

Diplomarbeit

Flavor Enhancement bei Patienten mit Riechstörungen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Wien

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Martin Könighofer

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian A. Müller

eingereicht von

Verena Niebauer

N00604804

Ort, Datum

Unterschrift (Studierende)

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Betreuer, Dr. Christian A. Müller, der die Entstehung der Arbeit mit viel positivem Elan und Wohlwollen vorangetrieben hat und dessen wissenschaftliche Arbeit und fachliche Expertise ich außerordentlich bewundere. Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Dr. Martin Könighofer für seine sehr freundliche Unterstützung und Hilfestellung. Vielen Dank an Dr. David Liu, der seine fachliche Expertise zur Statistik zur Verfügung gestellt hat. Weiters bedanke ich mich sehr herzlich bei DDr. Gerold Besser für seine Freundlichkeit, mir zahlreiche Fragen zu beantworten und mich mit vielen wertvollen Tipps und Hinweisen zur Diplomarbeitserstellung zu versorgen.

Ein großes Dankeschön möchte ich meinen lieben Schwiegereltern, Dorothea und Harald Niebauer aussprechen, dafür dass sie sehr viel Zeit und Mühe investiert haben, um ihrem Enkelkind eine schöne Zeit zu bereiten, wodurch ich Zeit zum Studieren und Lernen hatte. Ich bedanke mich bei meiner Mama für ihre Unterstützung sowie bei meinem Papa, der Familie und meinen Freunden für den Zuspruch. Ich hätte jedoch niemals Medizin studieren können ohne die unglaubliche Großzügigkeit von Michi, der nicht eine Sekunde lang gezögert hat, mich zu unterstützen, als ich ihm von meinen Plänen erzählt habe. Mit seiner Intelligenz, Lernfähigkeit und beruflichen Unabhängigkeit war und ist er meine größte Inspiration.

Genderhinweis

Auf Grund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Diplomarbeit häufig die männliche Sprachform verwendet. Es wird hiermit festgehalten, dass sich sämtliche Ausführungen natürlich in gleicher Weise auf das weibliche Geschlecht beziehen. Auf Ausnahmen dieses Hinweises ist gegebenenfalls explizit hingewiesen.

Für Michi

Inhalt

Zusammenfassung.....	8
Abstract	9
1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Geruchssinns.....	10
1.1 Der Riechvorgang	10
1.2 Das olfaktorische Epithel.....	11
1.3 Bulbus olfactorius.....	12
1.4 Zentrale olfaktorische Verarbeitung	13
1.5 Der Einfluss des Geruchssinns auf die Geschmackswahrnehmung.....	14
2 Riechstörungen	15
2.1 Terminologie und Klassifikation	15
2.2 Pathophysiologie der Riechstörungen	16
2.2.1 Sinunasale Dysosmien	16
2.2.2 Nichtsinunasale Dysosmien.....	17
2.2.2.1 Postinfektiöse Riechstörungen	17
2.2.2.2 Posttraumatische Riechstörungen.....	18
2.2.2.3 Toxische Riechstörungen	19
2.2.2.4 Angeborene Riechstörungen	19
2.2.2.5 Andere Ursachen und idiopathische Riechstörung	19
2.3 Epidemiologie.....	20
2.4 Diagnostik des Riechvermögens	21
2.4.1 Testung der orthonasalen Riechfunktion.....	21
2.4.1.1 Screeningtests.....	21
2.4.1.2 Ausführliche psychophysische Tests.....	22
2.4.2 Testung des retronasalen Riechvermögens	24
2.5 Auswirkungen von Riechstörungen auf die Betroffenen.....	25
2.6 Therapie.....	26
3 Zielsetzung und Fragestellung.....	29
4 Material und Methoden.....	29
4.1 Studiendesign.....	29

4.2	Ethikvotum	30
4.3	Rekrutierung der Teilnehmer	30
4.4	Ein- und Ausschlusskriterien	30
4.5	Ablauf	31
4.6	Testbedingungen.....	32
4.7	Anamnese und Statuserhebung.....	33
4.8	Fragebögen.....	33
4.8.1	Fragebogen „Wichtigkeit des Geruchssinnes im täglichen Leben“	33
4.8.2	Fragebogen „QOD“ - Questionnaire on olfactory disorders.....	34
4.8.3	Fragebogen „PHQ-2“ – The Patient Health Questionnaire.....	35
4.9	Testungen.....	36
4.9.1	TDI – „Sniffin’ Sticks“ Test	36
4.9.2	Candy Smell Test	38
4.9.3	Taste Strips Test	39
4.9.4	Triangeltest mit Joghurt	40
4.10	Die Tasty Drops: Inhalt, Aufbereitung und Ausgabe.....	41
4.11	Das Riechtagebuch	43
4.12	Fragebogen zur Beurteilung der Geschmackstropfen	44
5	Datenmanagement	45
5.1	Datenschutz.....	45
5.2	Datenbank	45
5.3	Statistische Auswertung.....	45
6	Ergebnisse	47
6.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	47
6.2	Erwartung, Verwendung und Beurteilung der Geschmackstropfen.....	51
6.3	Auswirkungen des FE auf die Lebensqualität.....	56
6.4	Auswirkung des FE auf den Depressions Score (PHQ-2).....	61

7	Diskussion.....	63
8	Literaturverzeichnis.....	69
9	Abbildungsverzeichnis.....	72
10	Tabellenverzeichnis.....	73
11	Abkürzungsverzeichnis.....	74
12	Anhang	75

Zusammenfassung

Hintergrund: PatientInnen mit Verlust des Riechvermögens erleiden häufig einen Verlust der Wahrnehmung (Feingeschmack) beim Essen und Trinken und dadurch eine starke Einschränkung der Lebensqualität. Das Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß die Lebensqualität dieser Patienten durch die Anwendung eines Flavor Enhancements (FE) gesteigert werden kann.

Methodik: 30 riechranke Patienten (21 weiblich, 9 männlich, Durchschnittsalter 55 ± 17 Jahre) erhielten in einer prospektiven, randomisierten, pseudo-placebo-kontrollierten Studie mit Cross-over Design gesüßte Tasty Drops (Gymqueen©) in hoher und niedriger Konzentration für jeweils 14 Tage zum Testen. Die Verwendung wurde in einem Tagebuch dokumentiert. Bei der ersten Visite wurden folgende Parameter erhoben: orthonasale (Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation) und retronasale (Candy Smell Test – CST) Riechfunktion, Schmeckvermögen (Taste strips Test – TST), Auswirkungen des Riechvermögens auf die Lebensqualität (Questionnaire of Olfactory Disorders – QOD) sowie 2 Screening Fragen bezüglich des Vorliegens einer möglichen Depression (Patient Health Questionnaire – PHQ-2). QOD und PHQ-2 wurden nach der ersten Testperiode und am Studienende wiederholt. Die Patienten bewerteten die mögliche Verbesserung ihrer Geschmackswahrnehmung, Weiterempfehlung und Weiterverwendung anhand einer visuellen Analogskala (VAS, von 0 –überhaupt nicht bis 10 – immens) am Studienende.

Resultate: Die durchschnittlichen Testergebnisse lagen bei 17 (TDI, ± 1.6), 11 (CST ± 3.9) und 10 (TST, ± 3.2). Etwa die Hälfte der Patienten war hyposmisch und die andere Hälfte anosmisch. Es kam zu einer Abnahme des Beschwerdescores (QOD-NS) von 38 auf 32 Punkte, die jedoch statistisch nicht signifikant ist. Der Wert des PHQ-2 änderte sich unwesentlich. Das FE wurde an 80% der Tage genutzt. Die Patienten berichteten von einem eher unangenehmen, künstlichen Beigeschmack der Tasty Drops nach Süßungsmittel. Die Bewertung des FE war moderat (VAS 2 – 3).

Schlussfolgerung: Die Patienten zeigten eine sehr gute Compliance bei der Anwendung. Es werden weitere Studien mit alternativen Geschmacksrichtungen des FE empfohlen.

Abstract

Background: Patients with olfactory loss frequently suffer from reduced flavor perception during eating and drinking. Usage of flavor enhancement (FE) in these patients is still not clinical routine. Aim of this pilot study was to assess acceptance of FE and its effects on quality of life (QoL).

Material and Methods: Thirty patients (21 female, 9 male, mean age 55 [17 SD]) with smell loss received in a prospective, randomized, pseudo-placebo-controlled study in a cross-over design high and low concentrations of sweetened tasty drops (Gymqueen – commercially available flavory agent) for two weeks each. Usage was documented in a diary. During the first visit the following parameters were recorded: orthonasal (Threshold, Discrimination, Identification - TDI) and retronasal (Candy Smell Test - CST) olfactory function, taste function (Taste Strips - TS), Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD) assessing olfactory related QoL, Patient Health Questionnaire (PHQ-2) screening depression. QOD and PHQ-2 were repeated at the end of the study. Finally, four questions had to be answered on a Visual Analogue Scale (VAS, 1 - no to 10 - excellent benefit) regarding improvement of flavor perception and benefit, intended use and recommendation of FE.

Results: Mean test scores were 17 (TDI, 1.6 SD), 11 (CST, 3.9 SD), 10 (TS, 3.2 SD), showing approximately half of the patients hyposmic and the other half anosmic. QOD-complaint-scores yielded a non-significant drop from 38 to 32, PHQ-2 was in the normal range without significant change. FE was used on 80% of all days. However, patients reported a sweet, strong and artificial, rather unpleasant taste. The evaluation of FE showed only slight benefits (VAS 2-3).

Conclusion: Although the use of FE showed excellent compliance, further studies will have to evaluate additional flavors, including non-sweetend.

Keywords: Retronasal - Olfaction - Smell – Flavor Enhancement

1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Geruchssinns

1.1 Der Riechvorgang

Die physiologische Grundlage des menschlichen Geruchssinns bildet die Regio olfactoria in der oberen Nasenhöhle mit der olfaktorischen Mukosa (Riechschleimhaut). Dort befinden sich Chemosensoren, welche Geruchsmoleküle binden und in mehreren Schritten an das Gehirn weiterleiten, wo der spezifische Sinneseindruck entsteht. Die Gesamtheit dieser sensorischen Bahn wird als Riechbahn bezeichnet.¹

Man unterscheidet allgemein zwei Wege, auf denen Duftstoffe an die Riechschleimhaut gelangen können:

1. Die Aromen gelangen beim Einatmen mit dem Luftstrom durch die Nasenlöcher in die obere Nasenhöhle an die Riechschleimhaut. Dieser Weg wird als orthonasales Riechen bezeichnet.²
2. Beim Kauen von Nahrung werden Aromastoffe im Mundraum frei, welche dann über den Rachenraum zu den Rezeptorzellen in der Regio olfactoria gelangen. Dies wird als retronasales Riechen bezeichnet.¹

Die folgende Abbildung veranschaulicht die beiden Wege:

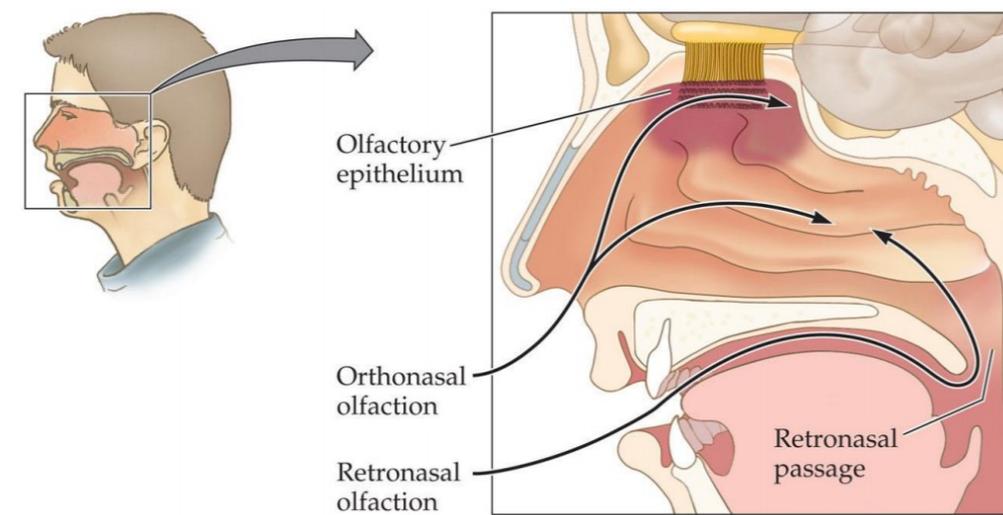


Abbildung 1: Ortho- und retronasales Riechen³

Der orthonasale Geruchssinn dient vorrangig zur Empfindung der Außenwelt, während das retronasale Riechen der Wahrnehmung der Aromen von Speisen dient (siehe dazu Punkt 1.5). Es bestehen einige wesentliche Unterschiede zwischen ortho- und retronasalem Riechen, z.B. in der Riechschwelle oder Identifikationsvermögen. Identische Reize können je nach Wahrnehmungsweg auch unterschiedlich empfunden werden. ⁴

1.2 Das olfaktorische Epithel

Die 2 x 4 - 5 cm² große Riechschleimhaut ist in der Nasenhöhle lokalisiert, genauer in der oberen Nasenmuschel sowie dem ihr gegenüberliegenden Teil des Septum nasi. Sie reicht bis an den Ansatz der mittleren Muschel.^{5,6} Sie besteht aus olfaktorischem Epithel und darunter liegender Lamina propria mit Bindegewebe, Blutgefäßen und Bowman-Drüsen. Das Riechepithel ist mehrreihig und enthält verschiedene Zelltypen. Dazu gehören als funktionelle sensorische Einheiten die etwa 30 Mio. olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN), sowie Basalzellen (Vorläuferzellen der ORN) und Stützzellen (Versorgungsfunktion). Darüber hinaus gibt es noch mikrovilläre Zellen, deren Funktion bis dato nicht völlig geklärt ist, die aber möglicherweise ebenfalls rezepptive Funktion haben. ¹

Das olfaktorische Epithel bzw. die ORN haben eine begrenzte Lebensdauer, die beim Menschen auf ca. 30 – 60 Tage geschätzt wird (manche leben jedoch deutlich länger: bis 180 Tage).⁷ Sie verfügen über die Fähigkeit zur lebenslangen Regeneration aus ihren Vorläuferzellen (Basalzellen). Das Vorhandensein dieser Vorläuferzellen sowie mitotische Aktivität sind notwendige Voraussetzungen für eine Wiederherstellung der Riechfunktion nach Schädigung des Riechepithels durch Infektionen oder Trauma. Möglicherweise kann die Überlebenszeit der ORN durch Riechtraining verlängert werden.

Beim Riechvorgang binden die Duftstoffe an den G-Protein gekoppelten Rezeptor der ORN und lösen in der Folge eine zelluläre Signaltransduktionskaskade aus. Beim Menschen gibt es ca. 350-400 verschiedene Rezeptortypen, wobei ein einzelnes ORN vermutlich nur einen einzigen Rezeptortyp exprimieren kann. Ein Duftstoff kann an verschiedene Rezeptoren binden und umgekehrt kann ein Rezeptortyp durch verschiedene Duftstoffe aktiviert werden. Unter

dem Aspekt, dass ein einzelner Riechstoff (z.B. Blumen oder Käse) zahlreiche Duftstoffe enthält, wird die Komplexität des Riechvorgangs deutlich.

Die Axone der ORN vereinigen sich zu Bündeln (sog. Fila olfactoria) und diese werden in ihrer Gesamtheit als 1. Hirnnerv (Nervus olfactorius) bezeichnet. Die Axonbündel werden mit Hilfe von gliaähnlichen Zellen, den Olfactory Ensheathing Cells, zur knöchernen Lamina cribrosa geführt. Dort treten die etwa 10 -15 Fila olfactoria durch die 1-2mm große Löcher des Knochens hindurch und vereinigen sich weiter zum ipsilateralen Bulbus olfactorius (Riechkolben).¹

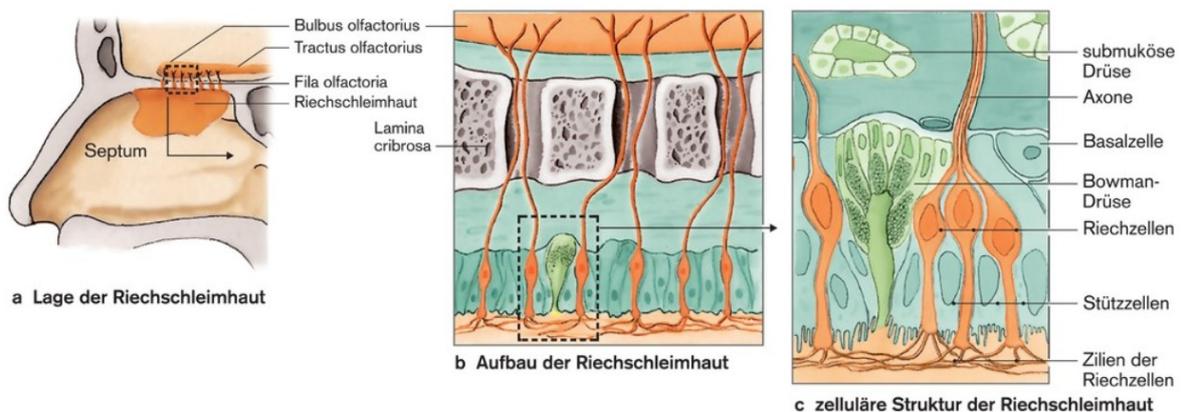


Abbildung 2: Lage, Aufbau und zelluläre Struktur der Riechschleimhaut (Lizenziert unter Order Nr. 4837050964694)⁶

1.3 Bulbus olfactorius

Der linke und der rechte Bulbus olfactorius besitzen jeweils eine laminare Schichtung analog zu der des Cortex. Hier kommt es zu einer Vereinigung von Neuronen mit gleicher Selektivität (d.h. gleicher Duftstoffrezeptor) in sogenannten Glomeruli. Die Glomeruli bilden synaptische Verbindungen mit Mitralzellen.⁸ Hier findet in großem Maße Informationsreduktion (Konvergenz) statt: Auf eine einzelne Mitralzelle projizieren etwa 1000 Sensoraxone.⁵ Mitralzellen werden auf horizontaler Ebene durch Interneurone (periglomeruläre Zellen) und Körnerzellen gehemmt. Der Zweck dieser lateralen Inhibition ist eine weitere Begrenzung der nach zentral geleiteten Informationen im Sinne einer Kontrastverstärkung. Verschiedene Duftstoffe können so besser differenziert werden.

Im weiteren Verlauf werden die gebündelten Axone als Tractus olfactorius bezeichnet. ¹

1.4 Zentrale olfaktorische Verarbeitung

Der Tractus olfactorius verläuft an der Unterseite des Frontallappens nach dorsal in das Trigonum olfactorium, wo er sich in die Stria olfactoria medialis und lateralis aufteilt.

Die stria olfactoria lateralis zieht zum Corpus amygdaloideum, der Area praepiriformis (primäre Riechrinde) und zum entorhinalen Cortex. Die stria olfactoria medialis zieht zum Tuberculum olfactorium und der Area septalis. Die Riechbahn erreicht als einzige sensorische Bahn die Großhirnrinde zunächst ohne Umschaltung auf den Thalamus.

Erst nach einer ersten Verarbeitung im Cortex projiziert ein Teil der Fasern weiter zum Thalamus und von dort zum sekundären olfaktorischen Cortex, dem orbitalen präfrontalen Cortex. ⁸

Vereinfacht erzeugen Riecheindrücke folgende Reaktionen in den verschiedenen Strukturen:

- Amygdala: Emotionale Bewertung von Gerüchen
- Formatio reticularis: Erregung von Aufmerksamkeit
- Hypothalamus: Steuerung der Nahrungsaufnahme
- Entorhinaler Cortex, limbisches System: lang anhaltende Assoziation von Gerüchen mit bestimmten Ereignissen⁶

Die Riechbahn ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt:

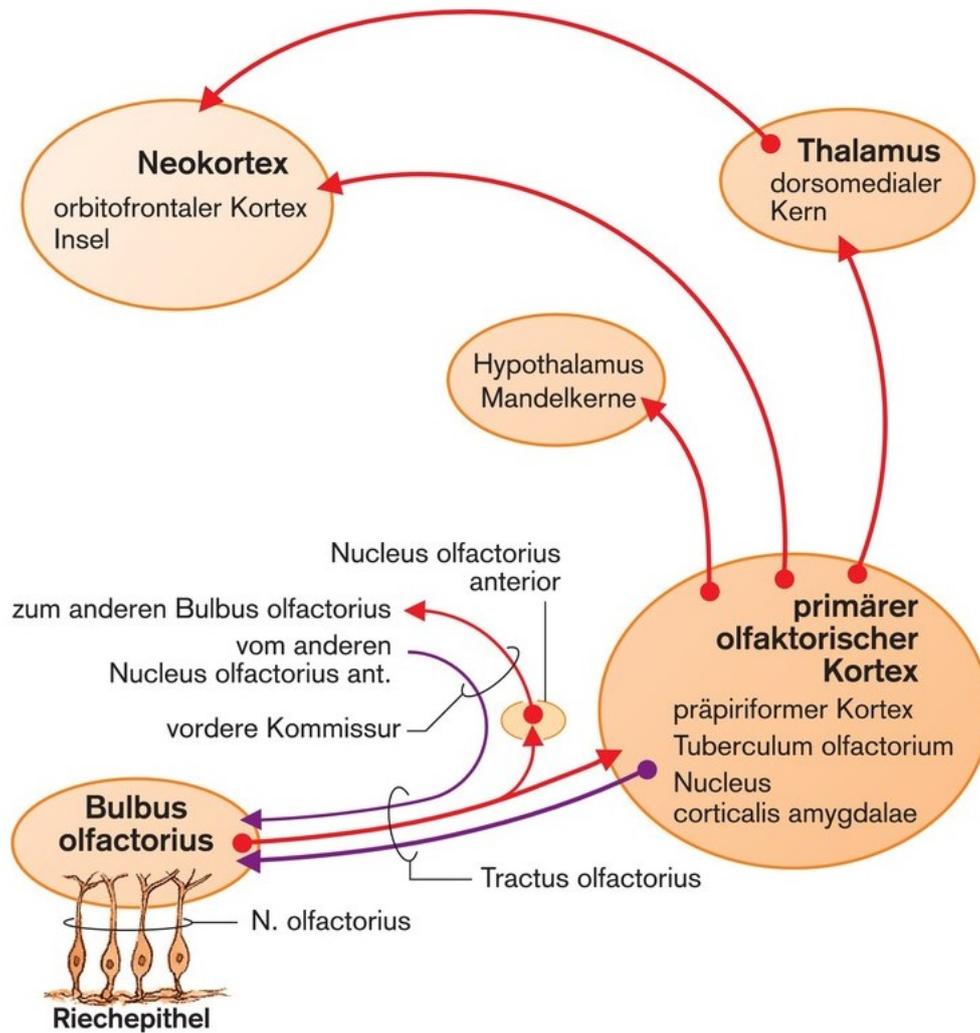


Abbildung 3: Die Riechbahn (Lizenziert unter Order Nr. 4840731227469) ⁶

1.5 Der Einfluss des Geruchssinns auf die Geschmackswahrnehmung

Der Geruchssinn hat maßgeblichen Einfluss auf das Geschmackserlebnis beim Essen. Das Zusammenwirken von Geruchs- und Geschmackssinn sowie sensorischen Informationen (über den N. Trigeminus) führt zur Empfindung des Feingeschmacks (z.B. Gewürze). Beim Essen ist hier hauptsächlich jener Anteil der Geruchseindrücke ausschlaggebend, der über den retronasalen Weg zur Riechbahn gelangt. Für die Patienten sind Geschmack und Geruch oft nicht klar trennbar, sodass sie im Falle einer Störung des Geruchssinns in etwa 60% der Fälle von den Patienten ein Verlust des Geschmackssinns beschrieben wird.¹

