Duft, um die Erinnerung an diesen mit der Empfindung beim Trainieren zu vergleichen. Dabei war die Vorliebe des Trainingsverfahrens bei den Teilnehmenden sehr durchmischt und eine einheitliche Regelung des Verfahrens hätte zur Senkung der Compliance bei den Proband:innen geführt.

Zusätzlich wurde allen Proband:innen ein Beurteilungsbogen für 12 Wochen ausgehändigt (siehe 10.2.). Darauf sollten die Teilnehmenden jeden Tag und für jeden Duft einzeln angeben, ob sie den Duft erkannt haben. Morgens und abends sollte außerdem die Intensität der Wahrnehmung auf einer Skala von 0 (= gar nicht wahrgenommen) bis 10 (= extrem stark wahrgenommen) beurteilt werden. Die Proband:innen wurden gebeten, das Training auch im Urlaub etc. mit- und durchzuführen.

#### 4.7. Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren

Um auf eine Dosis von 2g O3FS zu kommen, wurde sich im Studiendesign für eine Supplementierung in Form von Fischöl-Kapseln entschieden. Das Präparat sollte leicht zugänglich, möglichst kostengünstig und leicht zu dosieren sein, damit die Einnahme aller Teilnehmenden der OG vergleichbar und die Compliance möglichst hoch ist. Unter diesen Gesichtspunkten wurde als optimales Präparat „Omega-3 1400“ von Doppelherz aktiv des Pharmaunternehmens Queisser Pharma allen Proband:innen der OG empfohlen.

Dieses enthält laut Hersteller pro Kapsel 1400mg O3FS-haltiges Konzentrat aus Seefischöl, davon 35% reine O3FS (285mg EPA und 190mg DHA).

Es sollten täglich 4 Kapseln à 475mg EPA und DHA eingenommen werden, um auf eine Gesamtdosis von 2g/d zu kommen. Da eine Packung 120 Kapseln enthält und man für 12 Wochen bei 4 Kapseln pro Tag 336 Kapseln benötigt, wurden die Proband:innen darüber aufgeklärt, etwa 3 Packungen für den gesamte Trainingsablauf erwerben zu müssen. Der Preis einer Packung schwankt je nach Ort des Erstehens zwischen 12 und 15 Euro und der finanzielle Gesamtaufwand der Teilnahme wurde daher auf etwa 40 Euro geschätzt.

Grundsätzlich ist bei der Einnahme von 2g EPA und DHA nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen. Trotzdem wurden die Teilnehmenden darauf hingewiesen, dass die Einnahme von 4 relativ großen Gelatinekapseln mitunter unangenehm sein kann, was das Schlucken, den Geschmack und die gegebenenfalls darauffolgende gastroenterologische Reaktion betrifft.

#### 4.8. Statistische Analyse

Für die Analyse der Daten wurde SPSS Statistics Version 29.0.0.0 von IBM genutzt. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0,05 festgelegt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test wurden die Daten auf Normalverteilung hin getestet. Bei normalverteilten Daten wurden die Mittelwerte der Gruppen je nach Varianzgleichheit (Levene-Test) mit dem t-Test oder dem Welch-Test überprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Für den Effekt der Therapien wurde jeweils die Differenz zwischen erstem und zweitem Messwert jedes Tests berechnet. Bei allen Mittelwerttests wurden diese Differenzen der jeweiligen Studiengruppe verglichen. Bewertet wurden also die Unterschiede dieser Differenzen. Um die Veränderungen der Messwerte vor und nach dem Training im Allgemeinen zu bewerten, wurden bei normalverteilten Messwerten der gepaarte t-Test und bei nicht normalverteilten Daten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Häufigkeiten wurden mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Homogenitätstest überprüft. Für die Auswertung des RT-begleitenden Fragebogens wurden mittels eines allgemeinen linearen Modells eine multivariate Analysen durchgeführt. Des Weiteren wurden Regressions- und Korrelationsanalysen (Pearson-Korrelationskoeffizient) berechnet.



## 5. Ergebnisse

### 5.1. Proband:innenmerkmale und Gruppenunterschiede

#### 5.1.1. Ausgangskohorte und Drop-outs

Insgesamt wurden 114 Proband:innen in der Studie eingeschlossen, jeweils 57 Proband:innen in jeder Studiengruppe.

Die NTG umfasste ursprünglich 54 Proband:innen, die OG 60. 3 der Proband:innen aus der OG (2 Frauen und 1 Mann, 5% der Kohorte) vertrugen die O3FS-Einnahme gleich zu Beginn der Studie nicht gut. Sie wurden daher nachträglich in die NTG übertragen (siehe 5.10.). Da diese Proband:innen die O3FS im Durchschnitt nur 1 Woche einnahmen, kann von einem vernachlässigbaren Einfluss ausgegangen werden.

Insgesamt haben 19 Proband:innen die Studie vorzeitig beendet (17%), 6 in der NGT (4 mit postviraler und 2 mit idiopathischer Genese) und 13 in der OG (8 mit postviraler, 1 mit posttraumatischer und 4 mit idiopathischer Genese). Damit war die Abbruchrate in der OG (23%) doppelt so hoch wie in der NTG (11%). Etwa gleichviele Männer (9) wie Frauen (10) haben die Studie vorzeitig beendet. Die Drop-out-Kohorte war durchschnittlich 56 Jahre alt. 4 der 19 Teilnehmenden, die keinen zweiten Termin wahrnahmen, hatten eine SARS-CoV-2 Infektion als Ursache der RS. Sie alle waren Proband:innen der OG. 7 der 19 Proband:innen, die die Studie vorzeitig beendeten, hatten eine Symptombdauer von 19 Monaten oder mehr (alle Ø 16 Monate). Grundsätzlich unterschied sich der SDI-Wert der Kohorte, die die Studie vorzeitig beendet hat, nicht von der Studienkohorte (19,5 vs. 19,7 Punkte). Innerhalb der Studiengruppen hatten die 6 Drop-outs der NTG allerdings einen höheren Ausgangs-SDI-Wert als die restliche NTG (21,25 vs. 19,8 Punkte). In der OG hatten die Drop-outs dagegen einen niedrigeren Ausgangs-SDI-Wert als die restliche OG (18,7 vs. 19,6 Punkte). 5 der 19 Drop-outs hatten einen ADS-L von 23 Punkten oder mehr (alle Ø 18 Punkte). Die Drop-out-Kohorte unterschied sich in keinem erhobenen Merkmal statistisch signifikant von der Studienkohorte.

13 der 19 Drop-outs waren telefonisch auskunftsbereit. 9 Proband:innen der OG hatten die Studie aufgrund des zu hohen Aufwandes abgebrochen. 2 Proband:innen der NTG hatten das RT beendet, da sich die RL subjektiv noch weiter verschlechtert hatte. Etwa die Hälfte der Drop-outs hatten das RT nicht konsequent durchgeführt, regelmäßig vergessen und/oder bereits nach wenigen Woche wieder beendet. 5 Proband:innen beschrieben ihre aktuelle RL als leicht verbessert, 2 als wieder normal, die restlichen 6 als gleichgeblieben.

Zur Visualisierung der Kohorten und Drop-outs siehe Abbildung 1.

### 5.1.2. Studienkohorte

Die Kohorte mit 2 auswertbaren Datensätzen vor und nach Therapie bestand aus 95 Personen (gesamte Studienkohorte). In Tabelle 1 sind die Merkmale dieser Kohorte aufgelistet.

Die NTG bestand aus deutlich mehr Frauen als Männern (etwa 2:1), während die OG aus etwa gleich vielen Frauen und Männern bestand. Auch war die NTG im Schnitt etwa 9 Jahre älter. Außerdem hatten Proband:innen der NTG im Schnitt eine längere Symptombdauer.

Keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fand sich im SDI-Wert der Eingangssitzung. Proband:innen, mit einem ersten SDI-Wert > 32 Punkten, wurden aufgrund eines erhöhten subjektiven Leidensdruckes, hohem Therapiewunsch und der Annahme eines sehr guten Riechvermögens vor pathologischer Veränderung (deutlich über 32 Punkte) in die Studie eingeschlossen.

Auch die Anteile der An-, Hyp- und Normosmiker unterschieden sich kaum. Die Proband:innen mit postviralem RV überwogen in beiden Studiengruppen. Der Anteil der posttraumatischen Proband:innen war jeweils am geringsten. In der NTG gab es anteilig mehr Proband:innen mit idiopathischer Genese als in der OG. Knapp die Hälfte der Proband:innen mit postviraler Genese hatten eine SARS-CoV-2-Infektion. Zwei Drittel von ihnen nahmen in der OG teil. Der Anteil der COVID-19-Proband:innen von allen postviralen war daher in der OG doppelt so hoch wie in der NTG.

Der MOCA- und COWA-Wert war zu Beginn in den Gruppen etwa gleich. Die NTG startete mit einem schlechteren ADS-L Wert.

Von allen wiedergekommenen Proband:innen gaben 8 aus der NTG und 5 aus der OG an, regelmäßig zu rauchen. In der NTG gab es einen, in der OG 2 Männer, die angaben, Sportler zu sein. 5 Proband:innen der OG hatten bereits einmal RT durchgeführt. In der NTG waren es 3. Diese Betroffenen wurden aufgrund des immer noch bestehenden Leidensdruckes und hohen Therapiewunsches eingeschlossen.

Von den 95 Teilnehmenden der Abschlusskohorte fand bei 84 Personen der zweite Termin nach 3 Monaten statt. Bei 11 Personen lag mehr Zeit zwischen dem ersten und zweiten Termin, da kein früherer Termin zustande kam (3,5 - 4 Monate; 2 in der OG, 9 in der NTG).

6 Proband:innen (13,6%) der OG hatten die O3FS nicht zuverlässig eingenommen. Sie berichteten von gelegentlichem Vergessen, nicht konsequenter Einnahme über den ganzen Trainingszeitraum oder der Einnahme der Kapseln in zu niedriger Dosierung.

## 5.2. Gesamte Studienkohorte

### 5.2.1. Durchgeführte Tests

Insgesamt verbesserte sich die olfaktorische Funktion aller Proband:innen durch das RT. So stieg der durchschnittliche SDI-Wert um 3,5 Punkte von 19,7 Punkten vor auf 23,2 Punkte nach dem Training. Die Ergebnisse der gesamten Studienkohorte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgelistet. Die Ergebnisse der einzelnen Riechtests sowie die Differenzen der jeweiligen Studiengruppe sind in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt.

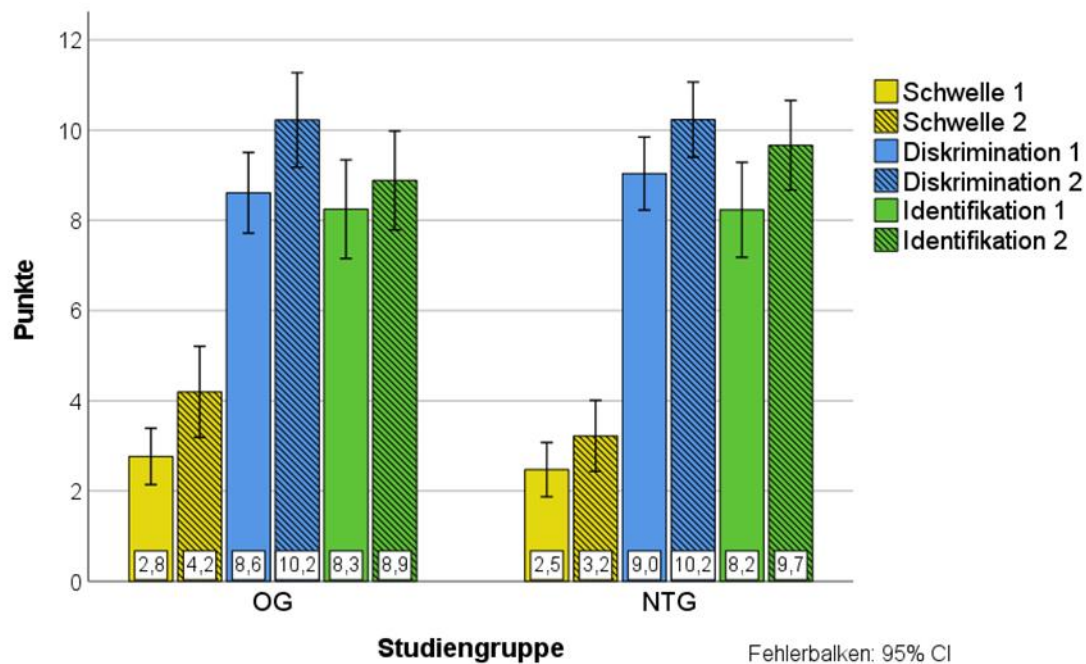


Abbildung 2: Ergebnisse der Riechtests der gesamten Studienkohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, CI = Konfidenzintervall, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining)

Für die NTG ließen sich zwischen den Ausgangs- und Endergebnissen aller durchgeführten Tests statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Für die OG ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfangs- und Endergebnissen aller durchgeführten Tests, außer dem Identifikations-Test und dem ADS-L feststellen.

Die Proband:innen der OG verbesserten sich in den Riechtests insgesamt im Schnitt mehr als die NTG (siehe Abbildung 3). Beide Gruppen verbesserten sich im MOCA-Test um etwa einen Punkt. Die OG verbesserte sich im COWA-Test um etwa 8 Punkte, die NTG um 6 Punkte. Im ADS-L verbesserten sich beide Gruppen um etwa 2 Punkte. Alle Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen waren nicht statistisch signifikant.

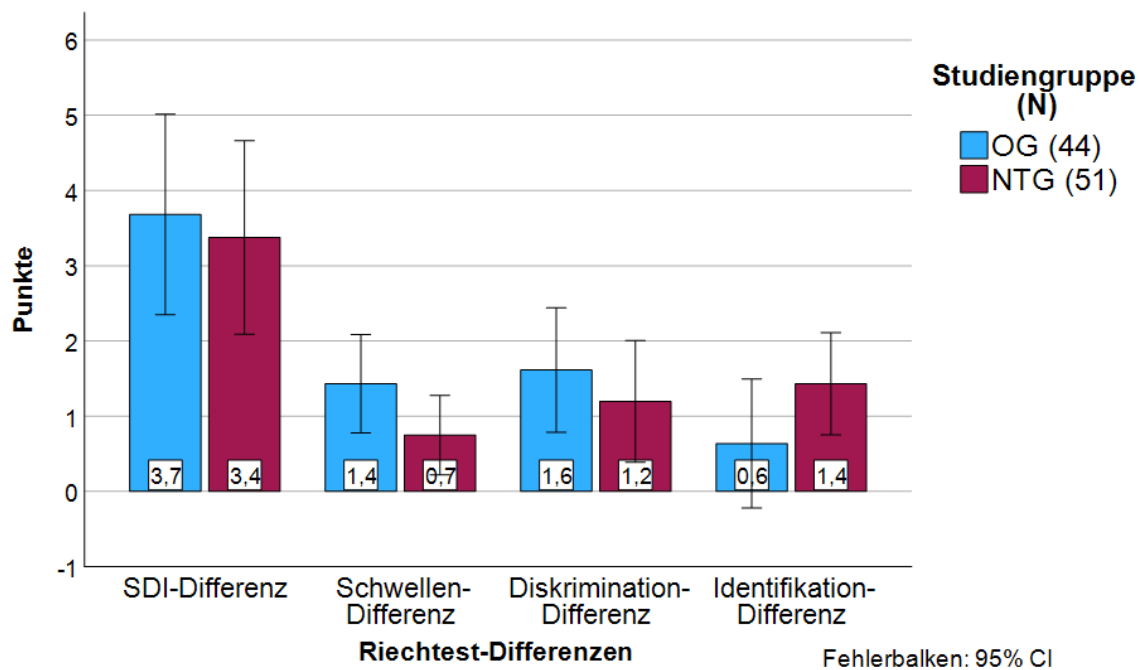


Abbildung 3: Differenzen der Riechtests der gesamten Studienkohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall

### 5.2.2. Objektive und subjektive Verbesserung

Alle Werte zu den objektiven Ergebnissen sind in Tabelle 4, die zu den SDI-Kategorien in Tabelle 5 aufgelistet. Insgesamt verbesserten sich 80% aller Teilnehmenden objektiv im Sniffin' Sticks Test, davon 30,5% um 5,5 Punkte oder mehr. In der OG verbesserten sich mehr Proband:innen um 5,5 Punkte oder mehr als in der NTG. Eine subjektiv signifikante Schwellen-Differenz war in der OG doppelt so häufig (30%) wie in der NTG (14%).

Vor der Therapie waren die Anteile der An-, Hyp- und Normosmiker in der gesamten Studienkohorte sowie getrennt in der OG und NTG etwa gleich (ein Drittel Anosmiker, 2 Drittel Hyposmiker). Nach der Therapie verringerte sich der Anteil der Anosmiker deutlich (15%), während sich der Anteil der Hyposmiker leicht (70%) und der Anteil der Normosmiker stark (16%) erhöhte. Im Vergleich der beiden Studiengruppen, verbesserten sich in der NTG etwa 10% mehr Anosmiker (und wurden zu Hyposmikern) als in der OG.

Die subjektive Wahrnehmung der RL nach Therapie war in der OG besser als in der NTG (siehe Abbildung 4 und Tabelle 6). Etwa 20% der Proband:innen beider Gruppen haben sich während der Therapie objektiv verschlechtert. Eine Verschlechterung von 5,5 Punkten oder mehr fand sich allerdings nur bei 2 Personen der NTG (mit idiopathischer oder posttraumatischer Genese).

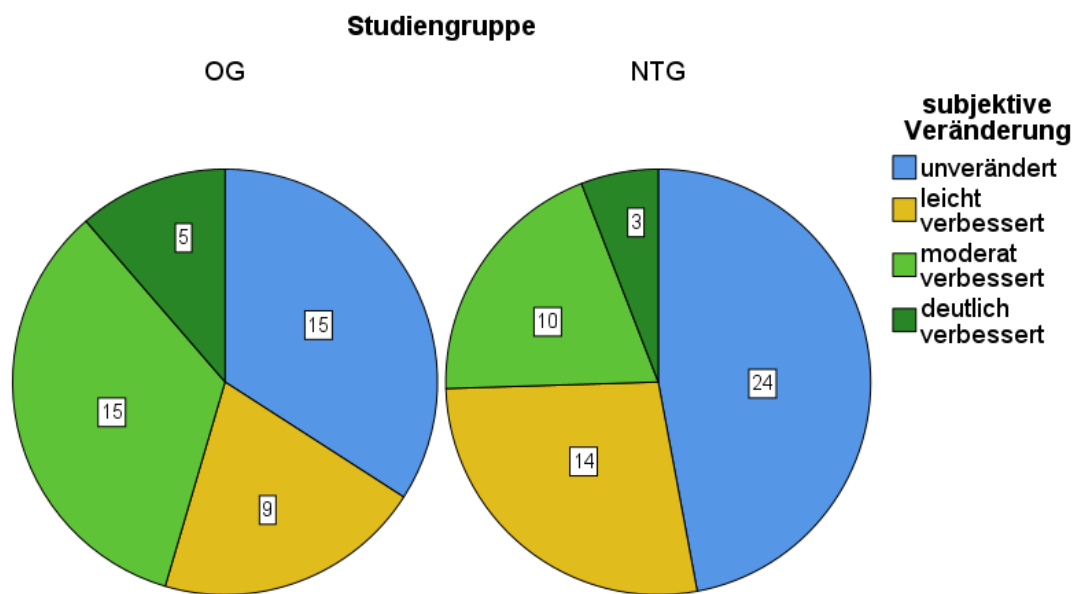


Abbildung 4: Subjektive Veränderung der gesamten Studienkohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe

### 5.2.3. Genese-Kohorten innerhalb der gesamten Studienkohorte

Die postvirale Kohorte konnte sich am stärksten, die posttraumatische Kohorte am zweitstärksten und die idiopathische Kohorte am wenigsten verbessern (siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Abbildung 5).

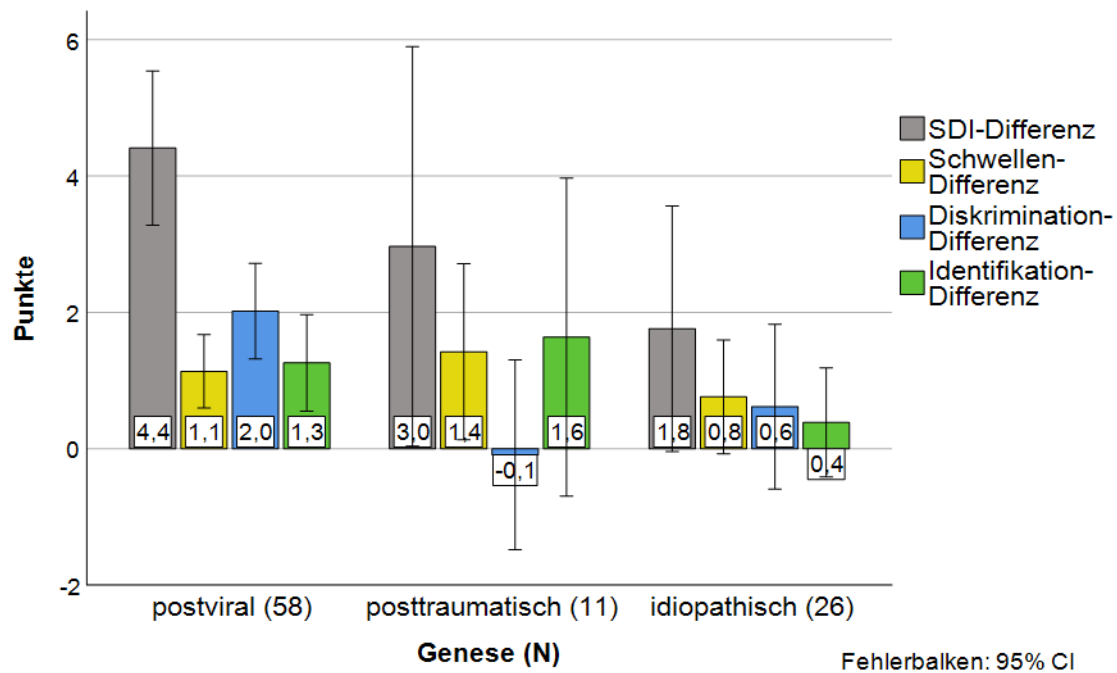


Abbildung 5: Riechtestdifferenzen nach Genese-Kohorte

SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall

### 5.3. Postvirale Kohorte

Für die demografischen Eigenschaften der postviralen Kohorte siehe Tabelle 2.

#### 5.3.1. Durchgeführte Tests

Für die postvirale Kohorte ließen sich zwischen den Ausgangs- und Endergebnissen aller durchgeführten Tests statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Die Ergebnisse der postviralen Kohorte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgelistet. Die Ergebnisse der einzelnen Riechtests sowie die Differenzen der jeweiligen Studiengruppe sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

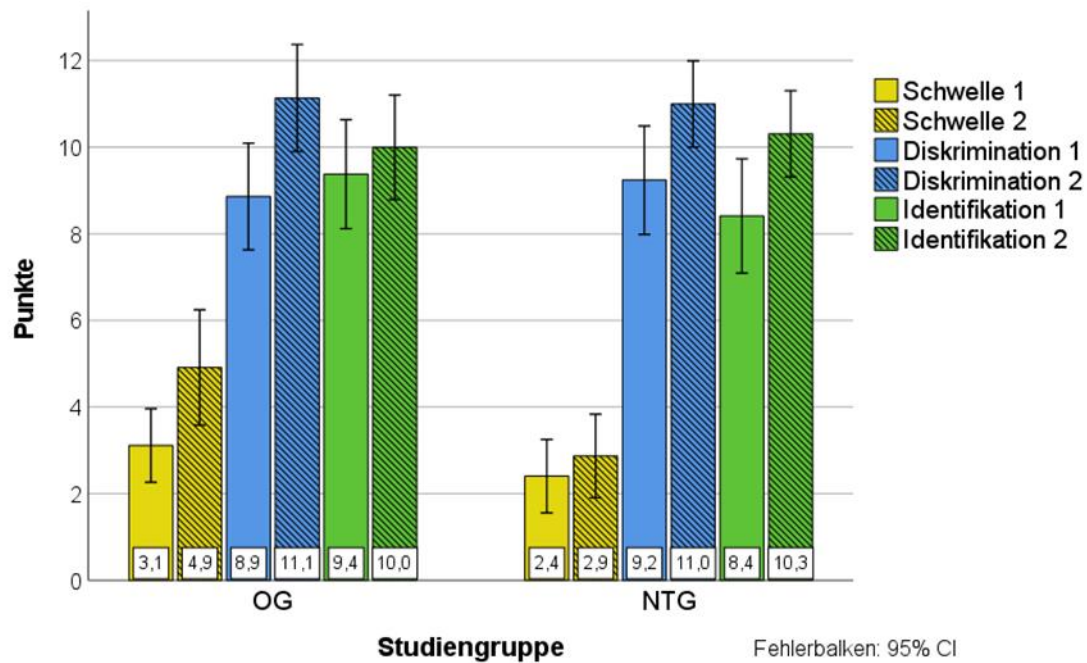


Abbildung 6: Ergebnisse der Riechtests der postviralen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, CI = Konfidenzintervall, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining)

Die OG konnte sich im Schwellen-Test statistisch signifikant stärker verbessern als die NTG ( $p = 0,024$ ;  $r = -0,30$ ). Alle weiteren Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Die OG verbesserte sich stärker im MOCA- und COWA-Test. Im ADS-L haben sich beide Gruppen gleich stark verbessert.

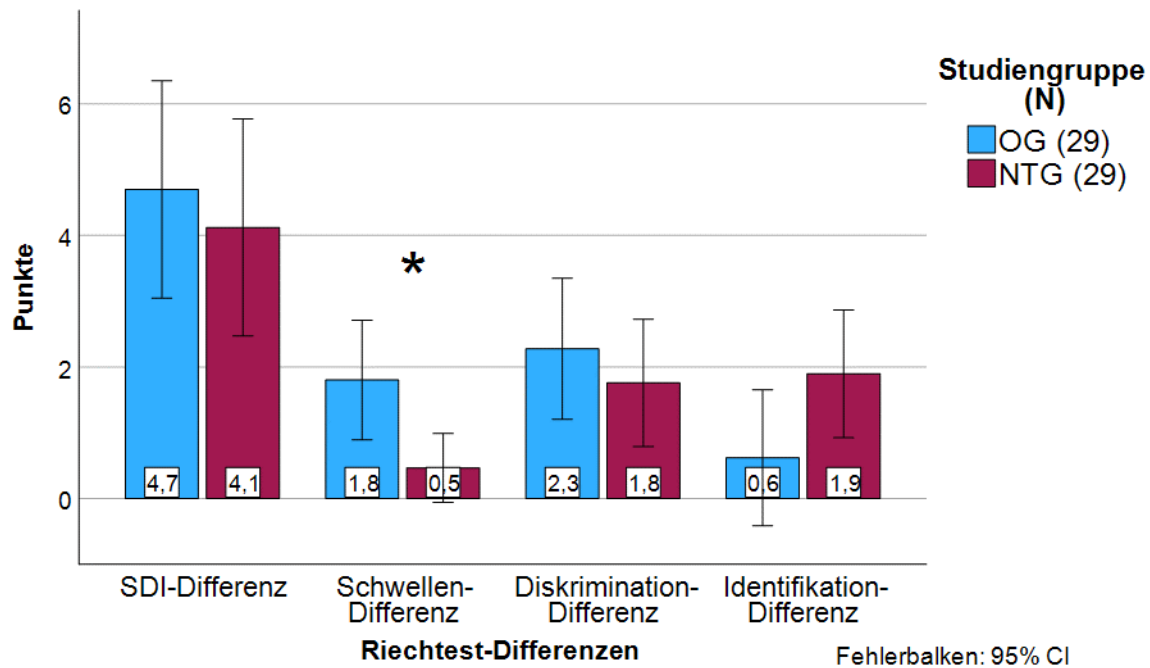


Abbildung 7: Differenzen der Riechtests der postviralen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, \* = statistisch signifikanter Unterschied, CI = Konfidenzintervall

### 5.3.2. Objektive und subjektive Verbesserung

Insgesamt verbesserten sich knapp 88% aller Proband:innen der postviralen Kohorte objektiv, in der OG etwa 10% mehr als in der NTG (insgesamt: 93% vs. 83%; um 5,5 Punkte oder mehr 41% vs. 31%). Eine subjektiv signifikante Schwellen-Differenz war in der OG etwa 3-mal so häufig wie in der NTG (35% vs. 10%). Eine subjektiv signifikante Identifikations-Differenz war in der NTG 10% häufiger. Alle Werte zu den objektiven Ergebnissen sind in Tabelle 4, die zu den SDI-Kategorien in Tabelle 5 aufgelistet.

