

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

**Der Einfluss von intranasal appliziertem Citratpuffer auf das Riechvermögen von
Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden von

Malena Ezzat

aus Bückeburg

Dresden 2018

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____
Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

Zusammenfassung

Riechstörungen sind in der Bevölkerung häufig anzutreffen (Vennemann et al., 2008; Brämerson und Johansson, 2004) und gehen häufig mit einem hohen Leidensdruck einher (Croy et al., 2009). Ihre Therapieoptionen sind hingegen bis zum heutigen Zeitpunkt begrenzt. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von Studien zu möglichen Therapiemaßnahmen.

Die olfaktorische Prozessierung umfasst komplexe biochemische und neurologische Prozesse. Freies Calcium spielt hierbei eine wesentliche Rolle in der peripheren Verarbeitung der olfaktorischen Informationen. Hervorzuheben sind an dieser Stelle insbesondere negative Rückkopplungsmechanismen. Vor diesem Hintergrund kam es zu der Überlegung, dass eine Reduktion von freiem, intranasalen Calcium mittels Pufferlösungen, wie beispielsweise dem Citratpuffer, zu einer Verbesserung des Riechvermögens von Patienten mit einer Riechbeeinträchtigung führen könnte. Diverse vorhergehende Studien unterstützten diese Annahme, insbesondere im Bereich von Riechstörungen einer postinfektiösen Genese (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016). Die Fragestellung dieser Studie lautete daher:

Kommt es durch die einmalige, intranasale Behandlung mit einem Milliliter (ml) Citratpuffer zu einer Verbesserung des Riechvermögens von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung?

Es wurde ein prospektives, einfach-verblindetes und placebo-kontrolliertes Studiendesign gewählt. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Februar 2015 bis Januar 2016 im Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (HNO) des Universitätsklinikums Dresden. Es wurden 49 erwachsene Teilnehmer mit einer Riechstörung postinfektiöser Genese in die Studie eingeschlossen (es handelte sich um elf Männer und 38 Frauen, ihr Altersdurchschnitt betrug $58,71 \pm 11,03$ Jahre). Das Riechvermögen wurde durch die Schwellen- und Identifikationstestung mittels Sniffin' Sticks jeweils vor und nach der Behandlung mit einem Citratpuffer untersucht. Den Patienten wurde einmalig 1 ml der Citratpufferlösung monorhinal in Richtung der Riechspalte appliziert. In die kontralaterale Nasenhöhle wurde als interne Kontrolle 1 ml physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens wurde in der Schwellentestung ab einer Erhöhung der Punktzahl um $\geq 2,5$ Punkte und in der Identifikationstestung um ≥ 3 Punkte postuliert. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Schwellen- und Identifikationstestung wurde respektive eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse ab einer Erhöhung der Punktzahl um $\geq 5,5$ Punkte

angenommen. Die Analyse wurde für die Gesamtkohorte sowie für die Subgruppen „Hyposmie“ (Ergebnis von Schwelle und Identifikation in Summe > 10 Punkte) und „funktionelle Anosmie“ (Ergebnis von Schwelle und Identifikation in Summe ≤ 10 Punkte) durchgeführt (Kobal et al., 2000). Im Vergleich zu der Behandlung mit der physiologischen Kochsalzlösung zeigte sich nach der Behandlung mit dem Citratpuffer eine statistisch signifikante Verbesserung der Punktzahl von Schwelle und Identifikation in Kombination. Dies galt für die Gesamtkohorte (mittlere Verbesserung $0,87 \pm 2,68$ Punkte, $P = 0,04$) sowie in der Subgruppenanalyse für Patienten mit einer Hyposmie (mittlere Verbesserung $1,15 \pm 2,37$ Punkte, $P = 0,02$). Allerdings wird durch diese Effektgröße keine klinische Signifikanz erlangt. Für die, in die Subgruppe „funktionelle Anosmie“ eingeschlossenen Probanden, konnte hingegen keine statistisch oder klinisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach der Applikation des Citratpuffers im Vergleich zum Placebo festgestellt werden. Zusätzlich konnte auch bei der getrennten Bewertung der Ergebnisse aus der Schwellen- sowie der Identifikationstestung keine statistische oder klinische Signifikanz demonstriert werden. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte, als auch für die Subgruppen „Hyposmie“ und „funktionelle Anosmie“.

Um den Effekt von intranasal appliziertem Citratpuffer in der Behandlung von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung vollständig beschreiben zu können, werden allerdings weitere grundlegende und klinische Studien benötigt. Hier sollten in zukünftigen Studien insbesondere die Ergebnisse einer längerfristigen Behandlung mit dem Citratpuffer durch weitere randomisierte, kontrollierte Studien untersucht werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort.....	1
2. Grundlagen des Riechens	3
2.1. Anatomie der Nase.....	3
2.2. Riechepithel	4
2.3. Physiologie des Riechens	6
2.3.1. Signaltransduktionskaskade.....	6
2.3.2. Rezeptorproteine.....	8
2.3.3. Adaptation.....	9
2.4. Riehbahn	10
3. Riechstörungen.....	12
3.1. Definition olfaktorischer Störungen / Terminologie.....	12
3.2. Qualitative Riechstörungen: Dysosmien	13
3.3. Quantitative Riechstörungen	13
3.4. Epidemiologie von Riechstörungen	14
3.5. Ätiologie der Riechstörungen.....	16
3.5.1. Postinfektiöse Riechstörungen	16
3.5.2. Sinunasale Riechstörungen	22
3.5.3. Posttraumatische Riechstörungen.....	23
3.5.4. Kongenitale Riechstörungen	23
3.5.5. Toxische Riechstörungen.....	23
3.5.6. Riechstörungen in Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen.....	24
3.5.7. Iatrogene Riechstörungen	25
3.5.8. Idiopathische Riechstörungen	25
4. Studienmedikamente.....	26
4.1. Citratpuffer	26
4.2. Physiologische Kochsalzlösung.....	27
5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks	28
5.1. SDI-Test.....	28
5.1.1. Schwellentestung	28
5.1.2. Diskriminationstestung	31
5.1.3. Identifikationstestung	31
5.1.4. SDI-Wert	32
5.2. Erweiterte Identifikationstestung.....	33
6. Material und Methoden.....	35

6.1. Ethik	35
6.2. Studiendesign	35
6.3. Untersuchung	36
6.4. Probanden.....	36
6.5. Ein- und Ausschlusskriterien	36
6.6. Allgemeiner Studienablauf.....	37
6.7. Detaillierter Studienablauf	38
6.7.1. Anamnese.....	38
6.7.2. HNO-ärztliche Untersuchung.....	38
6.7.3. Erste Erhebung des Riechvermögens	38
6.7.4. Applikation der Studienmedikamente	39
6.7.5. Pause.....	40
6.7.6. Zweite Erhebung des Riechvermögens.....	40
6.7.7. Durchführung der Analyse.....	41
7. Statistische Analyse.....	43
8. Ergebnisse.....	44
8.1. Deskriptive Statistik	44
8.1.1. Probanden	44
8.1.2. Dauer der Riechstörung	44
8.1.3. Begleitendes Auftreten qualitativer Riechstörungen	45
8.1.4. Unerwünschte Wirkungen (UW).....	45
8.2. Ergebnisse der psychophysischen Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks.....	46
8.2.1. Durchschnittliche Ergebnisse der Riechtestung vor und nach der Applikation von physiologischer Kochsalzlösung	46
8.2.2. Durchschnittliche Ergebnisse der Riechtestung vor und nach der Applikation von Citratpuffer.....	47
8.3. Vergleich der Ergebnisse der Riechtestung zwischen der linken und rechten Nasenhöhle vor der Applikation.....	48
8.4. Analyse	49
8.4.1. Analyse der Gesamtkohorte.....	49
8.4.2. Analyse der Subgruppe „Hyposmie“.....	50
8.4.3. Analyse der Subgruppe „funktionelle Anosmie“	51
9. Diskussion	56
9.1. Stärken der Studie.....	56
9.2. Schwächen der Studie.....	56
9.3. Vergleich mit anderen Studien.....	57

10. Ausblick.....	61
11. Zusammenfassung / Summary.....	62
11.1. Zusammenfassung.....	62
11.2. Summary.....	63
12. Anhang.....	64
12.1 Abkürzungsverzeichnis.....	64
12.2. Literaturverzeichnis	66
12.3. Abbildungsverzeichnis.....	82
12.5 Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	84
12.8. Studieninformationen	88
12.9. Einwilligungserklärung.....	91

1. Vorwort

Der Geruchssinn stellt in der Bevölkerung eine weitgehend unterschätzte Sinnesfunktion dar. Häufig führt erst eine Beeinträchtigung oder ein Verlust des Riechvermögens dazu, dass Betroffenen seine Bedeutung in das Bewusstsein tritt. Die vielfältigen Auswirkungen einer Riechstörung auf das alltägliche Leben der Betroffenen führen nicht selten zu einer massiven Einschränkung der subjektiven Lebensqualität sowie zu einem hohen Leidensdruck (Croy et al., 2009). So steht das Riechen durch die Wahrnehmung unterschiedlichster Aromen der Nahrung in enger Verbindung zum Geschmackssinn. Doch auch im Bereich sozialer Interaktionen und der Partnerauswahl, bis hin zur Fortpflanzung, findet der Geruchssinn seine Beteiligung (Hatt und Spehr, 2004). Zusätzlich besteht neben einer Schutzfunktion, beispielsweise bei der Detektion von Gefahrstoffen oder verdorbenen Lebensmitteln, auch eine enge Verbindung zu der Stimmungslage eines Menschen, sodass eine Riechstörung nicht selten in einer depressiven Stimmungslage mündet (Temmel et al., 2002; Deems et al., 1991).

Störungen des Geruchssinnes sind mit einer Prävalenz von etwa 20% der Bevölkerung im jüngeren und mittleren Lebensalter (Brämerson und Johansson, 2004) sowie von bis zu 25% der Bevölkerung über 50 Jahre (Murphy et al., 2002) zudem sehr häufig. Es wird davon ausgegangen, dass 4 bis 6% der Bevölkerung eine Anosmie aufweisen (Brämerson und Johansson, 2004). Diese Zahlen verdeutlichen zusätzlich die hohe Relevanz der Riechstörungen.

Die Ätiologie einer olfaktorischen Störung kann unterschiedlicher Natur sein. Dabei zählen sinunasale sowie postinfektiöse Riechstörungen zu den häufigsten Ursachen. Die Therapieoptionen sind hingegen, insbesondere im Falle einer nicht-sinunasalen Genese, begrenzt. So bestehen für Riechstörungen mit einer postinfektiösen Ursache bisher nur wenige etablierte Behandlungsoptionen. In vorangehenden Studien wurde die Wirksamkeit diverser medikamentöser Therapien geprüft. Die Untersuchungen einer Behandlung mittels Kortikosteroiden, Caroverin, Zink, Vitamin A, Ginkgo bilboa, Minocyclin, Theophyllin, Akupunktur und alpha-Liponsäure sollen hier nur beispielhaft erwähnt werden. Jedoch konnte sich bis zu diesem Zeitpunkt keine der genannten Therapien etablieren. Erschwerend kommt hinzu, dass bei postinfektiösen Riechstörungen in etwa 40 % der Fälle eine Spontanremission auftritt. Dies führt dazu, dass weitere doppelblinde und placebo-kontrollierte Studien für eine abschließende Beurteilung der pharmakologischen Wirkungen erforderlich sind (Damm et al., 2004). Der Bedarf an wissenschaftlichen Studien bezüglich möglicher Therapieoptionen ist daher als groß zu bewerten.