2 Riechstörungen

2.1 Terminologie und Klassifikation

Dysosmie ist die allgemeine Bezeichnung für Riechstörungen.⁴ Man unterscheidet in der Praxis zunächst quantitative von qualitativen Riechstörungen. Zu den quantitativen Riechstörungen zählen der komplette Verlust der Geruchswahrnehmung (Anosmie), eine Verminderung (Hyposmie) oder eine Verstärkung (Hyperosmie). Unter einer partiellen Anosmie versteht man das fehlende Wahrnehmungsvermögen für bestimmte Geruchsqualitäten.⁵ Ein Zustand, bei dem das Riechvermögen nur mehr auf eine geringe Restwahrnehmung beschränkt ist, die allerdings im Alltag kaum von Nutzen ist, wird als funktionelle Anosmie bezeichnet.¹

Qualitative Riechstörungen sind verfälschte Wahrnehmungen. Dazu zählen zumeist unangenehme (in seltenen Fällen angenehme) Sinnestäuschungen in Gegenwart einer Geruchsquelle (Parosmien), wie sie z.B. bei Hirntumoren oder Epilepsie vorkommen können, oder Geruchshalluzinationen ohne Duftstimulus (Phantosmien), welche ein mögliches Symptom einer Schizophrenie sind.⁵

Terminologie der quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens		
Riechstörung		Definition
Quantitativ ^a	Hyperosmie	Erhöhte Empfindlichkeit
	Normosmie	Normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	Verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie	<i>Komplette</i> Anosmie: vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen <i>Funktionelle</i> Anosmie: sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung <i>Partielle</i> Anosmie: im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten oder mehreren Duftstoff(en) im Allgemeinen ohne pathologische Bedeutung, selten toxische Ursache (z. B. organische Lösungsmittel)
Qualitativ	Agnosie	Verlust oder Fehlen der Fähigkeit wahrgenommene Gerüche zu erkennen (z. B. bei M. Alzheimer)
	olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität
	Parosmie	Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
	Pseudoosmie	Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte. Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung (Synonym: Geruchsillusion)

Tabelle 1: Übersicht über die beschriebenen qualitative und quantitative Riechstörungen⁹

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung von Riechstörungen richtet sich nach der Ursache. Hierbei wird zunächst zwischen sinunasalen und nichtsinunasalen Störungen unterschieden, welche unter Punkt 2.2 näher beschrieben werden. ¹⁰

2.2 Pathophysiologie der Riechstörungen

2.2.1 Sinunasale Dysosmien

Bei sinunasalen Riechstörungen (SND) liegt eine Funktionsstörung im oberen Respirationstrakt vor. Die Störung betrifft entweder den Duftstofftransport zur Riechschleimhaut (konduktive SND) oder die Funktion des olfaktorischen Epithels (epitheliale SND). Es können auch Mischformen vorliegen. Das eigentliche olfaktorische System ist nicht primär von der Störung betroffen. Die Ursache kann entzündlich-infektiös, entzündlich-nichtinfektiös, anatomisch bedingt oder kongestiv-nichtentzündlich sein.⁹ Nach einer Erhebung unter HNO Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aus dem Jahr 2010 beträgt der Anteil sinunasaler Riechstörungen 67%, gefolgt von postinfektiösen Ursachen (14%), idiopathischen (8%) und traumatischen Ursachen (6%). Die anderen Ursachen machen 5% aller Riechstörungen aus. ¹⁰

Abbildung 4 fasst die Arten und mögliche Ursachen von sinunasalen Dysosmien zusammen:

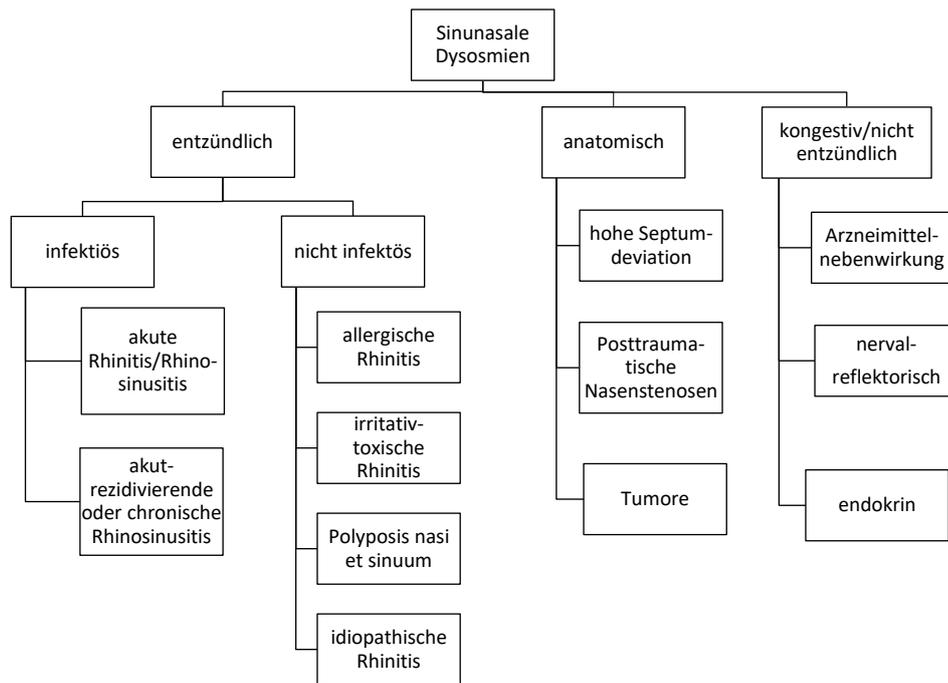


Abbildung 4: Sinunasale Dysosmien

2.2.2 Nichtsinunasale Dysosmien

Etwa 33% aller Riechstörungen zählen zu den nichtsinunasalen Dysosmien.¹⁰ Dabei liegt eine primäre Störung des olfaktorischen Systems vor.⁹

2.2.2.1 Postinfektiöse Riechstörungen

Postinfektiöse Riechstörungen treten typischerweise plötzlich während und nach Infekten der oberen Atemwege auf. Sie können die Rezeptorzellen oder andere Strukturen der Riechbahn betreffen. Der Schädigungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Eine Reihe von Viren wie Influenzaviren, Respiratory-Syncytial-Virus, Herpesviren und Parainfluenzaviren (Typ 3) können ursächlich sein.⁹ Die Infekte werden häufig als schwer oder „schwerer als üblich“ beschrieben. Im Gegensatz zu einer sinunasalen infektiösen Riechstörung persistiert die postinfektiöse Riechstörung auch nach Abklingen des Infekts. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, das

typische Alter liegt zwischen 30 und 60 Jahren. Innerhalb eines Jahres kommt es bei etwa einem Drittel der Betroffenen zur Spontanremission. Die Chance der Regeneration sinkt mit dem Alter der Patienten sowie mit der Dauer der Riechstörung.¹

Die rapide weltweite Ausbreitung von Covid-19 im Frühjahr 2020 und die hohe Ansteckungsgefahr des SARS-CoV-2 Virus erfordern dringend die Identifikation von subklinischen oder frühen Symptomen, die zum Screening Infizierter genutzt werden können. In diesem Zusammenhang wurde ein Verlust der Riech- und Schmeckfähigkeit berichtet.¹¹ Es liegen bereits erste Studien vor, die Riech- und Schmeckstörungen als Frühsymptom bestätigen, jedoch sind weitere Untersuchungen zur Bestätigung dringend erforderlich.^{12, 13}

2.2.2.2 Posttraumatische Riechstörungen

Riechstörungen können in Folge eines Traumas auftreten. Drei grundsätzliche Pathomechanismen sind möglich:

- Isolierte Frakturen der Nase oder des Gesichtsschädels mit Schädigung des Riechepithels z.B. durch Hämatome oder Schleimhautverletzungen
- Schädel-Hirn-Trauma mit komplettem oder teilweisem Abriss der Fila olfactoria. Diese Art der Schädigung ist radiologisch nicht darstellbar.
- Schädel-Hirn-Trauma mit Verletzung der zentralen olfaktorischen Strukturen z.B. durch Ischämie oder Blutung. Da es sich hierbei meist um schwere Verletzungen handelt, kann die Schädigung im MRT nachvollzogen werden, jedoch wird die Riechstörung von den Patienten häufig spät bemerkt und berichtet.

Die Prognose posttraumatischer Riechstörungen ist eher ungünstig, es kommt bei ca. 10 – 20% der Fälle innerhalb von zwei Jahren zu einer spontanen Remission.¹ In seltenen Fällen ist eine Erholung auch nach längerer Zeit möglich: so berichten Müller und Hummel über eine Regeneration nach neun Jahren ohne therapeutische Behandlung. Die individuelle Prognose einer Riechstörung hängt jedoch nicht von der Genese, sondern von den folgenden 3 Faktoren der Patienten ab: Alter, Dauer und Schweregrad der Riechstörungen.¹

2.2.2.3 Toxische Riechstörungen

Inhalative Noxen können die Riechschleimhaut oder die neuralen olfaktorischen Strukturen schädigen. Beispiele dafür sind u.a. Methylmethacrylat, organische Lösungsmittel, Aldehyde, Cadmium, Chromate, Nickel, Ammoniak und diverse Schwefelverbindungen. Die Exposition kann akut oder chronisch erfolgen, wobei in letzteren Fällen die Riechstörung erst langsam auftritt und daher verzögert wahrgenommen wird. Auch Schädigungen durch Medikamente fallen in die Kategorie toxischer Störungen.¹⁰ Auslöser können beispielsweise Antibiotika wie Aminoglykoside, topische Nasensprays, Antihypertensiva wie Nifedipin, Chemotherapeutika wie Methotrexat oder einzelne Opioide (z.B. Remifentanyl, Morphin) sein.⁹ Eine Prognose für toxische Riechstörungen ist nicht möglich und es gibt derzeit keine Therapie, abseits des Versuchs von Riechtrainings. Bei medikamenteninduzierter Riechstörung ist die Schädigung nach Absetzen des auslösenden Medikaments in der Regel reversibel.¹

2.2.2.4 Angeborene Riechstörungen

Riechstörungen können angeboren sein. Das Kallmann-Syndrom ist ein kongenitales Syndrom, das durch Anosmie und Hypogonadismus gekennzeichnet ist.¹⁴ Hierbei und bei der kongenitalen isolierten Anosmie findet sich typischerweise ein aplastischer oder hypoplastischer Bulbus olfactorius. Das Riechepithel kann komplett fehlen oder in der Histologie eine reduzierte Anzahl an Rezeptorzellen aufweisen. Eine wirksame Therapie gibt es für beide Krankheiten bislang nicht.¹⁰

2.2.2.5 Andere Ursachen und idiopathische Riechstörung

Eine Reihe von Grunderkrankungen gehen mit Riechstörungen einher. Die Krankheiten können internistischer, neurologischer oder psychiatrischer Natur sein. Auch fortgeschrittenes Alter führt zu vermindertem Riechvermögen. Eine deutliche Abnahme der Riechleistung tritt bei etwa 30% der Menschen ab dem 60. Lebensjahr auf. Weiters kann der Geruchssinn nach operativen Eingriffen an der Nase, den Nasennebenhöhlen oder nach neurochirurgischen Operationen gestört sein. Aus diesem Grund ist eine präoperative Riechtestung anzuraten. Wenn

keine Ursache für die Riechstörung gefunden werden kann, spricht man von einer idiopathischen Riechstörung.

Internistische Erkrankungen, bei denen Riechstörungen als Begleitsymptom auftreten können sind u.a. Diabetes mellitus, Hypothyreosen, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Infektionserkrankungen wie HIV, Tumore, Morbus Addison und Spurenelementemangel.

Neurologische Erkrankungen haben eine große Bedeutung für die Entstehung von Riechstörungen. Bei Morbus Alzheimer und dem idiopathischen Alzheimer Syndrom treten sie als Frühsymptom mit einer Prävalenz von 80% - 100% auf, bei Multipler Sklerose beträgt die Prävalenz bis zu 45%.

Die folgende Abbildung fasst nichtsinunasale Dysosmien zusammen:

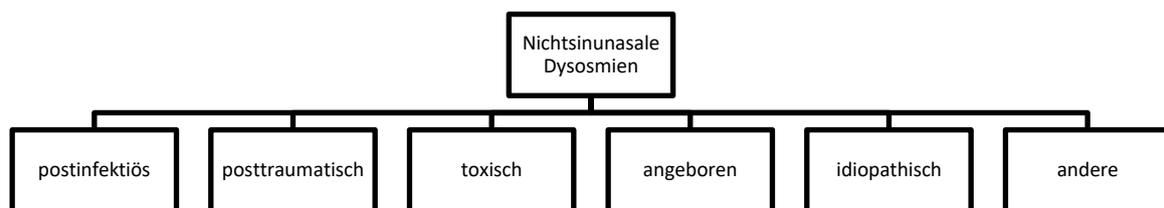


Abbildung 5: Nichtsinunasale Dysosmien

2.3 Epidemiologie

Die Datenlage zur Verbreitung von Riechstörungen im deutschsprachigen Raum ist gering. Laut einer schriftlichen Umfrage im Zeitraum 2010 – 2012 in 226 HNO Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz werden pro Monat in jeder Klinik ca. 22 Patienten wegen Riechstörungen behandelt.¹⁰ In repräsentativen Stichprobenbefragungen in diversen Ländern (Korea, USA, Europa) wurde eine Prävalenz von Riechstörungen zwischen 4,5 – 10,6% ermittelt.⁹ Diese Daten zeigen die große Bedeutung von Riechstörungen, die mit dem Alter zunimmt. Laut epidemiologischen Studien leiden ca. 25% der Menschen über 50 Jahre an einem verminderten Riechvermögen (Presbyosmie).^{9, 15, 16}

2.4 Diagnostik des Riechvermögens

Zu Beginn der Untersuchung von Riechstörungen steht eine ausführliche Anamnese. Sie umfasst den Zeitpunkt des Auftretens der Riechstörung, Verlauf, Qualität sowie Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme.¹⁶ Wichtig ist auch die Frage, ob der Patient in der Vergangenheit bereits wegen Riechstörungen in Behandlung war und entsprechende Untersuchungen eingeleitet wurden.¹

Im Anschluss erfolgt eine HNO-ärztliche Untersuchung mit Rhinoskopie und Endoskopie der Nase. Auf folgende Dinge sollte dabei geachtet werden:

- Akute entzündliche oder chronisch-entzündliche Veränderungen der Schleimhaut oder der Nasennebenhöhlen
- Polyposis nasi
- Atrophien der Schleimhaut
- Strukturelle Auffälligkeiten (Septumdeviation, Muschelhyperplasie)
- Zeichen vorausgegangener Operationen¹

Bei Verdacht auf eine neurologische Ursache sollte ein neurologisches Konsil eingeholt werden.¹⁶

2.4.1 Testung der orthonasalen Riechfunktion

2.4.1.1 Screeningtests

Anosmie und Hyposmie sind häufige Beschwerden aber sie korrelieren nicht zuverlässig mit den Ergebnissen von subjektiven Riechtests.¹⁷ Ein erster Schritt zur schnellen objektiven Einschätzung der orthonasalen Riechfunktion sollte daher ein schnell durchführbarer und kostengünstiger Screeningtest sein. Damit kann eine Anosmie ausgeschlossen werden, zudem kann zwischen einem annähernd normalen Riechvermögen und einer hochgradigen Riechstörung differenziert werden. Differenzialdiagnosen sind damit aber nicht möglich.

Ein gebräuchlicher Kurztest ist der CCSIT (Cross-Cultural Smell Identification Test), bei dem 12 mikroverkapselte Duftstoffe auf Papier durch Rubbeln mit einem Bleistift freigesetzt werden.

Jeder der 12 gesuchten Düfte soll aus einer Liste mit 4 Auswahlmöglichkeiten erkannt werden. Dies ist nötig, da nur wenige Menschen in der Lage sind, Düfte ohne jeglichen visuellen oder verbalen Anhaltspunkt korrekt zu benennen. Vorteile dieses Tests sind gute Validität und lange Haltbarkeit.¹

Ein weiterer gebräuchlicher Test ist der Sniffin' Sticks Test, der aus 16 Filzstiften mit Riechstoffen besteht. Es sind ebenfalls Versionen mit 5 und 12 Stiften verfügbar. Die Kappe des Stifts wird abgezogen und die Filzspitze mit Riechstoff dem Patienten bei geschlossenen Augen etwa zwei Sekunden lang unter die Nase gehalten. Auch hier werden dem Patienten pro Riechstift 4 Auswahlmöglichkeiten vorgelegt. Der Sniffin' Sticks Test ist gut validiert und im Gegensatz zum CCSIT wiederverwendbar bis zu einer Dauer von ca. 1 ½ Jahren.

Weitere Testverfahren zum Screening sind der Aachener Rhinotest, der European Test of Olfactory Capabilities (ETOC), der Zürcher Riechtest, der Pocket-Smell-Test und der Alkohol-Sniff-Test, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.^{1,10}

2.4.1.2 Ausführliche psychophysische Tests

Eine ausführliche, individuelle Beurteilung des Riechvermögens erfordert standardisierte und validierte psychophysische Untersuchungsmethoden. Sie geben Auskunft über unterschiedliche Anteile der Riechfunktion, wie die Wahrnehmungsschwelle, die Unterscheidungsfähigkeit von sowie die Identifikationsfähigkeit für verschiedene Duftstoffe.¹

Zu den wichtigsten verfügbaren Tests zählen zum Beispiel der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) und der dreiteilige Sniffin' Sticks Test.

Der UPSIT ist der weltweit am häufigsten verwendete Riechtest. Er ist ein reiner Identifikationstest mit 40 mikroverkapselten Duftstoffen auf Papier, die durch Rubbeln freigesetzt werden. Die Identifikation erfolgt anhand von Multiple-Choice Fragebögen. Der Testbogen ist nur einmal verwendbar. Nachteilig war ursprünglich, dass die verwendeten Duftstoffe auf den US-amerikanischen Sprach- und Kulturraum abgestimmt sind, doch mittlerweile gibt es auch eine Version für den mitteleuropäischen Raum.

Der umfangreichere Sniffin' Sticks Test (Burghart Medical Technology, Wedel, Deutschland) ist wiederverwendbar und umfasst drei Teile: Schwellentest, Diskriminations- und Identifikationstest. Damit erfasst dieser Test unterschiedliche Dimensionen der Riechfunktion. Obwohl die drei Teile nicht klar getrennt werden können, soll der Schwellentest tendenziell die Funktion des peripheren olfaktorischen Systems erfassen, während der Identifikations- und Diskriminationstest eher die höhere Verarbeitung von Düften widerspiegeln.¹

Auf die genaue Anwendung und Auswertung des Sniffin' Sticks Tests wird unter Punkt 4.9.1 näher eingegangen.

Der Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC) ist ein in den USA verbreiteter Riechtest. Er besteht aus einem Schwellentest, bei dem in mehreren Runden Butanol gegen eine Leerprobe erkannt werden muss und einem Erkennungstest. Bei der Erkennungsaufgabe müssen 8 Düfte aus einer Liste von 16 möglichen Begriffen erkannt werden. Das Ergebnis ist der Summenscore der beiden Untertests.

In Japan ist der T&T Test gebräuchlich. Es werden 5 verschiedene Düfte in 8 Konzentrationsstufen überprüft, wobei sowohl die Wahrnehmungsschwelle als auch die Erkennungsschwelle ermittelt wird.

Neben diesen subjektiven Testverfahren gibt es auch die Möglichkeit der objektiven Prüfung des Riechvermögens anhand apparativer Methoden. Dazu gehören die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potenzialen (OEP) nach Stimuluspräsentation, die Ableitung von Elektroolfaktogrammen (EOP) von der Regio olfactoria, und die Registrierung kognitiver Potenziale. Mithilfe einer funktionellen Magnetresonanztomographie kann über die Durchblutung bestimmter Gebiete die neuronale Aktivierung durch olfaktorische Reize gemessen werden. OEP spielen in der Praxis eine gewisse Rolle bei gutachterlichen Fragestellungen, sind aber nur begrenzt verfügbar. Die anderen Verfahren kommen hingegen in der klinischen Routine kaum zum Einsatz.

Der Bulbus olfactorius unterliegt aufgrund der lebenslangen Neurogenese einer gewissen Größenschwankung, die mit dem Riechvermögen korreliert. Mittels struktureller MRT kann der Bulbus olfactorius volumenmäßig dargestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass z.B. Patienten mit angeborenen Riechstörungen hypo- oder aplastische Bulbi haben.¹

2.4.2 Testung des retronasalen Riechvermögens

Ortho- und retronasale Anteile des Riechvermögens können unabhängig voneinander eine Störung aufweisen. Mindestens 60% der Patienten, die eine isolierte Riechstörung haben, klagen auch über einen Verlust des Geschmackssinns. Der Grund dafür liegt in der Störung des retronasalen Riechens, welches praktisch nur beim Essen bemerkt wird. Um eine Störung des retronasalen Riechens einerseits von orthonasaler Funktion und andererseits von einer tatsächlichen Störung des Geschmackssinns abgrenzen zu können, ist eine isolierte Testung des retronasalen Riechens und ggf. auch des Schmeckens (süß, sauer, bitter, salzig und umami) nötig.^{1,4}

Der Aachener Rhinotest ist ein Kurztest für retronasale Funktion, bei dem 6 Duftstofflösungen in den Mund gesprüht werden. Aus einer Liste von 6 Begriffen (blumig, eklig, fruchtig, harzig, stechend, würzig) soll der Duftstoff dann vom Patienten zugeordnet werden. Der Test ist sogar zur Selbstanwendung geeignet.¹

Beim Schmeckpulvertest werden 20 verschiedene, pulverisierte Lebensmittel und Gewürze (z.B. Zimt) auf die Zunge aufgebracht. Die Patienten müssen dann aus 4 vorgegebenen Möglichkeiten die Antwort auswählen (forced-choice). Der Test kann sogar selbst hergestellt werden und ermöglicht die Differenzierung einer Schmeck- von einer Riechstörung.⁴

Der Candy Smell Test (CST) testet die retronasale Riechfunktion über Lutschbonbons. Die ursprünglich im Jahr 2009 von Renner et al. entwickelte Version umfasste 23 Bonbons, mittlerweile wurde der Test auf 27 Bonbons ausgeweitet.¹⁸ Die Bonbons sind rund und von etwa 9mm Durchmesser. Ein Bonbon besteht aus etwa 500mg Sorbitol und einen individuellen Aromastoff.¹⁵ Die folgende Abbildung zeigt die Bonbons:



Abbildung 6: Candy Smell Test (Foto mit freundlicher Genehmigung von B. Prem)

Der CST ist extern validiert und hat eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 83%. Sein Vorteil ist seine einfache Durchführung, sodass er unter Zuhilfenahme von Bildern für die Antwortmöglichkeiten auch bei Kindern ab 6 Jahren angewendet werden kann. ¹⁸

2.5 Auswirkungen von Riechstörungen auf die Betroffenen

Der Verlust des Geruchssinns bedeutet für die Patienten eine starke Minderung der Lebensqualität. In einer britischen Studie von Erskine und Philpott¹⁹ aus dem Jahr 2014 berichteten riechkranken Patienten von Folgeerscheinungen wie Depression (49%), Angstzuständen (47%), Beeinträchtigung beim Essen (95%), Isolationsgefühl (49%) und zwischenmenschliche Probleme (59%).¹⁹ Riechstörungen führen zu Beeinträchtigungen in folgenden Bereichen:

- **Physische Beeinträchtigungen:** Dazu zählen eine reduzierte Genussfähigkeit von Essen. Manche Patienten erlitten einen Appetitverlust mit Gewichtsverlust in Folge, bei anderen führte die Riechstörung zu einer verstärkten Aufnahme von ungesunder Nahrung (z.B. hoher Fett-, Salz-, oder Zuckergehalt). Zudem befürchteten die Patienten Schaden durch Verzehr von verdorbenen Lebensmitteln, oder durch Rauch- und Gasvergiftungen. Die fehlende Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs führt zu Sorge und Peinlichkeitsgefühl.