In der NTG schafften es mehr Proband:innen sich von der anosmischen in die hyposmische Kategorie zu verbessern. Der Anteil der Normosmiker in der OG war größer als in der NTG. Die subjektiven Angaben der RL waren in der OG besser als in der NTG (siehe Abbildung 8 und Tabelle 6).



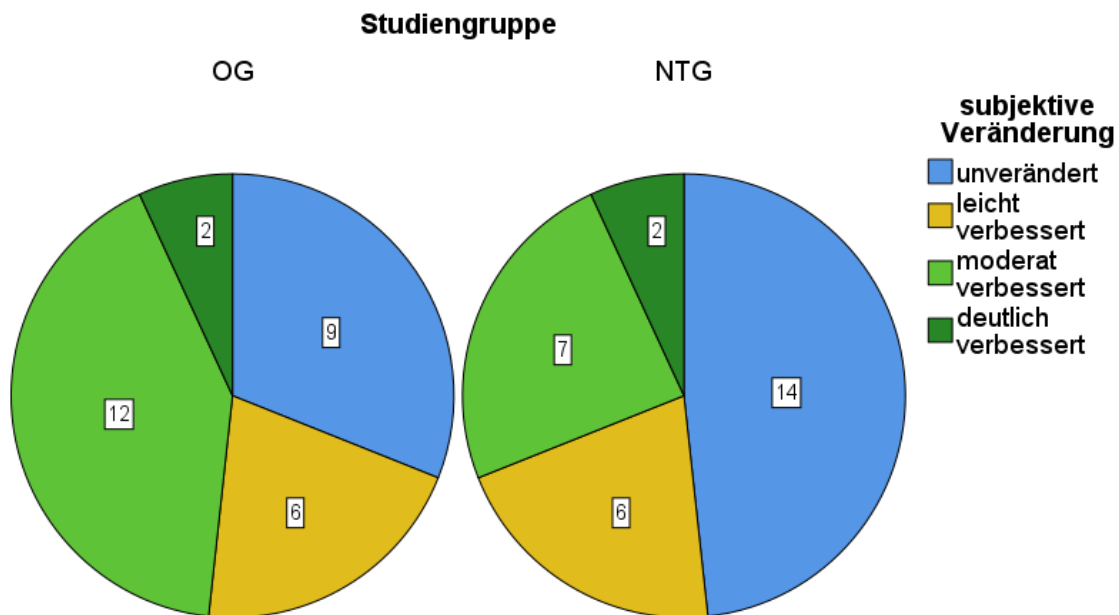


Abbildung 8: Subjektive Veränderung der postviralen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe

## 5.4. Posttraumatische Kohorte

Für die demografischen Eigenschaften der posttraumatischen Kohorte siehe Tabelle 2.

### 5.4.1. Durchgeführte Tests

Für die posttraumatische Kohorte ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfangs- und Endergebnissen des Schwellen- und COWA-Tests feststellen. Die Ergebnisse der posttraumatischen Kohorte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgelistet. Die Ergebnisse waren aufgrund der sehr geringen Fallzahl nur bedingt auswertbar. Keines der Ergebnisse dieser Kohorte unterschied sich zwischen den Studiengruppen statistisch signifikant. Die Differenzen der Studiengruppe sind in Abbildung 9 dargestellt. Während beide Gruppen im MOCA-Test gleichermaßen besser wurden, verbesserte sich die NTG sowohl im COWA-Test als auch dem ADS-L mehr als die OG.

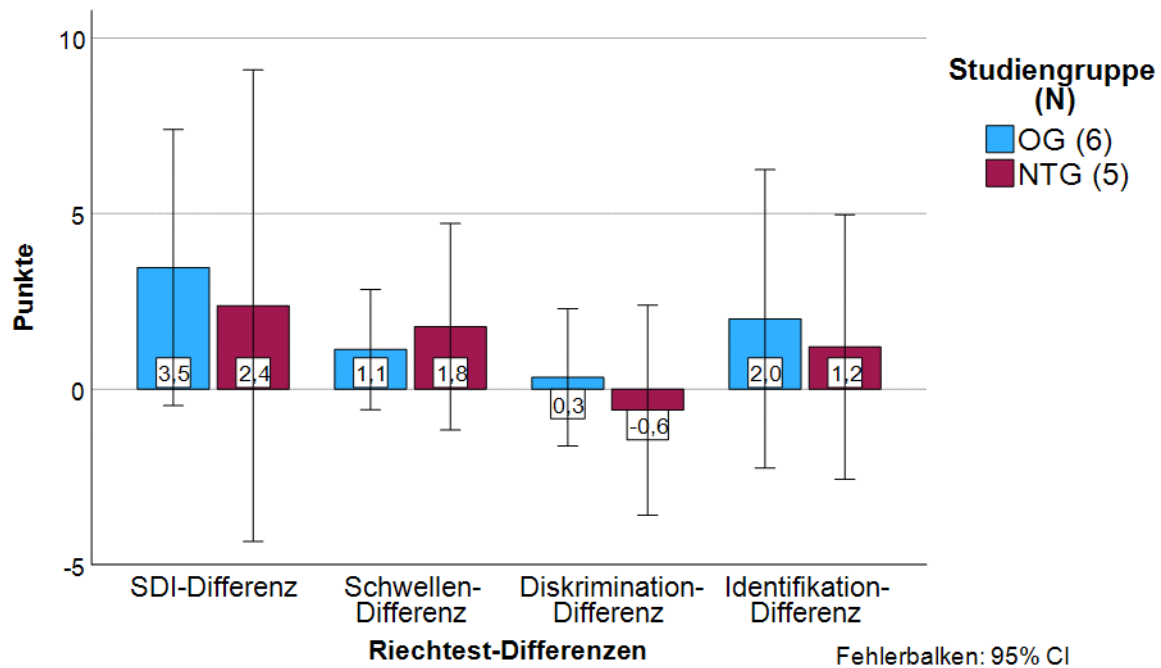


Abbildung 9: Differenzen der Riechtests der posttraumatischen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall

#### 5.4.2. Objektive und subjektive Verbesserung

Insgesamt verbesserten sich etwa 80% aller Proband:innen der posttraumatischen Kohorte objektiv. Etwa 30% verbesserten sich um 5,5 Punkte oder mehr. Subjektiv signifikante Veränderungen der Einzeltests hatten die meisten posttraumatischen Proband:innen im Identifikations-Test, gefolgt vom Schwellen-Test und dann dem Diskriminations-Test. In der OG konnten sich stets etwas mehr Proband:innen verbessern als in der NTG.

Nach der Therapie schafften es vereinzelt Teilnehmende aus beiden Gruppen sich kategoriell zu verbessern. Lediglich ein Proband der NTG verschlechterte seine Kategorie. Der Anteil der Proband:innen, die subjektiv keine Veränderung durch die Therapie wahrgenommen hatten, war größer als in den anderen Genese-Kohorten. Die subjektive Wahrnehmung der RL unterschied sich zwischen den Studiengruppen kaum.

Alle Werte zu den objektiven Ergebnissen sind in Tabelle 4, die zu den SDI-Kategorien in Tabelle 5 aufgelistet. Die Angaben der subjektiven Veränderung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

## 5.5. Idiopathische Kohorte

Für die demografischen Eigenschaften der idiopathischen Kohorte siehe Tabelle 2.

### 5.5.1. Durchgeführte Tests

Bei der idiopathischen Kohorte ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfangs- und Endergebnissen des MOCA- und COWA-Tests feststellen. Die Ergebnisse der idiopathischen Kohorte sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgelistet. Die Ergebnisse waren aufgrund der geringen Fallzahl und ungleichen Größe der Gruppen nur bedingt auswertbar. Keines der Ergebnisse dieser Kohorte unterschied sich zwischen den Studiengruppen statistisch signifikant. Die Differenzen der Studiengruppe sind in Abbildung 10 dargestellt. Im MOCA-Test verbesserte sich die NTG stärker, im COWA-Test hingegen die OG. Beide Gruppen verschlechterten sich im ADS-L, die OG stärker als die NTG.

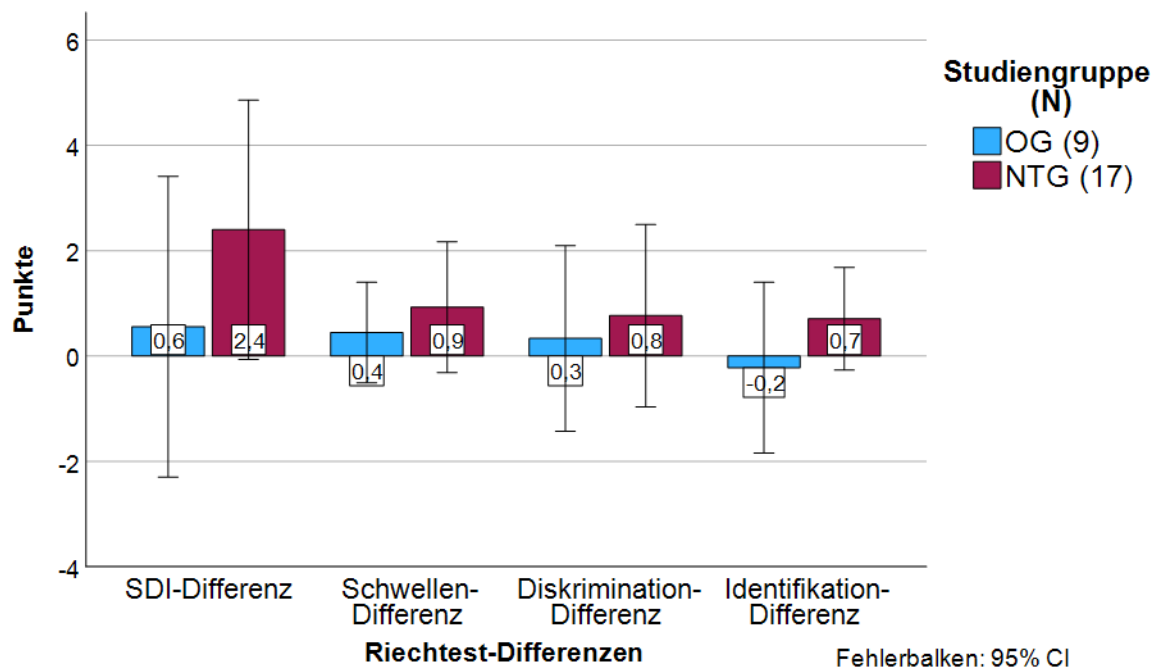


Abbildung 10: Differenzen der Riechtests der idiopathischen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall

### 5.5.2. Objektive und subjektive Verbesserung

Insgesamt verbesserten sich etwa 60% aller Proband:innen der idiopathischen Kohorte objektiv, innerhalb der NTG waren es 70%, in der OG hingegen nur 44%. Subjektiv signifikante Veränderungen der Einzeltests hatten die meisten idiopathischen Proband:innen im Diskriminations-Test, gefolgt vom Identifikations-Test und dann dem Schwellen-Test. In der NTG konnten sich stets mehr Personen verbessern als in der OG. Alle Werte zu den objektiven Ergebnissen sind in Tabelle 4, die zu den SDI-Kategorien in Tabelle 5 aufgelistet.

Kategoriell konnte sich nur die NTG verbessern. Sowohl der Anteil der Hyposmiker wie auch Normosmiker vergrößerte sich. Dennoch war die subjektive Wahrnehmung der RL in der OG besser als in der NTG. Die Angaben der subjektiven Veränderung sind in Abbildung 11 dargestellt (siehe Tabelle 6).

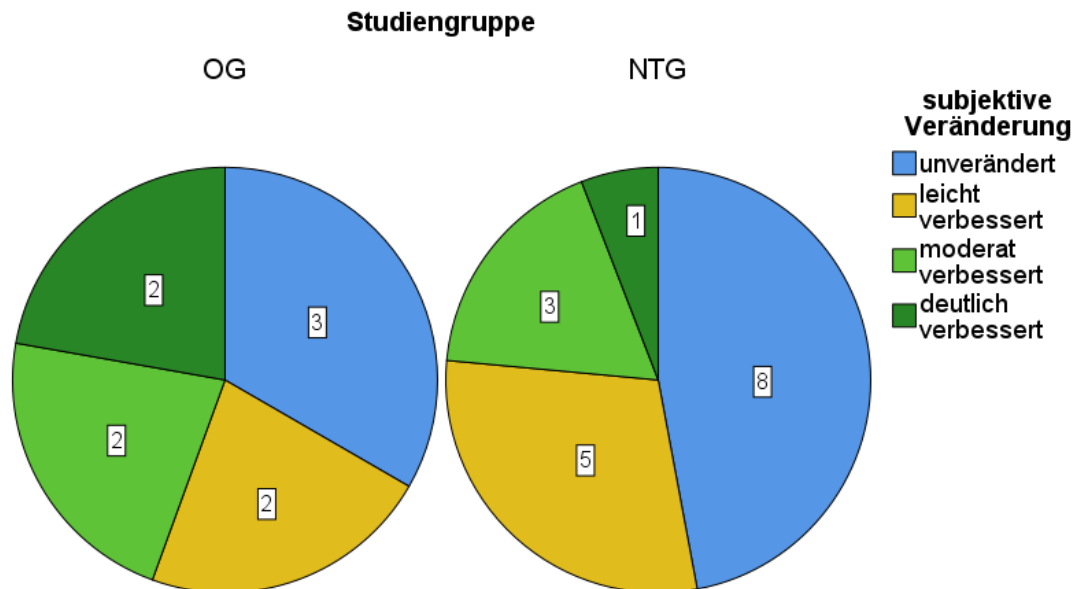


Abbildung 11: Subjektive Veränderung der idiopathischen Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe

## 5.6. Analyse der Symptombdauer

Von allen 95 Proband:innen hatten 72 eine Symptombdauer von weniger als 19 Monaten, 23 Teilnehmende hatten eine längere Symptombdauer. Letztere waren im Schnitt 62 Jahre alt und vorwiegend weiblich. 6 von ihnen hatten bereits einmal RT ausprobiert. 14 dieser Proband:innen hatten eine idiopathische Genese.

Die Ergebnisse der Proband:innen getrennt nach Symptombdauer sind in Tabelle 7 aufgelistet. Proband:innen mit einem Therapiebeginn innerhalb der ersten 1,5 Jahre (< 19 Monate) hatten in allen Riechtests leicht bessere Ausgangswerte und konnten sich in allen Riechtests stärker verbessern als die Proband:innen mit einer längeren Symptombdauer. Die Verbesserung des SDI-Wertes war zwischen den Kohorten signifikant unterschiedlich (+4,1 vs. +1,7 Punkte;  $p = 0,026$ ;  $d = 0,54$ ).

Innerhalb der Kohorte mit kürzerer Symptombdauer konnte sich die OG stärker verbessern als die NTG (siehe Abbildung 12). Die OG verbesserte sich im Schwellen-Test signifikant stärker als die NTG ( $p = 0,016$ ;  $r = -0,28$ ). Die Ergebnisse im MOCA- und COWA-Test blieben identisch. Im ADS-L konnte sich diese Kohorte stärker verbessern als die gesamte Studienkohorte, die OG mehr als die NTG. Die Angaben der subjektiven Verbesserung passten zu den objektiven Ergebnissen (siehe Tabelle 6).

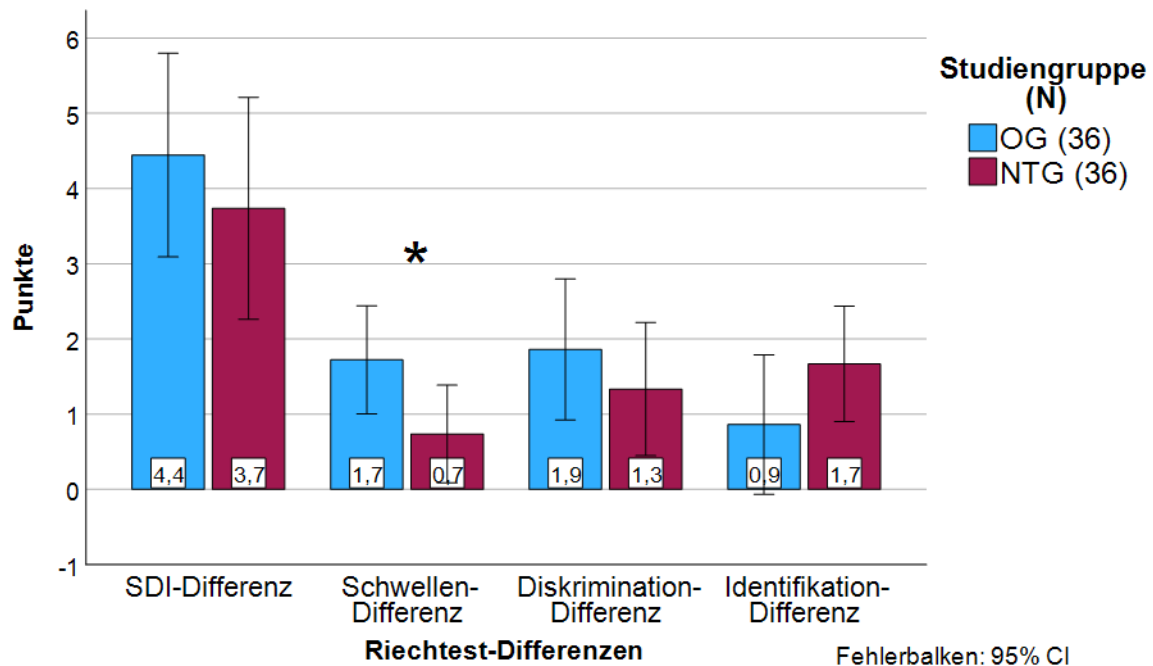


Abbildung 12: Differenzen der Riechtests der Kohorte mit einer Symptombdauer < 19 Monaten

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, \* = statistisch signifikanter Unterschied, CI = Konfidenzintervall

Bei Proband:innen mit längerer Symptombdauer konnte sich die OG fast gar nicht verbessern. Von diesen 8 Proband:innen der OG hatten 4 bereits RT als Therapieversuch durchgeführt. Von ihnen verschlechterten sich 3 objektiv, von den 8 Proband:innen insgesamt 5. Von den 15 Proband:innen der NTG mit einer Symptombdauer von 19 Monate oder mehr hatten 2 bereits RT als Therapieversuch durchgeführt. Von ihnen verschlechterte sich eine Probandin objektiv (um mehr als 5,5 Punkte), von den 15 Proband:innen insgesamt 4. Trotz Verschlechterung beschrieben einige Teilnehmende beider Gruppen ihre RL subjektiv als verbessert. Trotz langer Symptombdauer konnten sich in beiden Studiengruppen Proband:innen wieder verbessern, teilweise um mehr als 5,5 Punkte. In der OG wurde das häufiger subjektiv wahrgenommen als in der NTG.

## 5.7. Kohorten getrennt nach weiteren Einflussfaktoren

Die Ergebnisse getrennt nach Einflussfaktoren sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Geschlecht: Frauen konnten sich in dieser Studie insgesamt stärker verbessern als Männer. Der Unterschied war im Identifikations-Test besonders groß. Die Verbesserungen der Geschlechter-Kohorten unterschieden sich nicht signifikant. Innerhalb der Geschlechter-Kohorten konnte sich die OG stets stärker verbessern als die NTG. Bei den Frauen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Bei den Männern war die Verbesserung der NTG im Identifikations-Test signifikant stärker als die Veränderung der OG in diesem Test (+1,3 vs. -0,1 Punkte;  $p = 0,050$ ;  $d = 0,67$ ).

Alter: In der gesamten Studienkohorte waren 70 Menschen jünger als 65 Jahre. Jüngere Proband:innen konnten sich insgesamt stärker verbessern als ältere. Das traf besonders für den Schwellen- und Identifikations-Test zu. Die Riechtestverbesserungen zwischen der jüngeren und älteren Kohorte waren nicht signifikant unterschiedlich. Sowohl in der älteren wie auch jüngeren Kohorte konnte sich die OG stärker im Schwellen- und Diskriminations-Test, die NTG stärker im Identifikations-Test verbessern. In beiden Kohorten hatten O3FS keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderungen aller Tests.

Rauchende: Die 13 Proband:innen, die angaben, regelmäßig zu rauchen, konnten sich in allen Riechtests stärker verbessern als die Nicht-Rauchenden. Die Riechtestverbesserungen von Rauchenden und Nicht-Rauchenden unterschieden sich allerdings nicht signifikant. Auch in den Studiengruppen konnten sich die Rauchenden stärker verbessern als die Nicht-Rauchenden. Bei den Nicht-Rauchenden konnte sich OG stärker verbessern als die NTG. Die Rauchenden konnten sich hingegen in der NTG stärker verbessern. Die Anzahl der jeweiligen Proband:innen war mit 5 in der OG und 8 in der NTG sehr gering. Rauchende Proband:innen waren zu 77% weiblich und jünger als die gesamte Studienkohorte im Durchschnitt. Auch die Symptombdauer war im Schnitt kürzer.

Alle 8 Rauchenden der NTG und 4 der 5 Rauchenden der OG konnten sich objektiv verbessern, 6 von ihnen um mehr als 5,5 Punkte. Subjektiv empfanden die 4 Rauchenden der OG, die sich objektiv verbessern konnten, ihr Riechvermögen ebenfalls als verbessert. 6 der 8 Rauchenden der NTG (darunter auch die mit Verbesserungen um mehr als 5,5 Punkten) gaben ihr Riechvermögen hingegen als subjektiv unverändert an.

RT in Vorgeschichte: Proband:innen, die bereits einmal ein RT durchgeführt hatten, konnten nicht von der Therapie profitieren. Sie schnitten in allen Tests (außer im ADS-L) schlechter ab. Im Schwellen- und Identifikations-Test und gesamten SDI-Wert verschlechterten sie sich sogar. Proband:innen, die bereits einmal RT durchgeführt hatten und in der OG teilgenommen haben, konnten auch von den O3FS nicht profitieren.

Ausgangswert: Proband:innen, die beim ersten Termin anosmisch waren, konnten sich im Diskriminations- und Identifikations-Test und auch im gesamten SDI stärker verbessern als Proband:innen, die zu Beginn hyposmisch waren. Letzte konnten sich allerdings signifikant stärker im Schwellen-Test verbessern (+1,5 vs. +0,2 Punkte;  $p = 0,001$ ;  $r = -0,34$ ). Alle anderen Unterschiede zwischen den Kategorie-Kohorten waren nicht signifikant. In der anosmischen Kohorte konnte sich die NTG stets stärker verbessern als die OG. Keiner der Unterschiede zwischen den Studiengruppen in der anosmischen Kohorte war statistisch signifikant. Proband:innen, die zu Beginn anosmisch waren, profitierten also nicht von der zusätzlichen O3FS-Einnahme. Bei Proband:innen, die zu Beginn hyposmisch waren, konnte sich die OG stärker verbessern als die NTG. Auf die hyposmische Kohorte wird im Folgenden weiter eingegangen.

## 5.8. Ergebnisse ohne anosmische Proband:innen

### 5.8.1. Gesamte Studienkohorte ohne Anosmiker

Die Ergebnisse der Kohorten ohne Anosmiker sind in Tabelle 10 dargestellt.

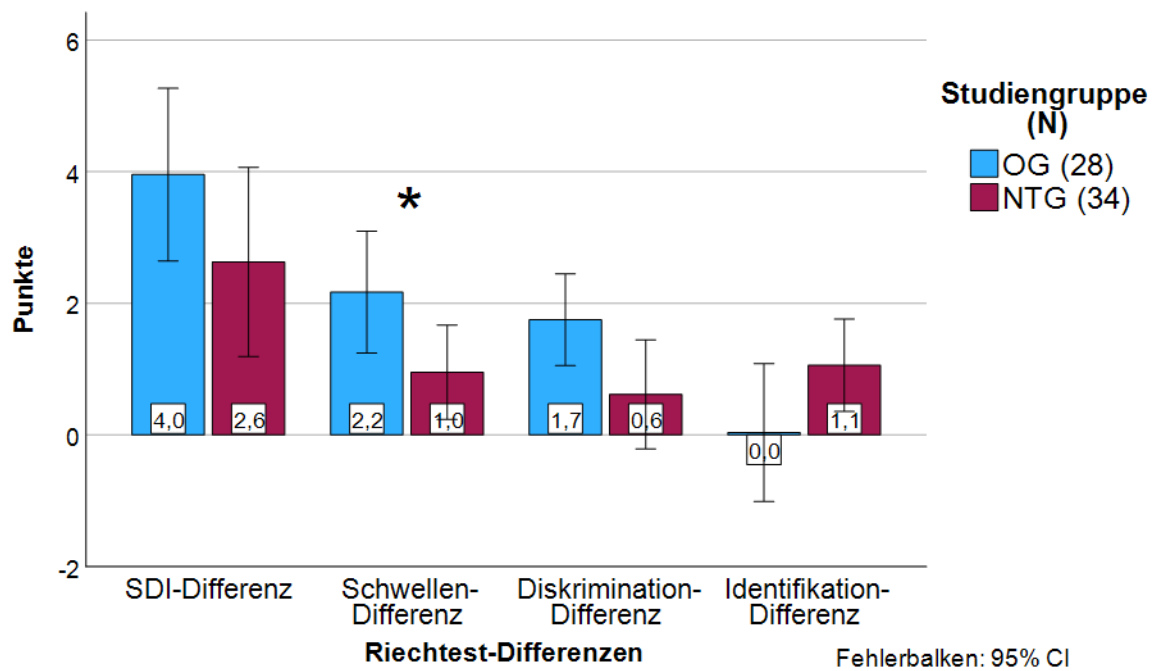


Abbildung 13: Differenzen der Riechtests der gesamten Studienkohorte ohne Anosmiker zu Beginn

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, \* = statistisch signifikanter Unterschied, CI = Konfidenzintervall

In der gesamten Studienkohorte waren zu Beginn 33 anosmische Proband:innen (16 in der OG und 17 in der NTG). Ohne Anosmiker zu Beginn konnte sich die OG noch stärker verbessern (siehe Abbildung 13). Der Unterschied zwischen den Studiengruppen vergrößerte sich in allen Riechtests. In dieser Kohorte konnte sich die OG im Schwellen-Test statistisch signifikant stärker verbessern als die NTG ( $p = 0,014$ ;  $r = -0,31$ ). Im MOCA-Test vergrößerte sich die Differenz zu Gunsten der OG, beim COWA-Test verkleinerte sie sich. Im ADS-L verbesserte sich in der gesamten Studienkohorte die OG ein wenig mehr als die NTG. Die Angaben der subjektiven Verbesserung passten zu den objektiven Ergebnissen (siehe Tabelle 6).

Von den 33 initial anosmischen Proband:innen konnten sich 24 objektiv verbessern; 21 sogar so stark, dass sie sich kategoriell von anosmisch zu hyposmisch verbesserten (8 aus der OG, 13 aus der NTG). 2 Proband:innen haben sich kategoriell verschlechtert. Ohne die 14 Anosmiker nach der Therapie konnte sich die OG ebenfalls noch stärker verbessern. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen im Schwellen- und Diskriminations-Test wurden größer. Die OG konnte sich im Schwellen-Test statistisch signifikant stärker verbessern ( $p = 0,012$ ;  $r = -0,28$ ). Die Differenzen der Verbesserungen im MOCA- und COWA-Test blieben identisch zu Gunsten der OG. Die Differenz der Verbesserungen des ADS-L verschob sich auch in dieser Kohorte zu Gunsten der OG und vergrößerte sich.

#### 5.8.2. Postvirale Kohorte ohne Anosmiker

Die Ergebnisse der Kohorten ohne Anosmiker sind in Tabelle 10 dargestellt.

In der postviralen Kohorte waren zu Beginn 18 anosmische Proband:innen (9 in jeder Gruppe). Ohne Anosmiker zu Beginn der Studie konnte sich die OG in dieser Kohorte noch stärker verbessern (siehe Abbildung 14). Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen vergrößerten sich im Schwellen- und Diskriminations-Test. Auch die Unterschiede in der MOCA-, COWA- und ADS-L-Verbesserung vergrößerten sich zu Gunsten der OG. Ohne Anosmiker zu Beginn konnte sich die OG der postviralen Kohorte sowohl im Schwellen-Test ( $p = 0,005$ ;  $r = -0,44$ ) als auch im MOCA-Test ( $p = 0,031$ ;  $r = -0,36$ ) statistisch signifikant stärker verbessern als die NTG. Die Angaben der subjektiven Verbesserung passten zu den objektiven Ergebnissen (siehe Tabelle 6).