Eine weitere erfolgversprechende Behandlungsoption scheint die Therapie mit Pufferlösungen, wie beispielsweise dem Citratpuffer, darzustellen. Sein Einfluss auf das Riechvermögen von Patienten mit Riechstörungen wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht und diskutiert (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016; Philpott et al., 2017).

2. Grundlagen des Riechens

2.1. Anatomie der Nase

Die menschliche Nase wird in einen inneren und einen äußeren Anteil untergliedert. Der äußere Teil der Nase besteht aus dem Nasenskelett sowie einzelnen knorpeligen Elementen. Er ist verantwortlich für ihre äußerlich sichtbare und individuelle Form. Die beiden Nasenlöcher bilden den Zugang zum inneren Anteil der Nase. Hier wird die Nasenhaupthöhle durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) etwa mittig geteilt. Die somit paarigen Nasenhöhlen werden nach medial jeweils durch die glatte Wand des Septums begrenzt. In ihre laterale Wand wölben sich hingegen drei knöcherne Nasenmuscheln vor (Concha nasalis superior, media et inferior). Durch sie werden die drei gleichnamigen Nasengänge (Meatus nasi superior, medius et inferior) gebildet, die jeweils unterhalb der entsprechenden Nasenmuschel verlaufen. In die Nasengänge münden die verschiedenen Gänge der paarig angelegten Nasennebenhöhlen und stellen somit eine Verbindung her. Nach dorsal tragen die beiden Nasenhöhlen je eine Öffnung (Choanen), welche in den Nasenrachenraum mündet (Watelet und Van Cauwenberge, 1999).

Die Nasenschleimhaut dient funktionell der Befeuchtung und Erwärmung der Atemluft, sowie ihrer Reinigung. Sie trägt überwiegend das atemwegstypische respiratorische Flimmerepithel (Regio respiratoria), bei dem es sich um ein mehrreihiges hochprismatisches Flimmerepithel mit Becherzellen handelt (Mygind und Dahl, 1998). In einem Areal im Bereich des Nasendachs befindet sich hingegen die Regio olfactoria. Es handelt sich um den Sitz des Riechepithels (Morrison et al., 1990).

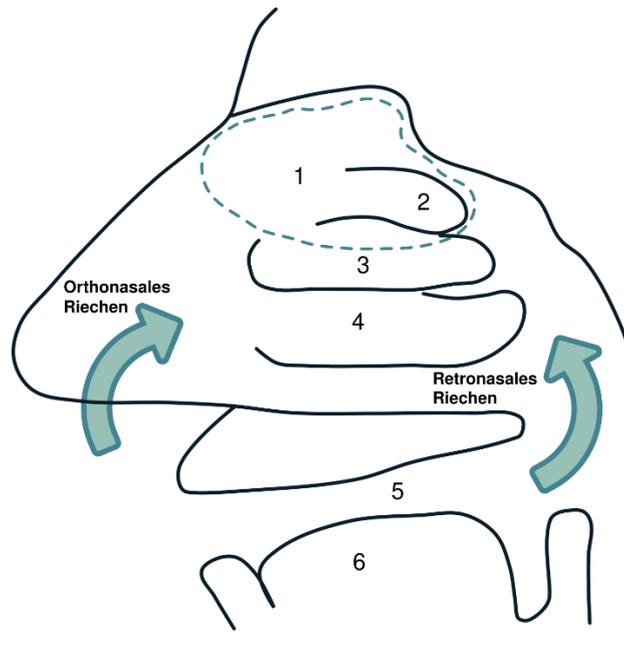


Abbildung (Abb.) 1: Vereinfachte Darstellung der Anatomie der Nase. 1 – Riechspalte, 2 – Obere Nasenmuschel, 3 – Mittlere Nasenmuschel, 4 – Untere Nasenmuschel, 5 – Mundhöhle, 6 – Zunge.

2.2. Riechepithel

Der überwiegende Anteil des Riechepithels befindet sich in der Riechspalte, einem Bereich am Dach der Nasenhöhle. Sie umfasst den dorsal gelegenen Anteil der Concha nasalis superior sowie die gegenüberliegenden Regionen der Nasenscheidewand (Morrison et al., 1990). Neuere Erkenntnisse zeigen, dass sich die Ausdehnung zudem auf weiter anterior gelegene Teile der Nasenhöhle erstreckt und darüber hinaus auch Bereiche der mittleren Nasenmuschel einschließt (Leopold et al., 2000). Insgesamt nimmt das Riechepithel eine Fläche von etwa 100-400 Quadratmillimeter (mm²) ein (Moran, 1982). Die Ausdehnung und der strukturelle Aufbau unterliegen jedoch einer Variabilität, die mit verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel dem Lebensalter, zusammenhängen (Smith, 1941). Das olfaktorische Epithel beim Fetus erscheint ausgedehnt und zusammenhängend. Es imponiert mit einer regelmäßigen und abrupten Grenze. Mit steigendem Alter nimmt diese Regelmäßigkeit jedoch stetig ab und eine allmähliche Degeneration des Epithels lässt sich beobachten (Naessen et al., 1970). Das olfaktorische Epithel wird nun stellenweise von respiratorischem Epithel durchsetzt (Leopold et al., 2000). Neben dem Alter sind verschiedene schädigende Einflüsse für diese Dynamik verantwortlich (Leopold et al., 2000). Ein direkter Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen sowie Ausmaß und Ursache einer Riechstörung kann beobachtet werden (Jafek et al., 1997).

Beim Riechepithel handelt es sich um ein hohes, mehrreihiges, prismatisches Epithel. Strukturell setzt es sich aus vier verschiedenen Zelltypen zusammen. Hierbei handelt es sich um Basalzellen, olfaktorische Rezeptorneurone (ORN), Stützzellen sowie mikrovilläre Zellen. Zusätzlich kommen noch Bowman-Drüsen, auch Glandulae olfactoriae genannt, und sogenannte „olfactory ensheathing cells“ vor (Barnett und Riddell, 2004). Die Basalzellen liegen an der Basallamina und fungieren als allgemeine Vorläuferzellen. Es handelt sich bei ihnen um undifferenzierte, multipotente Stammzellen, die in der Lage sind sich asymmetrisch zu teilen und eine kontinuierliche Regeneration des Riechepithels bis an das Lebensende ermöglichen.

Bei den olfaktorischen Rezeptorneuronen handelt es sich um primäre Sinneszellen. Ihre Zellkörper sind im mittleren Bereich des Riechepithels lokalisiert. Aus ihnen gehen jeweils zwei Fortsätze hervor. Bei einem von ihnen handelt es sich um einen dendritischen Fortsatz, welcher nach apikal zieht. In der Mukusschicht, welche das Epithel überdeckt, verdickt er sich zu einem Kolben (auch olfaktorischer Kolben oder Bulbus dendriticus genannt). Von diesem gehen wiederum etwa 20 unterschiedlich lange und unbewegliche Zilien aus. Sie verlaufen durch den Mukus und tragen in ihren Zellmembranen Rezeptorproteine, welche die Odorantien binden und dadurch eine Signaltransduktionskaskade in Gang setzen. Bei dem zweiten Fortsatz handelt es sich um ein ableitendes Axon. Dieses zieht vom Zellkörper nach basal, durchzieht die Basalmembran und verläuft mit weiteren Axonen in Faserbündeln zum Bulbus olfactorius des Gehirns (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Die Stützzellen dienen neben einer mechanischen Stabilisierung des Zellverbandes auch der Isolierung benachbarter ORN untereinander. Zusätzlich sind sie gemeinsam mit den Bowman-Drüsen für die Bildung des Riechschleims verantwortlich.

Die Funktion der mikrovillären Zellen konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Möglicherweise handelt es sich um zusätzliche chemorezeptive Zellen (Moran, 1982; Morrison, 1992; Asan und Drenckhahn, 2005). Wie auch im Falle der ORN, handelt es sich bei ihnen um bipolare Zellen. Ein Fortsatz zieht nach apikal und bildet dort die Mikrovilli aus, ein zweiter zieht vom Zellkörper zum Gehirn.

Die Bowman-Drüsen bzw. Glandulae olfactoriae durchziehen das olfaktorische Epithel und sezernieren den Riechschleim. Dieser Schleim bedeckt das Epithel an seiner Oberfläche und erfüllt dort verschiedene Funktionen. Unter anderem beeinflusst er das extrazelluläre Milieu und reguliert den pH-Wert. Zusätzlich wirkt er auf die Bindung verschiedener

Geruchsstoffe ein, indem er durch „odorant binding proteins“ (OBP) v.a. hydrophobe Duftmoleküle bindet und diese so zu den Rezeptoren transportieren kann.

Bei den olfactory ensheathing cells handelt es sich um glia-ähnliche Zellen, die die Axonbündel der ORN bei ihrem Wachstum in Richtung des Bulbus olfactorius umgeben und dazu beitragen Fehlverschaltungen der Axone zu verhindern (Schwartz, 2000).

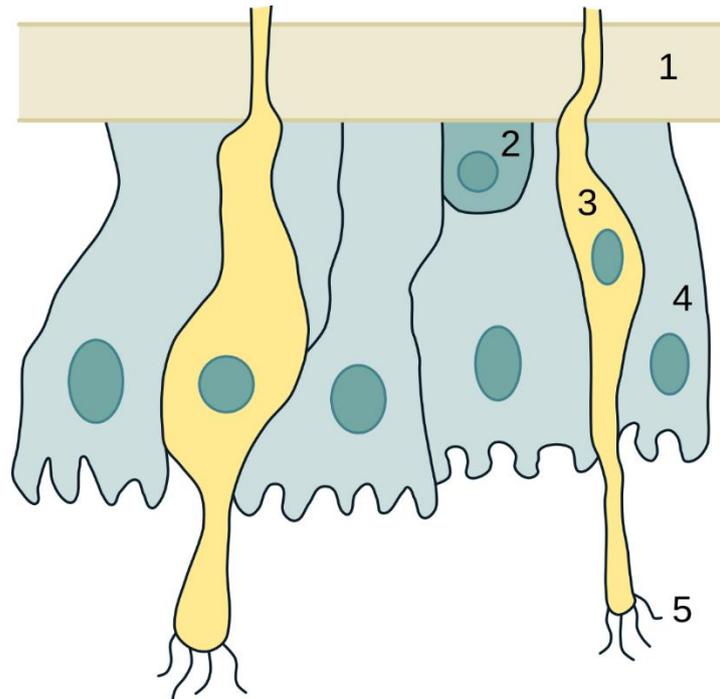


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Riechepithels. 1 – Lamina cribrosa (Os ethmoidale), 2. Basalzelle, 3 – ORN, 4 – Stützzelle, 5 – Zilien der ORN.