- Emotionale Belastung: Die Riechkranken berichten von negativen Emotionen wie Ärger, Ängste, Frustration, Langeweile, Depression, Schuldgefühlen, Isolation und Verlust von Selbstvertrauen und Identität. Da es sich um eine „unsichtbare Erkrankung“ handelt, erhalten die Patienten wenig Mitleid oder Verständnis durch Dritte und nehmen weniger an sozialen Aktivitäten teil.
- Soziale Auswirkungen beinhalten z.B. den Verlust der Fähigkeit für andere zu kochen, Festlichkeiten zu genießen oder die mangelnde Fähigkeit, volle Windeln bei den eigenen kleinen Kindern feststellen zu können. Besonders schmerzhaft ist auch der Verlust der emotionalen Verbindung von Gerüchen mit Erinnerungen.
- Im zwischenmenschlichen Bereich kann es zu Störungen der Beziehung zum Partner oder beim Bonding mit Neugeborenen kommen. Patienten beklagen zudem häufig einen Mangel an Empathie durch Gesundheitspersonal im Umgang mit der Riechstörung.¹⁹

2.6 Therapie

Für sinunasale Riechstörungen existieren bereits eine Reihe von etablierten Therapiemöglichkeiten. Zu nennen sind z.B. operative Verfahren zur Verbesserung der Nasenatmung wie die Septumplastik oder Pansinus-Op. Konservative Verfahren, wie z.B. die Gabe von topischen oder systemischen Steroiden oder Antibiotika, dienen zur Beseitigung einer Entzündung oder Infektion.

Bei nichtsinunasalen Erkrankungen sind die Behandlungsmöglichkeiten limitiert. Bei Vorliegen einer Grunderkrankung sollte diese als ursächlicher Faktor therapiert werden. Bei Verdacht auf eine toxische Dysosmie aufgrund von Medikamenten oder Noxen sollte nach Möglichkeit die auslösende Substanz vermieden werden. Für angeborene Riechstörungen ist derzeit keine Therapie verfügbar. Alle anderen Arten von Riechstörungen werden derzeit in der Praxis auf unterschiedliche Weise therapiert (z.B. Gabe von verschiedenen Vitaminen, Kortikosteroide oral/topisch, Antibiotika), jedoch ohne hinreichend belegten Wirksamkeitsnachweis. Bei unbekannter Ursache können systemische Kortikosteroide über eine Dauer von 10 – 12 Tagen verabreicht werden. Ein Erfolg dieses Behandlungsversuchs weist auf eine sinunasale Ursache

hin. Bei Erfolglosigkeit sind weiterführende diagnostische Maßnahmen anzuraten (z.B. MRT, Vorstellung beim Neurologen).²⁰

Laut einer Erhebung von Damm et al. aus dem Jahr 2004 lag der Anteil an pharmakologischer Therapieoptionen bei Riechstörungen im deutschsprachigen Raum bei 96%. Es gab in der Folge die Forderung nach nicht-pharmakologischen, einfachen und vom Patienten selbst durchführbaren Therapieoptionen.²¹ Zu den alternativen Behandlungsmethoden gehören u.a. Akupunktur, Riechtraining und Flavor Enhancement (FE).²⁰

Das Riechtraining gilt mittlerweile als eine hinreichend validierte Methode zur Verbesserung des orthonasalen Riechvermögens.²²

In einer rezenten Studie von Oleszkiewicz et al. (2019) wurde jedoch gezeigt, dass die retro-nasale Riechfunktion ein besserer Prädiktor für die Lebensqualität bei Riechkranken ist, als die orthonasale Riechfunktion.²³ Eine mögliche Methode zur Verbesserung der Wahrnehmung über den retronasalen Weg ist das Flavor Enhancement (zu Deutsch: Geschmacksverstärkung). Darunter versteht man versteht man das Hinzufügen von Geschmacks- und/oder Geruchsstoffen zu Nahrungsmitteln.²⁴ Bisher sind jedoch nur wenige Studien verfügbar, die sich mit der Anwendung von FE in Zusammenhang mit Riechstörungen beschäftigen und die Auswirkungen auf die Ernährung und die Lebensqualität untersuchen. Der Fokus der bisherigen Studien lag zudem auf der älteren Patientenpopulation, da diese besonders vulnerabel in Bezug auf den Verlust des Appetits und der dadurch verringerten Aufnahme von Nährstoffen im Essen sind.

Schiffman und Warwick führten 1988 eine Studie mit älteren Patienten (70 – 79 Jahre) durch, in welcher nährstoffreiche Gerichte in normaler Zubereitung mit jeweils demselben Gericht unter Zugabe von Geschmacksverstärkern blind verglichen wurden. Es zeigte sich eine deutliche subjektive Präferenz der geschmacksverstärkten Versionen, jedoch nicht bei Patienten mit totaler Anosmie und auch nicht bei Krebspatienten.²⁵ Im Rahmen einer später durchgeführten Studie profitierten jedoch auch Krebspatienten von FE.²⁶ In einer weiteren Untersuchung mit 39 Bewohnern eines Altersheims im Jahr 1993 konnten Schiffman und Warwick demonstrieren, dass ältere Patienten mehr Nahrung zu sich nahmen, wenn diese mit Geschmacksverstärkern versetzt wurde. Zudem wiesen die Patienten in Folge einen verbesserten Immunstatus und eine höhere Griffstärke in beiden Händen auf. In Bezug auf diverse Mikronährstoffe

wurde jedoch keine Verbesserung der Versorgung erzielt.²⁷ Es gibt jedoch auch entgegengesetzte Aussagen, wonach FE nach 16-wöchiger Anwendung zu keiner Erhöhung der Kalorienaufnahme und des Körpergewichts bei Älteren führte.²⁴

3 Zielsetzung und Fragestellung

Es sind aromatische Nahrungszusätze in flüssiger Form verfügbar, welche die Intensität bestimmter Speisen steigern können (FE). Patienten mit Riechstörungen, insbesondere solche, die unter einer Beeinträchtigung des Geschmackserlebnisses leiden, könnten von diesem Effekt durch verbesserte sensorische Wahrnehmungen profitieren. Ob und in welchem Ausmaß derartige Zusätze für die Patienten nützlich sein können, ist in der klinischen Routine wenig erforscht.

Die Studie soll die regelmäßige Verwendung eines derartigen Zusatzes sowie den möglichen Nutzen überprüfen. Die Patienten führen Tagebuch über den Gebrauch des FE und bewerten anschließend die mögliche Verbesserung ihrer Geschmackswahrnehmung anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 1 bis 10. Auf Basis dieser Erkenntnisse soll in weiterer Folge die Grundlage für die Empfehlung von FE bereitgestellt werden.

Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit der Verwendung des untersuchten FE.

Das weitere Ziel der folgenden Studie ist es, die Nutzung von FE zu untersuchen.

Es ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1. Verwenden Patienten mit Riechstörungen ein FE regelmäßig?
2. Bewerten hyposmische / anosmische Patienten die Verwendung eines FE als Verbesserung ihrer Geschmackswahrnehmung?
3. Würden Patienten auch nach Abschluss der Studie ein FE weiterverwenden?
4. Würden Patienten das FE weiterempfehlen?
5. Verbessert sich der Score des Questionnaire of olfactory disorders (QOD) / Patient Health Questionnaire - 2 (PHQ-2) im Verlauf durch die Verwendung des FE?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, Pseudo-Placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studie mit Cross-over Design.

4.2 Ethikvotum

Diese Studie wurde unter der EK Nr. 2242/2018 am 25.02.2019 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Wien genehmigt, welche sich auf der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen bezieht.

4.3 Rekrutierung der Teilnehmer

Im Zeitraum April – November 2019 wurden Patienten, die aufgrund einer Riechstörung an der HNO-Ambulanz des AKH Wien vorstellig wurden, durch den untersuchenden Arzt zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Insgesamt 33 Personen gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme mittels Einverständniserklärung. Davon mussten zwei Personen beim Ersttermin aufgrund von Normosmie ausgeschlossen werden. Eine weitere Person wurde aufgrund Nicht-Erkennens der Geschmackstropfen im Triangeltest ebenfalls ausgeschlossen. Letztlich erfüllten 30 Personen alle Einschlusskriterien und absolvierten vollständig alle erforderlichen Studienabschnitte.

4.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlußkriterien wurden für die Studienteilnahme festgelegt:

- Alter zwischen 18 - 85
- Ausreichende Deutschkenntnisse
- Hyposmie (TDI < 31) / Anosmie (TDI ≤ 16)
- Erkennen des FE im Triangeltest

Die folgenden Kriterien wurden als Ausschlussgründe festgelegt:

- Vorgeschichte an internistischen/neurologischen Erkrankungen, welche die kognitiven Fähigkeiten reduzieren und so die Riech/Schmeck-Leistung einschränken bzw. die Testung unmöglich machen
- HNO/MKG-Tumore in der Vorgeschichte

- Z. n. Radiatio im Kopf-Hals-Bereich
- Nikotin-, Alkohol oder Drogenabusus
- Fruktoseintoleranz
- Überempfindlichkeit gegenüber Sorbit
- Schluckstörungen oder andere Umstände, die mit einem erhöhten Aspirationsrisiko einhergehen
- Nicht-Erkennen des FE im Triangeltest

4.5 Ablauf

Patienten, die im Zeitraum April – September 2019 mit Beschwerden bezüglich Hyposmie oder Anosmie an der Riechambulanz des AKH vorstellig wurden, wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

Wenn die Patienten keine Untersuchung / Fragebogenerhebung wünschten bzw. die Teilnahme ablehnten, wurden diese Patienten nicht in die Studie eingeschlossen. Bei Teilnahmebereitschaft wurde nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Aufklärungsbogen / Einverständniserklärung unterzeichnet.

Anschließend erfolgte die Anamnese vor allem in Hinblick auf die Ausschlusskriterien, insbesondere auf Schluckstörungen oder Aspirationsneigung und Fruktoseintoleranz.

Die subjektive Wichtigkeit des Geruchssinns für die Patienten wurde anhand eines des Importance of olfaction-Fragebogens (IOO) ermittelt. Die Patienten wurden gebeten, zwei weitere Fragebögen betreffend Lebensqualität und Depression (QOD und PHQ-2) auszufüllen.

Es erfolgte eine orthonasale und eine retronasale Riechtestung, sowie eine Schmecktestung. Anschließend erfolgt eine erste Evaluation des FE im Sinne eines Triangeltests (Dreiecksprobe). Dabei wurde festgestellt, ob die Patienten das FE erkennen, ob sie es als angenehm empfinden und ob Sie glauben, dass es Ihnen einen Vorteil bringen könnte.

Falls die Patienten das FE im Triangeltest erkannten und bereit waren, weiterzumachen, erhielten sie drei GymQueen® Tasty Drops Aromen (Erdbeere, Kokos und Vanille). Die Patienten wurden ausführlich in der Anwendung instruiert. Die Ausgabe erfolgte randomisiert und doppelt verblindet. Es bestand eine 50%ige Chance ein originales FE oder eine stark verdünnte

Lösung (Pseudo-Placebo) zu erhalten. Etwa zwei Wochen nach dem ersten Termin kamen die Patienten wieder an die Klinik, um die erste Charge zurückzubringen und die zweite Charge für die letzten zwei Wochen zu erhalten im Sinne eines Cross-over Designs.

Die Patienten erhielten bei der ersten Visite Teil 1 des Tagebuchs, in dem sie die Verwendung der Tasty Drops dokumentieren sollten. Etwa 2 Wochen später erfolgte die zweite Visite, bei der die erste Charge der Tasty Drops und das Tagebuch Teil 1 zurückgegeben wurde. Dann wurde die zweite Charge der Tropfen sowie ein neues Tagebuch (Teil 2) ausgegeben. Die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen QOD und PHQ-2 erneut vor Ort auszufüllen.

Weitere zwei Wochen später wurden den Patienten per Post erneut die Fragebögen QOD und PHQ-2 sowie vier Zusatzfragen und ein vorfrankiertes, voradressiertes Rücksendekuvert zugeschickt. Nach zeitnahe Ausfüllen der Fragebögen sollten diese zusammen mit dem zweiten Teil des Tagebuchs in dem vorfrankierten Rücksendekuvert zurückgeschickt werden.

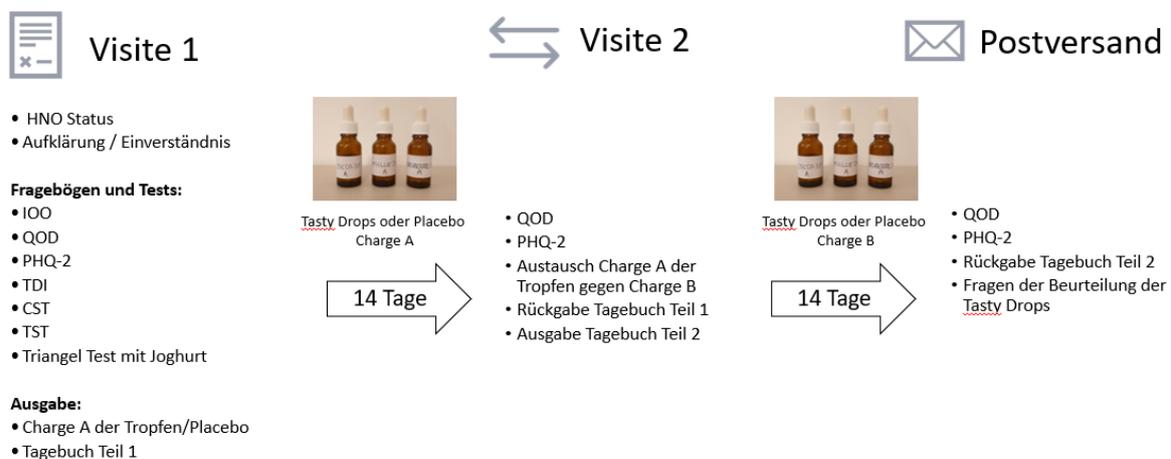


Abbildung 7: Studienablauf

4.6 Testbedingungen

Die Patienten wurden gebeten, bis 30 Minuten vor der Testung nur noch Wasser zu sich zu nehmen und auf das Rauchen zu verzichten. Sie sollten weder nüchtern noch ausgesprochen satt sein. Darüber hinaus durfte am Tag der Testung kein respiratorischer Infekt vorliegen.

Die Testung erfolgte in einem speziell für Riech- und Schmecktestungen verfügbaren Raum der HNO-Ambulanz im AKH statt. Der Zeitaufwand für den ersten Testtermin betrug etwa 1 Stunde und 30 Minuten. Der zweite persönliche Termin beanspruchte etwa 15 Minuten. Der dritte und letzte Teil der Studie wurde postalisch abgewickelt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, bei Unklarheiten der Verwendung oder beim Ausfüllen des Tagebuchs jederzeit telefonisch nachzufragen.

4.7 Anamnese und Stuserhebung

Die Anamnese umfasste zunächst allgemeine Daten zu Alter, Gewicht, Größe, Medikamenteneinnahme, Tabak- und Alkoholkonsum und Vorerkrankungen. Zusätzlich wurden HNO-spezifische Fragen gestellt. Dies waren Häufigkeit von Erkältungen/Grippe/Schnupfen, Unfall mit Kopfbeteiligung, das Vorliegen von Entzündungen im Mund- oder Zahnbereich, Tumore oder Operationen im Kopf- oder Halsbereich. Die Patienten sollten die Dauer und die vermutete Ursache ihrer Riechstörung angeben. Dann wurde auf einer 10-teiligen Skala (von 1 – gering bis 10 – extrem) das Vorliegen von Zungenbrennen, Hungergefühl und Mundtrockenheit abgefragt. Abschließend sollten die Patienten eine Selbsteinschätzung ihres Riechvermögens, Schmeckvermögens sowie des Feingeschmackvermögens abgeben, dies geschah ebenfalls auf einer 10-teiligen Skala (von 1 – sehr schlecht bis 10 – sehr gut).

Die Stuserhebung umfasste den kompletten HNO-Status inklusive Nasenendoskopie.

4.8 Fragebögen

4.8.1 Fragebogen „Wichtigkeit des Geruchssinns im täglichen Leben“

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die Wichtigkeit eines funktionierenden Geruchssinns von Menschen individuell unterschiedlich bewertet wird. Um die individuelle Bedeutung des Riechens messbar und vergleichbar zu machen, haben Croy et al. 2009 einen Fragebogen entwickelt, der in seiner Grundform 20 Fragen umfasste („Wichtigkeit des Geruchssinnes im täglichen Leben“ bzw. auf Englisch „Individual significance of olfaction“ (ISO)).²⁸ Die Fragen lassen sich in drei Unterkategorien einteilen: Die Assoziationen von Geruchswahrnehmungen (z.B.

„Bestimmte Gerüche rufen sofort starke Gefühle hervor.“), die Anwendung des Geruchssinns (z.B. „Ich rieche an Speisen, bevor ich sie esse“) sowie die Bereitschaft, auf Geruchswahrnehmungen zu reagieren („Wenn ich den Geruch eines Shampoos nicht mag, kaufe ich es nicht.“). Die Patienten geben ihre Einschätzung zu den Aussagen auf einer vierteiligen Skala von 0 (Stimme gar nicht zu) bis 3 (Stimme vollkommen zu). Es konnte gezeigt werden, dass der ISO-Fragebogen ein effizientes, reliables Messinstrument für die Bedeutung des Riechens für den Einzelnen darstellt.²⁸ Der originale Fragebogen wurde in weiterer Folge von Besser et al. um 18 Fragen erweitert, unter anderem mit 7 Fragen rund um das Thema Kochen und Essen.¹⁵ Diese erweiterte Version mit 38 Fragen wurde in der vorliegenden Studie zur Messung der Wichtigkeit des Geruchssinns der Probanden verwendet. Der maximal erreichbare Score beträgt 114 Punkte, je höher der erreichte Punktwert desto größer ist die Bedeutung bzw. Wichtigkeit des Geruchssinns für den Betroffenen.¹⁵

4.8.2 Fragebogen „QOD“ - Questionnaire on olfactory disorders

Zur Messung der Auswirkungen von Störungen des Geruchssinns auf die Lebensqualität steht mit dem ursprünglich von Frasnelli und Hummel entwickelten und mittlerweile mehrfach revidierten „Questionnaire on olfactory-specific Disorders“ (QOD) ein standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Verfügung, dessen Ergebnis mit objektiven Messungen des Geruchssinns (TDI-Score) korreliert.^{17, 29,30} Er besteht in der derzeitigen Version aus 29 Aussagen und fünf VAS. Die Befragten geben ihre Zustimmung zu den Aussagen auf einer vierteiligen Skala von 0 (trifft nicht zu) bis 3 (trifft zu). Die Punkte der einzelnen Aussagen können zu drei Scores zusammengezählt werden: dem Parosmiescore (4 Fragen: P1-P4), dem Beschwerdescore (19 Fragen, davon 17 negativ formulierte und 2 positiv formulierte Aussagen) sowie den „sozial erwünschten“ Aussagen, welche einem Lügenscore entsprechen (6 Aussagen: Nr. 14, 17, 23, 31, 36, 48). Beim Parosmiescore liegt die maximal erreichbare Punktzahl bei 12, beim Beschwerdescore bei 57 Punkten. Ein hoher Score steht für eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität.¹⁷ In vielen Publikationen¹⁷ wird heute nur mehr der kurze Beschwerdescore mit negativen Aussagen (QOD-negative statement, QOD-NS) verwendet, da er derjenige Score ist, der die Beschwerden der Patienten darstellt. Der QOD-NS hat einen maximalen Punktwert von 51.^{30, 17}

Die „sozial erwünschten“ Aussagen dienen dem Zweck, die Glaubwürdigkeit der Befragten zu prüfen. Sie sollen den Versuch der Befragten verhindern, einen bestimmten Eindruck zu vermitteln, den sie als sozial angebracht erachten. Bei den Lügenfragen ist die Kodierung umgekehrt, d.h. die Antwort „trifft zu“ erhält 0 Punkte und „trifft nicht zu“ analog 0 Punkte. Ein niedriger Score bedeutet eine hohe Tendenz, „sozial erwünschte“ Antworten zu geben.^{17,29}

Die fünf VAS sind 10mm lange, kontinuierliche Linien und erfassen die subjektive Beurteilung der Patienten bezüglich Lästigkeit (VAS₁), Häufigkeit des sich-Bemerkbar-Machens der Riechstörung (VAS₂), und Beeinträchtigung in den Bereichen Beruf (VAS₃), Freizeit/gesellschaftlichem Leben (VAS₄) und Familienleben/im Haushalt (VAS₅). Eine Markierung durch die Patienten am linken Ende der Linie bedeutet keine Einschränkung, während das rechte Ende für eine größtmögliche Einschränkung steht. Die Ergebnisse werden in gemessenen Millimetern von links angegeben. Je höher der gemessene Wert, desto größer ist der Leidensdruck zu bewerten.¹⁷

4.8.3 Fragebogen „PHQ-2“ – The Patient Health Questionnaire

Der standardisierte Fragebogen „Patient Health Questionnaire“ (PHQ-2) wurde verwendet, um das Vorliegen einer eventuellen Depression zu prüfen. Der PHQ-2 ist ein sehr effizientes, validiertes Screeninginstrument. Es handelt sich um zwei Fragen betreffend Antriebslosigkeit/Interessensverlust und depressiver Stimmung in den letzten 6 Wochen, die auf einer 4-teiligen Skala von 0 (gar nicht) bis 3 (beinahe jeden Tag) zu beurteilen sind. Ein Ergebnis von 3 oder mehr Punkten spricht mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 92% für das Vorliegen einer Depression.³¹ Diese Abklärung ist nötig, um festzustellen, ob eine Depression den Leidensdruck der Erkrankung erhöht oder sogar bewirkt.

4.9 Testungen

4.9.1 TDI – „Sniffin' Sticks“ Test

Die Testung mittels Sniffin' Sticks erfolgt unter Verblindung der Patienten mittels Augenmaske (für Schwellen- und Diskriminationstestung) und in der Reihenfolge Schwelle-Diskrimination-Identifikation. Die folgende Abbildung zeigt die dreiteilige Sniffin' Sticks Testbatterie:



Abbildung 8: Sniffin' Sticks (Foto mit freundlicher Genehmigung von B. Prem)

Beim Vorhalten der Stifte wurden geruchlose, weiße Baumwollhandschuhe getragen, um das Ergebnis nicht durch andere Gerüche zu verfälschen. Zwischen den Tests wurde eine Pause von 3 – 5 Minuten eingelegt.

Der Schwellentest ist eine Palette von 16 Triplets an Riechstiften. Ein Triplet umfasst beinahe identisch aussehende weiße Riechstifte, die sich nur durch die Kapfen in den Farben rot, blau und grün unterscheiden. Jeder Stift mit roter Kappe enthält eine Einlage, die mit einem Riechstoff getränkt ist. Es handelt sich dabei um n-Butanol. Die beiden anderen Riechstifte (blau

und grün) sind geruchsneutral (Propylen-Glykol). Die Konzentration des Riechstoffs wird innerhalb der Palette abgestuft und reicht von sehr hoch (Stufe 1, Konzentration 4%) bis sehr niedrig (Stufe 16, Konzentration 0,00012%). Die Stifte sind mit den Zahlen ihrer jeweiligen Stufe beschriftet.

Dem Untersuchten werden dann unter Verblindung alle drei Stifte einer Konzentrationsstufe hintereinander für jeweils ca. 2 Sekunden etwa 2-3cm unter die Nase gehalten. Der Getestete soll den Stift mit dem Duftstoff benennen, wobei die Reihenfolge der Darbietung innerhalb eines Triplets zufällig ist. Auch für den Fall, dass der Proband den Stift nicht identifizieren konnte, musste eine Antwort angegeben werden (forced-choice Methode).

Der erste Versuch erfolgte mit der Konzentrationsstufe 10, danach wurde die Duftstoffkonzentration so lange gesteigert, bis der Patient den Riechstoff sicher zwei Mal hintereinander erkannt hat. Diese Konzentrationsstufe stellt den ersten Umkehrpunkt dar. Nun wird die Konzentration wieder reduziert bis zum Nicht-Erkennen (2. Umkehrpunkt). Dann wird die Konzentration wieder erhöht bis zum zweimaligen Erkennen und so weiter. Das Ende ist erreicht, wenn insgesamt 7 Umkehrpunkte ermittelt wurden. Der Schwellenwert errechnet sich schließlich aus dem Durchschnitt der letzten 4 Umkehrpunkte.