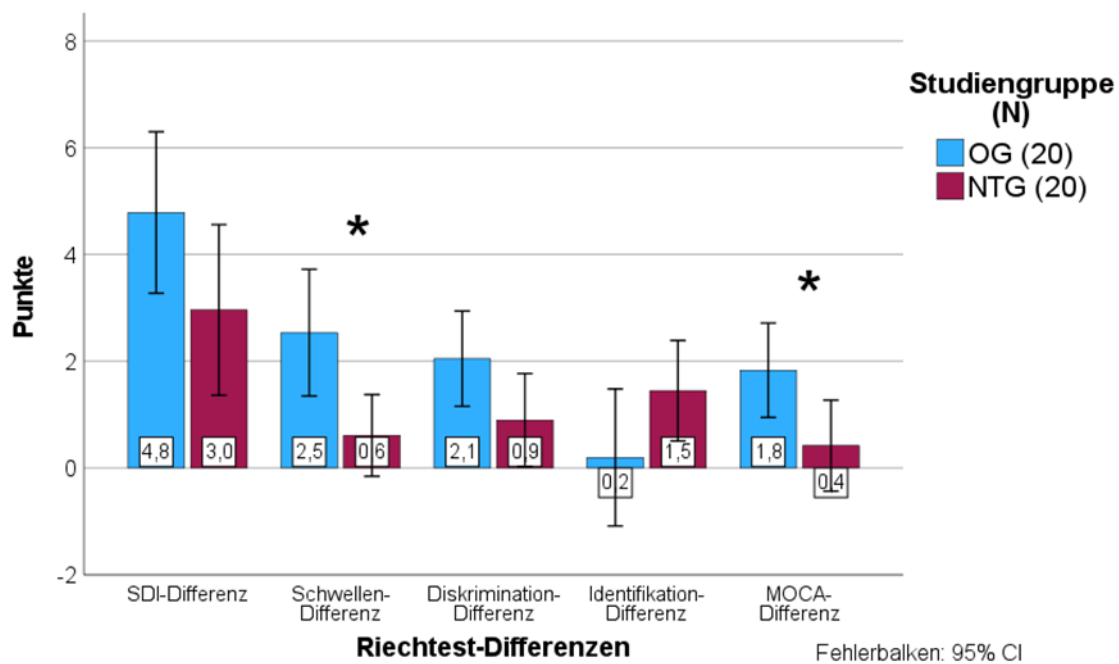


Abbildung 14: Differenzen der Tests der postviralen Kohorte ohne Anosmiker zu Beginn

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, \* = statistisch signifikanter Unterschied, CI = Konfidenzintervall

Von den 18 initial anosmischen Proband:innen konnten sich 15 objektiv verbessern; 14 sogar so stark, dass sie sich kategoriell von anosmisch zu hyposmisch verbesserten (6 aus der OG, 8 aus der NTG). Ohne die 4 Anosmiker nach der Therapie konnte sich die OG ebenfalls noch stärker verbessern. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen im Schwellen-, Diskriminations-, MOCA- und COWA-Test wurden größer. Ohne Anosmiker nach der Therapie konnte sich die OG der postviralen Kohorte sowohl im Schwellen-Test ( $p = 0,011$ ;  $r = -0,35$ ) als auch im MOCA-Test ( $p = 0,036$ ;  $r = -0,29$ ) statistisch signifikant stärker verbessern. Die Differenz der Verbesserungen des ADS-L verschob sich auch in dieser Kohorte zu Gunsten der OG.

## 5.9. COVID-19-Kohorte

Die Eigenschaften der COVID-19-Kohorte sind in Tabelle 11 aufgelistet. Die Kohorte war vergleichsweise jung und hatte eine kurze Symptombdauer. Zwei Drittel dieser Kohorte waren in der OG.

### 5.9.1. COVID-19 und nicht COVID-19-Proband:innen der postviralen Kohorte

Die Ergebnisse der COVID-19-Kohorte sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Ausgangswerte der Proband:innen der COVID-19-Kohorte waren in allen Riechtests etwas besser als die der restlichen postviralen Kohorte.

Die Verbesserungen in den Riechtests der COVID-19 und nicht-COVID-19-Kohorte waren allerdings beinahe gleich. Insgesamt verbesserte sich die COVID-19-Kohorte minimal mehr. Im MOCA-Test und ADS-L verbesserte sich die COVID-19-Kohorte etwas stärker, im COWA-Test die nicht-COVID-19-Kohorte. Eine stattgefundene SARS-CoV-2-Infektion hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserungen in allen Tests.

COVID-19-Proband:innen waren zu Beginn der Studie überwiegend hyposmisch. Sie konnten sich kategoriell wie die anderen Proband:innen der postviralen Kohorte verbessern (knapp 20% normosmisch). In der COVID-19-Kohorte verbesserten sich mehr Proband:innen objektiv (insgesamt: 93% vs. 84%; um 5,5 Punkte oder mehr: 41% vs. 32%). Auch subjektiv konnten sich die COVID-19-Proband:innen häufiger verbessern (siehe Tabelle 6). 78% von ihnen gaben eine spürbare Verbesserung an, in der nicht COVID-19-Kohorte waren es nur 45%. Eine deutliche Verbesserung gaben allerdings nur 13% der nicht COVID-19-Kohorte an, in der COVID-19-Kohorte niemand. Die Häufigkeit der Angaben der subjektiven Verbesserung unterschied sich zwischen den postviralen Kohorten mit und ohne COVID-19 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ;  $w = 0,52$ ).

Proband:innen der OG nach SARS-CoV-2 Infektion waren etwas zuverlässiger in der O3FS-Einnahme als die restliche postvirale Kohorte.

#### 5.9.2. Die Studiengruppen der COVID-19-Kohorte

Innerhalb der COVID-19-Kohorte konnte sich die OG stärker verbessern als die NTG (siehe Abbildung 15 und Tabelle 12). Auch im MOCA- und COWA-Tests verbesserte sich die OG stärker. Im ADS-L verbesserte sich die NTG stärker. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen der OG und NTG der COVID-19-Kohorte ließen sich die Ergebnisse nur bedingt auswerten. Keines der Ergebnisse war statistisch signifikant (Schwellen-Test:  $p = 0,07$ ).

Die Anteile der An-, Hyp- und Normosmiker beider Studiengruppen war vor und nach Therapie annähernd gleich. In beiden Gruppen konnten sich 33,3% um eine Kategorie verbessern. In der OG konnten sich mehr Proband:innen objektiv verbessern (insgesamt: 94% vs. 89%; um 5,5 Punkte oder mehr 44% vs. 33%). Die subjektive Verbesserung war in beiden Gruppen gleich. Ein Viertel bemerkte jeweils keine Veränderung, ein Viertel eine leichte Verbesserung und etwa die Hälfte eine moderate Verbesserung.

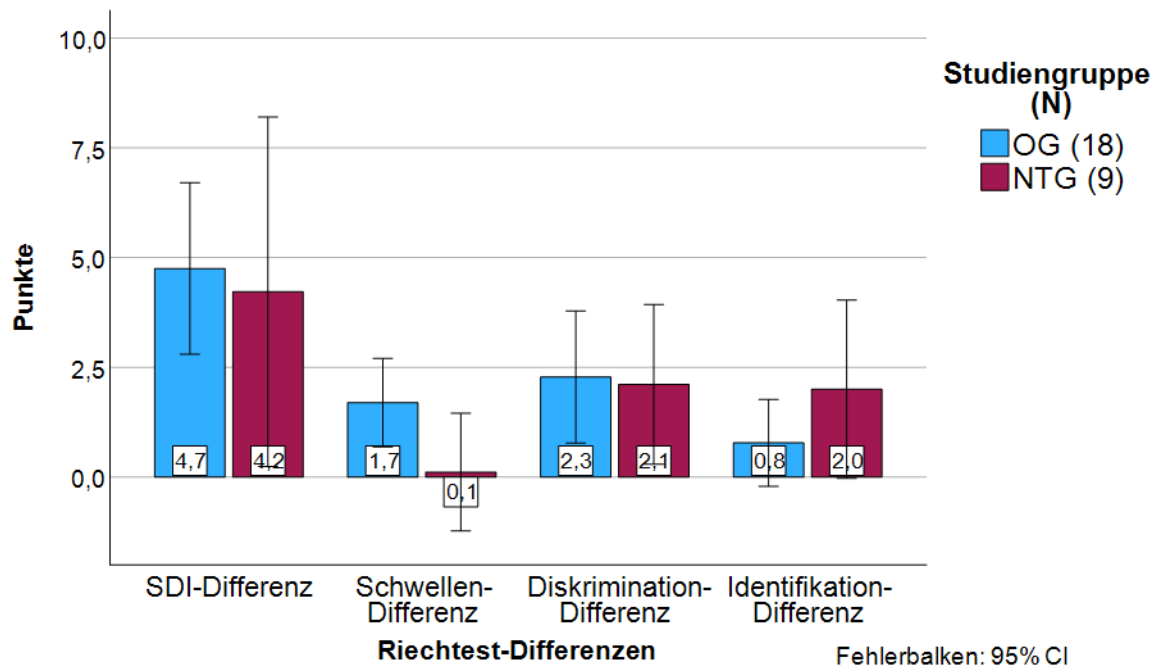


Abbildung 15: Differenzen der Riechtests der COVID-19-Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall

## 5.10. Zugang und Verträglichkeit der Omega-3-Supplementierung

Keiner der Teilnehmenden gab Probleme bei der Beschaffung der O3FS-Kapseln an. Der Großteil aller Proband:innen gab zudem an, keinerlei Probleme mit der O3FS-Einnahme gehabt zu haben. Einige Teilnehmende berichteten von unangenehmem Aufstoßen, Unwohlsein, Blähungen, Verstopfungen oder Durchfall. Sie beschrieben diese Nebenwirkungen als mild bis moderat und nur kurz zu Beginn der Studie anhaltend. Bei den meisten normalisierten sich die Symptome im Laufe der Trainingsphase, die O3FS-Einnahme wurde nicht beeinflusst. Lediglich bei 3 Betroffenen aus der OG wurden diese Nebenwirkungen als so unangenehm und störend empfunden, dass die Supplementierung nach kurzer Zeit beendet und das RT ohne parallele O3FS-Einnahme weitergeführt wurde. Diese Personen wurden, wie unter 5.1.1. beschrieben, als Proband:innen der NTG ausgewertet. Keine der Nebenwirkungen erforderte den Abbruch der Studie oder eine medizinische Behandlung.

### 5.11. Zuverlässige Omega-3-Fettsäuren-Einnahme

Die Ergebnisse, die O3FS-Einnahme betreffend sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Innerhalb der OG haben sich Proband:innen mit zuverlässiger O3FS-Einnahme insgesamt stärker verbessert (siehe Abbildung 16). Vor allem im Identifikations-Test schnitten sie deutlich besser ab. Im Schwellen-Test konnten sich die Proband:innen mit unzuverlässiger Einnahme aber deutlich stärker verbessern. Da es sich bei dieser Gruppe nur um 6 Personen handelte, ließen sich die Ergebnisse nur bedingt vergleichen.

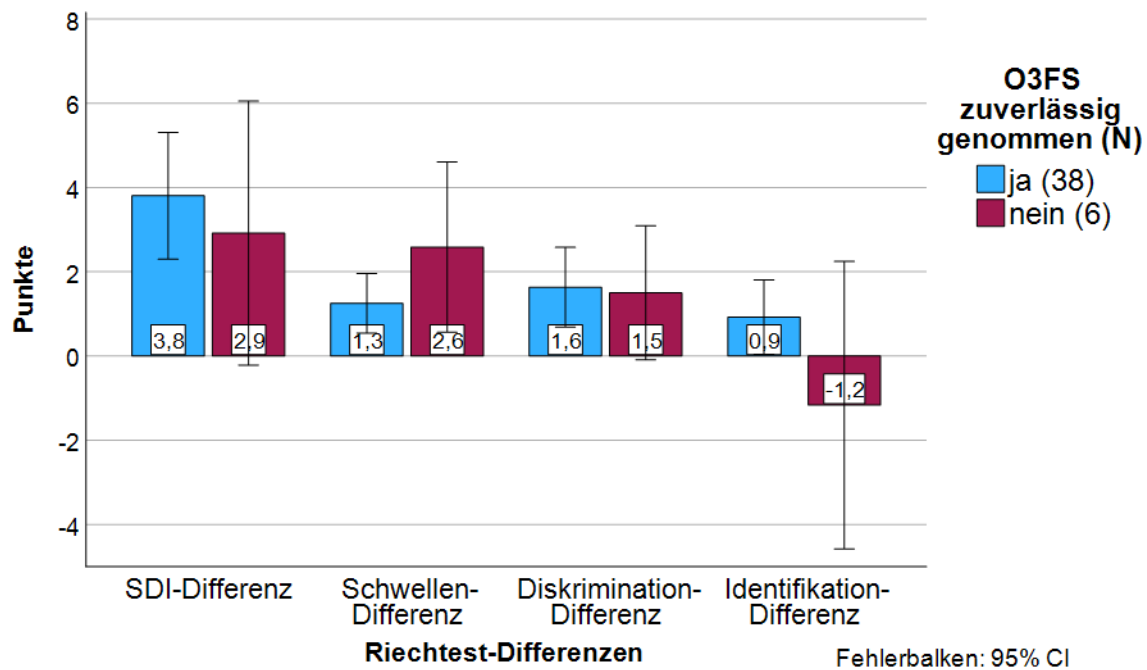


Abbildung 16: Differenzen der Riechtests nach zuverlässiger Omega-3-Fettsäuren-Einnahme

SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, O3FS = Omega-3-Fettsäuren, CI = Konfidenzintervall

Ohne diese 6 Proband:innen nahm die durchschnittliche Verbesserung der OG im Schwellen-Test ab, die im Identifikations-Test zu. Das traf sowohl für die gesamte Studienkohorte als auch für die postvirale Kohorte zu. Da sich der Unterschied zwischen den Schwellen-Test-Differenzen der Studiengruppen verkleinerte, war dieser in der postviralen Kohorte nicht mehr signifikant ( $p = 0,074$ ). Die Unterschiede zwischen den Differenzen beim MOCA- und COWA-Tests und ADS-L blieben unverändert. Proband:innen mit unzuverlässiger O3FS-Einnahme hatten im Schnitt etwas bessere SDI-Werte als die restliche OG (SDI 1 = 20,8 Punkte, SDI 2 = 23,7 Punkte).

## 5.12. Auswertung des Fragebogens

### 5.12.1. Angaben der Wahrnehmbarkeit

Die ausgehändigten Fragebögen zur Einschätzung der täglichen Geruchswahrnehmung wurden nach dem Training eingesammelt und jeweils 3 Zeitpunkte des Trainingsverlaufes (zu Beginn = 1. Woche, in der Mitte = 6. Woche und am Ende = 12. Woche) notiert und ausgewertet. Dabei wurde stets eine Einschätzung am Morgen ausgewertet. Alle Intensitätsangaben sind in Tabelle 14 aufgelistet. Die Erkennungsangaben wurden von einem Tag am Ende der Therapie ausgewertet.

Insgesamt wurde Eukalyptus stets am stärksten und Rose am schwächsten wahrgenommen. Die Düfte Nelke und Zitrone lagen in ihrer Intensität dazwischen und unterschieden sich in der Wahrnehmbarkeit kaum voneinander. Passend zu den Intensitätsangaben wurde der Rosenduft am seltensten (57%) und der Eukalyptusduft am häufigsten als solcher erkannt (83%). Der Zitronen- und Nelkenduft wurde zu jeweils 68% und 70% erkannt. Die Erkennungsangaben der Düfte unterschieden sich zwischen den Studiengruppen nicht signifikant voneinander.

In der gesamten Studienkohorte wurde die Wahrnehmbarkeit aller Düfte im Laufe des Trainings besser. Die Wahrnehmungsentwicklung der gesamten Studienkohorte ist in Abbildung 17 dargestellt. Die Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endangaben der Duftwahrnehmungen waren alle statistisch signifikant. Nur die Wahrnehmungsentwicklung des Rosenduftes der NTG war nicht statistisch signifikant. Weder die Intensitätsangaben noch die Veränderungen der Intensitätsangaben während des RT unterschieden sich zwischen den Studiengruppen signifikant.

In der multivariaten Analyse waren sowohl der Duft als auch der Zeitpunkt signifikante Einflussfaktoren (jeweils  $p < 0,001$ ). Die Variablen Duft, Zeitpunkt und Studiengruppenzugehörigkeit waren gemeinsam keine signifikanten Einflussfaktoren auf die Wahrnehmbarkeitsangabe (gesamte Studienkohorte:  $p = 0,4$ ; postvirale Studienkohorte:  $p = 0,061$ ). Untersucht man lediglich die Intensitätsangaben des Rosenduftes waren die Variablen Zeit und Studiengruppenzugehörigkeit sowohl in der gesamten Studienkohorte ( $p = 0,039$ ) als auch in der postviralen Studienkohorte ( $p = 0,028$ ) gemeinsam signifikante Einflussfaktoren.

Die Angaben des Fragebogens im Laufe der Therapie wurden als verbessert, gleichgeblieben oder verschlechtert eingestuft. Insgesamt verbesserten sich die Angaben während des RT bei etwa 45%, bei 39% blieben sie gleich und bei etwa 15% verschlechterten sie sich. Diese prozentuale Verteilung war in der postviralen Kohorte beinahe gleich.

In der postviralen Kohorte korrelierte die Verbesserung der Angaben im RT-Fragebogen mit der subjektiv berichteten Verbesserung der RL beim zweiten Termin ( $r = 0,512$ ;  $p < 0,001$ ).

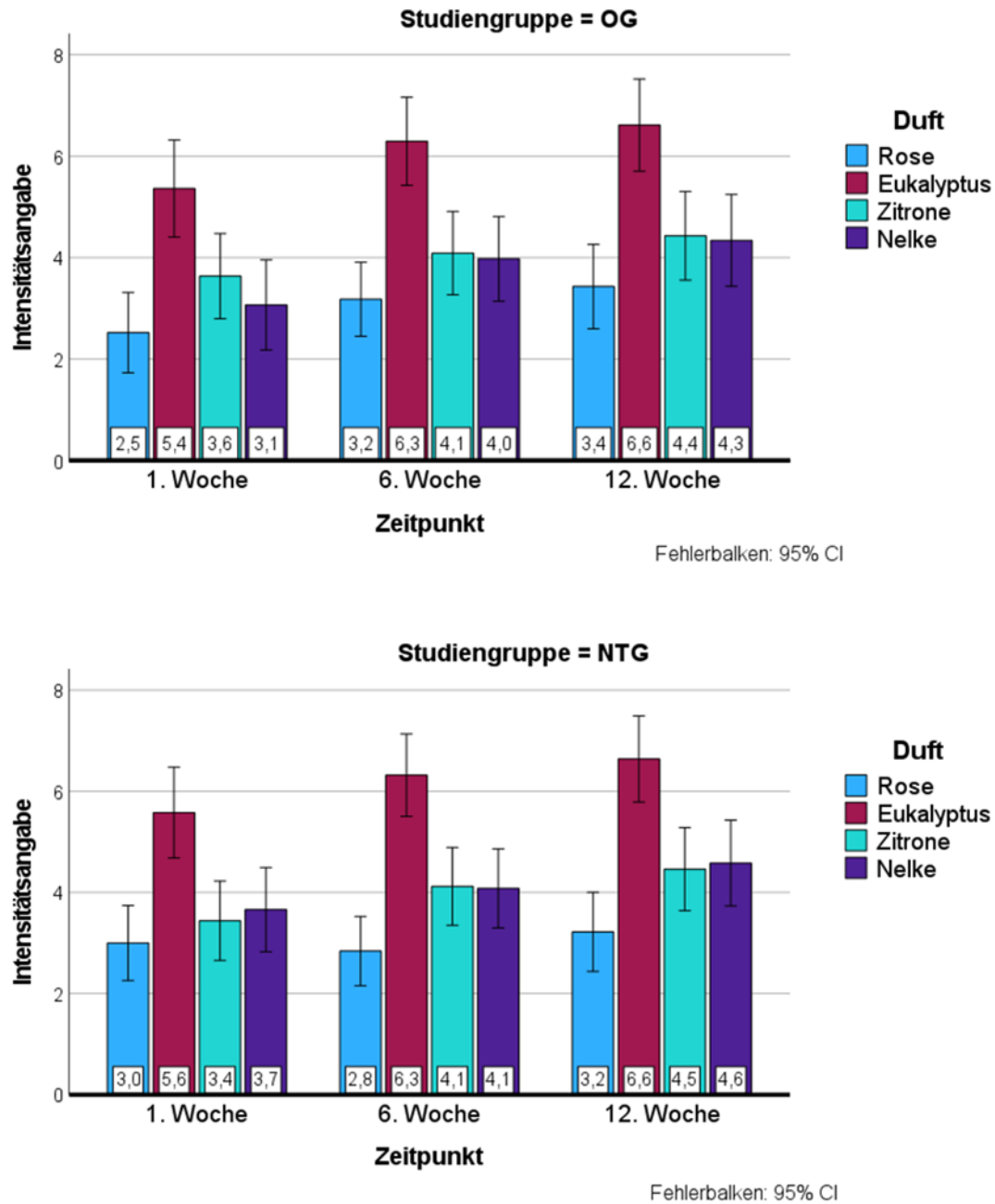


Abbildung 17: Intensitätsangaben des riechtrainingsbegleitenden Fragebogens

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, CI = Konfidenzintervall

### 5.12.2. Compliance

Der Fragebogen bestand aus 12 Seiten à 7 Tagen, also 84 Tagen RT. 2-mal täglich sollte die Wahrnehmung bewertet werden. Um die Compliance einschätzen zu können, wurden „ganze Tage“ = 2-mal am Tag RT, „halbe Tage“ = 1-mal am Tag RT und „leere Tage“ = kein RT gezählt.

Die durchschnittliche Anzahl an Tagen, an denen 2-mal täglich trainiert wurde betrug 79, was 94% entspricht. Einmal wurde im Schnitt an 3 Tagen (3,6%) und kein Mal an 2 Tagen (2,4%) trainiert. In der OG wurde im Durchschnitt häufiger 2-mal täglich trainiert als in der NTG (96% vs. 92%). Einmal oder gar nicht wurde durchschnittlich häufiger in der NTG trainiert. Dieser Unterschied war in der postviralen Kohorte am stärksten ausgeprägt. Diese Unterschiede waren allerdings alle nicht signifikant. Weder die Studiengruppe noch die Genese, das Alter, das Geschlecht, die Symptombdauer oder eine SARS-CoV-2-Infektion hatten signifikanten Einfluss auf die Anzahl der „ganzen“, „halben“ oder „leeren Tage“. Auch waren Proband:innen, die bereits zuvor RT durchgeführt hatten, nicht weniger motiviert. Das einzige Merkmal, das signifikanten Einfluss auf die Anzahl der „ganzen Tage“ hatte, war die depressive Symptomatik (79 vs. 77 Tage;  $p = 0,042$ ;  $r = -0,22$ ). Knapp 40% der gesamten Studienkohorte hatte während der gesamten Trainingsphase 2-mal täglich RT durchgeführt. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der „ganzen Tage“ und einem einzelnen Messwert oder einer Messwertveränderung.

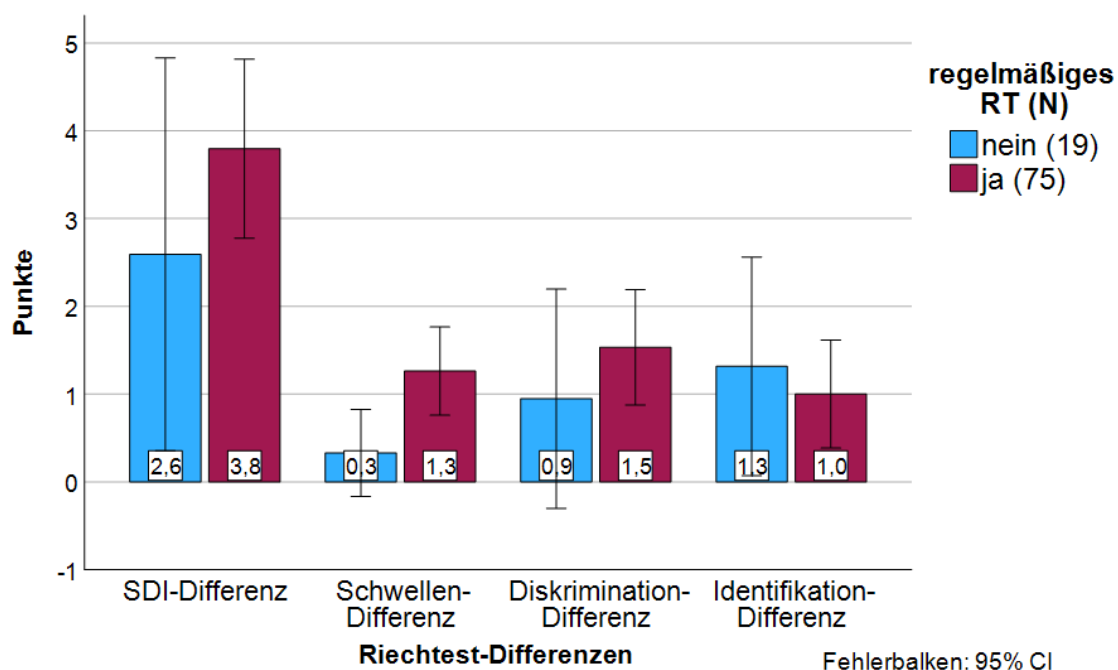


Abbildung 18: Differenzen der Riechtests nach Compliance

SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, CI = Konfidenzintervall, RT = Riechtraining

Wertet man Proband:innen, die maximal 7 Tage nicht 2-mal täglich trainiert haben als compliant (77 - 84 „ganze Tage“) und solche mit maximal 76 „ganzen Tagen“ als nicht compliant, so waren 19 Proband:innen (20%) der Studienkohorte nicht compliant. 14 (74%) von ihnen waren Teil der NTG. Dass 89% der OG und nur 72% der NTG compliant waren, war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen ( $p = 0,045$ ;  $w = 0,21$ ). Die Kohorte, die maximal eine Woche nicht 2-mal täglich trainiert hatte, also compliant war, konnte sich im Schwellen- und Diskriminations-Test und gesamten SDI stärker verbessern als die restliche Kohorte (siehe Abbildung 18). Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren aber allesamt nicht statistisch signifikant. Die Compliance hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Verbesserung der RL.

Die Compliance der gesamten Studienkohorte war umso schlechter, je schlechter sich die Duftwahrnehmung während des RT entwickelte. Dafür waren allerdings nur die Proband:innen der NTG verantwortlich. In der Kohorte, in der sich die Wahrnehmung der Düfte während des RT verschlechterte, war die Compliance in der OG signifikant höher als in der NTG ( $p = 0,02$ ;  $r = -0,62$ ; siehe Abbildung 19).

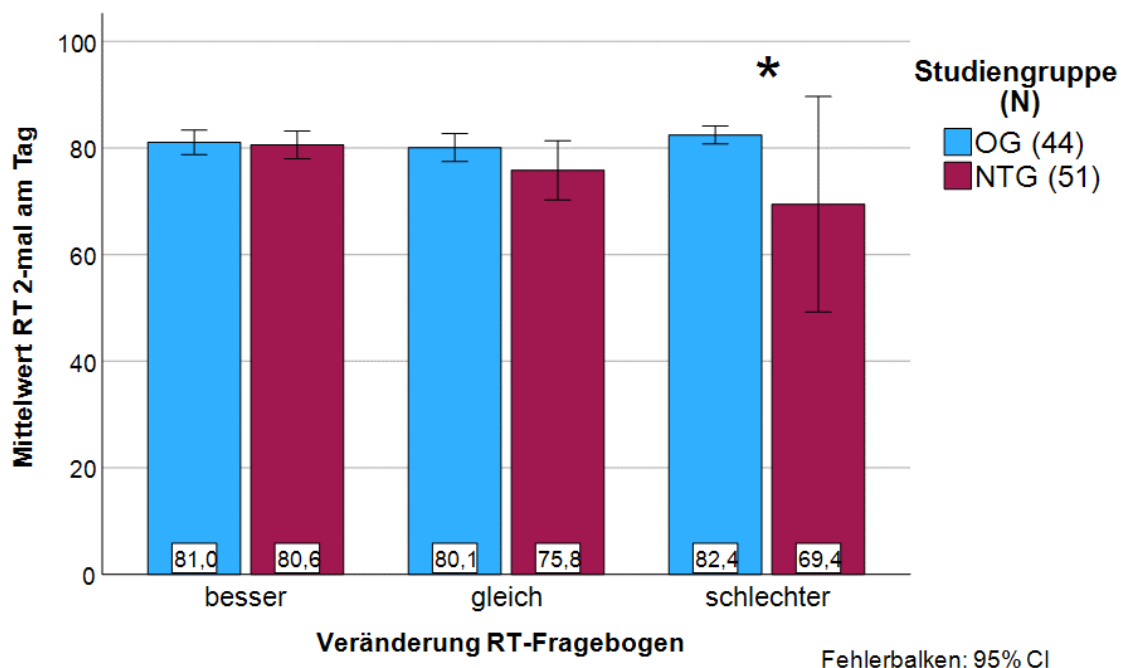


Abbildung 19: Compliance der Studiengruppen

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, RT = Riechtraining, \* = statistisch signifikanter Unterschied, CI = Konfidenzintervall



### 5.13. Subjektive Verbesserung

Die subjektive Verbesserung ist in Tabelle 6 aufgelistet.