2.3. Physiologie des Riechens

2.3.1. Signaltransduktionskaskade

Duftmoleküle können die Riechspalte ortho- oder retronasal erreichen. Orthonasal bedeutet, mit dem Eintritt durch die Nasenlöcher entsprechend des Luftstromes. Der retronasale Weg wird bei der Nahrungsaufnahme genutzt, indem Duftstoffe, die in der

Mundhöhle freigesetzt werden, die Riechspalte über die Choanen erreichen. Nachdem die Duftstoffe durch den Riechschleim diffundiert sind, binden sie an die Riechrezeptoren in den Zilienmembranen der ORN. Durch diese Interaktion zwischen Ligand und Riechrezeptor wird eine Signaltransduktionskaskade in Gang gesetzt, welche das Signal in das Zellinnere weiterleitet (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Bei den Riechrezeptoren handelt es sich um transmembranöse G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die Bindung an den Rezeptor führt zu seiner Konformationsänderung und löst die Aktivierung eines assoziierten G-Proteins aus. Es handelt sich hierbei um das olfaktorische G-Protein „G_{olf}“ mit heterotrimerer Struktur. Im Folgenden dissoziiert das G_{olf}-Protein in seine Untereinheiten und leitet durch diese das Signal an das Enzym Adenylylzyklase III weiter. Es kommt zu einer Aktivierung der Adenylylzyklase III und damit zur Synthese eines Botenstoffs (sogenannter second messenger), indem Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) umgewandelt wird (Rassow, 2008). Durch cAMP wiederum erfolgt die Öffnung von Kationenkanälen (cyclic nucleotide gated channels, CNG-channels), die zu einem Einstrom von Kationen in das elektronegative Zellinnere führen (Hummel und Welge-Lüssen, 2006). Es handelt es sich hierbei vor allem um Natrium- und Calciumionen. Der Calciumeinstrom führt zu einer Öffnung zusätzlicher Chloridkanäle, durch welche Chloridionen aus der Zelle ausströmen. Diese verschiedenen Ionenströme führen insgesamt zu einer Positivierung des negativen Membranpotenzials der Zelle (Depolarisation) (Behrends, 2010; Prinz zu Waldeck und Frings, 2005). Bei Erreichen des Schwellenpotenzials bei etwa - 50 Millivolt (mV), erfolgt die Ausbildung eines Aktionspotenzials. Dieses elektrische Signal wird über das Axon zum Bulbus olfactorius fortgeleitet (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

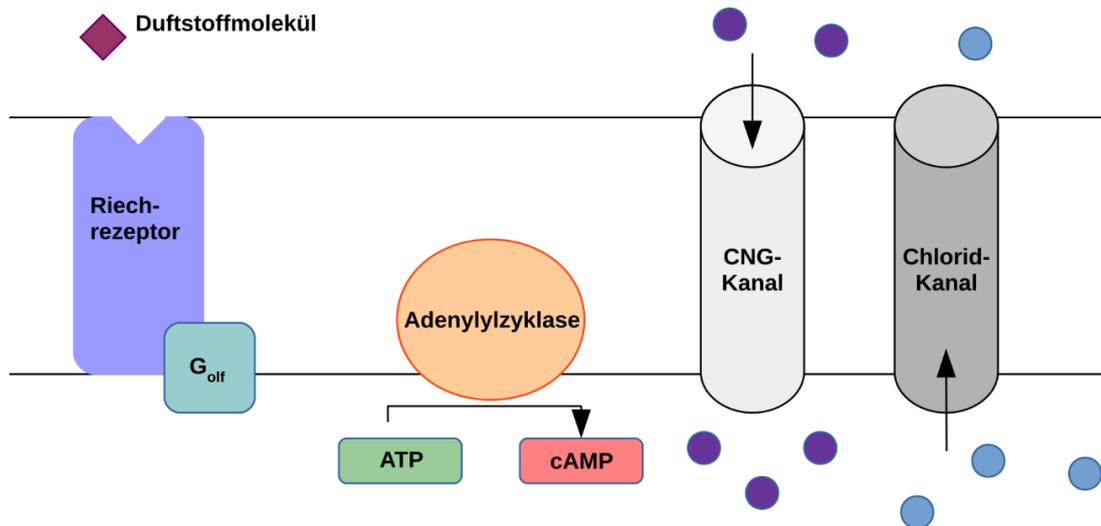


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signaltransduktionskaskade.

2.3.2. Rezeptorproteine

Für die Kodierung der Rezeptorproteine besitzt der Mensch eine große Anzahl an Genen (Glusman et al., 2001). Es handelt sich hierbei um die größte bekannte Genfamilie des menschlichen Genoms (Niimura und Nei, 2003). Von dieser kodieren etwa 350 Gene für einen einzelnen Rezeptortyp.

In der Zilienmembran eines ORN sind einzig Rezeptoren eines Rezeptortypes exprimiert. Mit jedem Rezeptortyp sind hingegen mehrere Duftmoleküle kompatibel (Behrendes, 2010).

Bei Duftstoffen handelt es sich um komplexe Moleküle. Durch ihre verschiedenen Anteile kann ein einzelnes Duftmolekül mit mehreren Riechrezeptoren interagieren und diese somit aktivieren. Somit entsteht ein für das Duftmolekül charakteristisches Erregungsmuster (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

2.3.3. Adaptation

Die Adaptation dient der Anpassung eines Organismus an seine Umwelt. Es handelt sich um einen reversiblen Prozess der Gewöhnung, der bei kontinuierlicher Exposition gegenüber einem Duftstoff auftritt. Trotz eines konstanten Impulses, kommt es zu einer Abnahme der Reizantwort und damit schließlich zu einer verminderten Wahrnehmung des Geruchs. Der Organismus reagiert somit in erster Linie auf Veränderungen in seiner Umgebung und ist damit in der Lage eine hohe Sensitivität aufrechtzuerhalten (Dalton, 2000). Linster et al. beschrieben sowohl Adaptationsmechanismen auf peripherer, als auch auf zentraler Ebene. So führen periphere Mechanismen auf Ebene der Signaltransduktionskaskade, zu einer selteneren Ausbildung von Aktionspotenzialen. Bei der kortikalen Adaptation kommt es hingegen zu einer Depression der Synapsen im Bereich des piriformen Cortex (Linser et al., 2007). Die Dauer der Adaptation ist variabel und kann sich im Bereich von Sekunden (kurzfristige Adaptation) bis zu Minuten (längerfristige Adaptation) bewegen (Dougherty et al., 2005).

Auf Ebene der Signaltransduktionskaskade kommt es zu einer Interaktion von Calmodulin und Calcium-Ionen. Nach dem Erreichen einer bestimmten intrazellulären Konzentration der Calcium-Ionen, findet die Bildung eines Calcium-Calmodulin-Komplexes statt (Zufall und Leinders-Zufall, 2000). Der Komplex bindet im Folgenden an die CNG-Kanäle und führt damit zu einer Desensitivierung dieser gegenüber dem cAMP (Kurahashi und Menini, 1997). Ein verminderter Kationeneinstrom ist das Resultat (Pifferi et al., 2006) und die Ausbildung von Aktionspotenzialen erfolgt letztlich seltener.

Unklar ist weiterhin die Beteiligung einer Phosphodiesterase, welche cAMP hydrolysiert (Borisy et al., 1992; Yan et al., 1995; Kurahashi und Menini, 1997). Es wird angenommen, dass es zu einer calcium-abhängigen Phosphorylierung der Adenylylcyclase kommt, welche wiederum zu einer verminderten Bildung von cAMP führt. Die Folge ist eine reduzierte Aktivierung der CNG-Kanäle und damit ein geringerer Kationeneinstrom in die Zelle (Pifferi et al., 2010).

Die Dauer der Adaptation steht dabei in Abhängigkeit von der Aktivität des Natrium/Calcium-Exchanger-Komplexes. Dieser Komplex ist dafür verantwortlich, die Calcium-Ionen von intra- nach extrazellulär zu transportieren (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Abzugrenzen von der Adaptation ist der Begriff der Habituation, welcher in erster Linie einen zentralen Lernprozess darstellt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

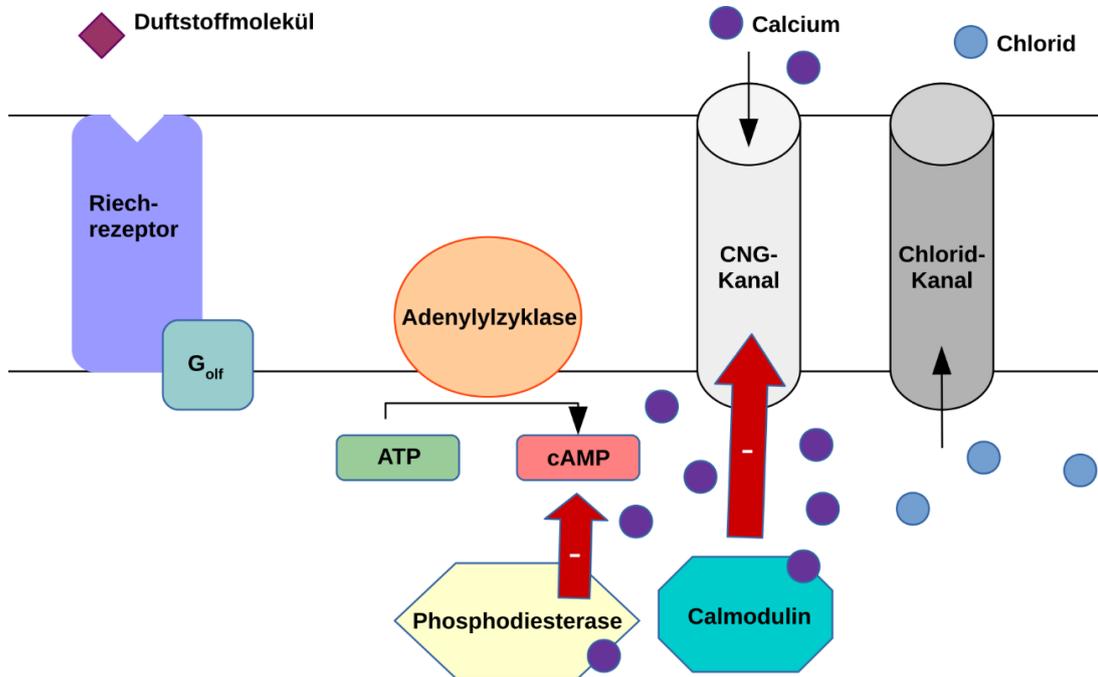


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Adaptation auf Ebene der Signaltransduktionskaskade.

2.4. Riechbahn

Die zahlreichen Axone der ORN teilen sich in zehn bis 15 Faserbündel (Filae olfactoriae) auf. Diese durchziehen die Lamina cribrosa des Os ethmoidale und bilden in ihrer Gesamtheit den Nervus (N.) olfactorius (erster Hirnnerv). Sie erreichen so die Fossa cranii anterior und ziehen dort zum ipsilateralen Bulbus olfactorius. Dieser stellt die erste zentrale Ebene der Riechverarbeitung dar. Der Bulbus kann in sechs laminare Schichten untergliedert werden. In einer dieser Schichten, kommt es zu der Ausbildung von synaptischen Verbindungen zwischen den Axonen der ORN und Mitralzellen. Dies erfolgt innerhalb eines sogenannten Glomerulus, in welchem zahlreiche ORN eines identischen Rezeptortypen auf nur eine Mitralzelle konvergieren (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Jeder Glomerulus repräsentiert somit einen bestimmten Rezeptortyp. Auf dieser Ebene greifen zudem zahlreiche Interneurone an. Im Sinne einer sogenannten lateralen

Hemmung, dienen sie der Begrenzung der Informationsmenge und damit gleichzeitig einer Kontrastverstärkung des Signals. Das Muster der aktivierten Glomeruli bestimmt den im Telencephalon erfolgenden Riecheindruck (Buck, 2005) und wird durch die Interneurone präzise beeinflusst. Diese Information wird über die Axone der Mitralzellen nun als Tractus olfactorius in sekundäre olfaktorische Strukturen geleitet. Bei diesen handelt es sich um Nucleus olfactorius anterior, piriformen Cortex, entorhinalen Cortex sowie Teile der Amygdala und des Striatum. In ihrer Gesamtheit werden sie auch als olfaktorischer Cortex bezeichnet. Ausgehend von diesem kommt es über direkte oder indirekte Wege zu einer Signalübertragung auf den Hypothalamus, die Inselrinde, den orbitofrontalen Cortex und das limbische System (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Besonders bei der zentralen Verarbeitung der Riechinformation ist, dass der Thalamus nicht direkt in der Riechbahn verschaltet ist. Die Riechinformationen erreichen demnach die übergeordneten Hirnstrukturen ohne seine Filterung (Murakami und Masayoshi, 2005).