Der Diskriminationstest ermittelt die Unterscheidungsfähigkeit von Gerüchen. Die Testbatterie besteht wieder aus 16 Triplets, alle in überschwelliger Konzentration. In jedem Triplet befinden sich zwei Stifte mit identen Riechstoffen und ein abweichender Riechstift (grüne Kappe).

Die Reihenfolge der Darbietung innerhalb der Triplets ist zufällig, alle 16 Triplets werden durchgetestet. Die Normwerte liegen bei > 11 Richtigen.

Der Identifikationstest besteht aus 16 weißen Einzelstiften, alle mit blauer Kappe. Die Duftstoffe sind so gewählt, dass sie aus dem täglichen Leben bekannt sind: Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminze, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis und Fisch. Die Patienten wählen aus 4 Antwortmöglichkeiten diejenige aus, die dem wahrgenommenen Riechstoff am ehesten entspricht. Bei mehr als 12 richtig erkannten Düften liegt eine Normosmie vor.

Nach abgeschlossener Testung von Schwelle, Diskrimination und Identifikation lässt sich ein Summenwert errechnen (Schwelle + Diskrimination + Identifikation = SDI oder auf Englisch TDI für threshold-discrimination-identification).

Ein TDI-Wert > 30,5 bedeutet, dass keine Riechstörung vorliegt (Normosmie). Ein Wert ≤ 16.5 steht für eine funktionelle Anosmie, ansonsten liegt eine Hyposmie vor.³²

4.9.2 Candy Smell Test

Zur Testung des retronasalen Riechvermögens wurde der adaptierte CST mit 27 Bonbons verwendet (siehe Punkt 2.4.2). Die Düfte der Bonbons wurden analog zu den Düften der Sniffin' Sticks (siehe Punkt 2.4.1.2) ausgewählt und sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Zitrone	Himbeere	Cola
Zimt	Banane	Orange
Ananas	Kaffee	Waldmeister
Birne	Lebkuchen	Schwarze Johannisbeere
Haselnuss	Mandarine	Apfel
Vanille	Kirsche	Aprikose
Rhabarber	Kokosnuss	Eisbonbon
Pflaume	Kondensmilch	Nuss-Nougat
Pfefferminz	Pfirsich	Anis

Tabelle 2: CST Aromen

Die Patienten werden angewiesen, die Bonbons zu lutschen und dabei ihre Geschmackswahrnehmung anhand unter jeweils 4 möglichen Antworten auszuwählen (forced-choice). Die Bonbons können auch zerkaut werden, wenn die Patienten dies bei der Beurteilung als hilfreich erachten und danach entweder geschluckt oder ausgespuckt werden. Vor jedem Bonbon soll der Mund mit Wasser gespült werden

4.9.3 Taste Strips Test

Patienten beschreiben häufig eine Schmeckeinschränkung, obwohl eigentlich das retronasale Riechen gestört ist. Die Geschmacksempfindungen im Bereich der Zunge sind auf die fünf wesentlichen Qualitäten (süß, sauer, bitter, salzig, umami) beschränkt, und erst das retronasale Riechen macht den Feingeschmack (Gewürze, Wein etc.) aus.

Es ist daher sinnvoll, zusätzlich zur getrennten Prüfung des ortho- und retronasalen Riechvermögens eine mögliche Störung des Geschmackssinns zu überprüfen. Die Prüfung erfolgt mittels des Taste Strips Tests. Es handelt sich dabei um 16 schmale, etwa 8 cm lange Streifen aus weißem Filterpapier, welche in Geschmackslösungen (entsprechend der Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig, bitter) eingelegt und getrocknet werden. Die vier Geschmackslösungen werden zusätzlich in vier unterschiedliche Konzentrationen (1 – höchste Konzentration bis 4 – niedrigste Konzentration) abgestuft. Die Patienten erhalten die Schmeckstreifen zum Auflegen auf die Zunge beginnend in aufsteigenden Konzentrationsstufen und innerhalb der Konzentrationsstufe randomisiert hinsichtlich der vier Geschmacksrichtungen. Nach jedem Schmeckstreifen wählen sie aus zwischen den vier Geschmacksrichtungen sowie der Möglichkeit „kein Geschmack“.



Abbildung 9: Anwendungsdemonstration der Schmeckstreifen³³

Zwischendurch mussten die Patienten den Mund mit Wasser ausspülen. Aus vier Geschmacksrichtungen und je vier Konzentrationen ergibt sich ein maximaler Punktwert von 16. Die Be-

urteilung des erzielten Punktwerts erfolgt anhand von Normwerten für verschiedene Altersgruppen, wobei der Grenzwert für ein normales Schmeckvermögen bei der 10. Perzentile liegt.^{34,35} Im vorliegenden Fall wurde der Grenzwert für Normogeusie ab 9 von 16 erkannten Schmeckstreifen festgelegt.

4.9.4 Triangeltest mit Joghurt

Der Triangeltest ist ein in der Lebensmittelsensorik häufig eingesetztes Prüfverfahren. Die Testpersonen erhalten drei äußerlich gleich aussehende Proben eines Lebensmittels vorgelegt. Sie sollen dann durch Blindverkostung die abweichende Probe in der Dreiergruppe ermitteln.³⁶ Um festzustellen, ob im vorliegenden Fall die Riechkranken die Tasty Drops trotz Riechstörung erkennen, wurden ihnen drei identisch aussehende weiße Plastikbecher mit etwa 30g (2 Esslöffel) Naturjoghurt (3,6% Fett) in Dreiecksform angeboten. In einen der drei Becher wurde dem Joghurt 5 Tropfen (ca. 0,25ml) Gym Queen Tasty Drops der Variante Cocos beigemischt. Die Becher waren für den Patienten nicht sichtbar auf dem Boden markiert.



Abbildung 10: Triangeltest mit Tasty Drops in Joghurt

Insgesamt mussten die Proben in drei Durchgängen verkostet werden. Zwischen den Durchgängen konnten die Patienten den Mund mit Wasser spülen, zudem wurde jeweils die Reihenfolge der Becher - für den Patienten nicht einsehbar - verändert. Nach jedem Durchgang wurden die Patienten gebeten, die Tropfen auf einer 10 teiligen Skala zu bewerten hinsichtlich Hedonik (1 - sehr unangenehm bis 10 - sehr angenehm) und Intensität (1 - wenig intensiv bis 10 – extrem intensiv). Zudem wurden sie gefragt, ob sie einen möglichen Vorteil durch die Verwendung des FE sehen. Wenn die Patienten die Tasty Drops in mindestens zwei von drei Fällen erkannten und bereit waren, diese zu testen, qualifizierten sie sich für den Anwendungstest der Tasty Drops, der im Folgenden näher beschrieben wird.

4.10 Die Tasty Drops: Inhalt, Aufbereitung und Ausgabe

Tasty Drops sind Nahrungsmittelzusatzstoffe, die im Alltag auf vielfältige Weise zur Aromatisierung von Speisen genutzt werden können, u.a. von Getränken, Backwaren, Joghurt, oder Müsli. Sie dienen in der Regel zur Einsparung von Kalorien im Rahmen einer Diät. In der vorliegenden Studie wurden Aromatropfen der Marke Gym Queen[®] mit 30ml Inhalt in den Varianten Kokosnuss, Vanille und Erdbeere verwendet. Die Inhaltsstoffe sind Wasser, der jeweilige Aromastoff sowie das Süßungsmittel Sucralose. Sie sind zucker-, fett-, gluten- und kalorienfrei, zudem vegan und farblos. Die Verzehrempfehlung des Herstellers liegt bei 5 – 10 Tropfen je 300g Lebensmittel oder 250ml eines Getränks, wobei die Menge nach individuellem Geschmack variiert werden kann. Die folgende Abbildung zeigt die Originalverpackung:



Abbildung 11: Gym Queen® Tasty Drops Originalverpackung

Gemäß dem Cross-over Design der Studie testete jeder Patient die originalen, hochkonzentrierten Tropfen für 14 Tage und ein Placebo für ebenfalls 14 Tage. Die Reihenfolge der beiden Testperioden für Originaltropfen vs. Placebo wurde gemäß einer Randomisierungsliste festgelegt. Die Ausföhlung der Tropfen erfolgte doppelt verblindet, d.h. weder der Patient noch der Untersucher wussten zum Zeitpunkt der Ausgabe, ob es sich beim Inhalt um Originaltropfen oder Placebo handelte.

Gruppe	erste 2 Wochen	letzte 2 Wochen
A	hochkonzentrierte Lösung	stark verdünnte Lösung
B	stark verdünnte Lösung	hochkonzentrierte Lösung

Tabelle 3: Cross-over Design

Die Originaltropfen in jeder Variante wurden vorab von Dr. Christian A. Müller und Dr. Martin Könighofer in 15 neutrale, braune Glasfläschchen mit Pipette umgefüllt und mit Aromabezeichnung, Probandennummer sowie den Buchstaben „A“ oder „B“ beschriftet, wobei jedes der 15 x 3 Fläschchen 15 ml enthielt. Zudem wurden 15 x 3 identische Pipettenfläschchen mit ebenfalls 15ml destilliertem Wasser befüllt und gemäß Randomisierungsliste beschriftet. Damit die Placebos nicht unmittelbar als solche erkennbar sind, wurde jedem Placebofläschchen

ein Tropfen der Aromalösung beigemischt. Dadurch verströmten sie beim Öffnen schwach den Geruch des jeweiligen Aromastoffs, so konnten sie ggf. durch riechkompetente Angehörige der Patienten nicht als Placebo identifiziert werden.



Abbildung 12: Verpackung der Aromatropfen bei der Ausgabe

Die Probanden erhielten alle nach erfolgreichem Triangeltest die Charge A der Tropfen ausgehändigt. Sie wurden hinsichtlich der Anwendung instruiert, wonach sie einmal pro Tag 10 Tropfen verwenden sollten, bis zu einem Maximum von 30 Tropfen pro Tag. Die Tropfen durften nur gemeinsam mit einem Nahrungsmittel und niemals pur verwendet werden. Die Patienten wurden zudem aufgeklärt, dass sie mit 50%iger Wahrscheinlichkeit das originale FE oder eine stark verdünnte Lösung erhalten würden, welche nach 2 Wochen beim zweiten Termin gegen die komplementäre Charge B ausgetauscht wird. Charge B wurde dann ebenfalls 2 Wochen getestet.

4.11 Das Riechtagebuch

Mit der Aushändigung der Charge A erhielten die Patienten ein Tagebuch (Teil 1) zur genauen Dokumentation der Tropfeneinnahme. Patienten trugen das Datum der Tropfeneinnahme ein, sowie Anzahl und Geschmacksrichtung sowie Tageszeit (morgens, mittags oder abends). Die Option „Tasty drops nicht verwendet“ war ebenfalls möglich. Bei Visite 2 retournierten die

Patienten die Charge A der Tasty Drops und Teil 1 des Tagebuchs und erhielten im Gegenzug Charge B sowie Tagebuch 2 für die zweite Testperiode, welches dieselben Daten für die zweite Testperiode erfasste.

4.12 Fragebogen zur Beurteilung der Geschmackstropfen

Nach dem Ende der zweiten Testperiode erhielten die Patienten die Fragebögen QOD, PHQ-2 sowie einen Kurzfragebogen mit 4 Zusatzfragen zur Beurteilung der Tasty Drops postalisch zugesendet. Diese Fragebögen wurden dann von den Patienten gemeinsam mit dem ausgefüllten Tagebuch (Teil 2) in einem vorfrankierten und adressierten Rücksendekuvert an die HNO-Ambulanz des AKH Wien retourniert. In den vier Zusatzfragen sollten die Patienten die Verbesserung der Geschmackswahrnehmung, Steigerung der Lust oder Freude am Essen durch das FE sowie deren Weiterverwendung und Weiterempfehlung auf einer 10-teiligen Skala bewerten (1 – überhaupt nicht bis 10 – auf jeden Fall).

5 Datenmanagement

5.1 Datenschutz

Den Patienten wurden gleich nach der Einverständniserklärung der Patienten ein individueller Nummerncode zugewiesen. Die Kodierungsliste wurde streng getrennt von den Fragebögen aufbewahrt. Die Fragebögen sowie die Datenzusammenfassung enthielten nur mehr die Codes und waren somit anonymisiert. Außer dem Studienarzt und den an der Studie beteiligten Personen hat niemand Zugriff auf die Unterlagen.

5.2 Datenbank

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine Passwort-geschützte Excel Datenbank eingetragen. Nach Eingabe wurden alle Fragebögen nochmals auf Fehler kontrolliert.

5.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (IBM Corporation, Chicago, IL, USA). Als Basis diente die Excel-Datenbank, die Analysen wurden anschließend exportiert und wiederum in Excel abgespeichert.

Die erhobenen Daten wurden nach dem T-test und einerseits nach der „Repeated Measures of Analysis of Variance“ (RANOVA) ausgewertet. Dabei werden beim gewählten cross-over Design die Parameter zu Studienbeginn mit jenen von zwei Wochen nach Studienstart und denen vier Wochen nach Start verglichen. Weiters wurden die Parameter am Endpunkt nach „Univariate Measures of Analysis of Variance“ (ANOVA) ausgewertet.

Die vier Bewertungsfragen des FE wurden mittels der Berechnung des Cronbachschen Alpha auf die interne Konsistenz geprüft.

Die Patienteneigenschaften, die Ergebnisse der Riechtests, des Triangeltests und die Auswertung des IOO Fragebogens sowie die Bewertung und Nutzung der Tasty Drops wurden mittels deskriptiver Methoden in Excel ausgewertet. Dies beinhaltet die Berechnung absoluter

und relativer Häufigkeiten, des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung. Die Darstellung erfolgt tabellarisch und grafisch in Diagrammen und Boxplots.

6 Ergebnisse

6.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Von den 30 eingeschlossenen Teilnehmern waren 21 Frauen und 9 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren. Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Patientencharakteristika zusammen:

Geschlecht	21 Frauen, 9 Männer
Alter	55 Jahre \pm 17.1, 22 - 83
BMI	26 kg/m ² \pm 4.7, 19 - 42
Dauer der Riechstörung	30 \pm 42 Monate, 1 Monat – 17 Jahre
Subjektives Riechvermögen (SAS) (1 - sehr schlecht bis 10 - sehr gut)	2.7 \pm 3.1, 1 - 9
Subjektives Feingeschmacksvermögen (SAF) (1 - sehr schlecht bis 10 - sehr gut)	2.9 \pm 2.3, 1 - 9
Subjektives Schmeckvermögen (SAT) (1 - sehr schlecht bis 10 - sehr gut)	5.7 \pm 2.3, 1 – 10
Subjektives Hungergefühl (SAH) (1 - kein Hunger bis 10 - großer Hunger)	2.6 \pm 0.6, 1 – 9
TDI Score	17 \pm 1.6, 8 - 30
CST Score	11 \pm 3.9, 5 – 19
TST Score	10 \pm 3.2, 2 – 14
Intensität der Tropfen (1- sehr schwach bis 10 – sehr intensiv)	8.1 \pm 2.4, 2 - 10
Hedonik der Tropfen (-3 – sehr unangenehm bis +3 sehr angenehm)	+1.3 \pm 2.0, -4 - +4
Möglicher Vorteil durch Tasty Drops (1- sehr bis 10 – sehr gut)	5.6 \pm 2.1, 2- 10 (n=29)

Tabelle 4: Übersicht über die statistischen Outcome-Parameter (n=30, falls nicht anders angeführt)

Der durchschnittliche BMI bei Studienbeginn betrug 26. Die Patienten wurden gebeten, am Studienende nochmals ihr Gewicht anzugeben, sodass ein Vergleich zwischen BMI bei Studienstart und am Ende möglich ist. Es zeigte sich insgesamt über alle Teilnehmer nur eine geringfügige Änderung des durchschnittlichen BMI im Nachkommabereich (Studienbeginn:

25.97, Studienende: 25.95, n=29). Bei 6 Patienten konnte eine Gewichtszunahme festgestellt werden, bei 9 Patienten eine Gewichtsabnahme. Die restlichen 14 Patienten (n=29) gaben keine Gewichtsveränderung an.

Die durchschnittliche Einschätzung der orthonasalen Riechfähigkeit (SAS) lag bei 2,7 auf einer zehnteiligen VAS. Das retronasale Riechvermögen/Feingeschmack (SAF) wurde ähnlich eingeschätzt (2,9). Das eigene Schmeckvermögen (SAT) wurde im Durchschnitt mit 5,7 Punkten deutlich besser bewertet.

Im Sniffin' Sticks Test erwiesen sich 16 Patienten als Hyposmiker (TDI 17 – 31) und 14 als Anosmiker (TDI \leq 16), somit waren die beiden Kategorien relativ gleichmäßig in der Studie vertreten. Im Candy Smell Test war der Anteil der Anosmiker mit 19 Patienten höher (CST Ergebnis $<$ 12 Punkte. Im Taste Strips Test wurde bei 8 Patienten eine Hypogeusie festgestellt (TST $<$ 9 Punkte). Die folgende Abbildung zeigt die Box Plots dieser drei Funktionstests:

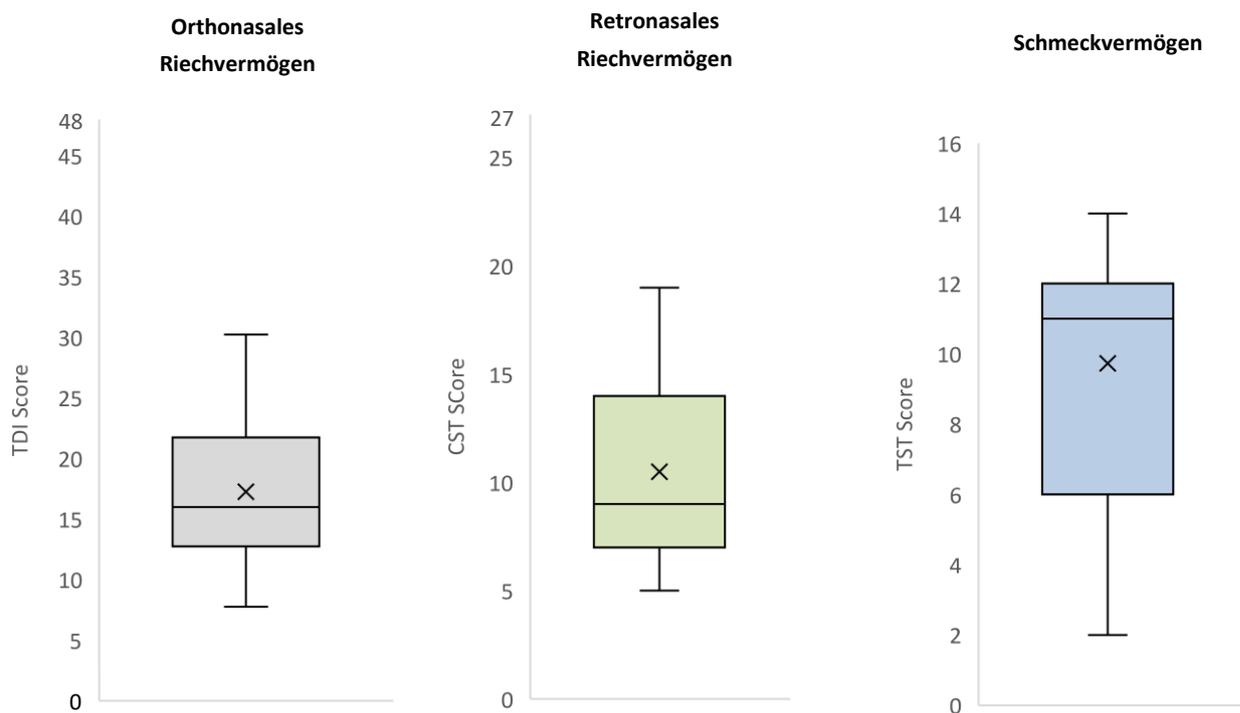


Abbildung 13: Ergebnisse des orthonasalen und retronasalen Riechtests sowie des Taste Strips Test.

(maximale scores: TDI - 48 Punkte, CST - 27 Punkte, TST - 16 Punkte)

Bezüglich der Verteilung der CST und TDI Ergebnisse ist aus den Histogrammen ersichtlich, dass diese aufgrund der Auswahlkriterien (nur Riechkranke) nicht normalverteilt sind:

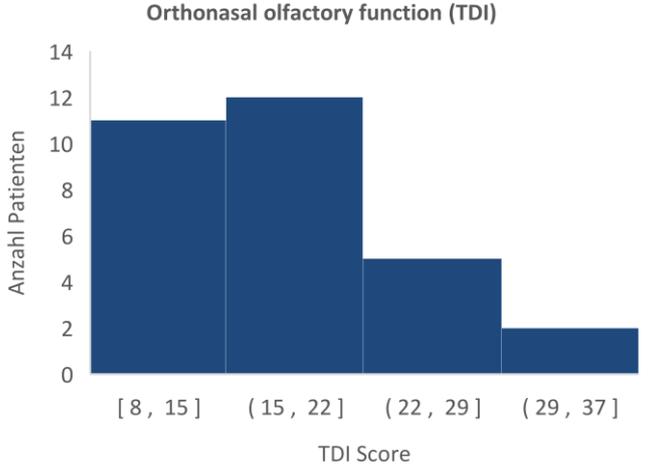


Abbildung 14: Histogramm der TDI Testwerte der Riechkranken

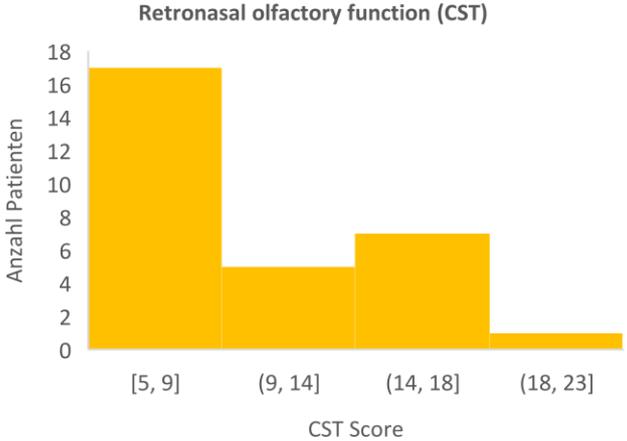


Abbildung 15: Histogramm der Ergebnisse des Candy Smell Tests

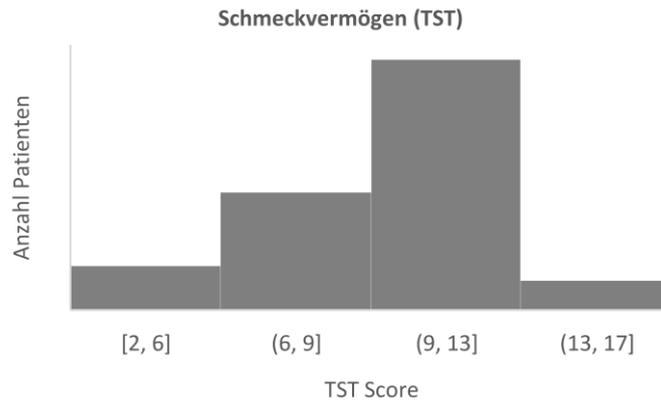


Abbildung 16: Histogramm der Ergebnisse des Taste Strip Tests

Im Durchschnitt bestand die Riechstörung bei den Patienten seit 30 Monaten, mit starker Variabilität innerhalb der Teilnehmergruppe (von 1 Monat bis 17 Jahren).