Insgesamt gaben etwa 60% der Studienteilnehmenden eine subjektive Verbesserung an. Etwa ein Viertel gaben jeweils eine leichte oder moderate Verbesserung an, 8% eine deutliche. Die postvirale Genese-Kohorte gab insgesamt am seltensten eine unveränderte RL und am häufigsten eine moderate Verbesserung an. Die subjektive Verbesserung der posttraumatischen Kohorte fiel am schlechtesten aus. In der idiopathischen Kohorte gaben mit 11,5% prozentual die meisten Proband:innen eine deutliche Verbesserung an. Eine subjektive Verbesserung war in der OG deutlich häufiger als in der NTG. Eine subjektive Verschlechterung der RL gab keiner der Proband:innen an.

Die meisten Proband:innen, die eine moderate oder deutliche Verbesserung angaben, konnten sich auch objektiv verbessern (95% in der OG, 77% in der NTG), jeweils etwa die Hälfte dieser um 5,5 Punkte oder mehr. Einige Teilnehmende, die angaben, keine Veränderung wahrzunehmen, konnten sich ebenfalls um 5,5 Punkte oder mehr verbessern (20% der OG, 29% der NTG). Von den Teilnehmenden, deren RL sich um 5,5 Punkte oder mehr verbesserten, gaben einige dennoch subjektiv eine gleichgebliebene RL an (20% der OG, 50% der NTG). Einige Proband:innen, deren SDI-Wert sich verschlechterte, gaben hingegen trotzdem eine subjektive Verbesserung an (25% der OG, 46% der NTG). Die 2 Proband:innen der NTG, deren RL sich um 5,5 Punkte oder mehr verschlechterten, gaben subjektiv beide eine Verbesserung an.

Die Proband:innen, die beim zweiten Termin eine moderate Verbesserung angaben, verbesserten sich im Diskriminations-, Identifikations-Test und gesamten SDI-Wert am stärksten. Diejenigen, die eine deutliche Verbesserung angaben, konnten sich lediglich im Schwellen-Test am stärksten verbessern. Die Proband:innen, deren Intensitätsangaben sich während des RT steigerten, verbesserten sich auch objektiv am stärksten. Am zweitstärksten verbesserten sich die Teilnehmenden, deren Angaben im Fragebogen sich verschlechterten. Die mit gleichbleibenden Angaben im Fragebogen verbesserten sich am geringsten objektiv.

### 5.14. Depressive Symptomatik

Von der gesamten Studienkohorte hatten 15 Proband:innen beim ersten Termin einen ADS-L-Wert von 23 Punkten oder mehr. Wird dieser kritische Wert erreicht oder überschritten ist die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Depression oder depressiven Symptomatik deutlich erhöht. Der Leserlichkeit halber wird bei diesen 15 Proband:innen fortan von „depressiven“ Proband:innen gesprochen.

Zwei Drittel dieser Personen waren weiblich, 9 hatten eine postvirale, 2 eine posttraumatische und 4 eine idiopathische Genese. Mit 20 Monaten durchschnittlicher Symptombdauer überschritt diese Kohorte den Durchschnitt der gesamten Studienkohorte. Von 6 Personen der gesamten Studienkohorte fehlte der erste ADS-L-Wert.

Die Ergebnisse der „depressiven“ Kohorte ist in Tabelle 15 aufgelistet. Die Verbesserungen der 15 „depressiven“ Proband:innen im Sniffin' Sticks Test war im Schnitt besser als die der restlichen 74 Proband:innen. Sie konnten ihren SDI-Wert sogar signifikant verbessern (von 17,2 auf 22,1 Punkte;  $p = 0,006$ ;  $r = -0,70$ ). Die Verbesserungen der Riechtests unterschieden sich nicht signifikant zwischen der „depressiven“ und „nicht depressiven“ Kohorte. Die depressive Symptomatik hatte also keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserungen in den Riechtests. Im COWA-Test verbesserten sich die 74 „nicht-depressiven“ Proband:innen allerdings deutlich stärker als die 15 „depressiven“ (COWA-Differenz: 8,6 vs. 0,1 Punkte;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,37$ ). Die „depressiven“ Proband:innen konnten ihren ADS-L-Wert im Schnitt signifikant verbessern (von 33 auf 27 Punkte;  $p = 0,001$ ;  $r = -0,82$ ). Der Unterschied zwischen den Kohorten war ebenfalls signifikant (ADS-L-Differenz: -0,7 vs. -6,5 Punkte;  $p = 0,023$ ;  $r = -0,24$ ). Obwohl die „depressive“ Kohorte sich sowohl im SDI- als auch ADS-L-Wert signifikant verbessern konnten, korrelierten die Veränderungen der Tests nicht miteinander ( $r = 0,138$ ;  $p = 0,625$ ).

Außer im Identifikations-Test hatten die 15 „depressiven“ Proband:innen im Schnitt immer niedrigere Ausgangs- und Endwerte in allen Tests. 3 der 15 „depressiven“ Proband:innen nahmen in der OG und 12 in der NTG an der Studie teil. Die Teilnehmenden der NTG konnten sich in allen Riechtests stärker verbessern. Die 3 Teilnehmenden der OG konnten ihren ADS-L-Wert hingegen doppelt so stark verbessern wie die der NTG (von 30 auf 19 Punkte: -11,0 vs. von 34 auf 29 Punkte: -5,4 Punkte). Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren aufgrund der geringen und ungleichen Fallzahl nur bedingt auswertbar und der Unterschied in der ADS-L-Verbesserung nicht statistisch signifikant. 2 der 3 „depressiven“ Proband:innen der OG hatten nach dem Training einen ADS-L Wert von unter 23 Punkten. In der NTG waren es 3 der 12 „depressiven“ Proband:innen. Jeweils gleichviele Proband:innen der Studiengruppen verschlechterten sich nach der Therapie im ADS-L auf einen Wert über 23 Punkte.

### 5.15. Kognitive Leistung

Von allen 95 Studienteilnehmenden fehlten von 4 der erste MOCA- und COWA-Wert, von einem der zweite MOCA- und COWA-Wert. Im Durchschnitt blieben die Testergebnisse der kognitiven Tests vor und nach der Therapie konstant bzw. wurden besser (siehe Abbildung 20). Die Ergebnisse des MOCA-Tests schwankten aufgrund der geringeren maximal zu erreichenden Punkte deutlich weniger als die des COWA-Tests. Der größte Teil der gesamten Studienkohorte verbesserte sich in beiden Tests.

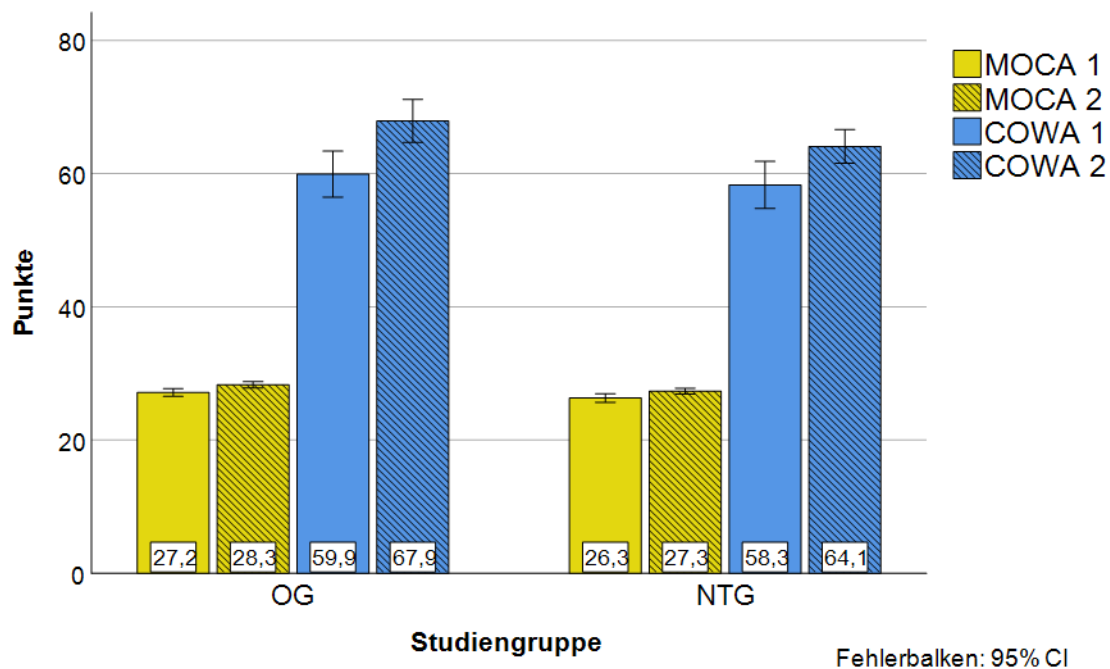


Abbildung 20: Kognitive Tests der Studiengruppen

MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining), CI = Konfidenzintervall

Proband:innen, die sich im MOCA-Test unter den Grenzwert von 26 Punkten verschlechterten, verbesserten sich gleichzeitig jeweils um über 10 Punkte im COWA-Test. Proband:innen, die sich im COWA-Test unter 50 Punkte verschlechterten, verbesserten sich gleichzeitig im MOCA-Test. Die 2 Proband:innen, die sich simultan in beiden Tests verschlechterten, lagen beim zweiten Termin in beiden Tests noch im Normalbereich. Kein Teilnehmender wurde im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt hatten 35 Proband:innen einen MOCA-Wert von unter 26 Punkten oder einen COWA-Wert von unter 50 Punkten im ersten oder zweiten Termin. Der Leserlichkeit halber wird bei diesen 35 Proband:innen fortan von „kognitiv eingeschränkten“ Proband:innen gesprochen. Die „kognitiv eingeschränkte“ Kohorte konnte sich im Vergleich zu gesamten Studienkohorte in allen Riechtests etwa genauso stark verbessern, im Vergleich zu den restlichen 55 Proband:innen sogar etwas stärker. Ihren SDI-Wert konnte sie signifikant verbessern (von 18,0 auf 21,8 Punkte;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,74$ ). Die Ergebnisse der Kohorten nach kognitiver Leistung sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Die Ergebnisse zwischen der „kognitiv eingeschränkten“ und „normalen“ Kohorte waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Eine kognitive Leistungseinschränkung beeinflusste die Verbesserungen in den Riechtest also nicht signifikant.

Außer die Endwerte des Schwellen- und Diskriminations-Tests der OG waren alle anderen Anfangs- und Endwerte der „kognitiv eingeschränkten“ Kohorte niedriger als die der gesamten Studienkohorte. Die 13 Proband:innen der OG in dieser Kohorte verbesserten sich im Schwellen- und Diskriminations-Test stärker als die 22 Proband:innen der NTG. Die NTG verbesserte sich stärker im Identifikations-Test. Die Ergebnisse glichen denen, der gesamten Studienkohorte. Die Veränderungen aller Test waren zwischen den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die OG in dieser Kohorte verbesserte sich im Schwellen-Test stärker als die OG der gesamten Studienkohorte (+1,9 Punkte vs. +1,4 Punkte).

Die Werte der kognitiven Tests dieser Kohorte waren logischerweise niedriger, die Verbesserungen allerdings deutlich stärker. Sowohl im MOCA-Test als auch im COWA-Test konnte sich die „kognitiv eingeschränkte“ Kohorte sowohl in sich signifikant verbessern (MOCA von 25 auf 27 Punkte;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,69$ ; COWA von 50 auf 61 Punkte;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,81$ ) als auch signifikant stärker verbessern als die „normale“ Kohorte (MOCA: +1,8 vs. +0,6 Punkte;  $p = 0,006$ ;  $r = -0,29$ ; COWA: +10,2 vs. +4,5 Punkte;  $p = 0,006$ ;  $r = -0,29$ ). Innerhalb der „kognitiv eingeschränkten“ Kohorte verbesserte sich die NTG stärker im MOCA-Test, die OG stärker im COWA-Test. Die Differenzen zwischen den Studiengruppen waren minimal. Auch in dieser Kohorte konnte sich die OG im ADS-L besonders stark verbessern. Keiner der Unterschiede zwischen den Studiengruppen war statistisch signifikant.

Obwohl die „kognitiv eingeschränkte“ Kohorte sich signifikant im SDI und den kognitiven Tests MOCA und COWA verbessern konnte, korrelierten die Verbesserungen der Tests nicht miteinander.

## 6. Diskussion

### 6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Im Schnitt verbesserten sich 80% der Teilnehmenden, 30% um 5,5 Punkte oder mehr. Die Proband:innen der postviralen Kohorte verbesserten sich am stärksten, gefolgt von der posttraumatischen Kohorte und zuletzt der idiopathischen Kohorte.
2. Fragestellung 1 und 2: Die Proband:innen, die O3FS einnahmen, konnten sich im Schnitt stärker verbessern. Diese Verbesserung drückte sich im Schwellen- und Diskriminations-Test aus. Im Identifikations-Test verbesserte sich die Kontrollgruppe stärker. Die Ergebnisse der gesamten Studienkohorte unterschieden sich nicht signifikant.

#### Fragestellung 3:

3. In der postviralen Kohorte führte die O3FS-Einnahme zu einer stärkeren RL-Verbesserung und einer signifikant stärkeren Schwellen-Test-Verbesserung. In der posttraumatischen Kohorte führte die O3FS-Einnahme zu einer stärkeren RL-Verbesserung. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant. In der idiopathischen Kohorte verbesserte sich die Kontrollgruppe in allen Tests stärker. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant.
4. Proband:innen mit einer Symptombdauer unter 19 Monaten konnten stärker von der Therapie profitieren. Bei kurzer Symptombdauer war der Effekt der O3FS-Einnahme stärker und führte zu einer signifikant stärkeren Schwellen-Test-Verbesserung.
5. Frauen und Proband:innen unter 65 Jahren profitierten stärker von der Therapie als Männer und Personen über 65 Jahren. Alter und Geschlecht hatten dennoch keinen signifikanten Einfluss auf die RL-Verbesserung. Rauchende konnten sich genauso stark verbessern wie Nichtraucher. Proband:innen, die bereits erfolglos RT durchgeführt hatten, profitierten weder vom erneuten RT noch den O3FS. Anosmiker verbesserten sich stärker als Hyposmiker, konnten aber nicht von O3FS profitieren.
6. In der Studienkohorte ohne Anosmiker war der Effekt von O3FS stärker und führte zu einer signifikant stärkeren Schwellen-Test-Verbesserung. In der postviralen Studienkohorte ohne Anosmiker war es genauso. Hier führte die O3FS-Einnahme zusätzlich zu einer signifikant stärkeren Verbesserung im MOCA-Test.
7. Fragestellung 4: Während des RT wurde die Intensität des Rosenduftes nur in der OG als steigend bewertet. Die Compliance der Proband:innen der OG war besser als die der NTG. Proband:innen, deren Angaben sich während des RT verschlechtern, waren

bei zusätzlicher O3FS-Einnahme motivierter zu trainieren. Die Compliance hatte keinen signifikanten Einfluss auf die RL-Verbesserung.

8. Fragestellung 5: Die subjektive Wahrnehmung der RL war mit O3FS-Einnahme beim RT durchschnittlich besser als ohne. Die subjektive Wahrnehmung stimmte nicht immer mit der objektiven Verbesserung überein.
9. Fragestellung 6: Die COVID-19 Kohorte konnte sich etwas häufiger, aber nicht stärker als die nicht-COVID-19-Kohorte verbessern. Subjektiv nahm die COVID-19-Kohorte häufiger eine Verbesserung wahr. Kein Einfluss von O3FS war nachweisbar.

Fragestellung 7 und 8:

10. Proband:innen mit depressiver Symptomatik hatten im Schnitt schlechtere Ergebnisse in den Riechtests, konnten sich aber genauso stark verbessern. Die depressive Symptomatik verbesserte sich während des RT deutlich. Die Wirkung von O3FS auf eine depressive Symptomatik ließ sich nicht bewerten.
11. Proband:innen mit eingeschränkter kognitiver Leistung hatten im Schnitt schlechtere Ergebnisse in den Riechtests, konnten sich aber genauso stark verbessern. Die OG dieser Kohorte verbesserte sich im Schwellen- und Diskriminations-Tests noch stärker. Auch die kognitive Leistung verbesserte sich während der Therapie deutlich. Auf die kognitive Leistung schienen O3FS keinen Einfluss zu haben.
12. Fragestellung 9: Die Beschaffung der O3FS stellte kein Problem dar. Etwa 86% der Proband:innen haben die O3FS zuverlässig eingenommen. Die Unverträglichkeitsrate betrug 5%. Die Abbruchrate in der OG war mit 23% doppelt so hoch wie in der NTG (11%).

## 6.2. Riechtraining

Die RL von 78% der Personen, die nur RT durchgeführt haben, hat sich in dieser Studie verbessert, bei insgesamt 28% um 5,5 Punkte oder mehr. Damit validiert diese Arbeit RT als effektive Therapiemethode bei RS unterschiedlicher Genese (Huang et al., 2021; Hummel et al., 2009; Jafari & Holbrook, 2022; Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017). Dass RT grundsätzlich als Therapie funktioniert, validiert die Suche eines Adjuvans in dieser Studie.

Da die Wirkung von RT grundsätzlich bereits validiert ist und in dieser Studie ein Adjuvans zur Verbesserung gesucht wurde, gab es keine Kontrollgruppe (ohne Therapieregime). Außerdem wird RT als Standardtherapie im Riech- und Schmeck-Zentrum Dresden keinem Betroffenen mehr vorenthalten. Da im OE eine ständige Nervenzellerneuerung stattfindet (Hu et al., 2022; Leung et al., 2007), können sich RS auch ohne Therapie wieder verbessern (Cavazzana et al., 2018; Reden et al., 2006). Sicherlich ist die Verbesserung der Proband:innen zum Teil auch auf diese spontane Verbesserung der RL zurückzuführen. Da die Ergebnisse der

Studiengruppen nicht mit denen einer Kontrollgruppe verglichen wurden, bleibt der Anteil der spontanen Verbesserung an den Verbesserungen der Studienkohorte ungewiss.

Es wird aber davon ausgegangen, dass die Rate an spontaner Verbesserung deutlich unter der Verbesserungsrate in dieser Studie liegt (Hummel et al., 2009).

Placebo-RT in Form von „leeren“ Duftgläschen würde vermutlich leicht durch Angehörige detektiert werden und sich negativ auf die Motivation auswirken (Konstantinidis et al., 2013; Oleszkiewicz et al., 2018; Saatci et al., 2020). Außerdem konnte gezeigt werden, dass RT bereits mit niedrig konzentrierten Düften zu besseren Ergebnissen führt als gar kein RT. Der therapeutische Effekt übersteigt dabei den Placeboeffekt (Damm et al., 2014). Die Verbesserung durch RT ist also nicht allein auf die Konzentration auf den Geruchssinn und das regelmäßige Schnüffeln zurückzuführen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Auf ein „Placebo-RT“ wurde daher ebenfalls verzichtet.

### 6.3. Einflussfaktoren auf die Verbesserung der Riechleistung

In den meisten Studien ist eine Erholung der RL umso wahrscheinlicher, je kürzer die Symptome der RS bestehen (Hura et al., 2020). Auch in dieser Studie hatte die **Symptomdauer** einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der RL. Proband:innen mit einer Symptomdauer von maximal 1,5 Jahren konnten sich signifikant stärker verbessern als solche mit einer längeren Symptomdauer. Bei einer RS verändern sich sowohl das OE als auch der BO und zentrale Strukturen (siehe 2.6.3.). Die Regeneration dieser Strukturen scheint sowohl spontan (London et al., 2008; Reden et al., 2006) als auch unter Therapie (Hura et al., 2020; Kattar et al., 2021) direkt nach der Schädigung am stärksten zu sein. Je länger die Schädigung her ist, desto unwahrscheinlicher und langsamer ist die Genesung (London et al., 2008). Passend zur Literatur konnte sich die RL aber teilweise auch lange Zeit nach der Schädigung wieder erholen (Cavazzana et al., 2018).

Frauen können besser riechen als Männer (Landis et al., 2004; Mullol et al., 2012; Murphy et al., 2002). Das **Geschlecht** hat allerdings weder spontan (Cavazzana et al., 2018; London et al., 2008; Reden et al., 2006) noch unter Therapie (Hura et al., 2020) Einfluss auf die Verbesserung der RL. In dieser Studie konnten sich Frauen stärker durch die Therapie verbessern als die Männer. Das Geschlecht war allerdings passend zur Literatur kein signifikanter Einflussfaktor.

Mit dem **Alter** eines Menschen nimmt seine RL ab und RS werden häufiger (Desiato et al., 2021; Landis et al., 2004; Mullol et al., 2012; Murphy et al., 2002). Das Alter hat in den meisten Studien allerdings keinen Einfluss auf die RL (Hura et al., 2020). Das ist insofern verwunderlich, da auch die Regeneration vom Alter des Betroffenen abhängt. Je jünger der/die

Betroffene, desto größer die Selbstheilungskapazität und desto wahrscheinlicher die Verbesserung der RL (Cavazzana et al., 2018; London et al., 2008; Reden et al., 2006).

In dieser Studie konnten sich jüngere Proband:innen stärker verbessern als ältere. Das Alter war allerdings passend zur Literatur kein signifikanter Einflussfaktor.

Der Einfluss, den regelmäßiges **Rauchen** auf die RL hat, ist in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. In einigen Studien konnte ein negativer Effekt auf die RL nachgewiesen werden (Ajmani et al., 2017; Murphy et al., 2002). Andere Studien fanden hingegen keinen Einfluss auf die RL (Landis et al., 2004; London et al., 2008). Rauchen konnte sogar schon als leicht protektiver Faktor nachgewiesen werden, mit positivem Einfluss v.a. auf das Erkennen und Erinnern eines DS (Mullol et al., 2012). Grundsätzlich wird dem Rauchen ein negativer Effekt auf die Regeneration der RL zugeschrieben (Rashid et al., 2021; Ueha et al., 2016). In dieser Studie konnte dieser negative Effekt nicht bestätigt werden. Rauchende konnten sich sogar stärker verbessern als Nichtraucher. Rauchen beeinflusste die Verbesserung der RL unter Therapie in dieser Studie also nicht negativ.

Die RL der Proband:innen, die **RT bereits in ihrer Vorgeschichte** durchgeführt hatten, hat sich im Rahmen dieser Studie verschlechtert. Auch wenn die Kohorte sehr klein war, scheint wiederholtes RT keine vielversprechende Therapieempfehlung zu sein. Betroffenen, die bereits zuvor RT durchgeführt hatten, waren oft auch Proband:innen mit längerer Symptombdauer (siehe oben).

Passend zur Literatur konnten sich zu Beginn anosmische Betroffene stärker verbessern als zu Beginn hyposmische Betroffene (Cavazzana et al., 2018; London et al., 2008). Diese stärkere Verbesserung war jedoch nicht signifikant. Entgegen der Literatur konnten sich hyposmische Betroffene dagegen signifikant stärker im Schwellen-Test verbessern, was den **Ausgangswert** zu einem signifikanten Einflussfaktor machte.

## 6.4. Omega-3-Fettsäuren-Wirkung

### 6.4.1. Gesamte Studienkohorte

In der gesamten Studienkohorte hatten Proband:innen mit O3FS-Einnahme durchschnittlich bessere SDI-Werte. Sie hatten bessere Ergebnisse im Schwellen- und Diskriminations-Test und auch die Wahrnehmung des Rosenduftes wurde während des RT besser. In der OG waren subjektiv signifikante Verbesserungen im SDI-Wert und Schwellen-Test häufiger. Die Unterschiede zwischen OG und NTG waren allerdings nicht statistisch signifikant. Obwohl sich der positive Einfluss von O3FS andeutete, profitierten also nicht alle Betroffenen ausreichend von ihnen. O3FS sollten daher auch nicht allen Betroffenen empfohlen werden.



#### 6.4.2. Genese-Kohorten

Insgesamt konnten sich Betroffene mit **postviraler Genese** am meisten verbessern. Sie profitierten am stärksten sowohl vom RT als auch von O3FS. Die Ergebnisse passen zur Literatur, in der die postvirale Genese als prognostisch günstiges Zeichen beschrieben ist. RT ist bei diesen Betroffenen besonders effektiv (Kattar et al., 2021) und eine Verbesserung grundsätzlich am häufigsten (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Reden et al., 2006). In der postviralen Kohorte haben sich die Teilnehmenden der OG objektiv stärker und etwa 10% häufiger verbessert als die der NTG. Die Verbesserung im Schwellen-Test war signifikant stärker und die subjektiv signifikante Schwellen-Test-Verbesserung 3-mal so häufig. Bei postviraler Genese hatten O3FS einen positiven Einfluss auf die Verbesserung der RL unter RT. Sie sollten daher als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden.

Die Verbesserung von **posttraumatischem RV** ist seltener (Reden et al., 2006) und hängt vom Ausmaß der zugrundeliegenden Verletzung ab (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017; Konstantinidis et al., 2013). Im Rahmen der Studie wurde dieses allerdings nicht erfasst. Passend zur Literatur profitierten Menschen mit posttraumatischer RS weniger vom RT (Konstantinidis et al., 2013). Die posttraumatische Kohorte war für statistische Auswertungen zu klein. Obwohl sich ein positiver Einfluss von O3FS bei posttraumatischen Betroffenen andeutete, kann anhand dieser Studie keine Aussage über den Effekt von O3FS gemacht werden. Sie sollten daher nicht als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden.

Zur Verbesserung der RL bei **idiopathischer RS** ist wenig bekannt. Passend zur Literatur haben die Proband:innen am wenigsten von der Therapie profitiert (Oleszkiewicz et al., 2018). Die OG der idiopathischen Kohorte war für statistisch Auswertungen zu klein. Die zusätzliche O3FS-Einnahme hatte keinen positiven Einfluss auf die RL-Verbesserung. O3FS sollten Betroffenen mit idiopathischer Genese daher nicht als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden.

Betroffene mit postviraler und posttraumatischer RS profitierten von der anti-inflammatorischen und neuro-protektiven Wirkung der O3FS. Virale und traumatische Störungen des OE gehen also vermutlich zu einem gewissen Grad mit einer Entzündungsreaktion einher, die durch O3FS beeinflusst werden kann. Die Entzündungsreaktion nach einer viralen Infektion scheint besonders gut therapierbar. Eventuell ist diese Entzündungsreaktion bei posttraumatischen Betroffenen geringer ausgeprägt. Eventuell unterscheiden sich die Entzündungsreaktionen bei viralen Infekten und Traumata doch so sehr, dass sich auch ihre Behandelbarkeit durch O3FS unterscheidet. Sehr wahrscheinlich war die posttraumatische Kohorte aber einfach zu klein, um die anti-inflammatorische Wirkung in messbaren Unterschieden zu erkennen. Der idiopathische RV hingegen scheint in geringerem Maß oder gar nicht mit einer inflammatorischen Reaktion

einherzugehen, auf die O3FS einwirken könnten. Möglich wäre auch, dass die inflammatorische Reaktion schon zu lange her ist, um durch O3FS noch positiv beeinflusst zu werden. Die idiopathische Kohorte hatte eine besonders lange durchschnittliche Symptombdauer, was diese These unterstützt.

Neben der Entstehung der RS könnten auch die Eigenschaften der Genese-Kohorten Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Passend zur Literatur hatten Proband:innen mit postviralen RS eine im Vergleich kürzere Symptombdauer und waren häufiger hyp- als anosmisch (Temmel et al., 2002). Idiopathische Proband:innen waren dagegen häufiger anosmisch und im Schnitt deutlich älter als alle anderen Proband:innen. Diese Eigenschaften hatten grundsätzlich Einfluss auf die Verbesserung der RL unter Therapie (siehe 6.3.).