Zudem kann eine Anpassung des zentralen Nervensystems in seiner Anatomie und Funktion an seine Anforderungen beobachtet werden. Dieser Prozess wird als neuronale Plastizität bezeichnet und erklärt beispielsweise die direkte Korrelation des Riechvermögen einer Person mit dem Volumen des Bulbus olfactorius (Haehner et al., 2008).

3. Riechstörungen

3.1. Definition olfaktorischer Störungen / Terminologie

Die Einteilung von Riechstörungen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Zum einen ergibt sich die Möglichkeit der Zuordnung nach dem Schadensort. Zum anderen können Riechstörungen aber auch nach ihrer Erscheinungsart unterschieden werden. Hierbei differenziert man zwischen quantitativen und qualitativen Riechstörungen. Zu den quantitativen Riechstörungen zählen die Anosmie, die Hyposmie sowie die Hyperosmie. Die qualitativen Riechstörungen umfassen sowohl die Parosmie als auch die Phantosmie. Einen Überblick soll Tabelle 1 bieten.

Riechstörungen		Definition
Quantitative Riechstörungen	Normosmie	Normales Riechvermögen
	Hyperosmie	Verstärktes Riechvermögen / übernormale Funktion
	Hyposmie	Partieller Verlust des Riechvermögens / vermindertes Riechvermögen
	Anosmie	Kompletter Verlust des Riechvermögens
Qualitative Riechstörungen	Parosmie	Qualitative Fehlwahrnehmung von Duftstoffen
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer entsprechenden Duftquelle

Tabelle 1: Terminologie der Riechstörungen.

3.2. Qualitative Riechstörungen: Dysosmien

Bei den sogenannten Dysosmien handelt es sich um qualitative Riechstörungen. Sie treten in Form von Parosmien und/oder Phantosmien begleitend bei bis zu 65% der Patienten mit einer Riechstörung auf (Seiden, 2004).

Die Phantasmie entspricht einer Duftwahrnehmung ohne eine vorhandene Duftquelle. Dagegen wird bei einer Parosmie ein vorhandener Geruch vom Patienten fehlwahrgenommen. Hierbei klagen die Betroffenen oftmals über unangenehme Geruchsqualitäten und damit einhergehend über eine hohe psychische Belastung (Frasnelli et al., 2003; Landis et al., 2005; Leopold, 2002).

Die exakte Ursache der Dysosmien ist noch nicht abschließend geklärt. Auf peripherer Ebene wird eine Schädigung von olfaktorischen Rezeptoren im Riechepithel als ursächlich angenommen, wodurch es durch den partiellen Ausfall zu einem veränderten Riechsignal kommt, welches eine Dysosmie zur Folge hat (Holbrook et al., 2005). Korrespondierend findet sich häufig auch im zentralen Bereich eine Volumenabnahme des Bulbus olfactorius (Glöckler et al., 2005).

Dysosmien treten besonders häufig in Kombination mit postinfektiösen und posttraumatischen Riechstörungen auf. Es wird angenommen, dass sie durch die teilweise Regeneration des Riechepithels und der Rezeptorneuronen entstehen und werden entsprechend als prognostisch günstiges Zeichen gewertet (Frasnelli et al., 2004). Die zum Teil auffallende zeitliche Latenz des Auftretens der Dysosmien erscheint vor dieser Annahme stimmig (Hummel, 2003).

3.3. Quantitative Riechstörungen

Weiterhin kann eine Differenzierung auch anhand der Ätiologie einer Riechstörung erfolgen. Es wird hierbei zwischen sinunasalen und nicht-sinunasalen Ursachen unterschieden. Nicht-sinunasale Ursachen wiederum können postinfektiösen, posttraumatischen, idiopathischen, neurologischen, toxischen, iatrogenen oder kongenitalen Ursprungs sein. Auch eine Assoziation zu einer Reihe von internistischen Erkrankungen soll an dieser Stelle erwähnt werden. Bei der Differenzierung stellt insbesondere die Patientenanamnese ein zentrales Kriterium dar (Hummel und Hüttenbrink, 2005).

3.4. Epidemiologie von Riechstörungen

Laut einer Studie von Damm et al. stellt eine sinunasale Genese die häufigste Ursache von Riechstörungen dar. So seien 72% der Riechstörungen auf ein sinunasales Geschehen zurückzuführen. Bei der Mehrheit der Patienten mit einer sinunasalen Riechstörung fänden sich Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen. Seltener seien nichtentzündliche respiratorische Störungen. Der Anteil postinfektiöser Riechstörungen betrage laut Damm et al. 11%, 6% der Riechstörungen werden als idiopathisch klassifiziert, 5% seien posttraumatischer Genese. Zusätzlich werden rund 3% der Riechstörungen iatrogen verursacht, 2% durch Toxine und 1% sei kongenitaler Natur (Damm et al., 2004).

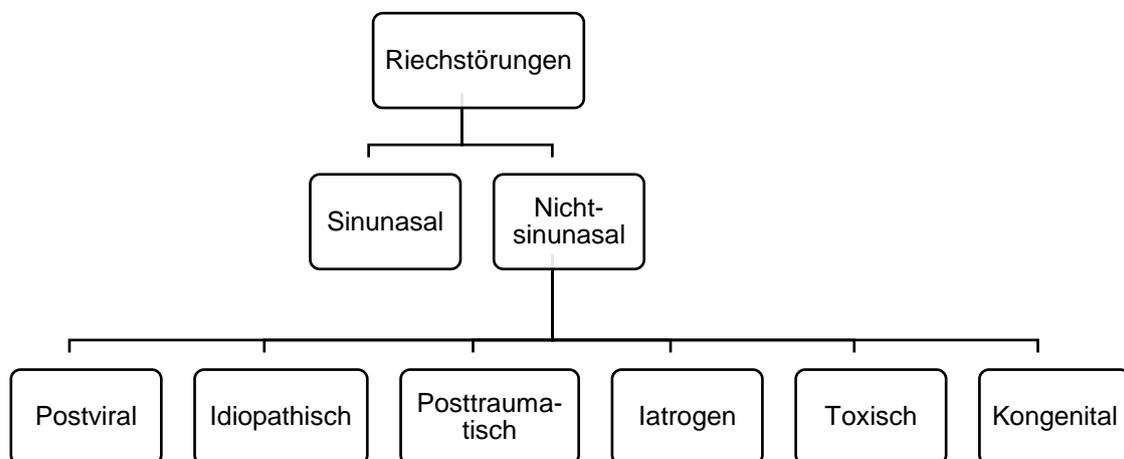


Abbildung 5: Epidemiologie von Riechstörungen nach Damm et al., 2004.

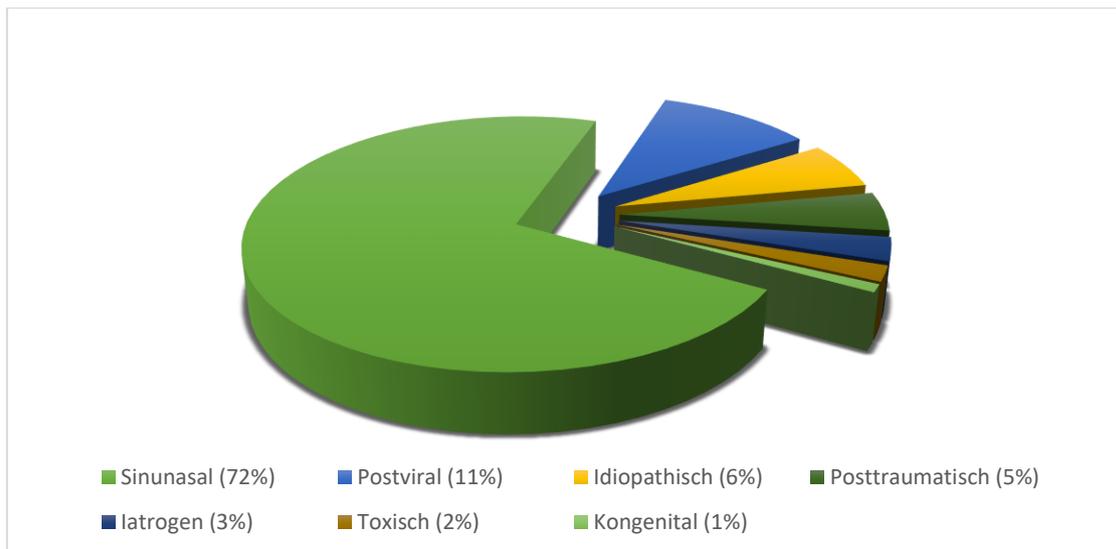


Abbildung 6: Epidemiologie von Riechstörungen nach Damm et al., 2004.

Insgesamt lassen sich Riechstörungen häufiger beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht beobachten (Landis et al., 2004; Temmel et al., 2002). Insbesondere im Falle der postinfektiösen Riechstörungen kann ein höherer Anteil von weiblichen Betroffenen festgestellt werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2006), wohingegen bei posttraumatisch bedingten Riechminderungen häufiger Männer betroffen sind (Mott und Leopold, 1991).

Auch eine Abnahme des Riechvermögens im Alter kann häufig beobachtet werden. So seien laut Doty und Kamath über 50% der US-amerikanischen Population im Alter von 65 bis 80 Jahren und sogar 75% über 80 Jahre betroffen (Doty und Kamath, 2014). Die Verminderung der olfaktorischen Funktion spiegelt sich dabei auf allen Ebenen der Riechverarbeitung wieder (Hummel et al., 2014). Die möglichen Ursachen sind vielfältig. Neben der mit zunehmendem Alter physiologisch verminderten Neurogenese und Regenerationsfähigkeit der Zellen, konnten auf peripherer Ebene unter anderem auch eine Abnahme der Ausdehnung des Riechepithels, eine verminderte Anzahl von ORN und eine verminderte Vaskularisation des Epithels beobachtet werden (Doty und Kamath, 2014).

3.5. Ätiologie der Riechstörungen

3.5.1. Postinfektiöse Riechstörungen

Postinfektiöse Riechstörungen sind mit einem Anteil von etwa 11% der nicht-entzündlichen Riechstörungen häufig anzutreffen (Damm et al., 2004). Charakteristisch ist insbesondere der enge zeitliche Zusammenhang zu einer Infektion des oberen Respirationstraktes, der anamnestisch vom Patienten berichtet wird. Die Diagnosestellung erfolgt im Zusammenspiel von Anamnese, klinischer Untersuchung und Riechtestung. Häufig wird vom Patienten eine gewöhnliche Erkältung oder Grippe als ursächlich angegeben (Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006). Im Rahmen eines akuten Infektes, kommt es durch das Anschwellen der Nasenschleimhaut zu einer nasalen Obstruktion. Diese führt konsekutiv auch zu einer verminderten olfaktorischen Funktion. Bei einer postinfektiösen Riechstörung bleibt das verminderte Riechvermögen jedoch auch nach dem Abklingen des Infektes bestehen.

Verschiedene Viren, insbesondere Rhinoviren sowie Parainfluenzaviren vom Typ 3, werden als Ursache der postinfektiösen Riechstörung angenommen (Konstantinidis et al., 2006).

In Bezug auf die Epidemiologie der postinfektiösen Riechstörung lässt sich feststellen, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger betroffen sind (Hummel, und Welge-Lüssen, 2006). Eine erhöhte Inzidenz lässt sich insbesondere in der vierten bis achten Lebensdekade beobachten (Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006). Auch eine Abhängigkeit von der Jahreszeit, mit Häufung in den Frühlings- und Sommermonaten, konnte nachgewiesen werden (Sugiura et al., 1998).