4 Patienten waren aktive Raucher, 17 ehemalige Raucher und 9 Nichtraucher.

Bei 13 Patienten lag eine idiopathische Riechstörung vor, bei 11 Patienten trat sie infolge eines viralen Infekts auf. Jeweils 3 Patienten litten an einer posttraumatisch oder sinusal bedingten Riechstörung. Abbildung 17 fasst die Ursachen der Riechstörungen der Patienten zusammen:

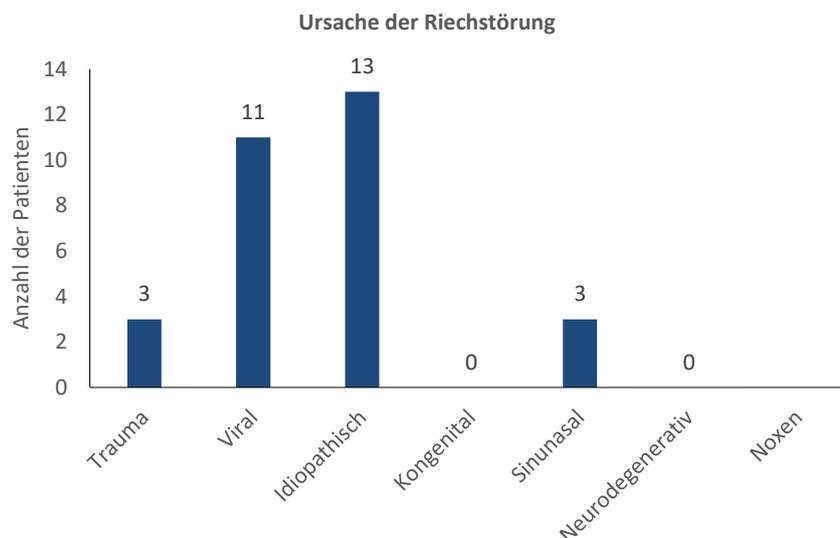


Abbildung 17: Ursachen der Riechstörungen der Studienteilnehmer (n=30)

Der Importance of Olfaction extended Score (IOO-ext) lag bei durchschnittlich 71 Punkten (möglich sind 0 bis max. 114 Punkte), mit einer Bandbreite von 39 bis 112 Punkten. Anosmiepatienten hatten dabei mit 73 Punkten einen etwas höheren Score als Hyposmiepatienten (69 Punkte). Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der IOO-Scores in der erweiterten Version (38 Fragen):

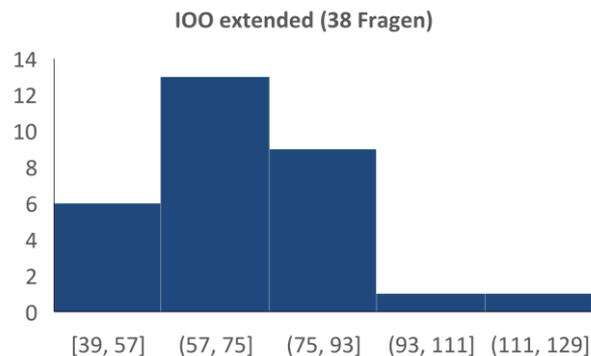


Abbildung 18: Histogramm der IOO Scores

6.2 Erwartung, Verwendung und Beurteilung der Geschmackstropfen

Im Triangeltest im Rahmen der ersten Visite wurden die Patienten gebeten, nach jedem der drei Durchläufe die Geschmackstropfen hinsichtlich Hedonik und Intensität zu beurteilen. Es wurde bei allen Patienten und in allen Durchläufen die Geschmacksrichtung Cocos verwendet.

Intensität: Es zeigte sich, dass die angewendete Mischung von 5 Tropfen auf 2 gehäufte Esslöffel Joghurt von den Probanden global als relativ intensiv (\bar{x} 7,8 über drei Durchgänge auf einer Skala von 1 bis 10) empfunden wurde. Die Intensitätsempfindung wurde im Lauf der drei Durchgänge leicht abgeschwächt, siehe dazu Tabelle 5. Die Abschwächung könnte auf einen Adaptationseffekt zurückzuführen sein.^{6,14}

Ein Proband erkannte die Geschmackstropfen nicht und wurde gemäß der Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen. Bei den übrigen getesteten Personen gab es ansonsten keinen einzigen Fall, bei dem die Tropfen in einem einzelnen Testdurchgang nicht erkannt wurden.

Beurteilung der Geschmackstropfen	1. Testlauf	2. Testlauf	3. Testlauf	Total
Intensität (1 – wenig intensiv bis 10 – sehr intensiv)	8,1	7,7	7,7	7,8

Tabelle 5: Beurteilung der Intensität der Geschmackstropfen im Triangeltest

Hedonik: Die geschmackliche Bewertung der Tropfen beim Triangeltest lag im leicht positiven Bereich und (\bar{x} +1,3 über drei Durchgänge auf einer Skala von -4 sehr unangenehm bis +4 sehr angenehm). Sie änderte sich während der drei Durchgänge nur sehr geringfügig in die negativere Richtung (siehe Tabelle 6):

Beurteilung der Geschmackstropfen	1. Testlauf	2. Testlauf	3. Testlauf	Total
Hedonik (-4 sehr unangenehm bis +4 sehr angenehm)	1,3	1,3	1,2	1,3

Tabelle 6: Beurteilung der Hedonik der Geschmackstropfen im Triangeltest

Erwartung: Auf Basis des Triangeltests lag die durchschnittliche Erwartungshaltung der Tester an die Tropfen, einen Vorteil zu bringen, bei einem Wert von 5,6 auf der 10-teiligen Skala (1 - überhaupt nicht; 10 - auf jeden Fall). Die Erwartungen der Patienten waren also weder besonders optimistisch noch pessimistisch.

Verwendungstage: Da jeder Patient 14 Tage lang das Verum und 14 Tage lang das Placebo getestet hat, erfolgt die Auswertung der Tropfennutzung getrennt in diese beiden Gruppen. Bei 30 Patienten und insgesamt 14 Testtagen ergibt sich ein Gesamttestzeitraum von 420 Tagen jeweils für Verum und Placebo. In der Gruppe der Verumnutzer wurden die Tropfen an 83% der Tage verwendet, das Placebo wurde an 80% der möglichen Tage genutzt.

Konzentration der Tropfen	Verwendungstage	Nicht-Verwendungstage	% Verwendungstage	% Nicht-Verwendungstage
Niedrig (Placebo)	336	84	80%	20%
Hoch (Verum)	349	71	83%	17%

Tabelle 7: Anteil der Verwendungstage an der gesamten Testperiode für Verum- und Placebo

Verwendete Tropfenanzahl: Die Verumgruppe nutzte im Durchschnitt 11 Tropfen pro Verwendungstag. Die Placebogruppe nutzte 14 Tropfen pro Verwendungstag. Die maximale Menge, die von einem Patienten genutzt wurde, waren 420 Tropfen in der 14-tägigen Periode sowohl von Verum als auch Placebo. Das entspricht 10 Tropfen zu jeder Mahlzeit (morgens, mittags und abends) an jedem Tag. Die geringste Menge, die innerhalb einer zweiwöchigen Testperiode genutzt wurde, waren 14 Tropfen der hohen Konzentration und 21 Tropfen in der niedrigen Konzentration.

Bei der differenzierten Betrachtung von Anosmie und Hyposmie ist ersichtlich, dass Anosmiker durchschnittlich eine leicht höhere Anzahl an Nichtverwendungstagen und eine kaum höhere Tropfenanzahl pro Verwendungstag aufwiesen, siehe Tabelle 8:

Gruppe	Konzentration der Tropfen	Anzahl Nicht-Verwendungstage	Anzahl Verwendungstage	Anzahl Tropfen pro Verwendungstag	Konzentration der Tropfen	Anzahl Nicht-Verwendungstage	Anzahl Verwendungstage	Anzahl Tropfen pro Verwendungstag
Hyposmie	niedrig	2	12	14	hoch	1	13	11
Anosmie	niedrig	4	10	15	hoch	3	11	12
Total	niedrig	3	11	14	hoch	2	12	11

Tabelle 8: Verwendungstage und Tropfenanzahl bei Hyposmie und Anosmie

Tageszeit: In Bezug auf die Tageszeit der Tropfennutzung konnte festgestellt werden, dass diese bevorzugt morgens genutzt wurden (durchschnittlich 45% der Tropfenanzahl), gefolgt von abends und am wenigsten oft zu Mittag.

Tropfennutzung	morgens	mittags	abends
Hohe Konzentration	43%	26%	31%
Niedrige Konzentration	46%	23%	30%
Total	45%	25%	31%

Tabelle 9: Tageszeit der Tropfennutzung

Geschmacksrichtung: Bei Betrachtung der genutzten Geschmacksrichtungen zeigt sich eine relativ gleichmäßige Aufteilung drei verfügbaren Varianten, insbesondere in der hohen Konzentration, siehe Tabelle 10:

	Erdbeere	Vanille	Kokosnuss
Hohe Konzentration	32%	35%	32%
Niedrige Konzentration	35%	37%	28%
Total	34%	36%	30%

Tabelle 10: Anteil der einzelnen Geschmacksrichtungen an den genutzten Tropfen

Bewertung des FE: Am Studienende wurden die Probanden gebeten, das FE anhand von vier kurzen Fragen auf eine 10-teiligen Skala zu bewerten (1 - überhaupt nicht bis 10 - immens). Global wurden alle vier abgefragten Aspekte (Verbesserung der Geschmackswahrnehmung, mehr Lust/Freude am Essen, Weiterverwendung und Weiterempfehlung) im Durchschnitt im unteren Drittel der Skala bewertet. Bei allen vier Fragen lag der durchschnittliche Wert bei Anosmikern etwas über dem Wert von Hyposmikern.

Die Verbesserung der Geschmackswahrnehmung erhielt über alle Probanden eine durchschnittliche Bewertung von 2,7. Der durchschnittliche Wert bei Anosmikern lag bei 3,3, bei Hyposmikern bei 2,0.

Eine Steigerung der Lust/Freude am Essen wurde insgesamt mit 2,3 eingeschätzt, hier gab es die größte Diskrepanz in der Bewertung durch Personen mit Anosmie (3,0) zu Hyosmikern (1,6).

Die Weiterverwendung der Tropfen wurde insgesamt mit 2,2 Punkten am niedrigsten beurteilt, bei Anosmiepatienten mit 2,8, während Hyposmiepatienten durchschnittlich 1,6 Punkte vergaben. Die Weiterempfehlung ist der am höchsten bewertete Aspekt (total 2,9) Anosmiepatienten beurteilten diesen Punkt mit 3,4 und Hyposmiepatienten etwas niedriger (2,3).

1 = überhaupt nicht, 10 = immens	Verbesserung der Geschmackswahrnehmung	Mehr Lust/Freude am Essen	Weiterverwendung	Weiterempfehlung
Hyposmie	2,0	1,6	1,6	2,3
Anosmie	3,3	3,0	2,8	3,4
Total	2,7	2,3	2,2	2,9

Tabelle 11: Beurteilung des FE durch die Patienten

In einer explorativen Analyse wurden die vier FE-Bewertungsfragen einzeln und auch global auf Korrelationen mit folgenden Variablen getestet:

- QOD-Beschwerdescore
- QOD-Lügenscore
- QOD-Parosmiescore
- TDI Ergebnisse einzeln und global
- IOO in der Version mit 20 und 38 Fragen
- Alter der Probanden.

Der Wert des Cronbach Alpha der vier Bewertungsfragen lag bei 0,879. Somit ist davon auszugehen, dass diese eine ausreichend starke Beziehung zueinander aufweisen, um zu einer globalen Bewertung zusammengefasst werden zu können.

Aufgrund der schiefen Verteilung der Daten wurde ein nichtparametrischer Test (Spearman rank sign correlation) angewendet. Eine Korrelationskoeffizient von < 0,4 wird als schwach, 0,4 – 0,7 als moderat und > 0,7 als stark interpretiert.

Es besteht eine moderate, negative (-0,442) Zusammenhang zwischen dem Alter und dem IOO-Testwert (individuelle Wichtigkeit des Riechens) in der Kurzversion (20 Fragen), nicht jedoch in der extended Version (38 Fragen).

Zudem fand sich ein moderater, positiver Zusammenhang zwischen den IOO Werten in beiden Testversionen mit dem Beschwerdescore des QOD (0,454 in Kurzversion, 0,468 in der Langversion des IOO).

6.3 Auswirkungen des FE auf die Lebensqualität

Um die Frage zu beantworten, ob die Verwendung des FE sich positiv auf Lebensqualität im Zeitverlauf der Nutzung auswirkt, wurden zunächst die Ergebnisse der drei QOD-Tests miteinander verglichen. Dazu wurde aus dem QOD Gesamtergebnis jeweils nur der Subscore QOD-NS herangezogen, da er die Beschwerden der Patienten am deutlichsten widerspiegelt.³⁰ Ein hoher Score steht für eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität, und vice versa. Der maximal erreichbare Wert des QOD-NS liegt bei 51 Punkten.³⁷

Die Hälfte der Patienten erhielt zunächst die hohe Tropfenkonzentration und dann das Placebo, die andere Hälfte hatte den umgekehrten Ablauf. Um einen möglichen positiven Effekt der Tasty Drops Nutzung auf die Lebensqualität nicht durch die Placebo-Nutzung zu verzerren bzw. aufzuheben, wurden zwei Gruppen (A und B) gebildet. Die beiden Gruppen wurden dann getrennt analysiert mittels one-way ANOVA. Das Signifikanzniveau wurde mit 95% festgelegt. Da es sich um Mehrfachmessungen handelte, wurde der Tukey post hoc Test angewendet.

Abbildung 19 veranschaulicht die Gruppenbildung und Testzeitpunkte im Studienablauf:

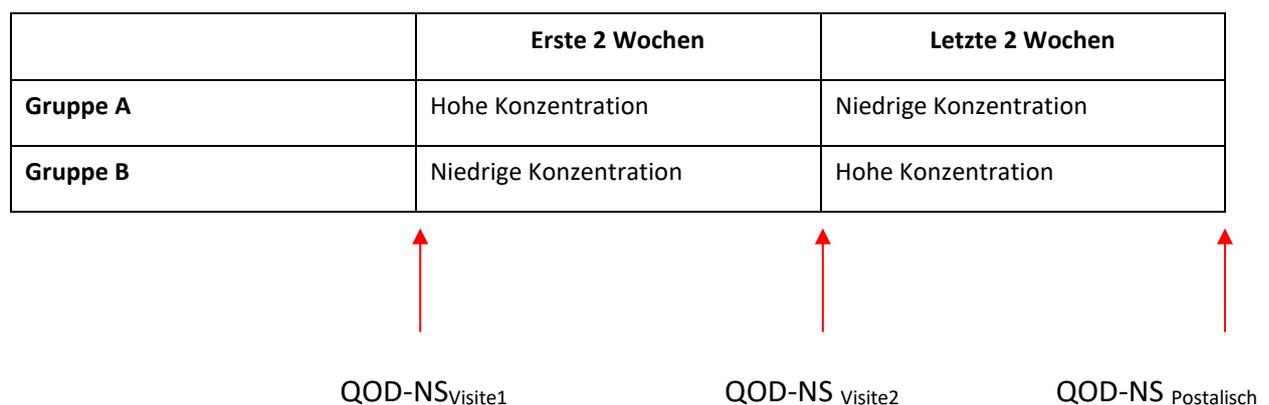


Abbildung 19: Gruppenbildung bei ANOVA Analyse des QOD-NS im Zeitverlauf

Der Beschwerdescore wird zwischen der ersten und der dritten Messung im Mittelwert zwar kleiner, jedoch ist die Abnahme in der statistischen Analyse weder in Gruppe A, noch in Gruppe B statistisch signifikant. Auch zwischen den Visiten konnte in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Abnahme festgestellt werden.

In einer zweiten Analyse wurden die Patienten hinsichtlich vorliegender Anosmie und Hyposmie und zusätzlich in Gruppen A und B unterteilt (siehe Tabelle 12). Dies diente dazu, um festzustellen ob evtl. Hyposmiker stärker vom FE profitieren, da auf jeden Fall noch eine Restfunktion des Geruchssinns vorhanden sein musste.

Daraus ergeben sich 4 Untergruppen in den Daten für die jeweils 3 Zeitpunkte der QOD-Testungen. Aufgrund der geringen Fallzahl pro Gruppe und bei wiederholten Messungen wurde auf den nicht-parametrischen Friedman Test mit Dunn post-hoc Korrektur zurückgegriffen (bei $\alpha = 0,05$).

		Charge A (erste Testphase)	Charge B (zweite Testphase)
Hyposmie	Gruppe A	Hohe Konzentration	Niedrige Konzentration
	Gruppe B	Niedrige Konzentration	Hohe Konzentration
Anosmie	Gruppe A	Hohe Konzentration	Niedrige Konzentration
	Gruppe B	Niedrige Konzentration	Hohe Konzentration

Tabelle 12: Untergruppen für statistische Analyse des QOD-NS-Scores

Auch hier zeigte sich eine Abnahme des Beschwerdescores zwischen der ersten und sowohl der zweiten als auch der dritten Testung, die jedoch statistisch nicht signifikant ist.

Art der Riechstörung	Gruppe	Mittelwert QOD-NS _{Visite1}	Mittelwert QOD-NS _{Visite2}	Mittelwert QOD _{Studienende}	Rangsum- mendifferenz V1-V2	Rangsum- mendifferenz V1-V3	Signifikant
Hyposmie	A	22,33	15,67	16,50	2,5	2,0	Nein
Hyposmie	B	17,63	16,50	14,88	1,5	4,5	Nein
Anosmie	A	19,11	16,11	16,67	5,0	2,5	Nein
Anosmie	B	24,86	22,14	23,57	0	1,5	Nein

Tabelle 13: Mittelwerte und Rangsummendifferenzen der QOD-NS Ergebnisse in Gruppen A und B

Neben dem QOD-NS als für die Forschungsfragen sehr maßgeblichen Subscore wurden auch die anderen im QOD enthaltenen Scores sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch getrennt in die Gruppe Hyposmie vs. Anosmie betrachtet.

Der Beschwerdescore unterscheidet sich vom QOD-NS durch 2 Fragen (positive Statements). Ein höherer Wert zeigt einen höheren Leidensdruck. Das Maximum beträgt 57 Punkte.¹⁷

Es zeigt sich bei beiden Subgruppen eine Abnahme des mittleren Punktwerts bei Visite 2. Bei Hyposmiepatienten setzt sich die Abnahme fort, während in der Gruppe der Anosmiepatienten der Score bei Studienende wieder ansteigt. Das führt dazu, dass insgesamt am Studienende der Beschwerdescore etwas über dem Wert bei Visite 2 liegt, aber unter dem Wert von Visite 1.

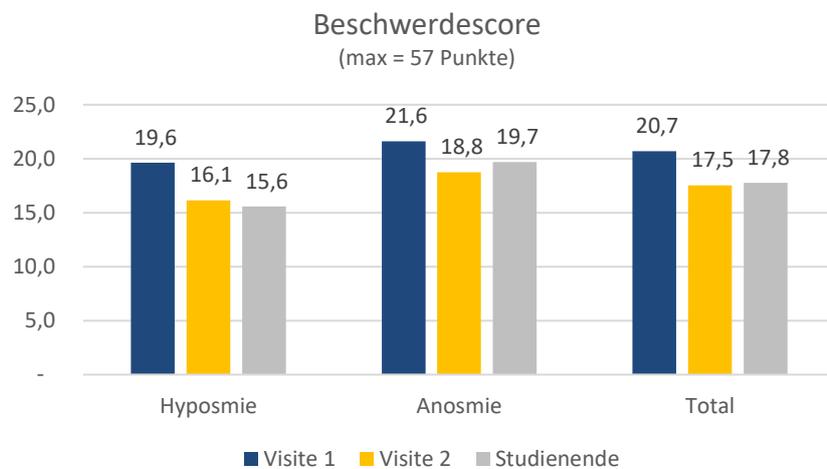


Abbildung 20: Entwicklung des mittleren Beschwerdescores im Studienablauf

Starke Beeinträchtigung durch verzerrte Geruchswahrnehmung drückt sich in einem hohen Parosmiescore aus. Das Maximum liegt bei 12 Punkten.¹⁷ In der vorliegenden Untersuchung betrug der durchschnittliche Parosmiescore bei Studienbeginn bei 4,8. Hyposmiepatienten hatten im Vergleich zu Anosmiepatienten einen höheren Ausgangswert. Im Studienverlauf reduzierte sich der mittlere Wert insgesamt von 4,8 auf 3,9 am Studienende. Ausschlaggebend dafür ist eine Abnahme in der Gruppe der Hyposmiepatienten (von 6,1 auf 4,5). Bei Anosmiepatienten lag der Parosmiescore von Anfang an niedriger (3,6) und blieb relativ stabil bis zum Studienende (3,4).

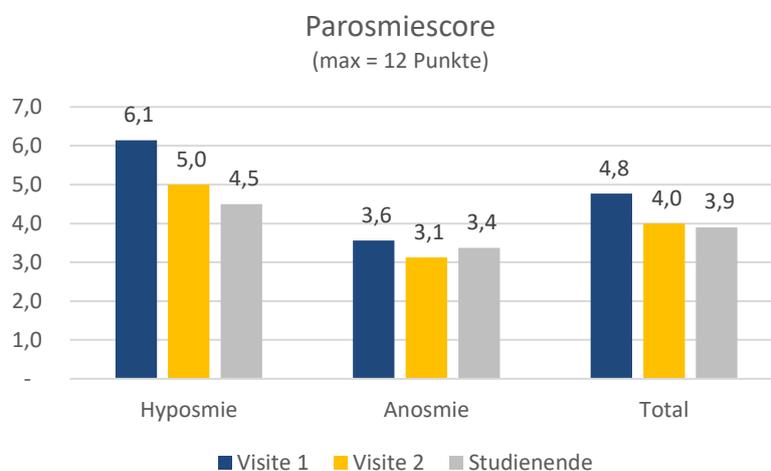


Abbildung 21: Entwicklung des mittleren Parosmiescores im Studienablauf

Beim Lügenscore liegt das erreichbare Punktmaximum bei 18 Punkten. Ein niedriger Score bedeutet eine hohe Tendenz, „sozial erwünschte“ Antworten zu geben.^{17,29} Im vorliegenden Fall nahm die durchschnittliche Punktzahl im Verlauf der Studie bei den Patienten bei Visite 2 ab. Bei Studienende stieg der Score bei Hyposmiepatienten leicht an, während er bei Anosmiepatienten weiter abnahm. Insgesamt blieb er zwischen Visite 2 und Studienende fast stabil, siehe Abbildung 22:

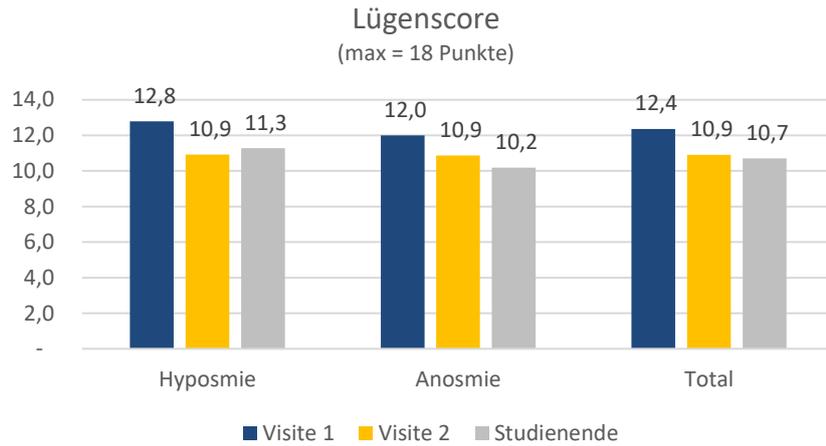


Abbildung 22: Entwicklung des mittleren Lügenscores im Studienablauf

Die Auswertung der fünf im QOD enthaltenen VAS erfolgt in Millimeter. Sie messen die subjektive Beurteilung der Lästigkeit (VAS₁), Häufigkeit des sich-Bemerkbar-Machens der Riechstörung (VAS₂), und Beeinträchtigung in den Bereichen Beruf (VAS₃), Freizeit/gesellschaftlichem Leben (VAS₄) und Familienleben/im Haushalt (VAS₅). Die folgende Tabelle 14 ist eine Auswertung der Mittelwerte der VAS Scores 1 – 5 zu den drei Messzeitpunkten Visite 1, Visite 2 und Studienende. Dies erfolgt wiederum auch geteilt in die Gruppen A und B.