#### 6.4.3. Kohorte mit kurzer Symptombdauer

Proband:innen mit einer Symptombdauer von unter 19 Monaten profitierten von einer zusätzlichen O3FS-Einnahme. Wie schon in 6.3. beschrieben hat die Symptombdauer einen signifikanten Einfluss auf die Regeneration olfaktorischer Strukturen und damit der RL. Je kürzer die Symptombdauer, desto wahrscheinlicher ist eine Regeneration der RL (Hura et al., 2020). Vermutlich ist die sich der initialen Schädigung anschließende Entzündungsreaktion umso therapierbarer, je kürzer sie besteht (Yuan et al., 2021). Eventuell haben O3FS nur Wirkung auf eine akute Inflammation. Als Kohorte mit hoher Heilungschance und besonderem Ansprechen auf anti-inflammatorische Therapie, sollten O3FS Betroffenen mit kurzer Symptombdauer als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden.

#### 6.4.4. Hyp- und anosmische Kohorte

Die Ergebnisse der Studienkohorte wurde getrennt nach Ausgangswert und unter Ausschluss von anosmischen Personen untersucht. Dafür gibt es mehrere Gründe. Zum einen können SDI-Werte unterhalb von 16 Punkten die tatsächliche RL einer Person schlechter darstellen als Werten über 16 Punkten. Aufgrund der erzwungenen Wahl beim Sniffin' Sticks Tests können auch bei eigentlich nicht vorhandener RL zufällig einige korrekte Angaben gemacht und der Wert so verfälscht werden. Vollständig anosmische Personen erzielen daher mit unter einen zufälligen Testwert, der ihre RL nicht adäquat abbildet. Veränderungen innerhalb der anosmischen Kategorie sind daher ebenfalls nicht unbedingt auf tatsächlich stattgefundene Verbesserung der RL zurückzuführen. Auf der anderen Seite können stattgefundene Verbesserungen der RL innerhalb der anosmischen Kategorie teilweise nicht (richtig) erfasst werden. So gaben 6 der 14 Proband:innen der gesamten Studienkohorte, die nach der Therapie noch immer anosmisch waren, eine subjektive Verbesserung an. Einigen berichteten

über eine schleichende Verbesserung, andere darüber, die Sniffin' Sticks beim zweiten Termin zum ersten Mal überhaupt wahrnehmen zu können. Diese Verbesserungen ließen sich (noch) nicht mit dem Sniffin' Sticks Test erfassen. Die Auswertung anosmischer Proband:innen kann also zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen führen. Einige anosmische Proband:innen hatten ihre RL womöglich auch vollständig verloren, z.B. durch eine besonders schwere Schädigung der olfaktorischen Strukturen. Diese Personen blieben auch nach der Therapie anosmisch. Die Kohorte ohne Anosmiker beim zweiten Termin ist also die Kohorte mit der initial höchsten Verbesserungschance.

Inwieweit die Verbesserungen der anosmischen Kohorte tatsächlich stattgefundene Genesung abbildet bleibt fraglich. Insgesamt konnte sie sich aber am stärksten verbessern und viele von ihnen wurden innerhalb der 3 Monate hyposmisch. Die anosmischen Proband:innen, die sich verbesserten, taten dies unabhängig von der O3FS-Wirkung. Bei ihnen war die Regeneration scheinbar stark genug und profitierte nicht messbar von einer zusätzlichen anti-inflammatorischen Therapie.

Durch den Ausschluss von anosmischen Betroffenen zu Beginn der Studie können positiv oder negativ verzerrten Werte ausgeschlossen werden. In diesen Teilkohorten konnte sich die OG jeweils noch stärker verbessern. Dieses Ergebnis validiert v.a. die signifikante Schwellen-Test-Verbesserung der postviralen Kohorte, da hier Anosmiker die Ergebnisse falsch positiv verzerrt haben könnten. Interessanterweise führte der Ausschluss von Anosmikern aus der gesamten Studienkohorte ebenfalls zu einer signifikant stärkeren Schwellen-Test-Verbesserung der OG, welche mit Anosmikern nicht messbar gewesen war. Womöglich ist dies auf den Ausschluss von Anosmikern zurückzuführen, die sich nicht verbessern konnten. Passend dazu waren die Ergebnisse der Studiengruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich, als man lediglich die Anosmiker zum zweiten Termin nicht mitberechnete. Die Testergebnisse waren logischerweise besser und die OG konnte sich jeweils noch stärker verbessern als in der gesamten (postviralen) Studienkohorte.

Hyposmische Proband:innen sind also Personen, deren Werte am ehesten nicht verzerrt und deren Heilungschancen besonders hoch sind. Sie konnten, im Gegensatz zu anosmischen Betroffenen, von O3FS profitieren. Ihnen sollten O3FS daher als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden.

#### 6.4.5. COVID-19-Kohorte

Seit dem Ausbruch der COVID-19 Pandemie Ende 2019 werden die Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion zunehmend untersucht. RS sind ein Symptom, das bei über 80% der (leicht) Erkrankten auftreten kann (Izquierdo-Dominguez et al., 2020; Lechien et al., 2020). Die

Spontanheilungsrate ist hoch. Dennoch erholt sich die RL nicht bei allen Betroffenen wieder (Lechien et al., 2021). Der Pathomechanismus wurde und wird intensiv erforscht, genauso wie die sich daraus ableitenden Behandlungsansätze. Sowohl die direkte Schädigung des OE wie die lokale Entzündungsreaktion sind beschrieben und die Therapie mit einem anti-inflammatorischen und neuroprotektiven Agens liegt nahe (Khani et al., 2021). Auch O3FS werden als Therapie vorgeschlagen (Roy-Chowdhury et al., 2021). Grundsätzlich wird RT als Therapie bei RV durch SARS-CoV-2-Infektion empfohlen (Hopkins et al., 2021). Als Kombinationstherapie wurde RT bereits in mehreren Studien mehr oder minder erfolgreich mit nasalen oder oralen Kortikosteroide kombiniert (Abdelalim et al., 2021; Le Bon et al., 2021; Marwa & Safaa Mostafa, 2022; Saussez et al., 2021). Da die Studie Anfang 2020 entworfen wurde, wurde dabei kein Fokus auf SARS-CoV-2 induzierten RV gelegt. Da die Erkrankung im Rahmen von RS innerhalb des Studienzeitraums immer relevanter wurde, wurde die Kohorte dennoch einzeln ausgewertet, um eventuelle Aussagen zur Therapie treffen zu können.

Inwieweit sich die RL bzw. RS durch eine SARS-CoV-2-Infektion von einer Infektion mit einem anderen Virus unterscheidet, ist noch nicht gut erforscht. Studien deuten auf Unterschiede bei der Schwere der RS (Hähner et al., 2022) und einzelnen überschwelligen Riechtests hin, wobei COVID-19 Patient:innen stets schlechter abschneiden (Huart et al., 2020). Entgegen diesen Ergebnissen hatten Proband:innen der COVID-19-Kohorte in dieser Studie stets leicht bessere Ausgangswerte als die restlichen Proband:innen der postviralen Kohorte. Wie gut COVID-19 Patient:innen im Vergleich zu Betroffenen anderer postviraler RS von RT profitieren ist ebenfalls noch nicht gut erforscht. Proband:innen mit COVID-19-Genese verbesserten sich in dieser Studie objektiv und subjektiv häufiger als Proband:innen mit anderen Viren als Auslöser der RS. Die Verbesserung war allerdings nicht stärker. Die unterschiedlich großen Anteile der OG und NTG in den jeweiligen Kohorten könnten dieses Ergebnis allerdings beeinflusst haben.

Mit 27 Proband:innen war die COVID-19-Kohorte sehr klein, zu klein, um die Wirkung von O3FS aussagekräftig bewerten zu können. 18 COVID-19-Proband:innen haben zusätzlich zum RT O3FS eingenommen. Sie konnten sich im Schwellen- und Diskriminations- Test und gesamten SDI-Wert stärker verbessern als die 9 Proband:innen, die nur RT durchführten. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Der Unterschied der Schwellen-Test-Differenzen war mit 1,6 Punkten allerdings größer als in der gesamten postviralen Kohorte. Die Ergebnisse der Studie deuten eine positive Wirkung der O3FS auf die RL-Verbesserung bei RT auch bei COVID-19-Patient:innen an. Eine signifikante Wirkung von O3FS wäre eventuell bei einer größeren Kohorte feststellbar.

#### 6.4.6. Weitere Teilkohorten

In dieser Studie konnten sich Frauen und Menschen unter 65 Jahren stärker verbessern als Männer und ältere Proband:innen. Man könnte schlussfolgern, dass auch diese Teilkohorten besonders hohe Heilungschancen haben. Tatsächlich hatten O3FS aber keinen Einfluss auf die Verbesserung der RL in der weiblichen oder jungen Teilkohorte. Das Geschlecht oder Alter eines Betroffenen machen ihn also nicht empfänglicher für die anti-inflammatorische Wirkung der O3FS.

Proband:innen, die bereits einmal RT durchgeführt hatten, konnten nicht von der zusätzlichen O3FS-Einnahme profitieren. Auch Betroffene mit langer Symptombdauer, Männer, Proband:innen über 65 Jahren, Rauchende, Anosmiker, Proband:innen mit depressiver Symptomatik oder kognitiver Leistungseinschränkung profitierten bei der Verbesserung ihrer RL durch RT nicht von einer zusätzlichen O3FS-Einnahme. Einige dieser Gruppen waren schlichtweg zu klein, um den Effekt aussagekräftig bewerten zu können. Bei anderen war die Entzündungsreaktion eventuell zu lange her, zu gering ausgeprägt oder anderweitig beeinflusst und ließ sich daher nicht durch O3FS therapieren. In jedem Fall sollten diesen Betroffenen O3FS nicht als zusätzliche Therapie empfohlen werden.

#### 6.5. Einzelne Riechtests

Keiner der einzelnen Riechtests ist prognostisch wichtiger als die anderen und alle können gleichermaßen zu einer subjektiven Verbesserung führen (Gudziol et al., 2006). Unabhängig davon werden Verbesserungen in den einzelnen Tests klinisch unterschiedlich interpretiert, da den einzelnen Tests unterschiedliche anatomisch-funktionelle Korrelate zugeordnet werden. So wird den Tests der DS-Diskrimination und -Identifikation eine höhere kognitive Prozessierung zugeschrieben als dem Schwellen-Test. Für letzteren sind vermutlich eher die sensorischen Eigenschaften eines Stimulus und die Intaktheit des wahrnehmenden Sinnesorgans (ORN des OE) von Bedeutung. Der Schwellen-Test gilt daher als Darstellung der peripheren Sensibilität (Hedner et al., 2010). Hingegen wird für den qualitativen Vergleich und das Erkennen von DS eine komplexere Verarbeitung in zentralen, sekundär olfaktorischen Strukturen benötigt. Die individuelle kognitive Leistung eines Menschen beeinflusst die Ergebnisse in diesen Tests signifikant (Hedner et al., 2010). Darüber hinaus werden für die unterschiedlichen Aufgaben Wahrnehmung, Unterscheidung und Erkennung unterschiedliche Hirnareale aktiviert. Zusätzlich zu den sekundär olfaktorischen Arealen, die bei der Wahrnehmung aktiviert werden, ist bei der Unterscheidung v.a. der Hippocampus (verantwortlich für das olfaktorische Arbeitsgedächtnis) und beim Erkennen v.a. das Broca Areal (für semantische Assoziation) aktiviert (Kareken et al., 2003). Auch das spricht für die komplexeren neurologischen Vorgänge bei DS-Diskriminierung oder -Identifikation.

Verbesserungen in den jeweiligen Test werden Veränderungen in den jeweiligen Strukturen zugeordnet.

RT selbst hat je nach Studie keine einheitliche Wirkung auf die einzelnen Riechtests. In einigen RT-Studien wird der Schwellen-Test signifikant beeinflusst (Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2014, 2015; Oleszkiewicz et al., 2018; Pellegrino et al., 2019; Poletti et al., 2017). In anderen Studien ist dies nicht der Fall. In ihnen werden die anderen Riechtests positiv beeinflusst (Altundag et al., 2015; Fleiner et al., 2012; Hähner et al., 2013; Konstantinidis et al., 2013).

In dieser Studie führte RT zu einer signifikanten Veränderung aller Riechtests. Die zusätzliche O3FS-Einnahme beeinflusste die Schwellen-Test-Verbesserung positiv, in einigen Teilkohorten sogar signifikant. Auch die DS-Diskrimination wurde positiv beeinflusst. Auf die Identifikation schienen O3FS hingegen keinen Einfluss zu haben.

Die Verbesserung im Schwellen-Wert deutet darauf hin, dass O3FS primär in peripheren olfaktorischen Strukturen wirken. Ein verbesserter Schwellen-Test könnte durch mehr ORN, mehr Rezeptoren pro ORN oder einer höheren Sensitivität der Rezeptoren zu Stande kommen (Hummel et al., 2009, 2018). Wahrscheinlich können O3FS über eine reduzierte Zytokinausschüttung axonalem Schaden, ORN-Desensibilisierung und -Untergang entgegenwirken. Die reduzierte Entzündungsreaktion im peripheren olfaktorischen Gewebe ermöglicht es, dessen Regeneration zu beschleunigen bzw. zu unterstützen. Diese Regeneration wird in verbesserten Testergebnissen der peripheren Sensibilität deutlich. Auch die Auswertung des RT-begleitenden Fragebogens unterstützt dieses Ergebnis. Obwohl sich die Wahrnehmung von Eukalyptus, Zitrone und Nelke im Schnitt bei allen Proband:innen verbesserte, konnte sich die Wahrnehmung des Rosenduftes nur bei zusätzlicher O3FS-Einnahme verbessern. Der Rosenduft beim RT entspricht dem Rosenduft beim Schwellen-Test und wurde stets am schwächsten wahrgenommen. Es kann bei der Verbesserung der Wahrnehmung während des RT also ebenfalls von einer stärkeren peripheren Sensibilität ausgegangen werden.

Eine bessere periphere Sensibilität wirkt sich positiv auf die Unterscheidung verschiedener DS aus (Hedner et al., 2010). Die ebenfalls stärkere Diskriminations-Test-Verbesserung könnte so erklärt werden. O3FS hatten allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die überschwelligen Riechtests. Im Identifikations-Test schnitten Proband:innen mit O3FS-Einnahme sogar schlechter ab. Womöglich haben O3FS also keinen Einfluss auf die zentrale Prozessierung von DS.

Eine bessere DS-Wahrnehmung führte bei Proband:innen der Studie nicht zu einem besseren Erkennen der DS. Eine Erklärung für die schlechteren Ergebnisse der DS-Identifikation

könnten neu aufgetretene Parosmien sein. Wie in 2.5.2. erklärt, führen Parosmien zu einer verzerrten Wahrnehmung und behindern so die Identifikation eines DS. In Rahmen einer stattfindenden Regeneration könnten neu auftretende Parosmien die Riechtestergebnisse während dieser Phase negativ beeinflussen (Liu et al., 2021). Die schlechteren Ergebnisse im Identifikations-Test könnten also negativ verzerrt gewesen sein. Da Parosmien sich oft mit der Zeit verbessern, führt die Verbesserung der qualitativen RL damit auch zu einer (scheinbar) verbesserten quantitativen RL. Betroffene sollten die Therapie daher in jedem Fall weiterführen. Allerdings sind sie oft nicht mit dem Störungsbild vertraut und lassen sich durch die „falschen“ Gerüche irritieren und demotivieren. Es ist daher von Bedeutung, Patient:innen über (neu auftretende) Parosmien aufzuklären und sie so für die Weiterführung der Therapie zu motivieren (Liu et al., 2021).

## 6.6. Subjektive Wahrnehmung

Neben der objektiven Verbesserung der Proband:innen ist auch die subjektive Wahrnehmung der eigenen Einschränkung von Bedeutung. Die subjektive Einschätzung der RL bzw. deren Verbesserung ist ein wichtiger Marker des Therapieerfolges und beeinflusst die Motivation und Compliance der Betroffenen. Wie in anderen Studien passte bei vielen Proband:innen die subjektive Einschätzung der RL zur tatsächlich stattgefundenen Veränderung (Konstantinidis et al., 2013, 2016). Der Großteil derer, die eine Verbesserung wahrnahmen, konnten sich auch objektiv verbessern. Diese Proband:innen waren meist zufrieden mit der Therapie und/oder motiviert, sie weiter durchzuführen.

Allzu oft stimmten die subjektiven Angaben allerdings nicht mit der gemessenen Veränderung überein. Auch dieses Phänomen ist in der Literatur beschrieben (Gudziol et al., 2006). Dass die subjektive Einschätzung der RL und die objektive Messung grundsätzlich nicht immer übereinstimmen, ist bekannt. Zu beobachten ist dies vor allem wenn die Einschätzung, wie in dieser Studie, vor der objektiven Testung stattfindet (Landis et al., 2003). Betroffene mit subjektiver Verbesserung, aber gemessen unveränderter RL, haben sich durch die Therapie eventuell stärker auf Riecheindrücke in ihrem Alltag konzentriert. In diesem Fall hat bereits die Sensibilisierung auf Riecheindrücke im Alltag die subjektive Einschätzung positiv beeinflusst. Eventuell haben sich diese Proband:innen auch tatsächlich verbessert, was lediglich nicht zu einer messbaren Verbesserung geführt hat, z.B. durch eine neu aufgetretene Parosmie oder eine zu geringe Verbesserung im Sinne von „Riechstifte überhaupt wahrgenommen“. Betroffene mit objektiver, nicht aber subjektiver Verbesserung der RL schienen von der besseren Wahrnehmung im Alltag nicht zu profitieren. Auch wenn RS subjektiv häufig eher unterschätzt werden, überschätzen einige Betroffene auch die Einschränkung ihrer RL (Desiato et al., 2021; London et al., 2008; Murphy et al., 2002; Welge-Lüssen et al., 2005).

Manche Betroffene neigen auch dazu ihre RS zu aggravieren, was oft auf schlechte Coping-Mechanismen zurückzuführen ist (Croy et al., 2014; Schäfer et al., 2021). Einige dieser Proband:innen ließen sich aber im Nachhinein durch ihre verbesserten Testergebnissen von einer doch stattgefundenen Verbesserung überzeugen. In jedem Fall scheinen kognitive und psychische Faktoren wie die Konzentration auf Gerüche und Wichtigkeit der RL im Alltag einen bedeutenden Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der RL zu haben (Croy et al., 2014; Landis et al., 2003).

Insgesamt war die subjektive Wahrnehmung der RL-Verbesserung nach der Therapie in der OG besser als in der NTG. Das galt für Kohorten, in denen sich Proband:innen mit zusätzlicher O3FS-Einnahme auch objektiv stärker verbessern konnten (gesamte Kohorte, postvirale Kohorte, Kohorte mit kurzer Symptombdauer, Kohorten ohne Anosmiker). Aber auch in der idiopathischen Kohorte, in der die zusätzliche O3FS-Einnahme keinen Vorteil brachte, schätzte die OG ihre RL im Schnitt besser ein. Proband:innen, deren RL sich nach langer Symptombdauer doch noch verbesserte, gaben dies nur bei zusätzlicher O3FS-Einnahme auch subjektiv an. Gleiches galt für Proband:innen, die rauchen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die O3FS-Einnahme mit oder ohne tatsächlich stattgefundenen Verbesserung positiv auf die Wahrnehmung der RL wirkt. Eine subjektive Verbesserung ohne objektives (physiologisches) Korrelat könnte durch den Placeboeffekt erklärt werden. Eventuell führte die Einnahme einer Substanz bei einigen Personen zu dem Gefühl mehr für die Genesung zu tun als durch RT allein. V.a. bei Personen, denen O3FS eigentlich nicht helfen konnten, könnte die Erwartung auf eine Verbesserung die subjektive Wahrnehmung positiv beeinflusst haben (Mitsikostas et al., 2020). In der posttraumatischen und COVID-19-Kohorte war die subjektive Wahrnehmung allerdings in beiden Studiengruppen etwa gleich und daher nicht durch die O3FS-Einnahme beeinflusst.

## 6.7. Omega-3-Fettsäuren-Einnahme

Insgesamt wurde die O3FS-Einnahme gut vertragen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 5%. Einige Proband:innen mehr gaben limitierte gastrointestinale Nebenwirkungen an, die nicht zum Abbruch der Einnahme führten. Insgesamt gelten O3FS als sicher. Nebenwirkungen v.a. gastrointestinaler Natur sind aber auch in anderen Studien beschrieben (Chang et al., 2018; Kiecolt-Glaser et al., 2011). Obwohl in manchen Studien keine Nebenwirkungen auftreten (Yan et al., 2020), wird in anderen Studien von einer ähnlich hohen Abbruchrate aufgrund der Nebenwirkungen berichtet (Kowey et al., 2010).

Die Zuverlässigkeit der O3FS-Einnahme betrug im Durchschnitt 86%. Die meisten Proband:innen mit zuverlässiger Einnahme waren in der posttraumatischen Kohorte, gefolgt



von der idiopathischen und COVID-19-Kohorte. In der postviralen Kohorte waren die meisten Proband:innen mit unzuverlässiger O3FS-Einnahme. Die Ergebnisse passen allerdings zur Gruppengröße. Interessanterweise konnten sich Proband:innen mit zuverlässiger Einnahme zwar etwas stärker verbessern, für den positiven Einfluss der O3FS auf die RL schien die Zuverlässigkeit der Einnahme allerdings nicht wichtig zu sein. Dabei ist zu beachten, dass die 6 Personen der OG mit unzuverlässiger O3FS-Einnahme durchaus vom positiven Effekt der O3FS profitiert haben könnten. Die unzuverlässige Einnahme wurde durch unregelmäßige Einnahme und zu niedriger Dosierung definiert. Wie hoch genau die Dosierung der 6 Personen durch ihre Einnahme war, ist durch das Studiendesign nicht überprüfbar. Die Tatsache, dass diese sich ebenfalls, besonders im Schwellen-Test, stark verbessern konnten, wirft die Frage nach der adäquaten Dosierung der O3FS für eine optimale Wirkung auf. Obwohl für die Nutzung einer anti-inflammatorischen Wirkung mindestens 2g/d empfohlen werden, ist die notwendige Dosierung vermutlich abhängig von der Entzündungsentität (Calder, 2010). Eventuell hat bei den 6 Personen also bereits eine niedrigere Dosierung zum erwünschten anti-inflammatorischen Effekt geführt, was die Regeneration der peripheren Sensibilität in gleichem Maße unterstützt hat wie bei den Proband:innen mit höherer Dosierung der O3FS. Eventuell hat sich die Dosierung der O3FS im Blut und olfaktorischen Gewebe bei diesen 6 Personen aber auch gar nicht signifikant von den restlichen Proband:innen der OG unterschieden. Für erstere Theorie könnte auch sprechen, dass Proband:innen, die die O3FS unzuverlässig genommen haben, im Schnitt etwas bessere SDI-Werte hatten. Eventuell ist bei niedrigerem initialem Schaden der RL auch weniger O3FS-Dosis nötig, um eine Verbesserung zu erzielen. In jedem Fall scheint die Schwere der RS sich positiv auf die Motivation und Compliance der O3FS-Einnahme auszuwirken.

Insgesamt wären die O3FS-Kapseln dieser Studie durch den unproblematischen Zugang und die niedrige Nebenwirkungsrate gut als zusätzliche Therapieempfehlung etablierbar. Wie wichtig die konsequente Einnahme von 4 Kapseln pro Tag ist, müsste in anderen Studien evaluiert werden.

## 6.8. Compliance

Die Compliance in dieser Studie war etwas schlechter als in anderen Studien beschrieben. Nur 40% der Teilnehmenden hat das RT die ganze Zeit konsequent durchgeführt (50% bei Pellegrino et al., 2019; 52% bei Schriever et al., 2014; 88,4% bei Damm et al., 2014). 20% der Proband:innen haben das RT insgesamt mehr als 7 Tage inkonsequent durchgeführt (4% bei Konstantinidis et al., 2013). Als wichtigen Unterschied wurden die Proband:innen dieser Studie nicht nach ihrer Compliance befragt, sondern der RT-begleitende Fragebogen zur Auswertung genutzt. Es ist fraglich, wie vertrauenswürdig und aussagekräftig die Compliance-Angaben bei

Befragung der Teilnehmenden ist. Insgesamt wurde durchschnittlich an 79 Tagen konsequent trainiert, was 94% der möglichen Tage entspricht. Viele Merkmale der Proband:innen hatten keinen Einfluss auf die Anzahl der konsequenten Trainingstage, so auch nicht die Schwere der RS zu Beginn, genau wie in einer anderen Studie (Le Bon et al., 2021). Interessanterweise scheinen depressive Symptome Auswirkungen auf die regelmäßige Durchführung des RT zu haben. Bei genauerer Analyse haben aber 13 der 15 Proband:innen mit depressiven Symptomen an mindestens 81 Tagen 2-mal täglich trainiert. Die restlichen 2 Personen waren Ausreißer mit lediglich 21 und 50 „ganzen Tagen“. Es ist also vermutlich nicht richtig bei Menschen mit depressiver Problematik grundsätzlich auf eine geringere Motivation zu schließen.

Eine hohe Compliance hatte keinen positiven Einfluss auf die Verbesserung der RL durch die Therapie. Dieser positive Zusammenhang wurde zwar von anderen Forschern beschrieben (Saatci et al., 2020), konnte aber auch anderswo schon nicht nachgewiesen werden (Pellegrino et al., 2019). In dieser Studie korrelierte weder die Anzahl der „ganzen Tage“ mit der SDI-Verbesserung, noch unterschieden sich die Kohorten mit mehr oder weniger Compliance in den Differenzen der Riechtests signifikant. Betrachtet man die Ergebnisse der Riechtests, deutet sich zwar eine stärkere RL-Verbesserung bei hoher Compliance an, die Menge an RT allein scheint aber nicht ausschlaggebend für die Verbesserung zu sein.

Grundsätzlich hatte die Studiengruppe keinen Einfluss auf die Anzahl der „ganzen Tage“. Dennoch war der Anteil der Proband:innen mit guter Compliance in der OG signifikant größer als in der NTG. Auch hatten Proband:innen, die sich während der Therapie nach eigenen Angaben nicht verbesserten, eine größere Motivation zu trainieren, wenn sie zusätzlich O3FS einnahmen. Auf einen kausalen Zusammenhang zwischen O3FS-Einnahme und Compliance kann dadurch aber nicht geschlossen werden. Eventuell hat sich die O3FS positiv auf die Motivation ausgewirkt. Vielleicht waren die Proband:innen der OG aber einfach grundsätzlich motivierter und dadurch auch konsequenter bei der Durchführung des RT. Dass die Compliance mit Adjuvans höher ist als bei RT allein, konnte in dieser Studie also bestätigt werden (Le Bon et al., 2021). Die Kausalität bleibt allerdings unklar.

## 6.9. Drop-out-Analyse

Insgesamt lag die Abbruchrate dieser Studie mit 17% im Mittelfeld derer anderer Studien (z.B.: 32% bei Oleszkiewicz et al., 2018; 25% bei Wegener et al., 2018; 21% bei Yan et al., 2020; 12% bei Pellegrino et al., 2019).

Weder Merkmale (Genese, Geschlecht, Symptombdauer, Alter) noch Messwerte (Ausgangs-SDI, -MOCA, -COWA, -ADS-L) der Teilnehmenden hatten in dieser Studie einen eindeutigen

Einfluss auf die Abbruchwahrscheinlichkeit. Die Ausgangs-RL der Drop-outs war in den Studiengruppen nicht einheitlich besser oder schlechter. Was den Abbruch der Studie angeht, hatte die Schwere der RS also keinen eindeutigen Einfluss auf die Compliance (entgegen Oleszkiewicz et al., 2018). Auch waren die Personen, die die Studie vorzeitig beendeten, nicht schlechter in ihrer kognitiven Leistung und waren im Schnitt auch nicht „depressiver“.

Die Drop-out-Rate der Teilnehmenden mit depressiver Symptomatik lag bei 25% (5 von 20 Personen mit auffälligen ADS-L-Werten in der Ausgangskohorte). Dieser Wert liegt über der gesamten Abbruchrate der Studie, aber unter der Abbruchrate von „depressiven“ Personen in einer anderen Studie (52% bei Pabel et al., 2020).