Als ursächlich für das veränderte Riechvermögen wird eine virusbedingte Schädigung oder funktionelle Veränderung der olfaktorischen Rezeptorneurone angenommen (Moran et al., 1992; Yamagishi et al., 1994). Als histologisches Korrelat der Epithelschädigung findet sich ein „flickenteppichartiges“ Erscheinungsbild des Riechepithels, das durch seine Durchsetzung mit respiratorischem Epithel bedingt ist. Doch nicht nur im Bereich der Riechspalte, sondern auch auf zentraler Ebene konnten Veränderungen demonstriert werden. So kann eine postinfektiöse Riechstörung unter anderem zu einer Abnahme des Volumens des Bulbus olfactorius führen (Müller et al., 2005; Rombaux et al., 2006).

Aktuell ist keine effektive und spezifische Therapie der postinfektiösen Riechstörung bekannt. In verschiedenen Studien wurden bereits zahlreiche Behandlungsversuche unternommen, jedoch konnte sich bisher keiner dieser Ansätze in der Therapie der

postinfektiösen Riechstörungen etablieren. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen, wird eine ausführliche Patientenberatung empfohlen. Hierbei sollen die Betroffenen auch in Bezug auf Sicherheitsangelegenheiten aufgeklärt werden.

Eine Auswahl der Behandlungsansätze soll nachfolgend umrissen werden.

• **Riechtraining**

Das Riechtraining entspricht einer regelmäßigen Exposition gegenüber verschiedenen Duftstoffen mit ihrer bewussten Wahrnehmung durch den Patienten. Der Effekt von Riechtraining auf das Riechvermögen von Patienten mit einer Riechstörung wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Eine Verbesserung des Riechvermögens konnte hierbei nachgewiesen werden (Hummel et al., 2009). Begründet wird dies durch einen positiven Effekt des Riechtrainings auf die Regeneration der olfaktorischen Rezeptorneurone (Wang et al., 2004) und eine mögliche Verlängerung der Neuronenüberlebenszeit (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Damm et al. konnten zeigen, dass sich ein positiver Effekt des Riechtrainings auch bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörungen nachweisen lässt. Hierbei sei insbesondere ein frühzeitiger Beginn des Riechtrainings, innerhalb der ersten 12 Monate nach Auftreten der Riechstörung, entscheidend. Zusätzlich zeigte sich eine Überlegenheit des Riechtrainings mit hohen Duftstoffkonzentrationen (überschwellige Konzentrationen) gegenüber dem Riechtraining mit niedrigen Duftstoffkonzentrationen (schwellennahe Konzentrationen) (Damm et al., 2014). Zudem konnte in einer Studie von Altundag et al. gezeigt werden, dass eine lange Trainingsdauer sowie ein Wechsel der zum Riechtraining verwendeten Duftstoffe anzustreben sind (Altundag et al., 2015). Auch Konstantinidis et al. untersuchten den Effekt der Trainingsdauer bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung und konnten demonstrieren, dass die Durchführung des Riechtrainings über einen längeren Zeitraum zu besseren Ergebnissen in der Riechtestung führt (Konstantinidis et al., 2016). Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie soll Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung die Durchführung eines Riechtrainings empfohlen werden.

• **Alpha-Liponsäure**

Alpha-Liponsäure führt zu einer Expression des „nerve growth factors“ sowie der Substanz P und des Neuropeptid Y. Zusätzlich kommen ihr antioxidative Effekte zu (Garrett et al., 1997; Hounsom et al., 1998; Hounsom et al., 2001). Vor dem

Hintergrund dieser Wirkungen kam es zu der Überlegung, den Effekt der Alpha-Liponsäure auf die Regeneration des Riechvermögens bei Riechstörungen zu untersuchen. Hummel et al. erhoben hierbei den Effekt von 600 mg oral eingenommener Alpha-Liponsäure pro Tag über einen Zeitraum von vier Monaten auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung. Diese Studie lieferte zwar vielversprechende Ergebnisse, im Sinne einer signifikanten Verbesserung der Riechfunktion und der verminderten Wahrnehmung von Parosmien, dennoch werden doppel-blinde Studien benötigt, um ihren Nutzen abschließend beurteilen zu können (Hummel et al., 2002).

• **Caroverin**

Bei Caroverin handelt es sich um einen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten. Es konnte nach der Behandlung mit 120 mg Caroverin pro Tag über den Zeitraum von vier Wochen eine signifikante Verbesserung der Riechleistung in den Ergebnissen von Schwellen- und Identifikationstestung gezeigt werden. Der Effekt wurde für Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese untersucht und lässt keine differenzierten Rückschlüsse auf den Effekt von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung zu (Quint et al., 2002). Zusätzlich stehen auch in diesem Fall weitere Ergebnisse aus verblindeten Studien aus.

• **Theophyllin**

Henkin et al. untersuchten den Einfluss des Phosphodiesterasehemmers Theophyllin auf das Riechvermögen von Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese. Hierbei konnte eine dosisabhängige therapeutische Wirksamkeit sowie die Notwendigkeit einer dauerhaften Einnahme demonstriert werden (Henkin et al., 2009). In einer weiteren Studie zeigte sich die nasale Applikation des Theophyllins gegenüber seiner oralen Einnahme überlegen (Henkin et al., 2012), jedoch wurde diese Studie nicht placebo-kontrolliert durchgeführt. Auch für Theophyllin werden demnach weitere Studien benötigt, um den Effekt der Substanz auf die Riechleistung von Patienten mit einer Riechstörung weiter zu beurteilen zu können.

• **Minocyclin**

Bei Minocyclin handelt es sich um eine Substanz mit sowohl antibiotischer, als auch antiapoptotischer Wirksamkeit. Vor dem Hintergrund dieser Wirkung untersuchten Reden et al. den Effekt von 2 x 50 mg Minocyclin / Tag über einen Zeitraum von drei Wochen bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung. Eine Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Die Riechtestung wurde vor Beginn der Therapie und sieben Monate nach ihrem Abschluss erhoben. Hierbei konnte keine signifikante Verbesserung des Riechvermögens nachgewiesen werden. Eine Therapie mit Minocyclin bei Patienten, die eine Riechstörung postinfektiöser Genese aufweisen, sei laut Reden et al. daher nicht zu empfehlen (Reden et al., 2011).

• **Kortikosteroide**

Mit dem Ziel der Therapie von entzündungsbedingten Schleimhautveränderungen wurde der Effekt von Kortikosteroiden untersucht. Jedoch fanden sich Behandlungsunterschiede in Bezug auf das verwendete Pharmakon, seine Dosis sowie seine Applikationsart (topisch / systemisch) und die Therapiedauer. Stenner et al. führten eine Studie durch, in der sie den Einfluss von Kortikosteroiden auf Probanden mit Riechstörungen verschiedener Genese untersuchten. In der Gruppe von Probanden einer postinfektiösen Riechstörung konnten sowohl nach der 20-tägigen oralen Einnahme von niedrig dosiertem Betamethason, als auch nach einer Behandlung mit topischem Budesonid bessere Ergebnisse in der Riechtestung mittels Sniffin' Sticks demonstriert werden (Stenner et al., 2008). Dabei übertrafen die Ergebnisse, die einer möglichen Spontanremission (Damm et al., 2013). In einer Studie von Seok et al. wurden 71 Probanden mit einer postinfektiösen Riechstörung untersucht. Die Gesamtkohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die Probanden der ersten Gruppe erhielten über zwei Wochen Prednisolon oral sowie Mometason-Nasenspray über einen Zeitraum von vier Wochen. Die andere Gruppe erhielt die identische Medikation, nahm jedoch über einen Zeitraum von vier Wochen täglich zusätzlich 180 mg Ginko bilboa in oraler Form ein. In beiden Gruppen konnte nach dieser Behandlung eine Verbesserung der Riechleistung in Schwellen- und Identifikationstestung mittels Sniffin' Sticks nachgewiesen werden. Jedoch zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Gruppen. Demnach könne von keinem therapeutischen Effekt des Ginko bilboas ausgegangen werden (Seok et al., 2009).

• **Zinksulfat**

Es zeigten sich keine signifikanten Effekte auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung durch eine Behandlung mit Zinksulfat (Aiba et al., 1998; Henkin et al., 1976).

• **Akupunktur**

Therapeutische Effekte durch Traditionelle Chinesische Akupunktur werden derzeit diskutiert. In einer Studie von Vent et al. wurde demonstriert, dass die Traditionelle Chinesische Akupunktur der Behandlung mit einem Vitamin B-Komplex über 12 Wochen bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung überlegen ist (Vent et al., 2010). Jedoch widerlegten Silas und Doty die Evidenz in einer Re-Analyse der Daten und kritisierten zudem das gewählte Studiendesign (Silas und Doty, 2010).

• **Vitamin A**

Reden et al. untersuchten die therapeutische Wirksamkeit von Vitamin A bei Patienten mit einer postinfektiös oder posttraumatisch bedingten Riechstörung. Unter der Annahme eines stimulatorischen Effekts des Vitamin A auf die Regeneration des olfaktorischen Systems, wurde in dieser Studie über einen Zeitraum von drei Monaten je 10.000 Internationale Einheiten (IE) Vitamin A pro Tag appliziert. Zwar konnte eine signifikante Verbesserung der Riechleistung durch die Applikation von Vitamin A gezeigt werden, jedoch traf diese Verbesserung auch bei Patienten auf, die ein Placebo erhielten (Reden et al., 2012).

Hummel et al. konnten hingegen einen signifikanten Effekt von topischem Vitamin A auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung demonstrieren. In ihrer Studie erhielt eine Probandengruppe neben einem 12-wöchigen Riechtraining zusätzlich täglich 10.000 IE topisches Vitamin A über einen Zeitraum von acht Wochen. Das Riechvermögen verbesserte sich statistisch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe, die ausschließlich mit Riechtraining behandelt wurde (Hummel et al., 2017).

• Citratpuffer

In einer Studie von Panagiotopoulos et al. wurde die Wirkung eines Citratpuffers bei 31 Probanden getestet. Es handelte sich hierbei um Probanden, die eine subjektive Riechminderung angaben. Die Genese der subjektiv verminderten Riechleistung war dabei verschieden. Die Probanden wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Hierbei wurde jeweils mit einer Riechtestung begonnen. Am ersten Tag wurden zudem je 1 ml physiologische Kochsalzlösung in beide Nasenhöhlen appliziert, am zweiten Tag je 1 ml Adrenalin und am letzten Tag je 1 ml des Citratpuffers. An jede der Applikationen schloss sich eine erneute Riechtestung im Abstand von maximal 15 Minuten über einen Zeitraum von einer Stunde an. Die Erhebung der olfaktorischen Leistung erfolgte in dieser Studie mit einem Identifikationstest, der aus zwölf Sniffin' Sticks bestand. 30 der 31 Patienten erzielten nach der Applikation des Citratpuffers bessere Ergebnisse in der Identifikationstestung. Zusätzlich gaben auch 23 der Probanden eine subjektive Verbesserung des Riechvermögens an (Panagiotopoulos et al., 2005).