Wenn die gemessenen Werte von Visite 2 und Studienende gegenüber dem Ausgangswert (Visite 1) abnahmen, wurden sie zwecks besserer Lesbarkeit in grüner Schriftfarbe markiert, bei einem Anstieg in roter Schrift. Es ist ersichtlich, dass es fast immer zu einer Abnahme des durchschnittlichen Scores kam, diese ist jedoch unabhängig davon, ob das Verum oder das Placebo genutzt wurde.

	QOD Visite 1					QOD Visite 2					QOD Studienende				
	VAS-1	VAS-2	VAS-3	VAS-4	VAS-5	VAS-1	VAS-2	VAS-3	VAS-4	VAS-5	VAS-1	VAS-2	VAS-3	VAS-4	VAS-5
Total	73	79	40	50	57	60	70	40	44	52	65	73	41	49	52
Gruppe A (hoch-niedrig)	75	83	42	52	59	64	72	43	45	50	62	67	39	45	45
Gruppe B (niedrig-hoch)	71	75	38	48	55	55	68	37	42	54	68	80	44	53	59

Tabelle 14: Veränderungen der VAS Scores innerhalb des QOD

Zusammenfassend konnte in statistischen Tests nicht gezeigt werden, dass die Verwendung des FE in der vorliegenden Form zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität beiträgt.

6.4 Auswirkung des FE auf den Depressions Score (PHQ-2)

Ein PHQ-2 Score von mehr als 2 ist ein Indikator für das Vorliegen einer unipolaren Depression. Bei Studienbeginn lagen 5 Patienten über diesem Cut-off Wert. Im Lauf der Studie reduzierte sich dann die Anzahl auffälliger PHQ-2 Scores auf 3 Personen bei Visite 2 und auch bei Studienende. Die Werte sind in Tabelle 15 ersichtlich:

PHQ-2 Score	Visite 1	Visite 2	Studienende
≤ 2 (unauffällig)	25	27	27
> 2 (auffällig)	5	3	3

Tabelle 15: Anzahl auffälliger vs. unauffälliger PHQ-2 Scores im Studienverlauf

Bei Betrachtung der absoluten PHQ-2 Testwerte zeigt sich ebenfalls eine positive Tendenz im Verlauf der Studie (siehe Tabelle 16). Dies geschah allerdings unabhängig davon, ob die Patienten das FE in hoher oder in niedriger Konzentration erhalten haben.

	Visite 1		Visite 2		Studienende	
	Mittelwert PHQ-2 score	Tasty Drops Konzentration	Mittelwert PHQ-2 score	Tasty Drops Konzentration	Mittelwert PHQ-2 score	
Gruppe A	1,6	Hoch	1,00	Hoch	1,00	
Gruppe B	1,0	Niedrig	0,73	Niedrig	0,73	
Total	1,3	Total	0,87	Total	0,87	

Tabelle 16: Veränderung des PHQ-2 Testscores im Studienverlauf

Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine statistische Testung, sondern eine deskriptive Analyse der PHQ-2 Scores. Die Reduktion der Patienten mit auffälligem Wert sowie die generelle Abnahme des PHQ-2-Scores kann als Indikator dienen, dass depressive Tendenzen im Laufe der Studie zumindest teilweise gemildert wurden.

7 Diskussion

Patienten mit Riechstörungen beschreiben häufig eine Einschränkung des Schmeckvermögens, obwohl es sich um eine Störung des retronasalen Riechens handelt. Sie erleiden dadurch eine starke Einschränkung der Lebensqualität. In dieser Pilotstudie wurde untersucht, ob und in welchem Ausmaß die Lebensqualität durch die Anwendung eines FE gesteigert werden kann. Es wurde die Häufigkeit und Menge der Anwendung des FE erhoben und die Patienten gaben am Studienende eine Einschätzung der Verbesserung ihrer sensorischen Wahrnehmung, Steigerung der Lust am Essen, Weiterverwendung und Weiterempfehlung ab. Dabei zeigten sich als wichtigste Resultate:

1. Der Bedarf und Wunsch der Patienten nach einer Verbesserung der Wahrnehmung spiegelt sich in einer hohen Compliance wider
2. In der vorliegenden Form erhielt das FE eine moderate Nutzenbewertung
3. Weitere Untersuchungen zu alternativen Formen des FE sind notwendig

Die Patienten zeigten aufgrund ihres Leidensdrucks und häufig nach Ausschöpfung aller herkömmlichen Therapieoptionen ein großes Interesse an FE. Die Compliance der Probanden kann trotz des erheblichen Aufwands und der relativ langen Testperiode von 4 Wochen als sehr gut bezeichnet werden.

Dies zeigt sich in mehrerer Hinsicht: Es kam in keinem einzigen Fall zu einem Abbruch der Studie, auch die Briefe wurden von allen Probanden zeitgerecht zurückgeschickt. Weiters war der Anteil der Verwendungstage am Gesamtzeitraum in beiden Testphasen hoch (80%). Die durchschnittlich verwendete Tropfenzahl lag in Höhe der (unverbindlichen) Nutzungsempfehlung. Dies war sogar während der Nutzung des Pseudo-Placebos der Fall. Die Patienten konnten nach eigener Angabe die niedrige Konzentration jedoch nicht erkennen und somit auch keinen Vorteil aus der Nutzung ziehen. Es war jedoch bekannt, dass Riechgesunde die niedrige Konzentration erkennen konnten. Deshalb entschieden einige, auch die niedrige Konzentration weiterhin zu testen und abzuwarten, ob sich im Verlauf eine Wahrnehmung bemerkbar

macht. Bei der Interpretation einer hohen Compliance bei therapeutischen Interventionen liefert die psychiatrische und psychoanalytische Forschung einige Ansatzpunkte³⁸: Hohe Compliance kann in einer einzelnen Arzt-Patienten-Beziehung mehrere Bedeutungen gleichzeitig haben. Sie kann ein Ausdruck der Angst sein, die Zugneigung des/der Behandelnden zu verlieren, Unterwerfung des Patienten oder Identifikation mit dem Arzt signalisieren. Sie kann dazu dienen, das eigene Gefühl der Hilflosigkeit zu kaschieren.^{38, 39, 40} Der letztgenannte Punkt scheint konsistent mit den Erkenntnissen von Erskine und Philpott, wonach Riechkranke von ihrem Umfeld und auch von Gesundheitspersonal häufig wenig Empathie für ihre „unsichtbare“ Erkrankung erfahren.¹⁹ Zudem haben die Patienten bereits (mehrere) fehlgeschlagene Therapieversuche hinter sich. In vielen Fällen ist das therapeutische Spektrum vollständig ausgeschöpft. Die Patienten sind jedoch nicht bereit, den Ist-Zustand mit vermindertem Riech- und Schmeckvermögen als unveränderlich zu akzeptieren und sind daher bereit, neue Therapieformen auszuprobieren.

Die Wirkung eines Placebos ist - ähnlich wie die Compliance - eine Repräsentation der Beziehung zwischen Behandler und Patient. Nach psychotherapeutischen Erkenntnissen sind nicht nur der Glaube des Patienten an ein Medikament sondern auch die Überzeugung des Behandlers an die therapeutische Intervention für dessen Wirkung ausschlaggebend.^{41, 40}

Die insgesamt recht hohe Compliance kann als positiver Indikator für die Akzeptanz und den Bedarf von FE als mögliche zukünftige Therapieoption bei Riechstörungen gewertet werden.

Die Patienten bewerteten nach dem Triangeltest ihre Erwartung an das FE, einen Vorteil zu bringen, mit durchschnittlich 5,6 Punkten (1 - überhaupt nicht; 10 - auf jeden Fall). Das signalisiert a priori weder eine besonders positive noch negative Einstellung gegenüber der Verwendung von Tasty Drops. Bei einer sehr hohen Erwartungshaltung besteht die Gefahr, dass diese realistisch nicht erfüllbar ist und in starke Ablehnung umschlägt. Eine von vornherein ablehnende Haltung gegenüber der geplanten Intervention birgt möglicherweise das Risiko, dass das FE frühzeitig abgebrochen wird. Die neutrale Ausgangshaltung der Probanden kann daher als gute Voraussetzung für die spätere Beurteilung während der beiden Testphasen angesehen werden.

Bei der Anzahl der genutzten Tropfen in einer Testperiode von 14 Tagen reichte die Bandbreite von 14 – 420 Tropfen beim Verum und von 21 – 420 Tropfen beim Pseudo-Placebo. Eine mögliche Erklärung für die etwas geringere tägliche Tropfenzahl bei Verum-Nutzung (durchschnittlich 11 Tropfen pro Tag) im Vergleich zu Placebo (durchschnittlich 14 pro Tag) ist die hohe geschmackliche Intensität der Tropfen, die von einigen Patienten verbal geäußert als auch teilweise als Kommentar auf dem Tagebuch vermerkt wurde. Die schriftliche Nutzungsanweisung auf dem Tagebuch (10 Tropfen pro Mahlzeit, mindestens einmal pro Tag, max 30 Tropfen pro Tag) könnte das Ergebnis beeinflusst haben, indem die Patienten möglicherweise annahmen, sich strikt an diese Tropfenanzahl halten zu müssen, auch wenn sie bei der Ausgabe darauf hingewiesen wurden, dass die Tropfenanzahl an die Portionsgröße angepasst werden kann.

Die verwendeten Tropfen hatten sowohl einen (retronasalen) Geruchsanteil (z.B. Erdbeere) als auch durch die Süße einen merkbaren Geschmacksanteil. Die drei angebotenen Varianten Erdbeere, Vanille und Kokosnuss wurden jeweils in etwa zu einem Drittel verwendet. Die ausgeglichene Nutzung könnte dadurch begründet sein, dass die Patienten bewusst alle Varianten gleichermaßen verwenden, um sie zu vergleichen und von möglicherweise erst im Verlauf auftretenden Vorteilen profitieren zu können (z.B. das Auftreten einer differenzierten Aromawahrnehmung nach einigen Tagen nach anfänglicher Undifferenzierbarkeit). Bei jenem Teil der Patienten mit ausgeprägter Anosmie wäre es möglich, dass das FE vorwiegend oder ausschließlich über den Geschmackssinn, und damit als undifferenzierbar süß wahrgenommen wurde.

Es ist auch denkbar, dass sich einige Studienteilnehmer verpflichtet fühlten, alle Varianten in ungefähr gleicher Menge zu nutzen, obwohl es keine Anweisung in diese Richtung gab. Die Patienten wurden zu Studienbeginn darauf hingewiesen, dass sie völlige Wahlfreiheit hinsichtlich der Nutzung der Geschmacksrichtungen hatten und nicht jede Geschmacksrichtung nutzen mussten.

Durch die Süße der drei Varianten waren die Einsatzmöglichkeiten im Alltag limitiert, und jener Teil der Patienten mit genereller Vorliebe für pikante Geschmacksrichtungen musste wäh-

rend der Testphase eine gewisse Umstellung der eigenen Gewohnheiten in Kauf nehmen. Gespräche mit den Patienten und auch vereinzelte schriftliche Kommentare auf den Fragebögen deuten auf eine spezifische Eigenschaft der verwendeten Tasty Drops als mögliche Ursache für die mäßige Bewertung (zwischen 2 – 3 auf der 10-teiligen Skala) am Studienende. Diese wurden als sehr stark und mit Geschmack nach künstlichem Süßungsmittel beschrieben.

Aufgrund der Beurteilung der Tasty Drops im unteren Drittel der Skala kann das FE in der vorliegenden Form nicht als sehr zufriedenstellend angesehen werden.

Die Nutzung erfolgte bevorzugt morgens, dann abends und zuletzt zu Mittag. Die stärkere Nutzung am Morgen könnte dadurch begründet sein, dass sich die ausgewählten Geschmacksrichtungen gut zur Verwendung in typischen Frühstücksspeisen eignen (z.B. Joghurt oder Müsli). Zudem ist die Mitnahme der Fläschchen zur Arbeit, wo ein Teil der Probanden ihr Mittagessen regelmäßig einnehmen, oder das Mitnehmen unterwegs auch aufwändiger als die Verwendung zu Hause.

Hinsichtlich der Auswahl der Geschmacksrichtungen (Erdbeere, Vanille und Kokosnuss) gab es Anmerkungen von Probanden, dass diese ein begrenztes Einsatzgebiet haben. Manche Patienten äußerten Bedenken, dass sie dadurch verstärkt zu ungesunden Speisen oder Desserts greifen würden. Andere bevorzugten generell eher salzige oder pikante Speisen.

Beim Vergleich des QOD-NS Beschwerdescores über den Testzeitraum von 2 x 14 Tagen konnte keine statistisch signifikante Abnahme der Beschwerden festgestellt werden. Ein positiver Trend (Abnahme der mittleren QOD-NS-Scores und der VAS-Scores über den Testzeitraum) ist trotz der Mängel des verwendeten FE aus den Daten dennoch ersichtlich. In bisherigen Studien mit FE wurde der Erfolg der Intervention über die Angabe der Präferenzen für das geschmacksverstärkte Essen oder über diverse Parameter des Ernährungs- und Immunstatus gemessen, nicht aber über die Veränderung der Lebensqualität mittels eines standardisierten Fragebogen wie dem QOD. Die Dauer der Anwendung des FE in diesen Arbeiten reichte von einer einmaligen Anwendung bzw. 3 Wochen in Studien von Schiffman und Warwick bis zu 16 Wochen bei Essed.²⁴⁻²⁷ Somit mangelt es an Vergleichsmöglichkeiten in Bezug auf die

Frage, wie lange ein hochwertiges FE verwendet werden muss, um gegebenenfalls zu einer messbaren Veränderung des QOD-NS Scores zu führen.

Thomas et al. kritisieren, dass in den meisten bisherigen Interventionsstudien bei Riechverlust eine Follow-up Messung des QOD-NS erst nach einem Zeitraum von etwa 6 Monaten erfolgt. Dieser Zeitraum sei willkürlich gewählt und zu lange. Thomas et al. konnten selbst eine signifikante Verbesserung des QOD-NS nach einer medikamentösen Behandlung einer chronischen Rhinosinusitis nach durchschnittlich 7,8 Wochen feststellen.⁴²

Es ist möglich, dass der Testzeitraum des FE im vorliegenden Fall nicht lang genug war, um die Lebensqualität signifikant verbessern zu können. Das QOD-NS Ergebnis wird jedoch auch von der Qualität des FE beeinflusst. Es sollten daher weitere Studien über einen längeren Zeitraum mit einem als qualitativ sehr gut bewerteten FE durchgeführt werden.

Es kam zu einer Reduktion der Anzahl an auffälligen Screeningtests von 5 auf 3 im Zeitverlauf sowie einer Reduktion der absoluten Depressions-Scores über alle Probanden. Jedoch zeigte auch das Placebo diesen Effekt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre in Anlehnung an die Erkenntnisse von Erskine und Philpott die gesteigerte (ärztliche) Aufmerksamkeit und Zuwendung, die die Patienten durch die Studienteilnahme erfahren.¹⁹

Zu den Limitationen der vorliegenden Studien zählt, dass eine unausgewogene Anzahl an Männern (9) und Frauen (21) teilnahm. Die Häufigkeitsverteilung der Ursachen der Riechstörungen im vorliegenden Patientengut (siehe dazu Punkt 2.3) entspricht nicht der vermuteten Verteilung in der Gesamtbevölkerung.

Hinsichtlich eines Ausblicks auf mögliche zukünftige Studien zu FE folgendes festgehalten werden: Trotz des moderaten Bewertungsergebnisses wurden das FE gut akzeptiert. Die offene Ausgangshaltung, der hohe Leidensdruck und die sehr hohe Compliance der Studienteilnehmer zeigen, dass es definitiv Potenzial für die Verwendung eines FE gibt. Die vorliegende Studie liefert wertvolle Hinweise für zukünftige Studien. Es sollte dabei eine alternative Version des FE gefunden oder entwickelt werden. Die angestrebte Geschmackswahrnehmung darf

nicht durch einen künstlichen Beigeschmack (z.B. Süßungsmittel) beeinträchtigt sein. Zudem sollte ein möglichst breites Spektrum an Geschmacksrichtungen abgedeckt werden. Die Anwendungshinweise für die Probanden sollten flexibel gestaltet sein und eine Möglichkeit für offenes Feedback durch die Tester sollte gegeben sein.

8 Literaturverzeichnis

1. Hummel T, Welge-Lüssen A. *Riech- und Schmeckstörungen : Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*: Stuttgart [u.a.] : Thieme; 2009.
2. Huch R. *Mensch, Körper, Krankheit : Anatomie, Physiologie, Krankheitsbilder*. 8. Auflage. ed: München : Elsevier; 2019.
3. Wilcox K. Taste versus Flavor Retronasal olfactory sensation: The sensation of an odor that is perceived when chewing and swallowing force an odorant.:https://images.slideplayer.com/14/4376355/slides/slide_4376353.jpg.
4. S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. In: Deutsche Gesellschaft für Hals- N-uO, Kopf- und Halschirurgie, ed: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) 2016: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf.
5. Hick C, Hick A. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 8. Auflage. ed: München : Elsevier; 2017.
6. Draguhn A. Riechepithel und olfaktorische Sinneszellen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
7. Mackay-Sim A, Kittel PW. On the Life Span of Olfactory Receptor Neurons. *European Journal of Neuroscience*. 1991(3):209-215.
8. Amboss. *Fokus Physikum*. Vol 4 2018/2019.
9. Förster G, Damm M, Gudziol H, et al. Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO*. 2004;52(8):679-684.
10. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*. 2019;67(4):274-281.
11. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv*. 2020.
12. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020.
13. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
14. AMBOSS. Miamed; 2020. <https://www.amboss.com/de/app/index>.
15. Besser G, Erlacher B, Aydinkoc-Tuzcu K, et al. Body-Mass-Index Associated Differences in Ortho- and Retronasal Olfactory Function and the Individual Significance of Olfaction in Health and Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):366.
16. Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Riechstörungen. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(1-2):1-7.
17. Neuland C, Bitter T, Marschner H, Gudziol H, Guntinas-Lichius O. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *The Laryngoscope*. 2011;121(4):867-872.

18. Renner B, Mueller CA, Dreier J, Faulhaber S, Rascher W, Kobal G. The candy smell test: A New Test for Retronasal Olfactory Performance. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):487-495.
19. Erskine SE, Philpott CM. An unmet need: Patients with smell and taste disorders. *Clinical Otolaryngology*. 2020;45(2):197-203.
20. Förster G, Damm M, Gudziol H, et al. Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO*. 08/01 2004;52:679-684.
21. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, et al. Riechstörungen. *HNO*. 2004/02/01 2004;52(2):112-120.
22. Leiner P. Riechtraining erfolgreich trotz Vielzahl der Duftstoffe. *HNO Nachrichten*. 2018;48(1):20-20.
23. Oleszkiewicz A, Park D, Resler K, et al. Quality of Life in Patients With Olfactory Loss Is Better Predicted by Flavor Identification Than by Orthonasal Olfactory Function. *Chemical Senses*. 2019;44(6):371-377.
24. Essed NH, Van Staveren WA, Kok FJ, De Graaf C. No effect of 16 weeks flavor enhancement on dietary intake and nutritional status of nursing home elderly. *Appetite*. 2007;48(1):29-36.
25. Schiffman SS, Warwick ZS. Flavor enhancement of foods for the elderly can reverse anorexia. *Neurobiology of Aging*. 1988;9:24-26.
26. Schiffman SS, Sattely-Miller EA, Taylor EL, et al. Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves nutritional status in older cancer patients. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(5):439-454.
27. Schiffman SS, Warwick ZS. Effect of flavor enhancement of foods for the elderly on nutritional status: Food intake, biochemical indices, and anthropometric measures. *Physiology & Behavior*. 1993;53(2):395-402.
28. Croy I, Buschhüter D, Seo H-S, Negoias S, Hummel T. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;267(1):67.
29. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(3):231-235.
30. Mattos JL, Schlosser RJ, Deconde AS, et al. Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018.
31. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2. *Medical Care*. 2003;41(11):1284-1292.
32. Hummel T. <https://docplayer.org/81601686-Sniffin-sticks-riechstifte-bediensungsanleitung-hummel-3-13.html>. Accessed 22.01.2019.
33. Hogrefe. 2013:<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AAND9GcSYjFyymSRrzhMl6z9B5Uaca5BWTkdDO-MIRKsPPyDqV6q1ruvcp&usqp=CAU>.

34. Goktas O, Frassdorf S, Walliczek-Dworschak U, Han P, Hummel T. [Assessment of olfactory and gustatory function with validated tests]. *Laryngorhinootologie*. May 2018;97(5):344-356.
35. Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, et al. "Taste Strips" – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of Neurology*. 2009;256(2):242-248.
36. Saavedra-Garcia L, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, et al. Applying the Triangle Taste Test to Assess Differences between Low Sodium Salts and Common Salt: Evidence from Peru. *PLOS ONE*. 2015;10(7).
37. Simopoulos E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Tripsianis G, Livaditis M, Danielides V. Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: Adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *The Laryngoscope*. 2012;122(7):1450-1454.
38. Kadi BU, Ruhs A, Loeffler-Stastka H. An den Grenzen der Disziplin. *Neuropsychiatrie*. 2012;26.
39. Levine HB. The ambiguity of influence: Suggestion and compliance in the analytic process. *Psychoanalytic Inquiry*. 1999;19(1):40-60.
40. Kadi BU. Compliance/Adherence, Motivation und Placebo. In: S L-SHD, ed. *Psychische Funktionen in Gesundheit und Krankheit. Ärztliche Gesprächsführung. Materialien für das Studium der Humanmedizin MCW Block 20. Ärztliche Gesprächsführung*. 12. ed. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2016:419-424.
41. Pichot P. A propos de l'effet placebo. *Revue Med. Psychosom*. 1961;3:37 - 40.
42. Thomas AJ, Mace JC, Ramakrishnan VR, et al. Quality-of-life and olfaction changes observed with short-term medical management of chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*.n/a(n/a).