Die Abbruchrate war in der OG mit 23% doppelt so hoch wie ohne zusätzlich O3FS-Einnahme (11%). Dass mehr Proband:innen der OG die Studie vorzeitig beendeten, widerspricht eigentlich der Idee, dass in der OG grundsätzlich motiviertere Personen teilgenommen haben. Der primär angegebene Grund war aber tatsächlich der Aufwand der Therapie. Der zusätzliche Aufwand der Beschaffung der O3FS-Kapseln und die Einnahme von 4 Kapseln täglich scheint den Aufwand des RT allein also relevant erhöht zu haben. In Anbetracht dessen sollten Patient:innen bei potenzieller O3FS-Einnahme als zusätzliche Therapie gut über den Aufwand der Therapie aufgeklärt und v.a. beim Einschluss in Studien verstärkt auf eine ausreichende Motivation der Proband:innen geachtet werden. In Bezug auf den Wohnort der Proband:innen und dem Anfahrtsweg ist zu beachten, dass Betroffene teilweise aus ganz Deutschland kommen und die generelle Motivation, zu einem zweiten Messtermin zu kommen, gegeben sein sollte. Auch das war in dieser Studie nicht immer der Fall.

## 6.10. Depressive Symptomatik

In dieser Studie verbesserten sich im Schnitt alle Teilnehmenden im ADS-L. Diese Verbesserung korrelierte allerdings nicht mit der RL-Verbesserung. Bei den Teilnehmenden dieser Studie handelte es sich allerdings größtenteils auch um Menschen ohne auffälligen ADS-L-Wert. Man kann hier also nicht von der Verbesserung depressiver Symptome sprechen. In der NTG dieser Studie führte reines RT zu einem signifikant niedrigeren ADS-L-Wert als vor der Therapie. Allerdings waren auch diese Personen vor der Therapie im Schnitt nicht „depressiv“. Interessanterweise verschlechterte die idiopathische Kohorte sich im ADS-L. Eventuell besteht hier ein Zusammenhang zur vergleichsweise geringen Verbesserung der RL. Auch die idiopathische Kohorte blieb allerdings im Durchschnitt unter der kritischen Marke von 23 Punkten.

Wie in 2.4. erklärt, besteht eine bidirektionale neurologische Verbindung zwischen depressiven Symptomen und einer eingeschränkten RL. Passend dazu hatten auch die Proband:innen der

Studie mit depressiver Symptomatik insgesamt schlechtere Riechtestergebnisse (Kohli et al., 2016). Sie konnten sich in diesen allerdings mindestens genauso gut verbessern wie „normale“ Proband:innen. Depressive Symptome hatten also keinen negativen Einfluss auf die Verbesserung der RL in dieser Studie.

Eine Verbesserung depressiver Symptome kann spontan entstehen. Möglich wäre auch, dass eine verbesserte RL parallel auch depressive Symptome lindert (oder umgekehrt) (Sabiniewicz et al., 2022). Denkbar wäre die Verstärkung dieses Effekts durch RT. Dieser positive Effekt von RT auf depressive Symptome konnte zwar schon gezeigt (Wegener et al., 2018) in anderen Studien aber nicht repliziert werden (Pabel et al., 2020) und bleibt daher kontrovers. In dieser Studie konnten Proband:innen, die zu Beginn auffällige ADS-L-Werte hatten, diese nach Therapie signifikant verbessern. Sie lagen dabei im Schnitt allerdings immer noch im auffälligen Bereich von über 23 Punkten. Kein Merkmal der Proband:innen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung im ADS-L-Test. Lediglich die depressive Symptomatik zu Beginn führte zu einer signifikant stärkeren Verbesserung als bei „normalen“ Ausgangswerten, was in sich logisch ist. Inwieweit RT einen positiven Einfluss auf die depressiven Symptome hatte, ist bei einer Kohorte von nur 15 Proband:innen und ohne Kontrollgruppe schwer festzustellen. In jedem Fall korrelierte die Verbesserung der RL bei den „depressiven“ Proband:innen nicht mit ihrer Verbesserung im ADS-L-Test (entgegen Sabiniewicz et al., 2022).

Pro-inflammatorische Zytokine scheinen auf vielfältige Weise bei der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression eine Rolle zu spielen, was einen anti-inflammatorischen Therapieansatz nahe legt (Raison et al., 2006). In zahlreichen Studien wurden O3FS mit überwiegend positivem Einfluss auf depressive Symptome bereits getestet (Djuricic & Calder, 2021). Auch konnte der Zusammenhang von reduzierten pro-inflammatorischen Zytokinen und weniger ängstlicher Symptomatik bei gesunden Menschen schon gezeigt werden (Kiecolt-Glaser et al., 2011). In dieser Studie konnte die zusätzliche O3FS-Einnahme die Verbesserung im ADS-L in keiner Kohorte unterstützen. Für Aussagen über die depressive Kohorte war die OG mit 3 Personen eindeutig zu klein. Diese verbesserten sich zwar sehr stark, gleichzeitig verschlechterten sich aber auch Proband:innen der OG im ADS-L in den „depressiven“ Bereich. Inwieweit O3FS über eine Reduzierung von depressiven Symptomen auch die RL verbessern können, müsste in einer dafür ausgerichteten Studie mit größerer „depressiver“ Kohorte untersucht werden.

### 6.11. Kognitive Leistung

Die Erfassung der kognitiven Leistung mittels MOCA- und COWA-Test diente in erster Linie zum Ausschluss von Teilnehmenden, die sich während der Trainingsphase zu sehr verschlechtern. In diesem Fall wäre die Untersuchung auf eine neurodegenerative Erkrankung indiziert gewesen und der/die Betroffene hätte aufgrund des Einflusses auf die RL aus der Studie ausgeschlossen werden müssen (Marin et al., 2018). Dies war aufgrund insgesamt guter Testergebnisse nicht der Fall. Da Einschränkungen der RL im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung auch vor kognitiven Symptomen auftreten können, kann diese Ätiologie unter den Teilnehmenden dieser Studie allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden (Marin et al., 2018).

Insgesamt verbesserten sich im Durchschnitt alle Proband:innen im MOCA- und COWA-Test. Dies galt auch für Proband:innen, die zunächst Testergebnissen unterhalb der Cut-off-Werte hatten. Diese Verbesserung lässt auf einen Lerneffekt schließen, der gegen eine kognitive Leistungseinschränkung spricht. Eventuell hatte aber auch RT einen positiven Effekt auf die kognitive Leistung, wie in einer anderen Studie beschrieben (Wegener et al., 2018). Da die Rahmenbedingungen (Warte- und insgesamte Testzeit) und damit die Aufmerksamkeit der Teilnehmenden im ersten und zweiten Termin nicht gleich waren und es keine Kontrollgruppe gab, lässt sich die Auswirkung von RT auf die kognitive Leistung der Teilnehmenden nicht sicher analysieren.

Die leicht schlechteren Ergebnisse der „kognitiv eingeschränkten“ Kohorte in den Riechtests im Vergleich zur gesamten Studienkohorte deuten einen Zusammenhang zwischen der RL und allgemeiner kognitiver Leistung einer Person an (Tebrügge et al., 2018). Interessanterweise konnten sich diese Personen aber sogar stärker verbessern als Proband:innen mit normalen Werten in den kognitiven Tests. Sollte ein solcher neuronaler Zusammenhang zwischen RL und kognitiver Leistung bestehen, so hatte er in dieser Studie keinen negativen Einfluss auf die Verbesserungswahrscheinlichkeit durch die Therapie.

Insgesamt hat sich die OG der gesamten Studienkohorte in den kognitiven Tests etwas stärker verbessert als die NTG. Zwischen den Studiengruppen gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede, außer bei der postviralen Kohorte ohne Anosmiker. In dieser Kohorte konnte sich die OG im MOCA-Test signifikant stärker verbessern als die NTG. Inwieweit dieses Ergebnis tatsächlich durch die O3FS-Einnahme bedingt war, ist fraglich. Der positive Effekt von O3FS auf Neurodegeneration und kognitive Leitung ist teilweise beschrieben (Djuricic & Calder, 2021), teilweise auch widerlegt und scheint von der Grundversorgung der Betroffenen mit O3FS abzuhängen (Cooper et al., 2015). Denkbar wäre, dass die O3FS direkten Einfluss auf neurologische Vorgänge wie Neurogenese, Zellproliferation und -entwicklung hatten, was die kognitive Leistung verbessert hat (Borsini et al., 2020).

Eventuell führte die ebenfalls signifikant stärkere Verbesserung der RL der OG dieser Kohorte indirekt zu einer ebenfalls besseren kognitiven Leistung (Wegener et al., 2018). Gegen den positiven Effekt von O3FS auf die kognitive Leistung (mit oder ohne Zusammenhang) spricht die Tatsache, dass sich innerhalb der „kognitiv eingeschränkten“ Kohorte die Proband:innen der OG in keinem Test signifikant stärker verbesserten als die NTG. Die Kohorte war mit 35 Personen für statistische Auswertungen allerdings relativ klein. Obwohl die OG in den kognitiven Tests oft besser abschnitt, kann anhand dieser Studie also nicht von einem positiven Effekt der O3FS auf die kognitive Leistung gesprochen werden.

## 6.12. Studienkohorte und Gruppenunterschiede

Mit 114 initial an der Studie Teilnehmenden wurde das Ziel der Fallzahlschätzung grundsätzlich erfüllt. Trotz der in 4.5. erwähnten Schwierigkeiten der Studiengruppen-Zuteilung konnten mit jeweils 57 Proband:innen gleich große Studiengruppen rekrutiert werden. Da der Anteil der Drop-outs in der OG größer war als erwartet, war die auszuwertende OG kleiner als durch die Fallzahlschätzung veranschlagt. Allerdings führen die tatsächlichen Gruppengrößen von 44 und 51 Personen bei gleicher Power (0,8) und gleichem Alphaniveau (0,05) ebenfalls zu einer mittleren Effektstärke von 0,6.

Da eine Therapieoption für alle Personen gesucht wurde, die primär mit RT behandelt werden würden, wurde bei der Rekrutierung nicht auf die Gleichverteilung der Genese-Kohorten geachtet. Der Anteil postviraler Proband:innen war passend zur generellen Häufigkeit der Genese der größte (Schäfer et al., 2021; Temmel et al., 2002). Betroffene mit posttraumatischer und idiopathischer Genese haben dementsprechend seltener an der Studie teilgenommen. Die Rekrutierung einer auswertbaren posttraumatischen und idiopathischen Teilkohorte hätte den Zeitrahmen der Studie überschritten, zum einen, da die Genesen wie erwähnt seltener sind, zum anderen hatten Betroffene mit diesen Genesen bei der Rekrutierung häufiger einen geringeren Therapiewunsch und eine niedrigere Motivation zur Studienteilnahme. Menschen mit posttraumatischem und idiopathischem RV stufen diesen häufig als weniger relevant ein oder hatten sich mit der Symptomatik bereits abgefunden. Menschen mit idiopathischer Genese, die doch an der Studie teilnahmen, waren zudem weniger motiviert, zusätzlich O3FS einzunehmen (eventuell aufgrund einer geringeren subjektiven Beeinträchtigung (Welge-Lüssen et al., 2005)), was den größeren Anteil in der NTG begründet.

Betroffene mit idiopathischer Genese verbesserten sich prinzipiell am wenigsten. Dass mehr Betroffene mit idiopathischer Genese in der NTG teilgenommen haben, könnte die Ergebnisse der NTG daher negativ verzerrt haben.

Da Proband:innen der idiopathischen Kohorte nicht von den O3FS profitieren konnten, müsste ihr größerer Anteil in der NTG deren Ergebnisse allerdings eher positiv beeinflusst haben.

Insgesamt haben mehr Frauen als Männer an der Studie teilgenommen. Der Anteil der Geschlechter war in der NTG nicht ausgeglichen. Da Frauen häufiger von RS betroffen sind als Männer (Schäfer et al., 2021), repräsentiert die Studienkohorte die Verteilung in der Bevölkerung. Da das Geschlecht zudem keinen Einfluss auf die Verbesserung der RL hat (siehe 6.3.), wurde nicht auf die Gleichverteilung der Geschlechter geachtet.

Da junge Menschen im Schnitt besonders gut riechen können, sind sie auch besonders empfindlich für Einschränkungen der RL (Temmel et al., 2002) und geben daher häufiger Probleme im Zusammenhang mit ihrer RS an (Hummel & Nordin, 2005). Ein höherer Therapiewunsch und Bereitschaft der zusätzlichen O3FS-Einnahme erklärt das durchschnittlich geringere Alter der OG.

Frauen verbesserten sich in dieser Studie stärker als Männer, jüngere Betroffene stärker als ältere (siehe 6.3.). Die Ungleichheit der Studiengruppen, bezüglich Alter und Geschlecht, könnte die Ergebnisse verzerrt haben. Da die NTG weiblicher und die OG jünger war, kann allerdings nicht von einer „benachteiligten“ Studiengruppe ausgegangen werden.

Proband:innen mit RS nach SARS-CoV-2 waren zu 60% männlich, jünger als die restliche Kohorte und hatte eine besonders kurze Symptombdauer. Aufgrund der allgemeinen Relevanz von COVID-19 im Zeitraum der Studie und der großen medialen Präsenz von COVID-19-assoziiertem RV, waren Betroffene besonders empfindlich für ihre RS und motiviert RT und O3FS-Einnahme durchzuführen. Zwei Drittel von ihnen wollten und konnten in der OG teilnehmen. 12 der 18 COVID-19-Proband:innen der OG waren Männer. Auch hier erklärt die größere Motivation der Betroffenen den größeren Anteil der COVID-19-Proband:innen und darüber der Männer in der OG.

Die Proband:innen der NTG hatten eine durchschnittlich 5 Monate längere Symptombdauer als die der OG. Die Spannbreite der Symptombdauer war in beiden Studiengruppen allerdings ähnlich und der Proband mit der längsten Symptombdauer nahm in der OG an der Studie teil. Grundsätzlich war hier sicherlich wieder die Motivation der Studienteilnehmenden ausschlaggebend.

Die Symptombdauer hatte einen Einfluss auf die RL-Verbesserung (siehe 6.3.). Die Ungleichheit der Studiengruppen könnte daher zu Ungunsten der NTG geführt und die Ergebnisse negativ verzerrt haben. Auf der anderen Seite handelte es sich bei den Proband:innen der OG mit langer Symptombdauer häufiger um Betroffene, die bereits erfolglos ein RT durchgeführt hatten. Diese Proband:innen wollten den eventuellen zusätzlichen Effekt von O3FS nutzen, um ihre RL doch noch zu verbessern.

Wie die Ergebnisse zeigen, konnten diese Menschen nicht von der Therapie profitieren. Menschen, deren RL vermutlich dauerhaft verloren ist, haben also vermehrt in der OG teilgenommen, was die Ergebnisse der OG vermutlich negativ beeinflusst hat.

Ein weiterer deutlicher Unterschied der beiden Gruppen war der Ausgangs-ADS-L-Wert. Während die NTG einen durchschnittlichen ersten Wert von 18 Punkten hatte, waren es in der OG nur 14 Punkte. Eine Erklärung könnten vorbestehende Komorbiditäten oder psychische Probleme selbst sein. Wie bereits erläutert, nahmen komorbide und/oder psychische weniger belastbare bzw. motivierte Patient:innen eher in der NTG an der Studie teil. Da sich depressive Symptome aber nicht negativ auf die Verbesserung der RL unter Therapie auswirkten, kann dieser Unterschied vernachlässigt werden.

Bei einigen Teilnehmenden fand der zweite Termin nicht direkt nach 12 Woche statt. Von ihnen waren die Meisten Teilnehmende der NTG. Einige von ihnen hielten sich nicht an die Anweisung, das RT bis zum zweiten Termin weiter durchzuführen. Der zweite SDI-Wert stellte in diesen Fällen aber vermutlich trotzdem die RL nach Therapie dar, da diese in der Literatur zumindest für einen gewissen Zeitraum als konstant bleibend beschrieben ist (Bratt et al., 2020; Konstantinidis et al., 2016). Zudem gab keiner von ihnen eine Veränderung im Zeitraum zwischen Beendigung der Therapie und Testdatum an. Somit kann dabei nicht von einem einflussnehmenden Gruppenunterschied ausgegangen werden.

### 6.13. Limitation der Studie

In dieser Studie wurde der Effekt von O3FS auf Teilkohorten festgestellt, welche vermutlich besonders gute Heilungschancen hatten und deshalb stärker auf O3FS reagiert haben. Möglicherweise war die gesamte Studienkohorte zum Detektieren von signifikantem Einfluss auf alle Betroffenen einfach zu klein. Grundsätzlich wurde beim Entwurf der Studie mit einem mittleren Effekt der O3FS gerechnet (Effektstärke 0,6). Möglicherweise haben O3FS grundsätzlich aber einen geringeren Effekt als erhofft. Bei einer niedrigeren erwarteten Effektstärke müsste die notwendige Gruppengröße größer sein, um einen signifikanten Einfluss zu detektieren.

Für eine aussagekräftige Analyse der O3FS-Wirkung in der posttraumatischen, idiopathischen und COVID-19-Kohorte waren die jeweiligen Gruppen zu klein und ungleich verteilt. Auch für die Auswirkung von O3FS auf eine kognitive Einschränkung und depressive Symptome waren die Studiengruppen zu klein. Für die Untersuchung letzteres war die Studie allerdings auch nicht ausgelegt.

Die NTG dieser Studie hatte anteilig mehr Frauen und ältere Personen sowie mehr Proband:innen mit idiopathischer Genese und/oder längerer Symptombdauer als die OG.



Obwohl die demografischen Eigenschaften der Studiengruppen und deren Unterschiede nicht eindeutig zum Nachteil einer der Gruppen geführt haben, ist die grundlegende Ungleichverteilung der Proband:innen in den beiden Studiengruppen kritisch zu bewerten. Grundsätzlich wären zwei Studiengruppen mit gleicher Verteilung von Alter, Geschlecht, Genese und Symptombdauer besser geeignet, um die Ergebnisse zwischen den Therapieregimen vergleichen zu können.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den Studiengruppen, der nicht zu minimieren war, ist die mehrfach beschriebene Motivation, die für die Teilnahme in der OG notwendig war. Diese Motivation entstand aus einem erhöhten Leidendruck, einem größeren Therapiewunsch oder einer stärkeren Selbstwirksamkeitsüberzeugung. In jedem Fall führte diese notwendige Motivation zu psychischen Unterschieden zwischen den Teilnehmenden der beiden Studiengruppen. Neben diesen intrinsischen psychischen Unterschieden beeinflusste eventuell auch die O3FS-Einnahme selbst die Erwartung an die Therapie. Da diese Studie nicht Placebo-kontrolliert und verblindet durchgeführt wurde, unterschieden sich alle Proband:innen der OG durch die zusätzliche Einnahme einer Substanz von der NTG. Obwohl die Wirksamkeit von O3FS vielfach erforscht und beschrieben ist (siehe 2.8.), kann der Placeboeffekt der O3FS selbst in dieser Studie nicht sicher ausgeschlossen werden (Mitsikostas et al., 2020).

Personen mit Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme nahmen bevorzugt in die NTG an der Studie teil. Die Teilnehmenden der NTG waren im Schnitt also vermutlich „kränker“. Der zusätzliche Einfluss von Erkrankungen (mit z.B. chronischen Entzündungsvorgängen im Körper) oder die Wechsel- oder Nebenwirkungen bestehender Medikation auf die (Erholung der) RL kann nicht sicher ausgeschlossen werden (auch wenn diese nicht beschrieben sind (Landis et al., 2004)).

Der Erfolg von RT ist abhängig von der konsequenten Durchführung der Therapie (Saatci et al., 2020). Die subjektiv empfundene Einschränkung durch die RS und Freiwilligkeit der O3FS-Einnahme sollte die Motivation der Proband:innen grundsätzlich sichergestellt haben. Dennoch kann nicht sicher gesagt werden, wie konsequent das jeweilige Therapieregime umgesetzt wurde. Die Angaben im Geruchsbeurteilungs-Fragebogen und zur Zuverlässigkeit der O3FS-Einnahme wurden vollständig ausgewertet. Wie wahrheitsgetreu diese Angaben gemacht wurden, kann aber nicht sicher gesagt werden. Unwahre Angaben und inkonsequentes Training könnten die Ergebnisse dieser Studie negativ beeinflusst haben. Die fehlende Überprüfbarkeit der gewissenhaften und konsequenten Durchführung der Therapie ist eine Limitation dieser Studie.

Die Dosierung der O3FS im biologischen Gewebe der Teilnehmenden wurde in dieser Studie nicht überprüft. Möglicherweise hatten Proband:innen aufgrund individueller biologischer Unterschiede selbst bei zuverlässiger Einnahme unterschiedliche O3FS-Level im Gewebe und/oder aufgrund genetischer Besonderheiten eine unterschiedlich starke Reduzierung der Entzündungsreaktion (Grimble et al., 2002). Eventuell könnte einer höhere Dosierung der O3FS und/oder eine längere Einnahmedauer die Reduzierung der Inflammation im olfaktorischen Gewebe und damit deren Wirkung noch verstärken (Calder, 2010). Die Ungewissheit über die optimale Dosierung der O3FS stellt ebenfalls eine Limitation der Studie dar.

#### 6.14. Ausblick

Zur Validierung der Ergebnisse dieser Studie wäre es hilfreich, diese in einem ähnlichen Studiendesign zu wiederholen. Da der Effekt der O3FS eventuell kleiner ist als vor dieser Studie angenommen, wäre es zur besseren Erfassung des Effektes sinnvoll, die Gruppengröße zu erhöhen. In einer folgenden Studie sollte besser auf die Gleichverteilung der Studiengruppen bezüglich Geschlecht, Alter und Symptombdauer geachtet werden. Um bessere Aussagen zu Teilkohorten machen zu können, sollte eine größere posttraumatische, idiopathische und COVID-19-Kohorte mit gleichgroßen Studiengruppen untersucht werden. Aufgrund des großen wissenschaftlichen Interesses an SARS-CoV-2 wäre auch die Untersuchung einer reinen COVID-19 Studienkohorte denkbar. Die Ergebnisse deuten einen signifikanten Mehrwert der O3FS an, was die genauere Untersuchung rechtfertigt. Denkbar wäre auch die Untersuchung der präventiven Wirkung der O3FS, ähnlich zur Studie von Yan und Kollegen von 2020. Man könnte O3FS direkt während des akuten Infektionsgeschehens einnehmen lassen und untersuchen, ob dieses Vorgehen mit weniger RS der COVID-19-Patient:innen einhergeht.

Um die Wirkung von O3FS noch genauer zu untersuchen, könnte man mehrere Gruppen mit unterschiedlich hoher Dosierung gegeneinander vergleichen. Eventuell führt eine höhere Dosierung der O3FS zu einer stärkeren Verbesserung. Eventuell kann man aber auch bereits mit einer niedrigeren Dosierung die Ergebnisse dieser Studie replizieren und über weniger einzunehmende Fischölkapseln die Abbruchrate verringern. Zur Überprüfung der tatsächlichen Dosierung, könnte die Höhe der O3FS im Blut parallel gemessen werden.

Um die Wirkung von O3FS parallel zum RT besser zu verstehen, könnten funktionelle MRT-Aufnahmen und/oder Biopsien der Riechschleimhaut auf Veränderungen hin untersucht werden.

Um den Effekt der Therapie stärker darzustellen, wäre es ratsam in einer potenziellen Folgestudie Proband:innen auszuschließen, die sehr unwahrscheinlich von der Therapie profitieren werden. Dazu zählen v.a. Proband:innen, bei denen das pathologische Ereignis schon lange her ist und besonders auch solche, die bereits erfolglos einen Therapieversuch mit RT unternommen haben. Da O3FS eventuell nur bei noch stattfindender Entzündungsreaktion einwirken können, sollten Proband:innen möglichst früh nach der Schädigung der Therapie zugeführt werden. Um dabei den Anteil der spontanen Verbesserung zu berücksichtigen, müsste eine Kontrollgruppe ohne Therapie parallel beobachtet werden.

RT wirkt oft besser, wenn es länger durchgeführt wird (Kattar et al., 2021; Sorokowska et al., 2017; Yuan et al., 2021). Gleiches könnte auch für O3FS gelten. Eventuell würde ein Studiendesign über 6 Monate oder mehr den Effekt von O3FS besser darstellen. Eventuell würde durch dieses längere Therapieregime die (absolute) Riechschwelle der Proband:innen soweit weiter sinken, dass auch die Erkennungsschwelle und damit die Ergebnisse im Identifikations-Test sich verbessern. Auch subjektiv könnte eine stärker verbesserte Riechschwelle im Alltag besser bemerkbar sein und die subjektive Zufriedenheit der Betroffenen steigern. Über ein längeres Therapieregime könnten sich auch neu aufgetretene Parosmien wieder verbessern und die Ergebnisse der Riechtests wären weniger verfälscht. Für letzteres würde ggf. bereits eine längere Nachverfolgung der Proband:innen genügen. In jedem Fall sollte bei längerer Therapiedauer verstärkt die Compliance der Teilnehmenden im Auge behalten werden und ggf. Riechtests während der Trainingsphase durchgeführt werden. Dadurch würde neben der Kontrolle und ggf. Erhöhung der Compliance auch der Effekt der Therapie genauer untersucht werden. Über eine Nachverfolgung könnte überprüft werden, inwieweit die Verbesserungen nach Therapie konstant bleiben.

Als wichtigste Veränderung sollte zu einer doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie gewechselt werden. Mit Hilfe eines Placebo-Produktes kann der tatsächliche biologische Effekt der O3FS besser untersucht werden. In einer solchen Studie wären vermutlich auch die Gruppenunterschiede weniger stark ausgeprägt, da die Motivation aller Teilnehmenden initial gleichgroß sein müsste.

## 7. Zusammenfassung

Hintergrund: Riechstörungen (RS) entstehen durch unterschiedliche Pathologien, wobei virale Infektionen und Traumata zu den häufigsten gehören. Auf den direkten Schaden des olfaktorischen Epithels (OE) reagiert der Körper mit einer inflammatorischen Reaktion, welche dem OE ebenfalls schadet. So führt die Infiltration des Gewebes durch Immunzellen beispielsweise zu axonalem Schaden der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN). Pro-inflammatorische Zytokine treiben diese Entzündungsreaktion voran. Eine chronische Aktivierung dieser kann zur Desensibilisierung und zum Verlust der ORN führen. Die Regeneration der ORN findet während der Inflammation reduziert statt. Die Reduzierung dieser Entzündungsreaktion wirkt sich positiv auf die Regeneration des OE und der Riechleistung (RL) aus und stellt einen therapeutischen Ansatzpunkt dar. Als Standardtherapie für RS hat sich Riechtraining (RT) zunehmend etabliert. Beim RT schnüffeln Betroffene mehrmals täglich aktiv an verschiedenen Duftstoffen. Das Verfahren ist einfach durchzuführen, risikoarm und die positive Wirkung weitgehend validiert. Die wiederholte Duftstoffexposition soll die Regeneration des OE unterstützen. Die Kombination einer anti-inflammatorischen Therapie durch Kortikoiden zusammen mit RT kann diesen Effekt noch weiter verstärken. Auch Omega-3-Fettsäuren (O3FS) wirken anti-inflammatorisch. Sie können die Synthese pro-inflammatorische Zytokine reduzieren, wirken neuroprotektiv und haben antioxidative Eigenschaften, was (Nerven-)Zellregeneration und -proliferation unterstützt. In dieser prospektiven klinischen Studie wurde die Kombination der therapeutischen Ansätze von O3FS und RT auf RS untersucht.

Hypothese: Es wird angenommen, dass O3FS über die Reduzierung der Entzündungsreaktion im OE einer Verschlimmerung der RS entgegenwirken und die Regeneration der olfaktorischen Strukturen fördern. In Kombination mit RT führt dieser zusätzliche Wirkmechanismus zu einer stärkeren Verbesserung der RL als RT allein.