In einer Studie von Whitcroft et al. wurden 75 Probanden mit einer postinfektiösen, posttraumatischen, sinusalen oder idiopathischen Hyposmie mit 1 ml Citratpuffer in eine Nasenhöhle und 1 ml physiologische Kochsalzlösung in die kontralaterale Nasenhöhle behandelt. Die physiologische Kochsalzlösung diente hierbei als interne Kontrolle. Die Seite, in die der Citratpuffer appliziert wurde, wurde randomisiert und war den Patienten unbekannt. Die Applikation erfolgte unter endoskopischer Kontrolle. Eine Riechtestung mittels seitengetrennter Schwellen- und Identifikationstestung erfolgte vor und nach der Applikation der beiden Substanzen. In der Subgruppe der Probanden mit einer postinfektiösen Hyposmie zeigte sich nach der einmaligen Applikation von 1 ml Citratpuffer eine Verbesserung der Ergebnisse der Identifikationstestung im Vergleich zum Placebo (Whitcroft et al., 2016).

Philpott et al. untersuchten in einer doppelt-verblindeten Studie den Einfluss eines Citratpuffersprays im Vergleich zu einem Spray, welches aus sterilem Wasser bestand. Eingeschlossen wurden Probanden mit einer Riechstörung, welche sich nicht auf eine konduktive Ursache zurückführen ließ. Die Riechtestung erfolgte mittels Schwellentestung, unter Verwendung verschiedener Duftstoffe. In der Schwellentestung mittels Phenylethylalkohol (PEA), 1-Butanol sowie Eucalyptol zeigten sich statistisch signifikant bessere Ergebnisse nach der Behandlung mit dem Citratpufferspray (Philpott et al., 2017).

Diese Studie fand vor dem Hintergrund dieser limitierten therapeutischen Optionen statt. Aktuell besteht keine etablierte und verlässliche pharmakologische Therapie. Weitere Untersuchungen des Effektes von Citratpuffer auf das Riechvermögen von Patienten mit einer Riecheinschränkung sollen die vielversprechenden Ergebnisse aus vorherigen Studien weiterführen.

Allerdings ist zu erwähnen, dass die Prognose der postinfektiösen Riechstörung im Vergleich zu Riechstörungen anderer Genese als günstig zu bewerten ist (Duncan und Seiden, 1995; Rombaux et al., 2012). Eine Erholung des Riechvermögens ist insbesondere bei Frauen häufig zu beobachten (Lee et al., 2014). Die Wahrscheinlichkeit einer Erholung des Riechvermögens ist nach den ersten zwei Jahren jedoch abnehmend (Reden et al., 2006). Eine Remission auf peripherer Ebene wird hierbei durch die bestehende lebenslange Teilungsfähigkeit der olfaktorischen Neurone ermöglicht. Voraussetzung für diese Regeneration sind intakte Basalzellen des Riechepithels (Hummel und Stuck, 2010).

Hinsichtlich der Prognose werden unter anderem folgende Faktoren als günstig angenommen: hohes Restriechvermögen, weibliches Geschlecht, jugendliches Alter, Nichtraucher, Vorliegen einer Parosmie (Vgl. Hähner et al., 2014).

Vor dem Hintergrund dieser günstigen Prognose ist die Bedeutsamkeit von doppel-blinden Studien zur Differenzierung eines Therapieeffektes von einer Spontanremission der Riechleistung zu betonen.

3.5.2. Sinunasale Riechstörungen

Die Ursache der sinunasalen Riechstörungen befindet sich im Bereich der Nase oder der Nasennebenhöhlen. Die sinunasale Riechstörung ist in der Gesamtbevölkerung häufig anzutreffen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009) und kann unterschiedlichen Ursprungs sein. So wird zwischen entzündlichen (z.B. im Rahmen einer chronischen Rhinosinusitis) und konduktiven Ursachen (z.B. anatomisch oder durch eine nasale Polyposis bedingt) differenziert. Ebenfalls kann eine kombinierte Störung vorliegen. Zu einer Schädigung des olfaktorischen Epithels kommt es im Fall einer sinunasalen Riechstörung erst sekundär (Förster et al., 2004). Charakteristisch ist hierbei insbesondere ein progredienter Riechverlust (Hähner et al., 2014).

3.5.3. Posttraumatische Riechstörungen

Posttraumatische Riechstörungen treten plötzlich auf und stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang zu einem Trauma im Schädelbereich. Es wird eine Schädigung von zentralen, am Riechvorgang beteiligten, Strukturen angenommen. So kann beispielsweise eine traumatisch bedingte Kontusion oder die Läsion der Fila olfactoria oder anderer entsprechender olfaktorischer Hirnareale ursächlich sein. In der radiologischen Diagnostik müssen diese Schäden jedoch nicht zwangsläufig nachweisbar sein (Delank und Fechner, 1996), weshalb insbesondere die Anamnese einen zentralen Bestandteil der Diagnostik darstellt. Hierbei gibt es widersprüchliche Aussagen dazu, ob die Schwere des Traumas und die Schwere der Riechstörung in einem direkten Zusammenhang stehen (Constanzo und Zasler, 1991; Doty et al., 1997; Constanzo et al., 1986). Eine partielle Erholung über Jahre tritt nur in 10-20 % der Fälle auf, komplette Spontanremissionen sind selten (Hähner et al., 2014). Parosmien und Phantosmien können begleitend zu einer posttraumatischen Riechstörung auftreten, jedoch finden sie sich weniger häufig als bei der postinfektiösen Riechstörung (Reden et al., 2007).

3.5.4. Kongenitale Riechstörungen

Kongenitale Riechstörungen sind selten. Lediglich 1% aller Riechstörungen sind angeboren (Förster et al., 2004). Sie können isoliert oder im Rahmen verschiedener Syndrome auftreten. Hier soll insbesondere das Kallmann-Syndrom hervorgehoben werden, bei welchem sowohl eine angeborene Anosmie, als auch ein hypogonadotroper Hypogonadismus auftreten (Ribeiro und Abucham, 2008). Ein MRT zeigt typischerweise eine Hypo- oder Aplasie der Bulbi olfactorii und wird daher zur Diagnosestellung herangezogen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Bei einer kongenitalen olfaktorischen Störung sind keine Behandlungsoptionen bekannt.

3.5.5. Toxische Riechstörungen

Riechstörungen, deren Auslöser eine Noxe ist, werden als toxische Riechstörung zusammengefasst. Sie sind in Europa nur selten anzutreffen und machen lediglich 2% der Riechstörungen aus (Damm et al., 2004).

Bereits die einmalige, akzidentielle Toxinexposition kann zu einer akuten Riechstörung führen. Diese tritt schlagartig und in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zu dem Ereignis auf. Es kann sich hingegen auch eine progrediente Riechstörung zeigen, wenn es sich um eine langfristige, chronische Exposition handelt. Dies kann beispielsweise in einer Noxenexposition am Arbeitsplatz begründet sein, weshalb eine Arbeitsplatzanamnese nicht vergessen werden sollte (Klimek et al., 1999; Muttray et al., 2006; Muttray und Konietzko, 1994; Amore, 1986). Auch eine Medikamentenanamnese sollte Berücksichtigung finden (Henkin, 1994). Abgesehen von der umgehenden Noxenkarenz, sind keine weiteren Therapieoptionen bekannt.

3.5.6. Riechstörungen in Zusammenhang mit weiteren Erkrankungen

Zusätzlich können olfaktorische Dysosmien auch mit neurologischen Erkrankungen vergesellschaftet sein. Im Fokus stehen hierbei insbesondere die neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Morbus Alzheimer oder das idiopathische Parkinson-Syndrom (Korten und Meulstee, 1980; Daum et al., 2000). Riechstörungen können den bekannten Symptomen hierbei weit vorausziehen (Hawkes et al., 1999) und nehmen daher insbesondere in der neurologischen Frühdiagnostik eine zentrale Rolle ein. Sie weisen darüber hinaus aber auch eine hohe differenzialdiagnostische Relevanz auf (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Auch eine Verbindung zu psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie oder der Depression, wurde erkannt (Knecht et al., 1999).

Darüber hinaus sollten differenzialdiagnostisch auch intranasale oder intrakranielle Raumforderungen mittels HNO-ärztlicher Untersuchung bzw. bildgebender Verfahren ausgeschlossen werden. Insbesondere in Mittellinienstrukturen befindliche Hirntumoren können eine Riechstörung zur Folge haben (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Ein Zusammenhang von Riechstörungen mit bestimmten internistischen Erkrankungen ist bekannt. Zu nennen sind hier beispielsweise der Diabetes mellitus (Weinstock et al., 1993; Le Floch et al., 1993), ein Hypothyreodismus (Khedr et al., 2000; McConnell et al., 1975) oder auch Erkrankungen, welche die Nieren- und Leberfunktion beeinträchtigen (Frasnelli et al., 2002). Der exakte Pathomechanismus ist jedoch bisher noch weitgehend ungeklärt (Förster et al., 2004).

3.5.7. Iatrogene Riechstörungen

Eine Riechstörung kann zudem auch iatrogener Natur sein. In Frage kommen hierbei unter anderem verschiedene neurochirurgische und HNO-chirurgische Eingriffe (Gudziol und Förster, 2002; Damm et al., 2003). Auch die Verabreichung von Pharmaka kann eine Riechminderung zur Folge haben (Knecht et al., 1999; Henkin, 1994). Streptomycin, Amitriptylin, Methotrexat, D-Penicillamin sollen an dieser Stelle nur beispielhaft genannt werden (Knecht et al., 1999).

3.5.8. Idiopathische Riechstörungen

Konnten alle oben besprochenen Ursachen ausgeschlossen werden und kommt es zu keiner Besserung unter einer Kortisontherapie, muss von einer idiopathischen Riechstörung ausgegangen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Eine altersbedingte Riechminderung sollte bei der Diagnosestellung beachtet und einbezogen werden.

4. Studienmedikamente

4.1. Citratpuffer

Wie bereits erläutert, spielt freies Calcium eine zentrale Rolle auf Ebene der olfaktorischen Signaltransduktionskaskade. Hier sollen insbesondere negative Rückkopplungsmechanismen, im Sinne einer Adaptation, hervorgehoben werden. So führt die Ausbildung eines Calcium-Calmodulin-Komplexes zu einer Desensitivierung der CNG-Kanäle (Kurahashi und Menini, 1997). Dies mündet in einem verminderten Kationeneinstrom und einer selteneren Ausbildung von Aktionspotentialen (Pifferi et al., 2006). Darüber hinaus wird in der Literatur eine calcium-abhängige Phosphorylierung der Adenylylcyclase III beschrieben, durch welche es zu einer verminderten Bildung des second messengers cAMP kommt. Auch dieser Umstand hat die selteneren Ausbildung von Aktionspotentialen zur Folge (Wayman et al., 1995; Wei et al., 1996; Pifferi et al., 2010) (siehe auch Kapitel 2.3.3.). Vor diesem Hintergrund kam es zu der Überlegung, dass eine Reduktion von freiem, intranasalen Calcium mittels Pufferlösungen, wie beispielsweise dem Citratpuffer, zu einer Verbesserung des Riechvermögens führen könnte. Möglicherweise kann diese calciumabhängige Minderung des Adaptationsprozesses zu einer Verbesserung der Riechleistung führen. Die Möglichkeit seines therapeutischen Einsatzes im Bereich von Riechstörungen soll untersucht werden. Vorhergehende Studien wiesen, insbesondere im Bereich von Riechstörungen postinfektiöser Genese, einen therapeutischen Effekt nach (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016).

Der in dieser Studie verwendete Citratpuffer, wurde durch die Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus hergestellt. Seine Aufbewahrung und Handhabung erfolgten nach den Anweisungen der Apotheke. Es handelte sich um eine Natriumcitrat-Lösung zur nasalen Applikation, deren Konzentration 3,5 g/140 ml, pH 7,4, 298 mOsmol/l betrug. In der vorherigen Studie von Whitcroft et al. erwies sich diese Konzentration als wirkungsvoll und wurde daher auch in dieser Studie verwendet (Whitcroft et al., 2016).