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ortho- und retronasales Riechen ³	10
Abbildung 2: Lage, Aufbau und zelluläre Struktur der Reischleimhaut ⁶	12
Abbildung 3: Die Riechbahn ⁹	14
Abbildung 4: Sinunasale Dysosmien	17
Abbildung 5: Nichtsinunasale Dysosmien	20
Abbildung 6: Candy Smell Test	25
Abbildung 7: Studienablauf	32
Abbildung 8: Sniffin' Sticks	36
Abbildung 9: Anwendungsdemonstration der Schmecksteifen ³³	39
Abbildung 10: Triangeltest mit Tasty Drops in Joghurt.....	40
Abbildung 11: Gym Queen [®] Tasty Drops Originalverpackung	42
Abbildung 12: Verpackung der Aromatropfen bei der Ausgabe.....	43
Abbildung 13: Ergebnisse des orthonasalen und retronasalen Riechtests sowie des Taste Strips Test	48
Abbildung 14: Histogramm der TDI Testwerte der Riechkranken	49
Abbildung 15: Histogramm der Ergebnisse des Candy Smell Tests	49
Abbildung 16: Histogramm der Ergebnisse des Taste Strip Tests.....	50
Abbildung 17: Ursachen der Riechstörungen der Studienteilnehmer (n=30)	50
Abbildung 18: Histogramm der IOO Scores	51
Abbildung 19: Gruppenbildung bei ANOVA Analyse des QOD-NS im Zeitverlauf	56
Abbildung 20: Entwicklung des mittleren Beschwerdescores im Studienablauf.....	58
Abbildung 21: Entwicklung des mittleren Parosmiescores im Studienablauf	59
Abbildung 22: Entwicklung des mittleren Lügenscores im Studienablauf.....	60

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die beschriebenen qualitative und quantitative Riechstörungen ¹⁰	15
Tabelle 2: CST Aromen	38
Tabelle 3: Cross-over Design	42
Tabelle 4: Übersicht über die statistischen Outcome-Parameter (n=30, falls nicht anders angeführt).....	47
Tabelle 5: Beurteilung der Intensität der Geschmackstropfen im Triangeltest.....	52
Tabelle 6: Beurteilung der Hedonik der Geschmackstropfen im Triangeltest.....	52
Tabelle 7: Anteil der Verwendungstage an der gesamten Testperiode für Verum- und Placebo	53
Tabelle 8: Verwendungstage und Tropfenanzahl bei Hyposmie und Anosmie	53
Tabelle 9: Tageszeit der Tropfennutzung	54
Tabelle 10: Anteil der einzelnen Geschmacksrichtungen an den genutzten Tropfen	54
Tabelle 11: Beurteilung des FE durch die Patienten	55
Tabelle 12: Untergruppen für statistische Analyse des QOD-NS-Scores	57
Tabelle 13: Mittelwerte und Rangsummendifferenzen der QOD-NS Ergebnisse in Gruppen A und B	58
Tabelle 14: Veränderungen der VAS Scores innerhalb des QOD	60
Tabelle 15: Anzahl auffälliger vs. unauffälliger PHQ-2 Scores im Studienverlauf.....	61
Tabelle 16: Veränderung des PHQ-2 Testscores im Studienverlauf	61

11 Abkürzungsverzeichnis

AKH	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
CST	Candy Smell Test
FE	Flavor Enhancement
IOO	Importance of olfaction Fragebogen
OD	olfactory dysfunction
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PHQ-2	Patient Health Questionnaire-2 Fragebogen
QOD	Questionnaire of olfactory disorders Fragebogen
SAF	subjective assessment of flavor
SAS	subjective assessment of smell
SAT	subjective assessment of taste
TDI	Threshold Discrimination Identification Riechtest (Sniffin' Sticks)
VAS	visuelle Analogskala

12 Anhang

CRF-Nr.: _____

Case report form

CRF Nr.: _____

Patienten¹ ID-Nr.: _____

Studien ID: **FLAVEN**

Kontaktdaten:

Investigator(s): Principal investigator: Telefon: 01/40400/33310
Assoc.Prof.Priv.-Doz.Dr. Email: christian.a.mueller@meduniwien.ac.at
Christian A. Müller

Co-Investigator: Telefon: 01/40400/33310
Dr. Martin Könighofer Email: martin.koenighofer@meduniwien.ac.at

Co-Investigator Telefon: 01/40400/33310
Dr. Gerold Besser Email: gerold.besser@meduniwien.ac.at

Co-Investigator Telefon: 01/40400/33310
Dr. David Liu Email: david.liu@meduniwien.ac.at

MUW, Univ.-Klinik für HNO
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

Co-Investigator Telefon: +49/9131/8522071
PD Dr. Berthold Renner Email: bertold.renner@fau.de

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Krankenhausstraße 9, 91054 Erlangen, Deutschland

Studienzentrum: Ingrid Steindl Telefon: 01/40400/60980
MUW, Univ.-Klinik für HNO Email: ingrid.steindl@meduniwien.ac.at
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

CRF-Nr.: _____

Bitte lesen Sie diese Instruktionen aufmerksam durch, bevor Sie beginnen. Ihr

Untersucher erklärt Ihnen auch mündlich einmalig den Ablauf:

1. Bei Erstvorstellung erfolgt eine Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie, den zu erwartenden zeitlichen Aufwand, sowie über Risiken und mögliche Nachteile und Aushändigung der Einwilligungserklärung.
2. Wenn Sie keine Untersuchung/Fragebogenerhebung wünschen bzw. die Teilnahme ablehnen werden Sie nicht in die Studie eingeschlossen.
3. Am Beginn der Testung erfolgt eine allgemeine HNO – Untersuchung
4. Liegt eine therapiebedürftige Erkrankung vor, erfolgt die weitere Betreuung regulär über die HNO-Ambulanz oder auch extern, je nach Ihrem Wunsch. Ein späterer Studieneintritt ist auf Wunsch gegebenenfalls möglich und erfolgt auf gleichem Wege.
5. 60min vor Testung dürfen Sie nicht rauchen. Sie dürfen nur Wasser trinken, nicht Essen, nicht nüchtern bzw. ausgesprochen satt sein; **Bitte teilen Sie Ihrem Untersucher unbedingt mit wenn Sie unter Schluckstörungen leiden oder in der Vergangenheit bereits leicht Essen / Fremdkörper in die Luftröhre gelangt sind und / oder Sie an einer Fructoseintoleranz aus Obst oder Marmeladen leiden!!**
6. Insgesamt werden zur Visite 1 drei Tests durchgeführt: Ein Test mittels Riechstiften, ein Test mittels Riechbonbons und ein Test mittels Schmeckstreifen.
7. Die Riechtestung mittels Riechstiften erfolgt durch den Untersucher und besteht aus drei Teilen. Jeder Teil wird Ihnen zuvor erklärt.
8. Die Riechtestung mittels Riechbonbons können Sie in Anwesenheit des Untersuchers selber durchführen. Dafür stehen nummerierte Plastikboxen zur Verfügung. Öffnen Sie jede nach der Reihe und entnehmen Sie das Bonbon. Legen Sie es auf Ihre Zunge und lutschen Sie daran. Zu jeder Zahl stehen Ihnen 4 Antwortmöglichkeiten zur Dufterkennung bereit. Sie müssen immer eine Antwort ankreuzen. Zwischen jedem Bonbon bitte Mund mit Wasser spülen.
9. Die Schmecktestung erfolgt mittels Schmeckstreifen, wobei 4 unterschiedliche Geschmäcker in 4 unterschiedlichen Konzentrationen durch den Untersucher getestet werden.
10. Zusätzlich bitten wir Sie 2 Fragebögen zur Visite 1 im AKH Wien und am Ende der Studie zu Hause nach 4 Wochen auszufüllen. Sie erhalten dann ein vorfrankiertes Rücksendekuvert zugesendet und werden gebeten die Fragebögen zeitnah nach Erhalt auszufüllen und (mit Ihrem Tagebuch) wieder zu retournieren. Wir werden Sie telefonisch informieren.
11. Im Anschluss wird der Untersucher einen Dreieckstest mit den Aromatropfen (GymQueen(R) Tasty Drops, 30ml) und Joghurt durchführen, bei dem Sie dreimal versuchen sollen, die Aromatropfen zu identifizieren. Nach jedem Testversuch werden Sie befragt und in weiterer Folge

CRF-Nr.: _____

gefragt, ob Sie sich vorstellen können von den Aromatropfen zu profitieren.

12. Sollten Sie einverstanden sein weiterzumachen, erhalten Sie drei verschiedene Aromatropfen (GymQueen(R) Tasty Drops, 30ml) mit den Aromen Erdbeere, Kokos und Vanille. Es besteht eine 50%ige Chance Tropfen in hoher Konzentration oder sehr stark verdünnte Tropfen zu erhalten. Weder Sie noch der Untersucher wissen welche Tropfen Sie erhalten. Bitte verwenden Sie die Tropfen zumindest bei einer Mahlzeit pro Tag. Für eine Speise sollten Sie 10 Tropfen zufügen (maximal 30 Tropfen pro Tag). Die Tropfen dürfen nicht pur, sondern nur mit Lebensmitteln eingenommen werden!
13. Nach 2 Wochen müssen Sie nochmals an das AKH Wien kommen, um einerseits Ihre bei Visite 1 erhaltenen Tropfen zurückzugeben, und eine neue Charge zu erhalten. Auch diesmal wissen weder Sie, noch der Untersucher welche Tropfen Sie erhalten (die hochkonzentrierten, oder die stark verdünnten). Am Ende wird zwecks Auswertung der Daten die Verblindung aufgehoben.

CRF-Nr.: _____

Visite 1:

Teil A:

Datum: _____

Geschlecht: _____ männlich weiblich

Körpergröße: _____ cm Gewicht: _____ kg (BMI _____)

Bestehen oder bestanden bei Ihnen folgende Krankheitsbilder?

Unfall mit Kopfbeteiligung _____ ja nein

Häufige (öfters als 4x/Jahr) Erkältungen/ Grippe/ Schnupfen _____ ja nein

Schilddrüsenunter- oder -überfunktion _____ ja nein

Cushing Syndrom _____ ja nein

Zuckerkrankheit _____ ja nein

Gelbsucht/ Leberentzündung / Niereninsuffizienz _____ ja nein

Entzündungen im Mund- und Zahnbereich _____ ja nein

Tumoren im Kopf-, Halsbereich _____ ja nein

Wenn ja, welcher: _____ Mundhöhle, Pharynx, Larynx

Andere Erkrankungen: _____

Operationen im Kopf-, Halsbereich (auch Ohr, Nase, Mandeln) _____ ja nein

Wenn ja, welche und wann: _____

Z.n. Bestrahlung im Kopf-, Halsbereich _____ ja nein

Wenn ja, welche und wann: _____

Wenn eine Riechstörung vorliegt: seit wann? _____

Welche Ursache hat die Riechstörung? _____

Nehmen Sie **regelmäßig Medikamente**? nein ja (welche)

Trinken Sie **Alkohol**? nein ja gelegentlich regelmäßig

Rauchen Sie? nein, noch nie
 nein, nicht mehr seit.....Jahren
 ja seit.....Jahren (.....Zig/Tag)

CRF-Nr.: _____

Leiden Sie an **Zungenbrennen**? _____ ja nein

Wenn ja, wie beurteilen Sie das Zungenbrennen?

1=geringes Zungenbrennen, 10=extremes Zungenbrennen

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Wie ist Ihr **Hungergefühl** im Moment? Letzte Mahlzeit vor.....Stunden.

1=kein Hunger, 10=großer Hunger

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Wie beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen**?

1=Sehr schlecht 10=Sehr gut

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Wie beurteilen Sie Ihr **Schmeckvermögen** (die Wahrnehmung von süß, sauer, etc.)?

1=Sehr schlecht 10=Sehr gut

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Wie beurteilen Sie Ihren **Feingeschmack** (Gewürze, Wein etc.)?

1=Sehr schlecht 10=Sehr gut

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Leiden Sie an **Mundtrockenheit**? _____ ja nein

Wenn ja, wie beurteilen Sie die Mundtrockenheit?

1=geringe Mundtrockenheit, 10=extreme Mundtrockenheit

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Fragebogen: Wichtigkeit des Geruchssinnes im täglichen Leben (5 Minuten)

- Dieser Fragebogen erfasst die Rolle des Geruchssinns in Ihrem alltäglichen Leben.
- Bitte beantworten Sie alle Fragen spontan, es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Nummer		Stimme vollkommen zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme gar nicht zu
1	Der Geruch einer Person spielt eine Rolle in der Entscheidung, ob ich ihn/sie mag.				
2	Ich rieche an Lebensmittel um herauszufinden, ob sie verdorben sind oder nicht.				
3	Ich rieche an Speisen, bevor ich sie esse.				
4	Stellen Sie sich bitte vor, Sie besuchen ein Museum. Dort gibt es die Möglichkeit, für 2 € zusätzliche Geruchspräsentationen zu erhalten, um den Gesamteindruck zu unterstreichen. Würden Sie diese Mehrkosten in Kauf nehmen?				
5	Wenn ich den Geruch eines Shampoos nicht mag, kaufe ich es nicht.				
6	Wenn ich schmackhaftes Essen rieche, bekomme ich Hunger.				
7	Ohne meinen Geruchssinn wäre/ist das Leben wertlos.				
8	Ich versuche, Gerüche zu lokalisieren, wenn ich etwas rieche.				
9	Ich werde durch Gerüche in meiner Umgebung leicht beeinflusst.				

Nummer		Stimme vollkommen zu	Stimme eher zu	Stimme eher nicht zu	Stimme gar nicht zu
10	Bestimmte Gerüche wecken sofort zahlreiche Erinnerungen.				
11	Bevor ich Tee/Kaffee trinke, rieche ich automatisch daran.				
12	Wenn ich Tomaten kaufe, achte ich auf ihren Geruch.				
13	Wenn mein Partner unangenehm riecht, vermeide ich es, ihn/sie zu küssen.				
14	Bestimmte Gerüche rufen sofort starke Gefühle hervor.				
15	Ich rieche an meiner Kleidung um zu entscheiden, ob ich sie waschen muss oder nicht.				
16	Wenn es im Büro/in der Wohnung von Bekannten unangenehm riecht, verlasse ich den Raum so schnell wie möglich.				
17	Bestimmte Gerüche können meine Fantasie anregen.				
18	Für mich ist es wichtiger zu riechen, als sehen oder hören zu können.				
19	Manchmal rieche ich an Personen (z. B. meinem Partner oder meinem Kind) um herauszufinden, ob er/sie Alkohol getrunken oder geraucht hat.				
20	Ich kann in einem Geschäft nicht an gut duftenden Kerzen vorbeigehen ohne eine zu kaufen.				
21	Ich achte bewusst auf den Geruch der Umgebung, wenn ich mein Haus verlasse				
22	Wenn ich an einen Apfel denke, stelle ich mir neben dem Bild auch den Geruch vor.				
23	Wenn ich in einem Garten Blumen sehe, rieche ich bewusst daran.				
24	Am Markt achte ich bewusst auf die Düfte der Lebensmittel.				
25	Beim Kochen rieche ich an einzelnen Zutaten, um zu erkennen, ob diese zusammenpassen.				
26	Wenn es in meinem Schlafzimmer unangenehm riecht, lüfte ich dieses umgehend.				
27	Wenn ich an meinen Partner denke, stelle ich mir auch seinen Geruch vor.				
28	Wenn ich an einem Glas Wein rieche, achte ich auf die verschiedenen Aromen.				
29	Ich registriere und merke mir die Gerüche mir bekannter Menschen.				
30	Beim Blumenkauf bevorzuge ich Blumen, die gut riechen.				
31	Nach einem Regenschauer nehme ich den Duft der Umgebung im Freien bewusst intensiver wahr.				
32	Beim Kochen achte ich auf den Geruch der einzelnen Zutaten.				
33	Ich überprüfe mehrmals täglich, ob meine Hände, Füße, Achseln oder mein Atem unangenehm riechen.				
34	Ein typischer Frühlingstag riecht für mich anders als ein typischer Winter-, Sommer- oder Herbsttag.				
35	Für die Ausübung meines Berufes ist ein guter Geruchssinn notwendig.				
36	Für die Ausübung meiner liebsten Freizeitaktivitäten ist ein guter Geruchssinn notwendig.				
37	Gutes Essen gehört zu meinen größten Leidenschaften.				
38	Der Genuss eines guten Weins macht mich glücklich.				

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „QOD“ - Questionnaire on olfactory disorders – Visite 1

(AKH Wien) (Vom Patienten auszufüllen bei TDI < 31) (Zeit ca. 8 Minuten):
adaptiert von Frasnelli und Hummel - Olfactory dysfunction and normal life - *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005

Datum: _____

Im Rahmen unserer Diagnostik würden wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten. Dazu stehen hinter jeder Frage die Antwortmöglichkeiten „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ und „trifft nicht zu“.

Versuchen Sie, sich zu entscheiden, ob „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ oder „trifft nicht zu“ Ihre übliche Art zu Denken, zu Fühlen oder zu Handeln am besten beschreibt. Kreuzen Sie bitte die entsprechende Antwort zügig an und verwenden Sie nicht zu viel Zeit für einzelne Fragen. Wir möchten Ihre erste Reaktion erfassen und nicht das Ergebnis langer Überlegungen. Für den ganzen Fragebogen sollten Sie nicht mehr als ein paar Minuten brauchen. Vergewissern Sie sich bitte, dass Sie keine Frage ausgelassen haben!

Arbeiten Sie zügig und vergessen Sie nicht, auf jede Frage eine Antwort zu geben. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Dies ist kein Intelligenz- oder Fähigkeitstest, es sollen nur Ihre üblichen Verhaltensweisen erkennbar werden.

P1	Wegen der Probleme mit dem Riechen schmecken Lebensmittel anders, als sie schmecken sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P2	Ich habe immer einen schlechten Geruch in der Nase, egal ob eine Duftquelle in der Nähe ist oder nicht.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P3	Gerüche, die anderen angenehm sind, erscheinen mir unangenehm.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P4	Das größte Problem für mich ist nicht so sehr, dass ich Gerüche schwächer (oder gar nicht) wahrnehme, sondern dass sie anders riechen als sie riechen sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1	Wegen der Riechstörungen gehe ich seltener ins Restaurant zusammen mit Verwandten oder Bekannten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4	Ich bin mir der Schwierigkeiten mit dem Riechen vom Aufwachen bis zum Schlafengehen bewusst.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen schränken meine Genussfähigkeit ein.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

13	Ich mache mir Sorgen, ob ich jemals dazu in der Lage sein werde, mit diesem Problem fertig zu werden.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
14	Ich halte stets ein Versprechen, gleichgültig wie schwierig es auch sein könnte, das zu tun, was ich gesagt habe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
15	Ich fühle mich wegen der Veränderungen meines Riechvermögens angespannter als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
17	Ich habe gelegentlich Gedanken und Vorstellungen, von denen ich nicht möchte, dass andere sie erfahren.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
19	Fast alle meine Probleme sind durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen bedingt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
22	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen stören mich beim Essen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
23	Mein Benehmen ist immer gut und einwandfrei.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
26	Bekannte, Verwandte oder Nachbarn besuche ich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen seltener als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
27	Wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen fällt es mir schwerer, mich zu entspannen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
28	Ich habe wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen Gewichtsprobleme.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
31	Unter all den Leuten, die ich kenne, gibt es einige, die ich ganz und gar nicht ausstehen kann.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
32	Ich kann mir vorstellen, zu lernen, mit den Riechschwierigkeiten umzugehen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
33	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen führen bei mir zum Gefühl des Ausgeschlossenenseins.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

CRF-Nr.: _____

34	Ich vermeide Gruppen von Personen wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
35	Die Riechschwierigkeiten sind eines der Probleme im Leben, mit denen man zu leben hat.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
36	Ich bin noch nie zu spät zu einer Verabredung oder Arbeit erschienen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
37	Wegen der Riechstörungen esse ich weniger/mehr als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
39	Ich habe Angst, mich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen bestimmten Gefahren auszusetzen (z.B. Haushaltsgas, verdorbene Nahrung).	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
42	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ergeben sich Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
48	Ich rede manchmal über Dinge, von denen ich nichts verstehe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
49	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen machen mich gereizt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
50	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ist meine Partnerbeziehung gestört.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, wie **lästig** die Veränderungen Ihres Riechvermögens für Sie sind

Nicht lästig	extrem lästig

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, **wie oft** sich die Veränderungen Ihres Riechvermögens bemerkbar machen

Überhaupt nicht	immer

CRF-Nr.: _____

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **im Beruf / in der Arbeit**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **in der Freizeit / in Ihrem gesellschaftlichen Leben**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens **im letzten Monat im Familienleben / im Haushalt**

Überhaupt
nicht immer

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „PHQ-2“ – The Patient Health Questionnaire – Visite 1

(AKH Wien) (Vom Patienten auszufüllen bei TDI < 31) (Zeit ca. 1 Minute):

adaptiert von Banoub et al. – Depressed mood modulates impact of chronic rhinosinusitis symptoms on quality of life – *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018

Datum: _____

Wie oft wurden Sie, in den vergangenen 6 Wochen, von den folgenden Problemen gestört?	gar nicht	mehrere Tage	mehr als die Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Lust Dinge zu tun	0	1	2	3
2. Sich schlecht fühlen, depressiv oder hoffnungslos	0	1	2	3

CRF-Nr.: _____

Identifikation I

Visite 1

- | | | | | |
|----|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | <input type="checkbox"/> Orange | <input type="checkbox"/> Brombeere | <input type="checkbox"/> Erdbeere | <input type="checkbox"/> Ananas |
| 2 | <input type="checkbox"/> Rauch | <input type="checkbox"/> Klebstoff | <input type="checkbox"/> Schuhleder | <input type="checkbox"/> Gras |
| 3 | <input type="checkbox"/> Honig | <input type="checkbox"/> Vanille | <input type="checkbox"/> Schokolade | <input type="checkbox"/> Zimt |
| 4 | <input type="checkbox"/> Schnittlauch | <input type="checkbox"/> Pfefferminz | <input type="checkbox"/> Fichte | <input type="checkbox"/> Zwiebel |
| 5 | <input type="checkbox"/> Kokos | <input type="checkbox"/> Banane | <input type="checkbox"/> Walnuß | <input type="checkbox"/> Kirsche |
| 6 | <input type="checkbox"/> Pfirsich | <input type="checkbox"/> Apfel | <input type="checkbox"/> Zitrone | <input type="checkbox"/> Grapefruit |
| 7 | <input type="checkbox"/> Lakritz | <input type="checkbox"/> Gummibär | <input type="checkbox"/> Kaugummi | <input type="checkbox"/> Kekse |
| 8 | <input type="checkbox"/> Senf | <input type="checkbox"/> Gummi | <input type="checkbox"/> Menthol | <input type="checkbox"/> Terpentin |
| 9 | <input type="checkbox"/> Zwiebel | <input type="checkbox"/> Sauerkraut | <input type="checkbox"/> Knoblauch | <input type="checkbox"/> Karotte |
| 10 | <input type="checkbox"/> Zigarette | <input type="checkbox"/> Kaffee | <input type="checkbox"/> Wein | <input type="checkbox"/> Kerzenrauch |
| 11 | <input type="checkbox"/> Melone | <input type="checkbox"/> Pfirsich | <input type="checkbox"/> Orange | <input type="checkbox"/> Apfel |
| 12 | <input type="checkbox"/> Gewürznelke | <input type="checkbox"/> Pfeffer | <input type="checkbox"/> Zimt | <input type="checkbox"/> Senf |
| 13 | <input type="checkbox"/> Birne | <input type="checkbox"/> Pflaume | <input type="checkbox"/> Pfirsich | <input type="checkbox"/> Ananas |
| 14 | <input type="checkbox"/> Kamille | <input type="checkbox"/> Himbeere | <input type="checkbox"/> Rose | <input type="checkbox"/> Kirsche |
| 15 | <input type="checkbox"/> Anis | <input type="checkbox"/> Rum | <input type="checkbox"/> Honig | <input type="checkbox"/> Fichte |
| 16 | <input type="checkbox"/> Brot | <input type="checkbox"/> Fisch | <input type="checkbox"/> Käse | <input type="checkbox"/> Schinken |

TDI Ergebnis: _____

CRF-Nr.: _____

Candy Smell Test –

Visite 1 (Ein Score von < 17 steht für eine Hyposmie und von < 13 für eine Anosmie)

Datum: _____

- | | | | | |
|----|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| 1 | <input type="radio"/> Zitrone | <input type="radio"/> Apfel | <input type="radio"/> Pfefferminz | <input type="radio"/> Lebkuchen |
| 2 | <input type="radio"/> Schokolade | <input type="radio"/> Himbeere | <input type="radio"/> Kokosnuss | <input type="radio"/> Kirsche |
| 3 | <input type="radio"/> Walnuß | <input type="radio"/> Tomate | <input type="radio"/> Cola | <input type="radio"/> Pfirsich |
| 4 | <input type="radio"/> Zimt | <input type="radio"/> Birne | <input type="radio"/> Apfel | <input type="radio"/> Waldmeister |
| 5 | <input type="radio"/> Gurke | <input type="radio"/> Schokolade | <input type="radio"/> Banane | <input type="radio"/> Orange |
| 6 | <input type="radio"/> Weintrauben | <input type="radio"/> Vanille | <input type="radio"/> Haselnuß | <input type="radio"/> Orange |
| 7 | <input type="radio"/> Zitrone | <input type="radio"/> Würfelzucker | <input type="radio"/> Ananas | <input type="radio"/> Nuß-Nougat |
| 8 | <input type="radio"/> Honigmelone | <input type="radio"/> Kaffee | <input type="radio"/> Erdbeere | <input type="radio"/> Mandarine |
| 9 | <input type="radio"/> Orange | <input type="radio"/> Cola | <input type="radio"/> Pfirsich | <input type="radio"/> Schokolade |
| 10 | <input type="radio"/> Waldmeister | <input type="radio"/> Schokolade | <input type="radio"/> Erdnuß | <input type="radio"/> Erdbeere |
| 11 | <input type="radio"/> Gurke | <input type="radio"/> Zimt | <input type="radio"/> Birne | <input type="radio"/> Lakritze |
| 12 | <input type="radio"/> Banane | <input type="radio"/> Lebkuchen | <input type="radio"/> Zitrone | <input type="radio"/> Weintrauben |
| 13 | <input type="radio"/> Kokosnuß | <input type="radio"/> Erdbeere | <input type="radio"/> Walnuß | <input type="radio"/> S. Johannisbeere |
| 14 | <input type="radio"/> Mandarine | <input type="radio"/> Erdnuß | <input type="radio"/> Anis | <input type="radio"/> Karamel |
| 15 | <input type="radio"/> Maracuja | <input type="radio"/> S. Johannisbeere | <input type="radio"/> Haselnuß | <input type="radio"/> Ananas |
| 16 | <input type="radio"/> Mandarine | <input type="radio"/> Nougat | <input type="radio"/> Kiwi | <input type="radio"/> Vanille |
| 17 | <input type="radio"/> Apfel | <input type="radio"/> Erdnuß | <input type="radio"/> Orange | <input type="radio"/> Cola |
| 18 | <input type="radio"/> Cola | <input type="radio"/> Vanille | <input type="radio"/> Haselnuß | <input type="radio"/> Tomate |
| 19 | <input type="radio"/> Gurke | <input type="radio"/> Kokosnuß | <input type="radio"/> Würfelzucker | <input type="radio"/> Kirsche |
| 20 | <input type="radio"/> Kokosnuß | <input type="radio"/> Orange | <input type="radio"/> Cola | <input type="radio"/> Aprikose |
| 21 | <input type="radio"/> Kaffee | <input type="radio"/> Rhababer | <input type="radio"/> Walnuß | <input type="radio"/> Zitrone |
| 22 | <input type="radio"/> Vanille | <input type="radio"/> Kiwi | <input type="radio"/> Kokosnuß | <input type="radio"/> Orange |
| 23 | <input type="radio"/> Pfefferminz | <input type="radio"/> Schokolade | <input type="radio"/> Eisbonbon | <input type="radio"/> Tomate |
| 24 | <input type="radio"/> Pflaume | <input type="radio"/> Anis | <input type="radio"/> Lebkuchen | <input type="radio"/> Lakritz |
| 25 | <input type="radio"/> Kondensmilch | <input type="radio"/> Mandarine | <input type="radio"/> Walnuß | <input type="radio"/> Schokolade |
| 26 | <input type="radio"/> Himbeere | <input type="radio"/> Nuss-Nougat | <input type="radio"/> Honigmelone | <input type="radio"/> Vanille |
| 27 | <input type="radio"/> Lakritz | <input type="radio"/> Anis | <input type="radio"/> Pfefferminz | <input type="radio"/> Apfel |

CST Ergebnis: _____

CRF-Nr.: _____

Taste strips Test – Visite 1

Es erfolgt die randomisierte Testung der vier Geschmäcker süß, sauer, salzig und bitter in 4 verschiedenen Konzentrationen. Es wird notiert welcher Geschmack wahrgenommen wird (auch wenn dieser abweichen sollte), oder falls nichts wahrgenommen wird. Ein Score von < 10 steht für eine Hypogeusie und > 10 für eine Normgeusie.