Material und Methoden: Um den potenziellen positiven Effekt von O3FS zu untersuchen wurden 114 Betroffene von postviralen, posttraumatischen und idiopathischen RS gleichmäßig auf zwei Studiengruppen aufgeteilt. Die Nur-Trainings-Gruppe (NTG) führte 12 Wochen lang RT durch, während die Omega-3-Gruppe (OG) zusätzlich zum RT O3FS in Form von Fischölkapseln einnahm. Alle Proband:innen sollten 2-mal täglich an 4 Gläschen schnüffeln, welche mit Rosen-, Eukalyptus-, Zitronen- und Nelkenduft gefüllt waren. Proband:innen der OG wurden angewiesen jeden Tag 2g O3FS (Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure) zu sich zu nehmen. Die RL wurde mit Hilfe der Sniffin' Sticks vor und nach der Therapie gemessen. Zusätzlich wurden die kognitive Leistung und depressive Symptomatik der Teilnehmenden erfasst und allen Proband:innen ein RT-begleitender Fragebogen ausgehändigt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten von 95 Proband:innen ausgewertet. Die Teilnehmenden waren zu 60% weiblich, durchschnittlich 53 Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Symptombdauer von 17 Monaten. 58 von ihnen hatten eine postvirale, 11 eine posttraumatische und 26 eine idiopathische Genese. Bei 27 Teilnehmenden war eine SARS-CoV-2-Infektion die Ursache ihrer RS. Die OG bestand aus 44 Proband:innen, die NTG aus 51. Die Abbruchrate der Studie lag bei 17%. Sie war in der OG doppelt so groß wie in der NTG. Die Unverträglichkeitsrate der O3FS lag bei 5%, die Zuverlässigkeitsrate der Einnahme bei 86%. Das RT wurde in der OG häufiger konsequent durchgeführt als in der NTG.

RT führte insgesamt zu einer signifikanten Verbesserung der RL. Betroffene mit postviraler RS konnten am meisten von der Therapie profitieren. Signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der RL hatten die Symptombdauer und die Ausgangsriechleistung der Betroffenen. Weibliche und jüngere Teilnehmende konnten sich stärker verbessern, das Alter und Geschlecht hatten aber keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung. Rauchen war kein negativer Einflussfaktor auf die Erholung der RL. Betroffene, die bereits RT durchgeführt hatten, profitierten nicht von einer erneuten Therapie. Eine kognitive Leistungseinschränkung oder depressive Symptomatik hatte keinen negativen Einfluss auf die Verbesserung der RL.

Grundsätzlich hatte die zusätzliche O3FS-Einnahme einen positiven Einfluss auf die Verbesserung der RL durch RT. Die Proband:innen der OG verbesserten sich im Schnitt stärker als die der NTG. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren allerdings nicht signifikant. Signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen fanden sich in der postviralen Kohorte, der Kohorte mit kurzer Symptombdauer (< 19 Monaten) und der gesamten und postviralen Kohorte ohne Anosmiker. Der positive Effekt wurde im Schwellen-Test deutlich, in welchem sich die OG stets signifikant stärker verbesserte als die NTG. Auch verbesserte sich die Wahrnehmung des Rosenduftes während des RT nur in der OG. Die subjektive Selbsteinschätzung der RL war in der OG besser als in der NTG.

Die COVID-19-Kohorte konnte sich genauso stark verbessern wie die restliche postvirale Kohorte. Der positive Effekt von O3FS deutete sich durch eine stärkere Verbesserung der RL an. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren allerdings nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen einige wissenschaftliche Erkenntnisse in Bezug auf RT. Die Hypothese kann nur teilweise bestätigt werden. Nur in Teilkohorten war die zusätzliche positive Wirkung von O3FS erkennbar. Betroffene mit postviraler Genese, kurzer Symptombdauer und hyposmischen Ausgangswerten profitierten von der zusätzlichen O3FS-Einnahme. Da die zusätzliche O3FS-Einnahme eine

Verbesserung zur Standardtherapie RT darstellt, sollte sie ihnen als zusätzliche Therapieoption empfohlen werden, sofern keine Kontraindikation besteht.

Die Betroffenen sollten dabei auf den zusätzlichen Aufwand der O3FS-Einnahme und mögliche gastro-intestinale Nebenwirkungen hingewiesen werden. Das Neuauftreten einer qualitativen RS im Sinne einer Parosmie sollte den Betroffenen als positives Zeichen einer stattfindenden Heilung angekündigt bzw. erklärt werden.

Der genaue Mechanismus der O3FS Wirkung im OE und dessen Auswirkung auf die RL ist nicht bekannt. Die Verbesserung der Riechschwelle deutet auf Veränderungen in der Peripherie hin. Die Untersuchung der Auswirkung von O3FS im OE und weiteren olfaktorischen Strukturen bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung. Die genauere Untersuchung der O3FS-Wirkung auf SARS-CoV-2 bedingten RV, welche sich in dieser Studie andeutet, wäre von wissenschaftlichem Interesse.

## 8. Summary

Background: Olfactory disorders (OD) arise from various pathologies, with viral infections and trauma being among the most common causes. The body responds to direct damage to the olfactory epithelium (OE) with an inflammatory reaction, which also harms the OE. The infiltration of tissue by immune cells, for example, leads to axonal damage to olfactory receptor neurons (ORN). Pro-inflammatory cytokines drive this inflammatory response. Chronic activation of these cytokines can result in desensitization and loss of ORNs. The regeneration of ORNs is reduced during inflammation. Reducing this inflammatory reaction has a positive effect on OE regeneration and olfactory function (OF) and serves as a therapeutic target. Olfactory training (OT) has become an established standard therapy for OD. In OT, individuals actively sniff various odors several times a day. The procedure is easy to perform, low-risk, and its positive effects have been largely validated. Repeated exposure to odors is believed to support OE regeneration. Combining anti-inflammatory therapy with corticosteroids and OT can further enhance this effect. Omega-3 fatty acids (O3FAs) also have anti-inflammatory properties. They can reduce the synthesis of pro-inflammatory cytokines, provide neuroprotection, and possess antioxidant properties, supporting nerve cell regeneration and proliferation. This prospective clinical study examined the combination of O3FAs and OT as therapeutic approaches for OD.

Hypothesis: It is assumed that O3FAs counteracts the exacerbation of OD by reducing the inflammatory reaction in the OE and promoting the regeneration of olfactory structures. When combined with OT, this additional mechanism of action leads to a greater improvement in OF compared to OT alone.

Materials and Methods: To investigate the potential positive effect of O3FAs, 114 individuals with post-viral, post-traumatic, and idiopathic OD were evenly divided into two study groups. The Olfactory Training Group (OTG) performed OT for 12 weeks, while the Omega-3 Group (OG) also took O3FAs in the form of fish oil capsules alongside OT. All participants were instructed to sniff from four jars filled with rose, eucalyptus, lemon, and clove scents twice daily. Participants in the OG were instructed to take 2g of O3FAs (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) daily. OF was measured using Sniffin' Sticks before and after the therapy. Additionally, cognitive performance and depressive symptoms of the participants were assessed, and a questionnaire accompanying OT was given to all participants.

Results: Data from a total of 95 participants were analyzed. The participants were 60% female, with an average age of 53 years and an average symptom duration of 17 months. Among them, 58 had post-viral, 11 had post-traumatic, and 26 had idiopathic OD. In 27 participants,

a SARS-CoV-2 infection was the cause of their OD. The OG consisted of 44 participants, and the OTG consisted of 51.

The dropout rate of the study was 17%, being twice as high in the OG compared to the OTG. The intolerance rate of O3FAs was 5%, and the adherence rate to taking them was 86%. OT was more consistently performed in the OG compared to the OTG.

OT overall led to a significant improvement in OF. Individuals with post-viral OD benefited the most from the therapy. The duration of symptoms and the baseline olfactory function of the affected individuals had a significant influence on the improvement in OF. Female and younger participants showed greater improvement, although age and gender did not have a significant influence. Smoking was not a negative factor for the recovery of OF. Individuals who had previously undergone OT did not benefit from repeated therapy. Cognitive impairment or depressive symptoms did not have a negative influence on the improvement of OF.

In general, the additional intake of O3FAs had a positive influence on the improvement in OF through OT. On average, participants in the OG showed greater improvement than those in the OTG. However, the differences between the study groups were not significant. Significant differences between the study groups were found in the post-viral cohort, the cohort with short symptom duration (< 19 months), and the overall and post-viral cohort without participants experiencing anosmia. The positive effect was evident in the threshold test, in which the OG consistently showed greater improvement than the OTG. The perception of the rose scent during OT improved only in the OG. The subjective self-assessment of OF was better in the OG than in the OTG.

The COVID-19 cohort showed the same level of improvement as the rest of the post-viral cohort. The positive effect of O3FAs was indicated by a greater improvement in OF. However, the differences between the study groups were not statistically significant.

Conclusions: The results of this study confirm some scientific findings regarding OT. The hypothesis can only be partially confirmed. The additional positive effect of O3FAs is apparent only in subcohorts. Individuals with post-viral etiology, short symptom duration, and hyposmic baseline values benefit from additional O3FA intake. As the additional intake of O3FAs represents an improvement over the standard therapy OT, it should be recommended to them as an additional treatment option, provided there are no contraindications.

Affected individuals should be informed about the additional effort of taking O3FAs and possible gastrointestinal side effects. The occurrence of a qualitative OD in the form of parosmia should be announced and explained to the affected individuals as a positive sign of ongoing healing.



The precise mechanism of action of O3FAs in the OE and its impact on OF is not known. The improvement in the olfactory threshold suggests changes in the periphery. Further research is needed to investigate the effects of O3FAs on the OE and other olfactory structures. Investigating the impact of O3FAs on SARS-CoV-2-induced OD, as hinted at in this study, would be of scientific interest.

## 9. Literaturverzeichnis

- Abdelalim, A. A., Mohamady, A. A., Elsayed, R. A., Elawady, M. A., & Ghallab, A. F. (2021). Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 42(2), 102884. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102884>
- Ajmani, G. S., Suh, H. H., Wroblewski, K. E., & Pinto, J. M. (2017). Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 127(8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1002/lary.26558>
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, 189, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Al Salihi, M. O., Kobayashi, M., Tamari, K., Miyamura, T., & Takeuchi, K. (2017). Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist suppresses local inflammatory reaction and facilitates olfactory nerve recovery following injury. *Auris Nasus Larynx*, 44(1), 70–78. <https://doi.org/10.1016/J.ANL.2016.05.009>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 125(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Bitter, T., Brüderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2010). Gray and white matter reduction in hyposmic subjects — A voxel-based morphometry study. *Brain Research*, 1347, 42–47. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2010.06.003>
- Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses*, 35(5), 407–415. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq028>
- Blomkvist, A., & Hofer, M. (2021). Olfactory Impairment and Close Social Relationships. A Narrative Review. *Chemical Senses*, 46, bjab037. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab037>
- Boenninghaus, H.-G., & Lenarz, T. (2001). Riechsinn. In H.-G. Boenninghaus & T. Lenarz (Eds.), *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin* (11. Aufl., pp. 216–217). Springer. [http://digitale-objekte.hbz-nrw.de/storage/2006/07/07/file\\_38/1462194.pdf](http://digitale-objekte.hbz-nrw.de/storage/2006/07/07/file_38/1462194.pdf)

- Bonfils, P., Avan, P., Faulcon, P., & Malinvaud, D. (2005). Distorted Odorant Perception Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 131(2), 107–112. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.2.107>
- Borsini, A., Stangl, D., Jeffries, A. R., Pariante, C. M., & Thuret, S. (2020). The role of omega-3 fatty acids in preventing glucocorticoid-induced reduction in human hippocampal neurogenesis and increase in apoptosis. *Translational Psychiatry*, 10(1), 219. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00908-0>
- Bratt, M., Moen, K. G., Nordgård, S., Helvik, A. S., & Skandsen, T. (2020). Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. *Acta Otolaryngologica*, 140(9), 761–767. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1767301>
- 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 Suppl), 18S-32S. <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>
- 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>
- Chang, C. H., Tseng, P. T., Chen, N. Y., Lin, P. C., Lin, P. Y., Chang, J. P. C., Kuo, F. Y., Lin, J., Wu, M. C., & Su, K. P. (2018). Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 129, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.01.001>
- Chen, M., Reed, R. R., & Lane, A. P. (2019). Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell*, 25(4), 501-513.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.011>
- Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 29(7), 753–763. <https://doi.org/10.1177/0269881115587958>
- 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>
- 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. *Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- 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>
- Desiato, V. M., Levy, D. A., Byun, Y. J., Nguyen, S. A., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2021). The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 35(2), 195–205. <https://doi.org/10.1177/1945892420946254>
- Djuricic, I., & Calder, P. C. (2021). Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*, 13(7), 2421. <https://doi.org/10.3390/nu13072421>
- Draguhn, A. (2018). Geschmack und Geruch. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Eds.), *Physiologie* (8. Aufl., pp. 812–818). Georg Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-149284>
- Farbman, A. I., Buchholz, J. A., Suzuki, Y., Coines, A., & Speert, D. (1999). A molecular basis of cell death in olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology*, 414(3), 306–314. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19991122\)414:3<306::aid-cne2>3.0.co;2-%23](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991122)414:3<306::aid-cne2>3.0.co;2-%23)
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
- Figuerola, 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>
- Fleiner, F., Lau, L., & Göktas, Ö. (2012). Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear, Nose & Throat Journal*, 91(5), 198-203,2015. <https://doi.org/10.1177/014556131209100508>
- Fonteyn, S., Huart, C., Deggouj, N., Collet, S., Eloy, P., & Rombaux, P. (2014). Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 131(2), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.03.006>
- Frings, S., & Müller, F. (2010). Der Geruchssinn. In J. C. Behrends (Ed.), *Duale Reihe Physiologie* (pp. 717–721). Georg Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-23566>

- 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. *Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536.  
<https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Gladman, S. J., Huang, W., Lim, S. N., Dyal, 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. *Journal of Neuroscience*, 32(2), 563–571.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-11.2012>
- 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, N. (1999). Rats with low levels of brain docosahexaenoic acid show impaired performance in olfactory-based and spatial learning tasks. *Lipids*, 34(1), 239–243. <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 and 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).
- Grimble, R. F., Howell, W. M., O'Reilly, G., Turner, S. J., Markovic, O., Hirrell, S., East, J. M., & Calder, P. C. (2002). The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor  $\alpha$  production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor  $\alpha$  production. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(2), 454–459. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.454>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope*, 116(10), 1858–1863.  
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Hähner, A., Hummel, T., & Stuck, B. A. (2014). Olfactory disorders and their therapy. *HNO*, 62(12), 860–866. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2924-3>
- Hähner, A., Marquardt, B., Kardashi, R., de With, K., Rößler, S., Landis, B. N., Welge-Luessen, A., & Hummel, T. (2022). SARS-CoV-2 Leads to Significantly More Severe Olfactory Loss than Other Seasonal Cold Viruses. *Life*, 12(3), 461.  
<https://doi.org/10.3390/life12030461>
- Hähner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb. *Archives of*

- Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 134(6), 621–624.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Hähner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhofer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2013). Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(4), e61680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>
- Halth, M. M. (1986). Sensory and perceptual processes in early infancy. *The Journal of Pediatrics*, 109(1), 158–171. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80601-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80601-1)
- 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. *lperception*, 12(2), 20416695211005812.  
<https://doi.org/10.1177/20416695211005811>
- Hasegawa-Ishii, S., Imamura, F., Nagayama, S., Murata, M., & Shimada, A. (2020). Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the mouse olfactory bulb. *ENeuro*, 7(2), ENEURO.0403-19.2020.  
<https://doi.org/10.1523/ENeuro.0403-19.2020>
- Hatt, H. (2005). Geschmack und Geruch. In R. F. Schmidt, F. Lang, & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie* (29. Aufl., pp. 415–422). Springer.  
<https://doi.org/10.1007/b137547>
- Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., & Keller, F. (2012). *Allgemeine Depressionsskala* (2. Aufl.). Hogrefe. <https://www.hogrefe.com/at/shop/allgemeine-depressionsskala.html#1+1>
- 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>
- Henkin, R. I., Schmidt, L., & Velicu, I. (2013). Interleukin 6 in Hyposmia. *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 139(7), 728–734.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3392>
- Hopkins, C., Alanin, M., Philpott, C., Harries, P., Whitcroft, K., Qureishi, A., Anari, S., Ramakrishnan, Y., Sama, A., Davies, E., Stew, B., Gane, S., Carrie, S., Hathorn, I., Bhalla, R., Kelly, C., Hill, N., Boak, D., & Nirmal Kumar, B. (2021). Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clinical Otolaryngology*, 46(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>

- 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>
- Huang, T., Wei, Y., & Wu, D. (2021). Effects of olfactory training on posttraumatic olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11(7), 1102–1112. <https://doi.org/10.1002/alr.22758>
- Huart, C., Philpott, C., Konstantinidis, I., Altundag, A., Whitcroft, K. L., Trecca, E. M. C., Cassano, M., Rombaux, P., & Hummel, T. (2020). Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction. *Rhinology*, 58(6), 1–3. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.251>
- 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 & Neck Surgery*, 136(4), 347–351. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.27>
- Hummel, T., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(2), 116–121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, T., Reden, K. R. J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. B. (2009). Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). “Sniffin” sticks’. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Stupka, G., Hähner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In T. Hummel & A.

- Welge-Lüssen (Eds.), *Riech- und Schmeckstörungen : Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze* (pp. 77–93). Georg 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., Hähner, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Hüttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 54(26), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Rueter, G., & Hähner, 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 and Rhinology*, 10(9), 1065–1086. <https://doi.org/10.1002/alr.22624>
- Izquierdo-Dominguez, A., Rojas-Lechuga, M. J., Mullol, J., & Alobid, I. (2020). Olfactory dysfunction in the covid-19 outbreak. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(5), 317–326. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0567>
- Jafari, A., & Holbrook, E. H. (2022). Therapies for Olfactory Dysfunction — an Update. *Current Allergy and Asthma Reports*, 22(3), 21–28. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01028-z>
- Jafek, B. W., Eller, P. M., Esses, B. A., & Moran, D. T. (1989). Post-Traumatic Anosmia: Ultrastructural Correlates. *Archives of Neurology*, 46(3), 300–304. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520390066018>
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., & Linschoten, M. (2002). Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical Senses*, 27(7), 623–628. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- Kareken, D. A., Mosnik, D. M., Doty, R. L., Dziedzic, M., & Hutchins, G. D. (2003). Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*, 17(3), 482–495. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.3.482>
- 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>
- Kennedy, J. L., Turner, R. B., Braciale, T., Heymann, P. W., & Borish, L. (2012). Pathogenesis of Rhinovirus Infection. *Current Opinion in Virology*, 2(3), 287–293.  
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.03.008>
- Khani, E., Khiali, S., Beheshtiroy, S., & Entezari-Maleki, T. (2021). Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*, 912, 174582. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174582>
- Khoury, S., Gudziol, V., Grégoire, S., Cabaret, S., Menzel, S., Martine, L., Mézière, E., Soubeyre, V., Thomas-Danguin, T., Grosmaître, X., Bretillon, 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), 16771. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93817-1>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Belury, M. A., Andridge, R., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2011). Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(8), 1725–1734.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.229>
- 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>
- Kobayashi, M., & Costanzo, R. M. (2009). Olfactory nerve recovery following mild and severe injury and the efficacy of dexamethasone treatment. *Chemical Senses*, 34(7), 573–580.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjp038>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The association between olfaction and depression: A systematic review. *Chemical Senses*, 41(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401–410.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>

- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014). Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plasticity*, 2014, 140419. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 123(12), E85-90. <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*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>
- Kowey, P. R., Reiffel, J. A., Ellenbogen, K. A., Naccarelli, G. v, & Pratt, C. M. (2010). Efficacy and Safety of Prescription Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, 304(21), 2363–2372. <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jama.2010.1735>
- 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. *Laryngoscope*, 114(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Lane, A. P., Turner, J., May, L., & Reed, R. (2010). A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *Journal of Neuroscience*, 30(6), 2324–2329. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4507-09.2010>
- Le Bon, S. D., Konopnicki, D., Pisarski, N., Prunier, L., Lechien, J. R., & Horoi, M. (2021). Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(8), 3113–3117. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06520-8>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Beckers, E., Mustin, V., Ducarme, M., Journe, F., Marchant, A., Jouffe, L., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Cîrciu, M. P., Hans, S., & Saussez, S. (2021). Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine*, 290(2), 451–461. <https://doi.org/10.1111/joim.13209>

- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., de Siati, D. R., Horoi, M., le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., el Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Leopold, D. (2002). Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chemical Senses*, 27(7), 611–615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611>
- Lerner, D., Garvey, K., Arrighi-Allisan, A., Filimonov, A., Filip, P., Liu, K., Ninan, S., Schaberg, M., Colley, P., Signore, A. del, Govindaraj, S., & Marc Iloreta, A. (2020). Randomized Control Trial of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of COVID-19 Related Olfactory Dysfunction. *Trials*, 21(1), 942. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04905-y>
- Leung, C. T., Coulombe, P. A., & Reed, R. R. (2007). Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nature Neuroscience*, 10(6), 720–726. <https://doi.org/10.1038/nn1882>
- Liang, F., & Wang, D. Y. (2021). COVID-19 Anosmia: High Prevalence, Plural Neuropathogenic Mechanisms, and Scarce Neurotropism of SARS-CoV-2? *Viruses*, 13(11), 2225. <https://doi.org/10.3390/v13112225>
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope*, 131(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>
- 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>
- Mainland, J. D., Bremner, E. A., Young, N., Johnson, B. N., Khan, R. M., Bensafi, M., & Sobel, N. (2002). Olfactory plasticity: One nostril knows what the other learns. *Nature*, 419(6909), 802. <https://doi.org/10.1038/419802a>
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). How we smell and what it means to us: Basic principles of the sense of smell. *HNO*, 62(12), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>

- Manzini, I., Schild, D., & di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological Reviews*, 102(1), 61–154.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Hähner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Marwa, A., & Safaa Mostafa, A. E. (2022). Efficacy of olfactory training program in conjunction with nasal steroid irrigation in treating persistent smell loss in COVID-19 patients. *Archives of Otolaryngology and Rhinology*, 8(1), 001–006.  
<https://doi.org/10.17352/2455-1759.000144>
- Mitsikostas, D. D., Blease, C., Carlino, E., Colloca, L., Geers, A. L., Howick, J., Evers, A. W. M., Flaten, M. A., Kelley, J. M., Kirsch, I., Klingner, R., Maassenvandenbrink, A., Moerman, D. E., Sfikakis, P. P., Vase, L., Wager, T. D., & Benedetti, F. (2020). European Headache Federation recommendations for placebo and nocebo terminology. *Journal of Headache and Pain*, 21(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01178-3>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsuchitani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 127(5), 497–503.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Moran, D. T., Jafek, B. W., Eller, P. M., & Rowley, J. C. (1992). Ultrastructural Histopathology of Human Olfactory Dysfunction. *Microscopy Research and Technique*, 23(2), 103–110.  
<https://doi.org/10.1002/jemt.1070230202>
- Mori, E., Petters, W., Schriever, V. A., Valder, C., & Hummel, T. (2015). Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology*, 53(3), 221–226.  
<https://doi.org/10.4193/Rhino14.192>
- Müller, 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>
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Quintó, L., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., Valero, A., Picado, C., & Marin, C. (2012). Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: A population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*, 2(6), e001256. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001256>

- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Nguyen, 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., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *Laryngoscope*, 128(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- 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>
- Pabel, L. D., Murr, J., Weidner, K., Hummel, T., & Croy, I. (2020). Null Effect of Olfactory Training With Patients Suffering From Depressive Disorders-An Exploratory Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 593. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00593>
- Pekala, K., Chandra, R. K., & Turner, J. H. (2016). Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 6(3), 299–307. <https://doi.org/10.1002/alr.21669>

- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 129(8), 1737–1743. <https://doi.org/10.1002/lary.27832>
- Pence, T. S., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2014). Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 140(10), 951–955. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1675>
- Poletti, S. C., Michel, E., & Hummel, T. (2017). Olfactory training using heavy and light weight molecule odors. *Perception*, 46(3–4), 343–351. <https://doi.org/10.1177/0301006616672881>
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- Rashid, R. A., Zgair, A., & Al-Ani, R. M. (2021). Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 42(5), 103033. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103033>
- Reden, J., Maroldt, · H, Fritz, · A, Zahnert, · T, & Hummel, · T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0157-0>
- 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 and Neck Surgery*, 132(3), 265–269. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Thierry Duprez, & Hummel, T. (2006). Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume in Patients with Postinfectious Olfactory Loss. *Laryngoscope*, 116(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rombaux, P., Potier, H., Markessis, E., Duprez, T., & Hummel, T. (2010). Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(10), 1551–1556. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1230-2>
- Rondanelli, M., Opizzi, A., Faliva, M., Mozzoni, M., Antonello, N., Cazzola, R., Savarè, R., Cerutti, R., Grossi, E., & Cestaro, B. (2012). Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients

- suffering from mild cognitive impairment. *Nutritional Neuroscience*, 15(2), 46–54.  
<https://doi.org/10.1179/1476830511Y.0000000032>
- 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>
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1996). Benton Controlled Oral Word Association Test: Reliability and Updated Norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 1(4), 329–338. <https://academic.oup.com/acn/article/11/4/329/1614>
- Saatci, O., Altundag, A., Duz, O. A., & Hummel, T. (2020). Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(7), 2125–2132. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05939-3>
- Sabiniewicz, A., Hoffmann, L., Hähner, A., & Hummel, T. (2022). Symptoms of depression change with olfactory function. *Scientific Reports*, 12(1), 5656.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09650-7>
- Santos, D. v., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous Events Associated with Impaired Olfactory Function. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 130(3), 317–319. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.317>
- Saussez, S., Vaira, L. A., Chiesa-Estomba, C. M., le Bon, S. D., Horoi, M., Deiana, G., Petrocelli, M., Boelpaep, P., Salzano, G., Khalife, M., Hans, S., Riu, G. de, Hopkins, C., & Lechien, J. R. (2021). Short-term efficacy and safety of oral and nasal corticosteroids in covid-19 patients with olfactory dysfunction: A European multicenter study. *Pathogens*, 10(6), 698. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060698>
- Schäfer, L., Schriever, V. A., & Croy, I. (2021). Human olfactory dysfunction: causes and consequences. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 569–579.  
<https://doi.org/10.1007/s00441-020-03381-9>
- Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing olfactory deterioration: Olfactory training may be of help in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384–386. <https://doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2015). Nervus olfactorius (I) und Nervus opticus (II) & Geruchssinn. In M. Schünke, E. Schulte, & U. Schumacher (Eds.), *Prometheus LernAtlas der Anatomie; Kopf, Hals und Neuroanatomie* (4. Aufl., pp. 116, 490–491). Georg Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-129728>

- 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>
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2012). Orbitofrontal Cortex and Olfactory Bulb Volume Predict Distinct Aspects of Olfactory Performance in Healthy Subjects. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2448–2456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs230>
- Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495–505. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719248>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Suzuki, M., Saito, K., Min, W. P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H., & Murakami, S. (2007). Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 117(2), 272–277. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e>
- Suzuki, Y., & Farbman, A. I. (2000). Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis in olfactory epithelium in vitro: Possible roles of caspase 1 (ICE), caspase 2 (ICH-1), and caspase 3 (CPP32). *Experimental Neurology*, 165(1), 35–45. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7465>
- Tebrügge, S., Winkler, A., Gerards, D., Weimar, C., Moebus, S., Jöckel, K. H., Erbel, R., & Jokisch, M. (2018). Olfactory Function is Associated with Cognitive Performance: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 63(1), 319–329. <https://doi.org/10.3233/JAD-170863>
- Temmel, A. F. P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 128(6), 635–641. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>
- Torabi, A., Mohammadbagheri, E., Akbari Dilmaghani, N., Bayat, A. H., Fathi, M., Vakili, K., Alizadeh, R., Rezaeimirghaed, O., Hajjesmaeili, 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/acscchemneuro.0c00249>
- Ueha, R., Ueha, S., Sakamoto, T., Kanaya, K., Suzukawa, K., Nishijima, H., Kikuta, S., Kondo, K., Matsushima, K., & Yamasoba, T. (2016). Cigarette Smoke Delays



- Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice. *Neurotoxicity Research*, 30(2), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s12640-016-9617-5>
- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2003). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of Physiology*, 554(1), 236–244. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054726>
- Wegener, B.-A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2014). *Management of Smell and Taste Disorders*. Georg Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-89586>
- Welge-Lüssen, A., Hummel, T., Stojan, T., & Wolfensberger, M. (2005). What Is the Correlation between Ratings and Measures of Olfactory Function in Patients with Olfactory Loss? *American Journal of Rhinology*, 19(6), 567–571. <https://doi.org/10.1177/194589240501900606>
- Welsch, U., Kummer, W., & Deller, T. (2014). Sinnesorgane. In U. Welsch & W. Kummer (Eds.), *Lehrbuch Histologie* (4. Aufl., pp. 596–599). Elsevier, Urban & Fischer. <https://dnb.info/1051332028>
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Eds.), *Riech- und Schmeckstörungen : Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze* (pp. 11–23). Georg Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530857/>
- 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>
- Yao, L., Pinto, J. M., Yi, X., Li, L., Peng, P., & Wei, Y. (2014). Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chemical Senses*, 39(9), 755–760. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju047>