In dieser Arbeit wurde 1 ml des Citratpuffers intranasal in Richtung der Riechspalte appliziert. Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von 1 ml nasal appliziertem Citratpuffer auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung mittels einer prospektiven, einfach-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie.

Die physikalische und chemische Wirkung des Citratpuffers ist hierbei bereits bekannt und somit nicht Gegenstand dieser Studie. Seine Anwendung diene lediglich der Erzeugung von physiologischen Zuständen, welche das Riechen beeinflussen können.

4.2. Physiologische Kochsalzlösung

In die rechte Nasenhöhle wurde 1 ml physiologische Kochsalzlösung (NaCl, „Placebo“) appliziert, die als interne Kontrolle diente.

Bei dem in dieser Studie verwendeten Produkt, handelte es sich um eine physiologische Kochsalzlösung in 0,9 %iger Konzentration der Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland („Miniplasco connect ®“).

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

Die alleinige Einschätzung des Riechvermögens durch den Patienten hat sich in der Vergangenheit als ungenau erwiesen. Es zeigte sich, dass hier vorrangig der nasale Luftfluss bewertet wird (Landis et al., 2003). Eine quantitative Messung des Riechvermögens ist daher unerlässlich. Hierzu eignen sich die sogenannten Sniffin' Sticks als ein standardisiertes und validiertes Testverfahren, welches von Kobal et al. entwickelt wurde (Kobal et al., 1996; Kobal et al., 2000). Es ermöglicht die Erhebung von Schwellen-, Diskriminations- sowie Identifikationswerten (SDI) (Hummel et al., 1997; Delank, 1998). In dieser Studie wurden Sniffin' Sticks der Firma „Burghart Medizintechnik“ verwendet. Es handelt sich hierbei um Filzstifte, mit einer Länge von etwa 14 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm. Diese Stifte beinhalten einen Tampon, welcher mit 4 ml eines Duftstoffes getränkt ist. Durch das Abnehmen der Kappe des Stiftes, wird dieser Duftstoff freigesetzt. Der Stift wird dem Patienten daraufhin dargeboten, indem er für etwa 3 Sekunden mit einem Abstand von etwa 2 cm unter beide Nasenlöcher gehalten wird.

5.1. SDI-Test

Der sogenannte SDI-Test besteht aus drei verschiedenen Subtests und insgesamt 112 Sniffin' Sticks. Es handelt sich dabei um Schwellentestung (Wahrnehmungsschwelle des Duftstoffes PEA), Diskriminationstestung (Diskrimination verschiedener Duftstoffe) sowie Identifikationstestung (Erkennen alltagsnaher Düfte mit Hilfe einer bebilderten Karte). Der Ablauf und die Funktion dieser Untersuchung wurden den Patienten vor Beginn der Testung verständlich erläutert.

5.1.1. Schwellentestung

Bei dem ersten Subtest handelt es sich um eine Schwellentestung. Es wird geprüft, ab welcher Konzentration des Duftstoffes PEA der Patient in der Lage ist, diesen wahrzunehmen. Verwendet werden dazu insgesamt 48 Sniffin' Sticks. Jeweils drei Stifte bilden eine Reihe, sodass der Test aus insgesamt 16 Triplets besteht. Je zwei Sniffin' Sticks eines Triplets sind mit einem geruchslosen Duftstoff befüllt. Der dritte Sniffin' Stick

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

beinhaltet hingegen PEA in einer bestimmten Konzentration. Im Riechstift der ersten Reihe findet sich PEA in 4 %iger Konzentration. In den folgenden Reihen nimmt diese Konzentration jeweils in einem Verdünnungsverhältnis von 1 : 2 ab. Dementsprechend findet sich in der ersten Reihe der Stift mit der höchsten PEA-Konzentration und in Reihe 16, der mit der niedrigsten.

Stifte-Triplett	PEA-Konzentration [%]	Stifte-Triplett	PEA-Konzentration [%]
1	4	9	0,015625
2	2	10	0,0078125
3	1	11	0,00390625
4	0,5	12	0,00195313
5	0,25	13	0,00097656
6	0,125	14	0,00048828
7	0,0625	15	0,00024414
8	0,03125	16	0,00012207

Tabelle 2: Phenylethylalkoholkonzentration der Sniffin' Sticks des Schwellentests entsprechend des Verdünnungsverhältnisses 1 : 2.

Zur Durchführung des Schwellentests wird der Patient mit einer Schlafmaske verblindet. Anschließend wird ihm das Riechstift-Triplett der Reihe 16 in zufälliger Reihenfolge nacheinander dargeboten. Der Patient muss nun angeben, in welchem der drei angebotenen Riechstifte der Duftstoff enthalten ist. Bei falscher Antwort, wird die Duftstoffkonzentration schrittweise erhöht, bis der Patient in der Lage ist den richtigen Stift zwei Mal hintereinander richtig zu identifizieren. Die niedrigste vom Patienten wahrnehmbare Konzentration wurde hiermit festgestellt und der erste Wendepunkt ist erreicht. Die Konzentration wird nun nicht mehr weiter erhöht, sondern schrittweise erniedrigt. Dies erfolgt, bis es dem Patienten nicht mehr möglich ist, den riechenden Stift

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

korrekt zu identifizieren. Der nächste Wendepunkt wird somit an dieser Stelle erreicht und die Konzentration im Folgenden wieder erhöht. Dieses Vorgehen wird bis zum siebten Wendepunkt fortgeführt. Es wird die Summe der vier letzten Werte der Wendepunkte ermittelt und ihr Durchschnittswert gebildet. Das Ergebnis entspricht dem Ergebnis der Schwellentestung.

	▲	▼	▲	▼	▲	▼	▲
1							
2							
3							
4							
5			XX				XX
6	XX		X-	X-	XX		X-
7		--		--		X-	
8	-						
9							
1	X-						
1							
1	-						
1							
1	-						
1							
1	-						

Tabelle 3: Exemplarische Auswertung des Schwellentests. Die Summe der letzten vier Wendepunkte (rot markiert) ergibt 26. Daraus lässt sich ein Schwellenwert von $25 : 4 = 6,25$ Punkten errechnen.

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

5.1.2. Diskriminationstestung

Bei dem zweiten SDI-Subtest handelt es sich um den Diskriminationstest. Bei dieser überschwelligeren Testung soll eruiert werden, wie gut der Patient verschiedene Gerüche voneinander unterscheiden kann. Hierzu werden, wie bereits beim Schwellentest, 16 Riechstift-Triplets verwendet. Jeweils zwei Stifte eines Triplets sind mit einem identischen Duftstoff befüllt, der dritte jedoch mit einem, von den anderen abweichenden. Auch bei dieser Testung ist der Patient verblindet und ihm werden nacheinander, wie oben beschrieben, die drei Sniffin' Sticks eines Triplets in zufälliger Reihenfolge dargeboten. Der Patient muss nun angeben, welcher der drei Stifte anders als die anderen beiden gerochen hat. Nachdem alle 16 Triplets nacheinander getestet wurden, entspricht die Anzahl der richtigen Antworten dem Ergebnis dieser Testung.

5.1.3. Identifikationstestung

Bei dem dritten Subtest handelt es sich um einen Identifikationstest. Getestet wird das Erkennen von alltagsnahen Duftstoffen. Der Test besteht aus 16 Sniffin' Sticks. Nach der Darbietung eines einzelnen Riechstiftes, muss sich der Patient mithilfe einer beschrifteten und bebilderten Karte für eine von vier Antwortmöglichkeiten entscheiden. Die Anzahl der richtig erkannten Gerüche entspricht dem Ergebnis des Identifikationstests.

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

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

Tabelle 4: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests. Die richtigen Antworten wurden fett gedruckt.

5.1.4. SDI-Wert

Abschließend werden die Ergebnisse der drei Subtests addiert. Sie bilden in ihrer Summe den SDI-Wert. Dieser ermöglicht, unter Einbezug des Lebensalters des Patienten, eine Bewertung seiner orthonasalen olfaktorischen Funktion. Der SDI-Test ist somit als Screeningmethode aufzufassen, welche es ermöglicht zwischen einer Normosmie, Hyposmie und Anosmie zu differenzieren (Tabelle 5).

Alter [Jahre]	< 15	15 - 35	36 - 55	> 55
Normosmie	> 24,5	> 30,3	> 28,8	> 27,5
Hyposmie	16 – 24,25	16 – 30,3	16 – 28,8	16 – 27,5
Anosmie	< 16	< 16	< 16	< 16

Tabelle 5: Interpretation der SDI-Werte in Abhängigkeit des Lebensalters (KOBAL ET AL., 2000).

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

Wichtig bei der gesamten Testung ist es, dass der Patient sich in jedem Fall für eine der drei Antwortmöglichkeiten entscheidet. Nichtwissen steht hierbei nicht als Auswahlmöglichkeit zur Verfügung. Durch diese sogenannte „forced choice“ soll eine Schweigeverzerrung vermieden werden (Doty, 2015).

Insgesamt setzt die Testung die subjektive Mitarbeit und entsprechende kognitive Fähigkeiten des Patienten voraus.

Es kann angenommen werden, dass die Schwellentestung insgesamt vor allem mit der peripheren olfaktorischen Komponente in Verbindung steht (Haehner et al., 2008; Hornung, 1998; Jones-Gotman, 1988; Moberg et al., 1999), während Diskriminations- und Identifikationstestung eher zentrale Prozesse widerspiegeln (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

5.2. Erweiterte Identifikationstestung

Neben dem, oben bereits erläuterten, herkömmlichen Identifikationstest, steht weiterhin ein sogenannter erweiterter Identifikationstest zur Verfügung.

Bei diesem Test handelt es sich, wie auch beim herkömmlichen Identifikationstest, um einen Identifikationstest mit 16 Sniffin' Sticks. Auch hier soll das Erkennen von alltagsnahen Duftstoffen getestet werden. Identisch zum herkömmlichen Identifikationstest, muss sich der Patient nach der Präsentation der einzelnen Riechstifte jeweils mithilfe einer beschrifteten und bebilderten Karte für eine von vier Antwortmöglichkeiten entscheiden. Die Anzahl der richtig erkannten Gerüche entspricht dem Ergebnis des erweiterten Identifikationstests. Folglich können auch in diesem Test 0 - 16 Punkte erreicht werden.

5. Psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

Riechstift-Nr.	Antwortmöglichkeiten			
1	Birne	Petersilie	Pfefferminz	Orange
2	Apfel	Cola	Gummi	Zitrone
3	Minze	Fichte	Flieder	Schnittlauch
4	Pfirsich	Erdbeere	Weintrauben	Grapefruit
5	Rose	Sauerkraut	Möhre	Gras
6	Pflaume	Melone	Himbeere	Orange
7	Zitrone	Eukalyptus	Lakritz	Fichte
8	Ingwer	Paprika	Vanille	Pfeffer
9	Kokos	Schokolade	Erdnuss	Zimt
10	Gras	Lavendel	Fichte	Rose
11	Zitrone	Johannisbeere	Melone	Orange
12	Kirsche	Erdbeere	Apfel	Pfirsich
13	Knoblauch	Holz	Schinken	Pilze
14	Zigarette	Leder	Geräuchertes	Salami
15	Kekse	Karamell	Orange	Gummibärchen
16	Zwiebel	Muskat	Pfeffer	Senf

Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des erweiterten Identifikationstests. Die richtigen Antworten wurden fett gedruckt.

6. Material und Methoden

6.1. Ethik

Diese Studie wurde im Einklang mit den ethischen Grundsätzen zur Durchführung klinischer Untersuchungen am Menschen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 1997) durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet (EK-Nr.: 118042013).