Datum: _____

Konzentration	süß	sauer	salzig	bitter	
am Niedrigsten					
niedrig					
hoch					
am Höchsten					Gesamtscore
Score					

CRF-Nr.: _____

Triangeltest (Dreiecksprobe):

Visite 1

(vom Untersucher auszufüllen)

Datum: _____

1. Testlauf:

2x Joghurt natur und

1x Joghurt mit 5 Tropfen Flavor Enhancement (Geschmack: _____)

Die 3 Joghurts werden in Dreiecksform aufgestellt.

Flavor Enhancement vom Patienten erkannt: ja nein

Intensität des Flavor Enhancements _____

1 = wenig intensiv, 10 = extrem intensiv

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Hedonik des Flavor Enhancements _____

-4 = sehr unangenehm, +4 = sehr angenehm

-4 - -3 - -2 - -1 - 0 - +1 - +2 - +3 - +4

2. Testlauf:

2x Joghurt natur und

1x Joghurt mit 5 Tropfen Flavor Enhancement (Geschmack: _____)

Die 3 Joghurts werden in Dreiecksform aufgestellt.

Flavor Enhancement vom Patienten erkannt: ja nein

Intensität des Flavor Enhancements _____

1 = wenig intensiv, 10 = extrem intensiv

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Hedonik des Flavor Enhancements _____

-4 = sehr unangenehm, +4 = sehr angenehm

-4 - -3 - -2 - -1 - 0 - +1 - +2 - +3 - +4

CRF-Nr.: _____

3. Testlauf:

2x Joghurt natur und

1x Joghurt mit 5 Tropfen Flavor Enhancement (Geschmack: _____)

Die 3 Joghurts werden in Dreiecksform aufgestellt.

Flavor Enhancement vom Patienten erkannt: ja nein

Intensität des Flavor Enhancements _____

1 = wenig intensiv, 10 = extrem intensiv

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Hedonik des Flavor Enhancements _____

-4 = sehr unangenehm, +4 = sehr angenehm

-4 - -3 - -2 - -1 - 0 - +1 - +2 - +3 - +4

Sehen Sie einen möglichen **Vorteil** für sich durch das Flavor Enhancement _____

1 = überhaupt nicht, 10 = auf jeden Fall

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Flavor Enhancement vom Patienten **erkannt**: ja nein
(2 von 3 Versuchen)

Wenn das Flavor Enhancement in 2 von 3 Versuchen erkannt wurde und die Patienten gewillt sind weiter teilzunehmen, dann Ausgabe der tasty drops. Sonst *Studienabbruch*.

Falls ein Abbruch erfolgt: Ist der Patient damit einverstanden, dass die bisher erhobenen Daten anonymisiert weiter verwendet werden dürfen?

ja: nein

U: _____

Name: _____

Wien, am _____

CRF-Nr.: _____

Ausgabe Flavor Enhancement (GymQueen(R) Tasty Drops, 30ml) oder stark verdünnter Lösung – Charge #1 –

Visite 1:

Ausgabe von 3 Geschmäckern (Erdbeere, Kokos und Vanille) **Charge #1:**

Datum der Tasty drops **Ausgabe:** _____

Chargennummer:

für Erdbeere: _____

für Kokos: _____

für Vanille: _____

Der Patient bekommt randomisiert entweder drei Fläschchen normal konzentriertes Flavor Enhancement (Original) oder ein Fläschchen mit stark verdünntem Flavor Enhancement. Nach 2 Wochen bei Visite 2 muss der Patient die 3 Fläschchen zurückbringen und erhält 3 andere Fläschchen anderer Chargennummer. Weder Untersucher, noch Patient wissen ob der Patient die originale oder verdünnte Lösung erhält. Am Ende der Studie wird zwecks Auswertung die Verblindung aufgehoben.

Anwendung der tasty drops: Die Tropfen sind immer auf Lebensmittel anzuwenden und niemals alleine einzunehmen. Zu mindestens einer Mahlzeit am Tag sollen 10 Tropfen zugegeben und mit der Mahlzeit gut vermischt werden. Über die Häufigkeit und Art der Anwendung soll das Tagebuch genau geführt werden. Die Tropfen dürfen niemals pur ohne Lebensmittel verwendet werden!

CRF-Nr.: _____

Tagebuch Teil 1 / 2 – ausgegeben bei

Visite 1

(zu Hause) (vom Patienten auszufüllen)

(Beantworten Sie bitte in den kommenden 2 Wochen jeden Tag die unten stehenden Fragen. Bringen Sie bitte zur Visite 2 nach ca. 2 Wochen, dieses Tagebuch Teil 1 / 2 wieder mit)

Woche 1		morgens	mittags	abends
Tag 1	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 2	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 3	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 4	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 5	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 6	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 7	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		

CRF-Nr.: _____

Woche 2		morgens	mittags	abends	
Tag 8	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 9	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 10	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 11	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 12	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 13	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			
Tag 14	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

! Anwendung der tasty drops: Die Tropfen sind immer auf Lebensmittel anzuwenden und niemals alleine einzunehmen. Zu mindestens einer Mahlzeit am Tag sollen 10 Tropfen zugegeben und mit der Mahlzeit gut vermischt werden. Über die Häufigkeit und Art der Anwendung soll das Tagebuch genau geführt werden. Die Tropfen dürfen niemals pur ohne Lebensmittel verwendet werden!

CRF-Nr.: _____

**Rückgabe Charge #1 und Ausgabe Flavor Enhancement
(GymQueen(R) Tasty Drops, 30ml) oder stark verdünnter Lösung –
Charge #2 –**

Visite 2: (nach ca. 2 Wochen)

Datum: _____

Rückgabe von 3 Geschmäckern (Erdbeere, Kokos und Vanille) **Charge #1:**

Datum der Tasty drops **Rückgabe:** _____

Chargennummer:

für Erdbeere: _____

für Kokos: _____

für Vanille: _____

Ausgabe von 3 Geschmäckern (Erdbeere, Kokos und Vanille) **Charge #2:**

Datum der Tasty drops **Ausgabe:** _____

Chargennummer:

für Erdbeere: _____

für Kokos: _____

für Vanille: _____

Der Patient bringt die erste Charge Tasty drops zurück und bekommt randomisiert wiederum entweder drei Fläschchen normal konzentriertes Flavor Enhancement (Original) oder ein Fläschchen mit stark verdünntem Flavor Enhancement. Nach Ende der Studie darf der Patient die letzten 3 Fläschchen behalten (oder auf Wunsch auch zurückbringen). Weder Untersucher, noch Patient wissen ob der Patient die originale oder verdünnte Lösung erhält. Am Ende der Studie wird zwecks Auswertung die Verblindung aufgehoben.

Anwendung der tasty drops: Die Tropfen sind immer auf Lebensmittel anzuwenden und niemals alleine einzunehmen. Zu mindestens einer Mahlzeit am Tag sollen 10 Tropfen zugegeben und mit der Mahlzeit gut vermischt werden. Über die Häufigkeit und Art der Anwendung soll das Tagebuch genau geführt werden. Die Tropfen dürfen niemals pur ohne Lebensmittel verwendet werden!

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „QOD“ - Questionnaire on olfactory disorders – Visite 2

(AKH Wien, nach ca. 2 Wochen) (Vom Patienten auszufüllen bei TDI < 31)

(Zeit ca. 8 Minuten):

adaptiert von Frasnelli und Hummel - Olfactory dysfunction and normal life - *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005

Datum: _____

Im Rahmen unserer Diagnostik würden wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten. Dazu stehen hinter jeder Frage die Antwortmöglichkeiten „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ und „trifft nicht zu“.

Versuchen Sie, sich zu entscheiden, ob „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ oder „trifft nicht zu“ Ihre übliche Art zu Denken, zu Fühlen oder zu Handeln am besten beschreibt. Kreuzen Sie bitte die entsprechende Antwort zügig an und verwenden Sie nicht zu viel Zeit für einzelne Fragen. Wir möchten Ihre erste Reaktion erfassen und nicht das Ergebnis langer Überlegungen. Für den ganzen Fragebogen sollten Sie nicht mehr als ein paar Minuten brauchen. Vergewissern Sie sich bitte, dass Sie keine Frage ausgelassen haben!

Arbeiten Sie zügig und vergessen Sie nicht, auf jede Frage eine Antwort zu geben. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Dies ist kein Intelligenz- oder Fähigkeitstest, es sollen nur Ihre üblichen Verhaltensweisen erkennbar werden.

P1	Wegen der Probleme mit dem Riechen schmecken Lebensmittel anders, als sie schmecken sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P2	Ich habe immer einen schlechten Geruch in der Nase, egal ob eine Duftquelle in der Nähe ist oder nicht.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P3	Gerüche, die anderen angenehm sind, erscheinen mir unangenehm.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P4	Das größte Problem für mich ist nicht so sehr, dass ich Gerüche schwächer (oder gar nicht) wahrnehme, sondern dass sie anders riechen als sie riechen sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1	Wegen der Riechstörungen gehe ich seltener ins Restaurant zusammen mit Verwandten oder Bekannten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4	Ich bin mir der Schwierigkeiten mit dem Riechen vom Aufwachen bis zum Schlafengehen bewusst.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen schränken meine Genussfähigkeit ein.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

13	Ich mache mir Sorgen, ob ich jemals dazu in der Lage sein werde, mit diesem Problem fertig zu werden.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
14	Ich halte stets ein Versprechen, gleichgültig wie schwierig es auch sein könnte, das zu tun, was ich gesagt habe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
15	Ich fühle mich wegen der Veränderungen meines Riechvermögens angespannter als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
17	Ich habe gelegentlich Gedanken und Vorstellungen, von denen ich nicht möchte, dass andere sie erfahren.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
19	Fast alle meine Probleme sind durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen bedingt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
22	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen stören mich beim Essen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
23	Mein Benehmen ist immer gut und einwandfrei.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
26	Bekannte, Verwandte oder Nachbarn besuche ich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen seltener als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
27	Wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen fällt es mir schwerer, mich zu entspannen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
28	Ich habe wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen Gewichtsprobleme.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
31	Unter all den Leuten, die ich kenne, gibt es einige, die ich ganz und gar nicht ausstehen kann.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
32	Ich kann mir vorstellen, zu lernen, mit den Riechschwierigkeiten umzugehen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
33	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen führen bei mir zum Gefühl des Ausgeschlossenenseins.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

CRF-Nr.: _____

34	Ich vermeide Gruppen von Personen wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
35	Die Riechschwierigkeiten sind eines der Probleme im Leben, mit denen man zu leben hat.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
36	Ich bin noch nie zu spät zu einer Verabredung oder Arbeit erschienen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
37	Wegen der Riechstörungen esse ich weniger/mehr als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
39	Ich habe Angst, mich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen bestimmten Gefahren auszusetzen (z.B. Haushaltsgas, verdorbene Nahrung).	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
42	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ergeben sich Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
48	Ich rede manchmal über Dinge, von denen ich nichts verstehe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
49	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen machen mich gereizt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
50	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ist meine Partnerbeziehung gestört.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, wie **lästig** die Veränderungen Ihres Riechvermögens für Sie sind

Nicht lästig	extrem lästig

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, **wie oft** sich die Veränderungen Ihres Riechvermögens bemerkbar machen

Überhaupt nicht	immer

CRF-Nr.: _____

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **im Beruf / in der Arbeit**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **in der Freizeit / in Ihrem gesellschaftlichen Leben**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens **im letzten Monat im Familienleben / im Haushalt**

Überhaupt
nicht immer

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „PHQ-2“ – The Patient Health Questionnaire – Visite 2

(AKH Wien, nach ca. 2 Wochen) (Vom Patienten auszufüllen bei TDI < 31)

(Zeit ca. 1 Minute):

adaptiert von Banoub et al. – Depressed mood modulates impact of chronic rhinosinusitis symptoms on quality of life – *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018

Datum: _____

Wie oft wurden Sie, in den vergangenen 6 Wochen, von den folgenden Problemen gestört?	gar nicht	mehrere Tage	mehr als die Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Lust Dinge zu tun	0	1	2	3
2. Sich schlecht fühlen, depressiv oder hoffnungslos	0	1	2	3

CRF-Nr.: _____

Tagebuch Teil 2 / 2 – ausgegeben bei

Visite 2

(zu Hause) (vom Patienten auszufüllen)

(Beantworten Sie bitte die kommenden 2 Wochen jeden Tag die unten stehenden Fragen. Senden Sie bitte am Ende der Studie nach ca. 2 Wochen, dieses Tagebuch Teil 2 / 2 zusammen mit den Fragebögen im vorfrankierten Kuvert zurück, welches Ihnen per Post zugesendet wird)

Woche 3

morgens mittags abends

Tag 15	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 16	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 17	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 18	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 19	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 20	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

Tag 21	Tasty drops verwendet	()	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()			

CRF-Nr.: _____

Woche 4		morgens	mittags	abends
Tag 22	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 23	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 24	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 25	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 26	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 27	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		
Tag 28	Tasty drops verwendet	()	()	()
Datum:	wieviele drops verwendet
.....	welchen Geschmack verwendet
	Tasty drops nicht verwendet	()		

! Anwendung der tasty drops: Die Tropfen sind immer auf Lebensmittel anzuwenden und niemals alleine einzunehmen. Zu mindestens einer Mahlzeit am Tag sollen 10 Tropfen zugegeben und mit der Mahlzeit gut vermischt werden. Über die Häufigkeit und Art der Anwendung soll das Tagebuch genau geführt werden. Die Tropfen dürfen niemals pur ohne Lebensmittel verwendet werden!

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „QOD“ - Questionnaire on olfactory disorders – Studierende

(nach ca. 4 Wochen) (zu Hause) (vom Patienten auszufüllen) (Zeit ca. 8 Minuten):

adaptiert von Frasnelli und Hummel - Olfactory dysfunction and normal life - *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005

(Bitte senden Sie, am Ende der Studie nach ca. 4 Wochen, die Fragebögen zusammen mit dem Tagebuch Teil 2 / 2, im vorfrankiertem Kuvert zurück, welches Ihnen zugesendet wird)

Datum: _____

Im Rahmen unserer Diagnostik würden wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten. Dazu stehen hinter jeder Frage die Antwortmöglichkeiten „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ und „trifft nicht zu“. Versuchen Sie, sich zu entscheiden, ob „trifft zu“, „trifft weitgehend zu“, „trifft weitgehend nicht zu“ oder „trifft nicht zu“ Ihre übliche Art zu Denken, zu Fühlen oder zu Handeln am besten beschreibt. Kreuzen Sie bitte die entsprechende Antwort zügig an und verwenden Sie nicht zu viel Zeit für einzelne Fragen. Wir möchten Ihre erste Reaktion erfassen und nicht das Ergebnis langer Überlegungen. Für den ganzen Fragebogen sollten Sie nicht mehr als ein paar Minuten brauchen. Vergewissern Sie sich bitte, dass Sie keine Frage ausgelassen haben!

Arbeiten Sie zügig und vergessen Sie nicht, auf jede Frage eine Antwort zu geben. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Dies ist kein Intelligenz- oder Fähigkeitstest, es sollen nur Ihre üblichen Verhaltensweisen erkennbar werden.

P1	Wegen der Probleme mit dem Riechen schmecken Lebensmittel anders, als sie schmecken sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P2	Ich habe immer einen schlechten Geruch in der Nase, egal ob eine Duftquelle in der Nähe ist oder nicht.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P3	Gerüche, die anderen angenehm sind, erscheinen mir unangenehm.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
P4	Das größte Problem für mich ist nicht so sehr, dass ich Gerüche schwächer (oder gar nicht) wahrnehme, sondern dass sie anders riechen als sie riechen sollten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1	Wegen der Riechstörungen gehe ich seltener ins Restaurant zusammen mit Verwandten oder Bekannten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4	Ich bin mir der Schwierigkeiten mit dem Riechen vom Aufwachen bis zum Schlafengehen bewusst.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen schränken meine Genussfähigkeit ein.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

CRF-Nr.: _____

13	Ich mache mir Sorgen, ob ich jemals dazu in der Lage sein werde, mit diesem Problem fertig zu werden.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
14	Ich halte stets ein Versprechen, gleichgültig wie schwierig es auch sein könnte, das zu tun, was ich gesagt habe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
15	Ich fühle mich wegen der Veränderungen meines Riechvermögens angespannter als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
17	Ich habe gelegentlich Gedanken und Vorstellungen, von denen ich nicht möchte, dass andere sie erfahren.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
19	Fast alle meine Probleme sind durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen bedingt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
22	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen stören mich beim Essen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
23	Mein Benehmen ist immer gut und einwandfrei.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
26	Bekannte, Verwandte oder Nachbarn besuche ich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen seltener als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
27	Wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen fällt es mir schwerer, mich zu entspannen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
28	Ich habe wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen Gewichtsprobleme.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
31	Unter all den Leuten, die ich kenne, gibt es einige, die ich ganz und gar nicht ausstehen kann.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
32	Ich kann mir vorstellen, zu lernen, mit den Riechschwierigkeiten umzugehen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
33	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen führen bei mir zum Gefühl des Ausgeschlossenenseins.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

CRF-Nr.: _____

34	Ich vermeide Gruppen von Personen wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
35	Die Riechschwierigkeiten sind eines der Probleme im Leben, mit denen man zu leben hat.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
36	Ich bin noch nie zu spät zu einer Verabredung oder Arbeit erschienen.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
37	Wegen der Riechstörungen esse ich weniger/mehr als früher.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
39	Ich habe Angst, mich wegen der Schwierigkeiten mit dem Riechen bestimmten Gefahren auszusetzen (z.B. Haushaltsgas, verdorbene Nahrung).	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
42	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ergeben sich Probleme bei alltäglichen Tätigkeiten.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
48	Ich rede manchmal über Dinge, von denen ich nichts verstehe.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
49	Die Schwierigkeiten mit dem Riechen machen mich gereizt.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()
50	Durch die Schwierigkeiten mit dem Riechen ist meine Partnerbeziehung gestört.	trifft zu trifft weitgehend zu trifft weitgehend nicht zu trifft nicht zu	() () () ()

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, wie **lästig** die Veränderungen Ihres Riechvermögens für Sie sind

Nicht lästig	extrem lästig

Bitte beurteilen Sie auf der untenstehenden Skala, **wie oft** sich die Veränderungen Ihres Riechvermögens bemerkbar machen

Überhaupt nicht	immer

CRF-Nr.: _____

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **im Beruf / in der Arbeit**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens im letzten Monat **in der Freizeit / in Ihrem gesellschaftlichen Leben**

Überhaupt
nicht immer

Wie stark beeinträchtigen Sie die Veränderungen Ihres Riechvermögens **im letzten Monat im Familienleben / im Haushalt**

Überhaupt
nicht immer

Gewicht: _____ kg
(vom Patienten auszufüllen)
Datum:

BMI: _____ kg/m²
(vom Untersucher auszufüllen)
Datum:

CRF-Nr.: _____

Fragebogen „PHQ-2“ – The Patient Health Questionnaire – Studierende

(nach ca. 4 Wochen) (zu Hause) (vom Patienten auszufüllen) (Zeit ca. 1 Minute):

adaptiert von Banoub et al. – Depressed mood modulates impact of chronic rhinosinusitis symptoms on quality of life – *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018

(Bitte senden Sie, am Ende der Studie nach ca. 4 Wochen, die Fragebögen zusammen mit dem Tagebuch Teil 2 / 2 im vorfrankiertem Kuvert zurück, welches Ihnen zugesendet wird)

Datum: _____

Wie oft wurden Sie, in den vergangenen 6 Wochen, von den folgenden Problemen gestört?	gar nicht	mehrere Tage	mehr als die Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Lust Dinge zu tun	0	1	2	3
2. Sich schlecht fühlen, depressiv oder hoffnungslos	0	1	2	3

CRF-Nr.: _____

Zusätzliche Fragen – Studienende

(nach ca. 4 Wochen) (vom Patienten auszufüllen – ca. 1 Minute):

(Bitte senden Sie, am Ende der Studie nach ca. 4 Wochen, die Fragebögen zusammen mit dem Tagebuch Teil 2 / 2 im vorfrankiertem Kuvert zurück, welches Ihnen zugesendet wird)

Datum: _____

Das Flavor Enhancement **verbessert meine Geschmackswahrnehmung** beim Essen?

1 = überhaupt nicht, 10 = immens

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Das Flavor Enhancements bringt mir **mehr Lust aufs / mehr Freude** am Essen?

1 = überhaupt nicht, 10 = auf jeden Fall

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Ich würde das Flavor Enhancement auch nach Ende dieser Studie **weiterverwenden**?

1 = überhaupt nicht, 10 = auf jeden Fall

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Ich würde das Flavor Enhancement **weiterempfehlen**?

1 = überhaupt nicht, 10 = auf jeden Fall

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!