- Yao, L., Yi, X., Pinto, J. M., Yuan, X., Guo, Y., Liu, Y., & Wei, Y. (2018). Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging and Behavior*, 12(5), 1355–1362. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9807-7>
- 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>

## 10. Anhang

### 10.1. Tabellen

Tabelle 1: Demografische Eigenschaften der gesamten Studienkohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil, Ø = Durchschnitt, Min = Minimum, Max = Maximum, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, SDI 1 = Wert zum ersten Termin, O3FS = Omega-3-Fettsäuren

		OG		NTG		Gesamt	
Geschlecht (N; %)	weiblich	21	47,7%	36	70,6%	57	60,0%
	männlich	23	52,3%	15	29,4%	38	40,0%
	Gesamt	44	100,0%	51	100,0%	95	100,0%
Alter (Ø; Min-Max)		48	19 - 72	57	21 - 83	53	19 - 83
Dauer der Symptomatik in Monaten (Ø; Min-Max)		14	1 - 156	19	1 - 144	17	1 - 156
Genese (N; %)	postviral	29	65,9%	29	56,9%	58	61,1%
	posttraumatisch	6	13,6%	5	9,8%	11	11,6%
	idiopathisch	9	20,5%	17	33,3%	26	27,4%
COVID-19 (N; % der postviralen)	ja	18	62,1%	9	31,0%	27	46,6%
	nein	26	37,9%	42	69,0%	68	53,5%
SDI 1 (Ø; Min-Max)		19,6	6,0 – 33,3	19,8	6,0 – 32,5	19,7	6,0 – 33,3
SDI 1 Kategorien (N; %)	anosmisch	16	36,4%	17	33,3%	33	34,7%
	hyposmisch	26	59,1%	33	64,7%	59	62,1%
	normosmisch	2	4,5%	1	2,0%	3	3,2%
O3FS zuverlässig genommen (N; %)		38	86,4%				

Tabelle 2: Demografische Eigenschaften der Genese-Kohorten

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil, Ø = Durchschnitt, Min = Minimum, Max = Maximum, O3FS = Omega-3-Fettsäuren

		Postvirale Kohorte						Posttraumatische Kohorte						Idiopathische Kohorte					
		OG		NTG		Gesamt		OG		NTG		Gesamt		OG		NTG		Gesamt	
Geschlecht (N; %)	weiblich	13	44,8%	20	69,0%	33	56,9%	3	50,0%	1	20,0%	4	36,4%	5	55,6%	15	88,2%	20	76,9%
	männlich	16	55,2%	9	31,0%	25	43,1%	3	50,0%	4	80,0%	7	63,6%	4	44,4%	2	11,8%	6	23,1%
	Gesamt	29	100,0%	29	100 %	58	100 %	6	100 %	5	100 %	11	100 %	9	100 %	17	100 %	26	100 %
Alter (Ø; Min-Max)		46	19 - 70	53	21 - 83	50	19 - 83	47	24 - 60	45	28 - 60	46	24 - 60	56	28 - 72	67	51 - 80	63	28 - 80
Dauer der Symptomatik in Monaten (Ø; Min-Max)		9	3 - 34	13	1 - 144	11	1 - 144	8	1 - 26	12	3 - 23	10	1 - 26	33	6 - 156	30	3 - 96	31	3 - 156
O3FS zuverlässig genommen (N; %)		24	82,8%					6	100%					8	88,9%				

Tabelle 3: Ergebnisse der Tests vor und nach Training

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, S = Schwellen-Test, D = Diskriminations-Test. I = Identifikations-Test, Diff = Differenz, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining)

			S 1	S 2	S-Diff		D 1	D 2	D-Diff		I 1	I 2	I-Diff		MOCA 1	MOCA 2	MOCA-Diff		COWA 1	COWA 2	COWA-Diff		ADS-L 1	ADS-L 2	ADS-L-Diff	
			Ø	Ø	Ø	SD	Ø	Ø	Ø	SD	Ø	Ø	Ø	SD	Ø	Ø	Ø	SD	Ø	Ø	Ø	SD	Ø	Ø	Ø	SD
Genese	Post-viral	OG	3,1	4,9	1,8	2,4	8,9	11,1	2,3	2,8	9,4	10,0	,6	2,7	27	29	1,4	1,8	60	67	7,2	8,3	13	10	-3,2	6,3
		NTG	2,4	2,9	,5	1,4	9,2	11,0	1,8	2,5	8,4	10,3	1,9	2,6	27	28	0,6	1,7	61	65	3,9	10,2	18	16	-3,3	5,6
		Gesamt	2,8	3,9	1,1	2,0	9,1	11,1	2,0	2,7	8,9	10,2	1,3	2,7	27	28	1,0	1,8	61	66	5,5	9,3	16	13	-3,2	5,9
	Post-traumatisch	OG	2,3	3,4	1,1	1,6	8,0	8,3	0,3	1,9	6,2	8,2	2,0	4,0	26	27	0,6	,9	53	64	10,4	12,8	16	14	-2,0	6,7
		NTG	2,6	4,3	1,8	2,4	9,2	8,6	- 0,6	2,4	7,8	9,0	1,2	3,0	26	27	0,6	2,1	51	63	12,8	3,9	20	14	-3,5	3,7
		Gesamt	2,4	3,8	1,4	1,9	8,5	8,5	- 0,1	2,1	6,9	8,5	1,6	3,5	26	27	0,6	1,5	52	64	11,6	9,0	17	14	-2,6	5,5
	Idiopathisch	OG	2,0	2,4	0,4	1,2	8,2	8,6	0,3	2,3	6,0	5,8	- 0,2	2,1	27	28	0,8	,7	65	73	9,1	10,1	9	12	3,2	13,1
		NTG	2,6	3,5	0,9	2,4	8,6	9,4	0,8	3,4	8,1	8,8	0,7	1,9	25	27	1,9	2,1	57	64	6,8	8,4	18	19	,9	5,1
		Gesamt	2,4	3,1	0,8	2,1	8,5	9,1	0,6	3,0	7,3	7,7	0,4	2,0	26	27	1,5	1,9	59	67	7,5	8,9	15	17	1,8	8,6
	Gesamt	OG	2,8	4,2	1,4	2,2	8,6	10,2	1,6	2,7	8,2	8,9	0,6	2,8	27	28	1,2	1,5	60	68	8,0	9,0	13	11	-1,6	8,5
		NTG	2,5	3,2	0,7	1,9	9,0	10,2	1,2	2,9	8,2	9,7	1,4	2,4	26	27	1,0	2,0	59	64	5,8	9,4	18	17	-1,9	5,6
		Gesamt	2,6	3,7	1,1	2,0	8,8	10,2	1,4	2,8	8,2	9,3	1,1	2,6	27	28	1,1	1,8	59	66	6,8	9,3	16	14	-1,7	7,0

Tabelle 4: Veränderung des SDI-Wertes und subjektiv signifikante Veränderungen

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, Diff = Differenz, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining)

			SDI 1	SDI 2	SDI-Diff		SDI-Verbesserung		SDI-Diff ≥ 5,5		Schwellen-Diff ≥ 2,5 Punkte		Diskriminations-Diff ≥ 3 Punkte		Identifikations-Diff ≥ 3 Punkte	
			Ø	Ø	Ø	SD	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Genese	Postviral	OG	21,4	26,1	4,7	4,3	27	93,1%	12	41,4%	10	34,5%	14	48,3%	7	24,1%
		NTG	20,1	24,2	4,1	4,3	24	82,8%	9	31,0%	3	10,3%	12	41,4%	10	34,5%
		Gesamt	20,7	25,1	4,4	4,3	51	87,9%	21	36,2%	13	22,4%	26	44,8%	17	29,3%
	Posttraumatisch	OG	16,4	19,9	3,5	3,7	5	83,3%	2	33,3%	2	33,3%	1	16,7%	3	50,0%
		NTG	19,6	21,9	2,4	5,4	4	80,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	0,0%	2	40,0%
		Gesamt	17,8	20,8	3,0	4,4	9	81,8%	3	27,3%	3	27,3%	1	9,1%	5	45,5%
	Idiopathisch	OG	16,2	16,8	0,6	3,7	4	44,4%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%
		NTG	19,3	21,7	2,4	4,8	12	70,6%	4	23,5%	3	17,6%	7	41,2%	4	23,5%
		Gesamt	18,2	20,0	1,8	4,5	16	61,5%	5	19,2%	4	15,4%	8	30,8%	5	19,2%
	Gesamt	OG	19,6	23,3	3,7	4,4	36	81,8%	15	34,1%	13	29,5%	16	36,4%	11	25,0%
		NTG	19,8	23,1	3,4	4,6	40	78,4%	14	27,5%	7	13,7%	19	37,3%	16	31,4%
		Gesamt	19,7	23,2	3,5	4,5	76	80,0%	29	30,5%	20	21,1%	35	36,8%	27	28,4%

Tabelle 5: SDI-Kategorien vor und nach Therapie

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, 1 / 2 = Zeitpunkt (Messung vor / nach Riechtraining)

			SDI 1 Kategorien						SDI 2 Kategorien						SDI - Kategoriensprünge					
			Anos-misch		Hypos-misch		Normos-misch		Anos-misch		Hypos-misch		Normos-misch		1 Kategorie schlechter		Kategorie unverändert		1 Kategorie besser	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Genese	Postviral	OG	9	31,0%	18	62,1%	2	6,9%	3	10,3%	20	69,0%	6	20,7%	0	0,0%	19	65,5%	10	34,5%
		NTG	9	31,0%	19	65,5%	1	3,4%	1	3,4%	24	82,8%	4	13,8%	1	3,4%	16	55,2%	12	41,4%
		Gesamt	18	31,0%	37	63,8%	3	5,2%	4	6,9%	44	75,9%	10	17,2%	1	1,7%	35	60,3%	22	37,9%
	Posttraumatisch	OG	3	50,0%	3	50,0%	0	0,0%	2	33,3%	3	50,0%	1	16,7%	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%
		NTG	1	20,0%	4	80,0%	0	0,0%	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	2	40,0%	2	40,0%
		Gesamt	4	36,4%	7	63,6%	0	0,0%	3	27,3%	6	54,5%	2	18,2%	1	9,1%	6	54,5%	4	36,4%
	Idiopathisch	OG	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%	1	11,1%	7	77,8%	1	11,1%
		NTG	7	41,2%	10	58,8%	0	0,0%	3	17,6%	11	64,7%	3	17,6%	0	0,0%	10	58,8%	7	41,2%
		Gesamt	11	42,3%	15	57,7%	0	0,0%	7	26,9%	16	61,5%	3	11,5%	1	3,8%	17	65,4%	8	30,8%
	Gesamt	OG	16	36,4%	26	59,1%	2	4,5%	9	20,5%	28	63,6%	7	15,9%	1	2,3%	30	68,2%	13	29,5%
		NTG	17	33,3%	33	64,7%	1	2,0%	5	9,8%	38	74,5%	8	15,7%	2	3,9%	28	54,9%	21	41,2%
		Gesamt	33	34,7%	59	62,1%	3	3,2%	14	14,7%	66	69,5%	15	15,8%	3	3,2%	58	61,1%	34	35,8%

Tabelle 6: Subjektive Veränderungsangaben

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil

			Subjektiv unverändert		Subjektiv leicht verbessert		Subjektiv moderat verbessert		Subjektiv deutlich verbessert	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Genese	postviral	OG	9	31,0%	6	20,7%	12	41,4%	2	6,9%
		NTG	14	48,3%	6	20,7%	7	24,1%	2	6,9%
		Gesamt	23	39,7%	12	20,7%	19	32,8%	4	6,9%
	Posttrau- matisch	OG	3	50,0%	1	16,7%	1	16,7%	1	16,7%
		NTG	2	40,0%	3	60,0%	0	0,0%	0	0,0%
		Gesamt	5	45,5%	4	36,4%	1	9,1%	1	9,1%
	idiopathisch	OG	3	33,3%	2	22,2%	2	22,2%	2	22,2%
		NTG	8	47,1%	5	29,4%	3	17,6%	1	5,9%
		Gesamt	11	42,3%	7	26,9%	5	19,2%	3	11,5%
	gesamt	OG	15	34,1%	9	20,5%	15	34,1%	5	11,4%
		NTG	24	47,1%	14	27,5%	10	19,6%	3	5,9%
		Gesamt	39	41,1%	23	24,2%	25	26,3%	8	8,4%
Symptombdauer		< 19 Monate	27	37,5%	18	25,0%	21	29,2%	6	8,3%
		≥ 19 Monate	12	52,2%	5	21,7%	4	17,4%	2	8,7%
Symptombdauer < 19 Monate		OG	10	27,8%	8	22,2%	14	38,9%	4	11,1%
		NTG	17	47,2%	10	27,8%	7	19,4%	2	5,6%
Gesamte Kohorte ohne Anosmiker		OG	8	28,6%	4	14,3%	11	39,3%	5	17,9%
		NTG	13	38,2%	10	29,4%	9	26,5%	2	5,9%
Postvirale Kohorte ohne Anosmiker		OG	5	25,0%	4	20,0%	9	45,0%	2	10,0%
		NTG	8	40,0%	5	25,0%	6	30,0%	1	5,0%
Postvirale Kohorte: COVID-19		ja	6	22,2%	6	22,2%	15	55,6%	0	0,0%
		nein	17	54,8%	6	19,4%	4	12,9%	4	12,9%
COVID-19-Kohorte		OG	4	22,2%	4	22,2%	10	55,6%	0	0,0%
		NTG	2	22,2%	2	22,2%	5	55,6%	0	0,0%



Tabelle 7: Ergebnisse nach Symptombdauer

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, Diff = Differenz, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform

			Schwellen-Differenz			Diskrimination-Differenz		Identifikation-Differenz		SDI-Differenz		MOCA-Differenz		COWA-Differenz		ADS-L-Differenz	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Symptombdauergruppe	< 19 Monate		72	1,2	2,1	1,6	2,7	1,3	2,5	4,1	4,2	1,0	1,8	6,8	9,5	-2,4	6,0
	≥ 19 Monate		23	0,5	1,8	0,7	3,1	0,4	2,9	1,7	5,0	1,3	1,8	6,7	8,8	0,2	9,3
Symptombdauergruppe	< 19 Monate	OG	36	1,7	2,1	1,9	2,8	0,9	2,7	4,4	4,0	1,1	1,6	8,1	9,3	-2,6	6,3
		NTG	36	0,7	1,9	1,3	2,6	1,7	2,3	3,7	4,4	0,9	2,0	5,5	9,6	-2,2	5,8
	≥ 19 Monate	OG	8	0,1	1,9	0,5	2,3	-0,4	3,2	0,3	4,6	1,3	1,5	7,3	8,6	2,6	14,3
		NTG	15	0,8	1,9	0,9	3,5	0,9	2,7	2,5	5,1	1,3	2,0	6,5	9,1	-1,1	5,3

Tabelle 8: Ergebnisse getrennt nach Einflussfaktoren I

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform

			Schwellen-Differenz			Diskrimination-Differenz		Identifikation-Differenz		SDI-Differenz		MOCA-Differenz		COWA-Differenz		ADS-L-Differenz	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Geschlecht	weiblich		57	1,1	2,0	1,5	3,0	1,5	2,8	4,0	4,9	1,0	1,9	5,9	9,0	-1,3	6,2
	männlich		38	1,1	2,0	1,2	2,5	0,4	2,3	2,7	3,7	1,1	1,6	8,1	9,6	-2,5	8,3
Geschlecht	weiblich	OG	21	1,4	2,2	1,5	2,8	1,5	3,2	4,3	5,0	1,4	1,7	8,1	10,0	-1,9	7,4
		NTG	36	0,9	2,0	1,5	3,1	1,5	2,6	3,9	4,9	0,9	2,0	4,8	8,4	-0,9	5,4
	männlich	OG	23	1,5	2,2	1,7	2,7	-0,1	2,2	3,1	3,7	1,0	1,3	7,9	8,4	-1,3	9,5
		NTG	15	0,5	1,7	0,4	2,1	1,3	2,1	2,2	3,7	1,4	1,9	8,4	11,6	-4,4	5,5
Altersgruppen	<65 Jahre		70	1,3	2,2	1,4	2,7	1,3	2,5	4,0	4,6	0,7	1,5	5,8	9,4	-1,4	6,9
	≥65 Jahre		25	0,5	1,5	1,5	3,1	0,3	2,8	2,2	4,0	2,1	2,1	9,5	8,6	-2,6	7,4
Altersgruppen	<65 Jahre	OG	36	1,5	2,1	1,6	2,9	0,9	2,6	4,0	4,4	0,9	1,4	7,7	9,1	-0,6	8,6
		NTG	34	1,0	2,2	1,1	2,4	1,8	2,4	4,0	4,8	0,5	1,6	3,8	9,3	-2,3	4,4
	≥65 Jahre	OG	8	1,1	2,3	1,6	1,5	-0,5	3,6	2,3	4,4	2,3	1,5	9,1	9,2	-5,8	6,8
		NTG	17	0,1	0,8	1,4	3,7	0,6	2,4	2,2	4,0	2,0	2,3	9,6	8,7	-1,0	7,5

Tabelle 9: Ergebnisse getrennt nach Einflussfaktoren II

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform, RT = Riechtraining, SDI 1 = Wert zum ersten Termin

			Schwellen-Differenz			Diskrimination-Differenz		Identifikation-Differenz		SDI-Differenz		MOCA-Differenz		COWA-Differenz		ADS-L-Differenz	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Raucher	nein		82	1,0	2,1	1,2	2,7	1,0	2,6	3,2	4,4	1,2	1,8	6,7	9,1	-1,5	6,9
	ja		13	1,3	1,8	2,8	2,9	1,4	2,8	5,5	4,6	0,2	1,6	6,9	10,5	-3,2	7,7
Raucher	ja	OG	5	1,3	1,5	2,4	3,9	1,2	3,1	4,9	6,3	0,8	1,3	13,8	9,7	0,0	6,0
		NTG	8	1,4	2,1	3,0	2,3	1,5	2,8	5,9	3,5	-0,1	1,8	2,6	8,9	-5,1	8,4
RT in Vorgeschichte	nein		87	1,2	2,0	1,5	2,8	1,3	2,6	4,0	4,3	1,1	1,8	7,0	9,3	-1,7	7,0
	ja		8	-0,1	1,6	0,4	2,5	-1,5	1,8	-1,2	3,2	0,9	0,7	3,6	9,4	-1,9	8,0
RT in Vorgeschichte	ja	OG	5	0,3	2,0	0,0	2,0	-2,0	1,9	-1,7	2,0	0,8	1,0	6,0	11,0	-1,6	9,9
		NTG	3	-0,8	0,7	1,0	3,6	-0,7	1,5	-0,4	5,1	1,0	0,0	0,3	7,5	-2,3	5,5
Kategorie SDI 1	anosmisch		33	0,2	1,1	1,9	3,7	1,9	2,9	4,1	5,5	1,1	1,6	5,8	10,3	0,4	8,3
	hyposmisch		59	1,5	2,3	1,2	2,2	0,6	2,4	3,3	3,9	1,1	1,9	7,2	8,9	-2,8	6,0
Kategorie SDI 1	anosmisch	OG	16	0,1	0,5	1,4	3,9	1,7	2,8	3,2	5,8	0,6	1,1	7,5	9,9	2,4	10,8
		NTG	17	0,3	1,4	2,4	3,5	2,2	3,0	4,9	5,2	1,6	1,9	4,2	10,6	-1,3	5,1

Tabelle 10: Ergebnisse ohne Anosmiker zum ersten oder zweiten Termin

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform

	Ohne Anosmiker zum		Schwellen- Differenz			Diskrimination- Differenz		Identifikation- Differenz		SDI- Differenz		MOCA- Differenz		COWA- Differenz		ADS-L- Differenz	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Gesamte Studienkohorte	1.Termin	OG	28	2,2	2,4	1,7	1,8	0,0	2,7	4,0	3,4	1,5	1,7	8,3	8,6	-3,9	5,8
		NTG	34	1,0	2,1	0,6	2,4	1,1	2,0	2,6	4,1	0,7	2,0	6,6	8,8	-2,2	5,9
	2.Termin	OG	35	1,8	2,2	2,3	2,5	0,9	2,9	5,0	3,7	1,3	1,6	7,9	8,9	-3,3	6,8
		NTG	46	0,8	2,0	1,5	2,7	1,7	2,4	4,0	4,2	0,9	2,0	5,6	9,8	-2,3	5,4
Postvirale Kohorte	1.Termin	OG	20	2,5	2,5	2,1	1,9	0,2	2,7	4,8	3,2	1,8	1,8	8,2	7,7	-5,2	4,6
		NTG	20	0,6	1,6	0,9	1,9	1,5	2,0	3,0	3,4	0,4	1,8	5,2	9,5	-3,2	6,7
	2.Termin	OG	26	2,0	2,4	2,7	2,6	0,7	2,8	5,5	3,8	1,6	1,7	8,0	8,2	-3,7	6,4
		NTG	28	0,5	1,4	1,9	2,5	2,0	2,6	4,3	4,2	0,5	1,7	3,9	10,3	-3,3	5,7

Tabelle 11: Eigenschaften der COVID-19-Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, % = prozentualer Anteil, Ø = Durchschnitt, Min = Minimum, Max = Maximum, O3FS = Omega-3-Fettsäuren

		COVID-19				COVID-19			
		ja		nein		ja			
						OG		NTG	
Geschlecht (N; %)	weiblich	11	40,7%	22	71,0%	6	33,3%	5	55,6%
	männlich	16	59,3%	9	29,0%	12	66,7%	4	44,4%
	Gesamt	27	100,0%	31	100,0%	18	100,0%	9	100,0%
Alter (Ø; Min-Max)		44	19 - 73	55	22 - 83	44	19 - 68	43	21 - 73
Dauer der Symptomatik in Monaten (Ø; Min-Max)		6	1 - 12	16	2 - 144	7	3 - 12	4	1 - 6
O3FS zuverlässig genommen (N; %)	ja	16	88,9%	8	72,7%	16	88,9%	0	0,0%

Tabelle 12: Ergebnisse der COVID-19-Kohorte

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, Diff = Differenz

			Schwellen-Diff			Diskrimination-Diff		Identifikation-Diff		SDI-Diff	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Postvirale Kohorte	COVID-19	ja	27	1,2	2,0	2,2	2,8	1,2	2,3	4,6	4,3
		nein	31	1,1	2,1	1,8	2,6	1,3	3,1	4,3	4,4
COVID-19	ja	Studiengruppe	OG	18	1,7	2,0	2,3	3,0	0,8	2,0	4,7
			NTG	9	0,1	1,7	2,1	2,4	2,0	2,6	4,2
	nein	Studiengruppe	OG	11	2,0	3,0	2,3	2,6	0,4	3,7	4,6
			NTG	20	0,6	1,2	1,6	2,7	1,9	2,6	4,1

Tabelle 13: Ergebnisse nach zuverlässiger Omega-3-Fettsäuren-Einnahme

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, Diff = Differenz, O3FS = Omega-3-Fettsäuren

			Schwellen-Diff			Diskrimination-Diff		Identifikation-Diff		SDI-Diff	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Nur OG: O3FS zuverlässig genommen	ja		38	1,3	2,2	1,6	2,9	0,9	2,7	3,8	4,6
	nein		6	2,6	1,9	1,5	1,5	-1,2	3,3	2,9	3,0
Ganze Studienkohorte: O3FS zuverlässig genommen	ja	OG	38	1,3	2,2	1,6	2,9	0,9	2,7	3,8	4,6
		NTG	51	0,7	1,9	1,2	2,9	1,4	2,4	3,4	4,6
Postvirale Studienkohorte: O3FS zuverlässig genommen	ja	OG	24	1,6	2,4	2,4	3,0	1,0	2,4	5,1	4,5
		NTG	29	0,5	1,4	1,8	2,5	1,9	2,6	4,1	4,3

Tabelle 14: Intensitätsangaben des Riechtraining-begleitenden Fragebogens

OG = Omega-3-Fettsäure-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, 1/2/3 = Zeitpunkt

	Studiengruppe			Genese								
				postviral			posttraumatisch			idiopathisch		
	OG	NTG	Gesamt	OG	NTG	Gesamt	OG	NTG	Gesamt	OG	NTG	Gesamt
Rose 1	2,5	3,0	2,8	2,6	3,6	3,1	1,8	1,6	1,7	2,9	2,5	2,6
Rose 2	3,2	2,8	3,0	3,5	3,1	3,3	2,2	2,0	2,1	2,9	2,6	2,7
Rose 3	3,4	3,2	3,3	3,8	3,4	3,6	2,3	2,2	2,3	3,1	3,2	3,2
Rose-Differenz	0,9	0,2	0,5	1,2	-0,2	0,5	0,5	0,6	0,5	0,2	0,8	0,6
Eukalyptus 1	5,4	5,6	5,5	5,3	6,3	5,8	6,0	3,4	4,8	5,2	5,1	5,2
Eukalyptus 2	6,3	6,3	6,3	6,2	6,8	6,5	7,0	3,8	5,5	6,1	6,2	6,2
Eukalyptus 3	6,6	6,6	6,6	6,6	7,2	6,9	7,0	3,8	5,5	6,3	6,5	6,5
Eukalyptus-Differenz	1,3	1,1	1,1	1,3	1,0	1,2	1,0	0,4	0,7	1,1	1,4	1,3
Zitrone 1	3,6	3,4	3,5	3,7	3,8	3,7	4,2	2,0	3,2	3,2	3,4	3,3
Zitrone 2	4,1	4,1	4,1	4,3	4,8	4,5	5,3	1,8	3,7	2,7	3,6	3,3
Zitrone 3	4,4	4,5	4,4	4,4	5,3	4,8	5,3	2,0	3,8	3,8	3,9	3,8
Zitrone-Differenz	0,8	1,0	0,9	0,8	1,5	1,1	1,2	0,0	0,6	0,6	0,5	0,5
Nelke 1	3,1	3,7	3,4	3,4	4,6	4,0	2,0	1,4	1,7	2,6	2,7	2,7
Nelke 2	4,0	4,1	4,0	4,5	4,8	4,6	3,2	1,8	2,5	2,8	3,6	3,3
Nelke 3	4,3	4,6	4,5	4,9	5,3	5,1	3,5	2,0	2,8	3,0	4,2	3,8
Nelke-Differenz	1,3	0,9	1,1	1,5	0,6	1,1	1,5	0,6	1,1	0,4	1,5	1,1

Tabelle 15: Ergebnisse nach depressiver Symptomatik und kognitiver Leistung

OG = Omega-3-Fettsäuren-Gruppe, NTG = Nur-Trainings-Gruppe, N = Anzahl, Ø = Durchschnitt, SD = Standardabweichung, SDI = Schwelle + Diskrimination + Identifikation, MOCA = Montreal Cognitive Assessment, COWA = Controlled Oral Word Association Test, ADS-L = Allgemeinen Depressionsskala in Langform

			Schwellen-Differenz			Diskrimination-Differenz		Identifikation-Differenz		SDI-Differenz		MOCA-Differenz		COWA-Differenz		ADS-L-Differenz	
			N	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
Depression	nein		74	1,1	2,1	1,4	2,7	0,9	2,5	3,4	4,2	1,1	1,8	8,6	9,1	-0,7	6,7
	ja		15	1,0	1,8	1,6	2,5	2,3	3,1	4,9	5,2	0,7	1,3	0,1	7,0	-6,5	6,8
Depression	ja	OG	3	-0,1	0,9	-1,0	1,7	2,0	5,2	0,9	6,9	0,3	1,5	0,3	5,7	-11,0	8,9
		NTG	12	1,3	1,9	2,3	2,2	2,3	2,7	5,9	4,6	0,8	1,3	0,1	7,5	-5,4	6,1
kognitiv	normal		55	1,0	2,0	1,3	2,7	1,0	2,7	3,3	4,8	0,6	1,4	4,5	9,4	-1,5	8,0
	eingeschränkt		35	1,2	2,1	1,3	3,1	1,3	2,5	3,8	3,9	1,8	2,0	10,2	8,1	-2,1	5,7
kognitiv	eingeschränkt	OG	13	1,9	2,4	1,9	2,7	0,6	3,3	4,4	4,1	1,6	2,0	11,6	8,0	-4,7	6,4
		NTG	22	0,8	1,8	1,0	3,3	1,6	1,9	3,5	3,9	1,9	2,1	9,4	8,2	-0,7	4,9



## Geruchsbeurteilungsbogen (RT-Fragebogen)

0 = nicht wahrgenommen, 10 = extrem stark

113