Die Patienten wurden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über den Studienablauf, die Hintergründe, Ziele sowie mögliche unerwünschte Wirkungen informiert. Es erfolgte die Aufklärung über die Wahrung des Datenschutzes, die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und das Recht die Studie jederzeit, ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Neben dem Aufklärungsgespräch wurden zusätzlich eine ausführliche Patienteninformation zur Studie („Verbesserung des Riechvermögens durch die nasale Applikation von Citratpuffer“) sowie die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie ausgehändigt. Die Voraussetzung für den Studienbeginn stellte eine Einwilligung in mündlicher und schriftlicher Form dar.

6.2. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, einfach-verblindete, placebo-kontrollierte Studie. Dabei galt es den Effekt des Citratpuffers auf das Riechvermögen, mit dem der Kochsalzlösung als interne Kontrolle zu vergleichen. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Februar 2015 bis Januar 2016 im Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden.

6.3. Untersuchung

Die gesamte Datenerhebung und Untersuchung der Probanden wurde im Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden durchgeführt. Die gesamte Studiendurchführung erfolgte in einer Sitzung. Der zeitliche Umfang betrug hierbei jeweils etwa 2,5 Stunden.

6.4. Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Sprechstunde des Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden.

An der Studie nahmen insgesamt 49 erwachsene Probanden teil, die sich wegen einer postinfektiösen Riechstörung in der Sprechstunde vorstellten.

6.5. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Voraussetzungen zur Studienteilnahme stellten die Volljährigkeit und die anamnestische Angabe eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen einer Infektion des oberen Respirationstraktes und dem Auftreten der Riechstörung dar. Die Riechstörung musste hierbei auch im Ergebnis der Testung mittels Sniffin' Sticks deutlich werden.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Probanden mit wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen, welche potentiell mit einer Störung der olfaktorischen Funktion einhergehen können. Hier sind eine chronische Hypothyreose, ein Morbus Parkinson, eine Niereninsuffizienz oder eine Depression zu nennen, da diese, ungeachtet der hinzukommenden Ätiologie, bereits zu einem verminderten Riechvermögen führen können (Förster et al., 2004). Die Probanden wurden gezielt nach ihren gesundheitlichen Beeinträchtigungen befragt und über etwaige Ausschlusskriterien in Kenntnis gesetzt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Freiwillige Teilnahme	Chronische Hypothyreose
Alter \geq 18 Jahre	Morbus Parkinson
Hyposmie postinfektiöser Genese	Niereninsuffizienz
Anosmie postinfektiöser Genese	Schwere Depression
	Riechstörung anderer Genese

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie laut Studienprotokoll.

6.6. Allgemeiner Studienablauf

An die ausführliche Erhebung der Anamnese schloss sich die HNO-ärztliche Untersuchung an. Anschließend erfolgte die Aufklärung über die Studie, die Aushändigung der Studienunterlagen sowie die Beantwortung der Studienfragebögen. Zusätzlich wurde das Vorhandensein von Ein- und Ausschlusskriterien der Studie geprüft und eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung erfolgte. Nach der Einwilligung des Probanden in mündlicher und schriftlicher Form, wurde mit der Erhebung des Riechvermögens begonnen. Zunächst erfolgte die monorhinale Schwellentestung der linken Nasenhöhle und anschließend der rechten Nasenseite. Es schloss sich die Erhebung der birhinalen Diskriminationstestung an. Als nächstes wurde eine monorhinale Identifikationstestung mit Hilfe des herkömmlichen sowie des erweiterten Identifikationstests durchgeführt. Nach Abschluss dieser ersten Riechtestung erfolgte die Lagerung des Patienten in Rückenlage auf einer Liege. Bei überstrecktem Kopf wurde mit Hilfe einer Spritzvorrichtung die intranasale Applikation von 1 ml Citratpuffer in die linke Nasenhöhle sowie 1 ml physiologischer Kochsalzlösung in die rechte Nasenhöhle durchgeführt. Nach der Applikation der Substanzen wurde eine Pause von 20 Minuten eingehalten. Anschließend erfolgte eine erneute Riechtestung. Hier wurde die Schwellentestung in identischer Form wiederholt. So wurde mit der monorhinalen Schwellentestung der linken Seite begonnen und daraufhin der Schwellenwert der rechten Seite erhoben. Zuletzt erfolgte die monorhinale Identifikationstestung mittels des herkömmlichen und erweiterten Identifikationstests. Hier wurde die linke und anschließend die rechte Nasenseite untersucht.

6.7. Detaillierter Studienablauf

6.7.1. Anamnese

Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Hierbei wurden, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, allgemeine Fragen zum Vorhandensein von Erkrankungen, einer möglichen Medikamenteneinnahme, Allergien und Unverträglichkeiten sowie vorherigen Operationen gestellt. Weiterhin wurde eine Alkohol- und Rauchanamnese erhoben und eine mögliche berufliche Schadstoffexposition abgefragt. In Bezug auf die Riechstörung wurde nach ihrem Beginn und möglichem Auslöser, Veränderlichkeit des Riechvermögens, dem Vorhandensein von Parosmien und / oder Phantosmien sowie eventuell bereits vorausgegangene Therapieversuche erhoben.

6.7.2. HNO-ärztliche Untersuchung

Die HNO-ärztliche Untersuchung wurde im Rahmen der regulären Sprechstunde bei jedem Patienten durchgeführt. Der übliche HNO-Status wurde erhoben und eine starre Endoskopie der Nasenhöhlen durchgeführt. Bei dieser erfolgte auch die beidseitige Beurteilung der Riechspalte.

6.7.3. Erste Erhebung des Riechvermögens

Im Rahmen dieser Studie wurde eine monorhinale Riechtestung durchgeführt. Hierzu wurde jeweils ein Nasenloch des Probanden mit einem Pflaster abgeklebt und dem kontralateralen Nasenloch die Riechstifte nacheinander dargeboten.

Begonnen wurde jeweils mit der Erhebung des Schwellenwertes der linken Seite, die rechte Nasenseite wurde dementsprechend verschlossen. Darauf erfolgte die Erfassung des Schwellenwertes der rechten Seite in identischem Vorgehen.

Anschließend kam es zu der Durchführung des Identifikationstests. Diese erfolgte ebenfalls monorhinal und in identischer Technik und Reihenfolge wie die Schwellentestung. Es wurde hierzu neben dem herkömmlichen Identifikationstest zusätzlich ein erweiterter Identifikationstest genutzt. Jedem Nasenloch wurden jedoch nur jeweils 8 Stifte des jeweiligen Tests präsentiert. Das Vorgehen gestaltete sich hierbei folgendermaßen: Es

wurde mit der Testung der linken Nasenhöhle begonnen. Hier wurde der herkömmliche Identifikationstest genutzt und dem Probanden die Riechstifte mit ungeraden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge dargeboten (Riechstift 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15). Es wurde mit der linken Nasenhöhle fortgefahren, jedoch nun der erweiterte Identifikationstest verwendet. Hier wurden dem Probanden die Riechstifte mit geraden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge dargeboten (Riechstift 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16). Anschließend erfolgte der Wechsel der Testung auf die rechte Nasenseite und das linke Nasenloch wurde verschlossen. Begonnen wurde mit dem erweiterten Identifikationstest, von dem nun die Riechstifte mit ungeraden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verwendet wurden (Riechstift 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15). Fortgefahren wurde weiterhin mit der rechten Nasenseite und dem herkömmlichen Identifikationstest. Hier kam es zur Darbietung von Riechstiften mit geraden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge (Riechstift 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16).

6.7.4. Applikation der Studienmedikamente

Nach der Erhebung der seitengetrennten Werte der Schwellen- und Identifikationstestung, wurde der Patient in Rückenlage auf einer Liege positioniert. Hierbei ragte der überstreckte Kopf über die Liege (etwa 35 bis 40° unter der Horizontalen). In dieser Position kam es zur einmaligen und monorhinalen Applikation von 1 ml Citratpuffer in die linke Nasenhöhle. Unter Verwendung der identischen Technik wurde anschließend in die rechte Nasenhöhle 1 ml physiologische Kochsalzlösung appliziert.

Zur Applikation der Substanzen wurde eine Spritzvorrichtung verwendet, mit welcher die Lösung gezielt in Richtung der Riechspalte verabreicht werden kann. Die Position wurde nach der Administration von dem Patienten noch etwa weitere 30 bis 60 Sekunden gehalten.

Der Patient verfügte dabei über keine Kenntnis, in welche Nasenseite, welche der Substanzen verabreicht wurde (einfach-verblindet).



Abbildung 7:
Spritzenvorrichtung zur
Applikation der
Studienmedikamente.



Abbildung 8: Position der Probanden bei Applikation der Studienmedikamente.

6.7.5. Pause

Anschließend wurde eine Pause von 20 Minuten eingehalten. Der Patient stand in diesem Zeitraum unter durchgängiger Überwachung und das Auftreten etwaiger unerwünschter Wirkungen wurde erfragt und dokumentiert.

6.7.6. Zweite Erhebung des Riechvermögens

Nach dieser Pause wurde die Riechtestung wiederholt. Der Ablauf entsprach dabei der ersten Erhebung des Riechvermögens. Diese wurde bereits in Kapitel 6.7.3. beschrieben. So wurde auch hier ein monorhinales Vorgehen gewählt, bei der mit der Erhebung des Schwellenwertes der linken Nasenseite begonnen wurde und an die sich die der rechten Seite anschloss. Darauffolgend wurde die monorhinale Identifikationstestung mit der bereits beschriebenen Kombination des herkömmlichen sowie des erweiterten Identifikationstests durchgeführt. Auch hier wurde ein identisches Vorgehen gewählt und somit zunächst mit der Identifikationstestung der linken Nasenseite begonnen. Daran schloss sich dann die Erhebung des Identifikationswertes der rechten Nasenseite an.

6.7.7. Durchführung der Analyse

Die Analyse wurde zunächst für die Gesamtkohorte durchgeführt. Dies erfolgte nach dem folgenden Schema:

1. Vergleich der Ergebnisse der Schwellentestung vor und nach der Applikation des Citratpuffers (Δ Citratpuffer) mit den Ergebnissen der Schwellentestung vor und nach der Applikation des NaCl (Δ NaCl).

2. Vergleich der Ergebnisse der Identifikationstestung vor und nach der Applikation des Citratpuffers (Δ Citratpuffer) mit den Ergebnissen der Identifikationstestung vor und nach der Applikation des NaCl (Δ NaCl).

3. Vergleich der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund vor und nach der Applikation des Citratpuffers (Δ Citratpuffer) mit dem Verbund der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestung vor und nach der Applikation des NaCl (Δ NaCl).

Hierbei gilt:

$$\Delta\text{Citratpuffer} = SI_{\text{post}} - SI_{\text{prä}} \quad (6.1)$$

wobei SI_{post} dem Ergebnis von Schwelle und Identifikation im Verbund nach der Applikation des Citratpuffers und $SI_{\text{prä}}$ dem Ergebnis von Schwelle und Identifikation im Verbund vor der Applikation des Citratpuffers entspricht.

Sowie:

$$\Delta\text{NaCl} = \text{NaCl}_{\text{post}} - \text{NaCl}_{\text{prä}} \quad (6.2)$$

wobei $\text{NaCl}_{\text{post}}$ dem Ergebnis von Schwelle und Identifikation im Verbund nach der Applikation der physiologischen Kochsalzlösung und $\text{NaCl}_{\text{post}}$ dem Ergebnis von Schwelle und Identifikation im Verbund vor der Applikation der physiologischen Kochsalzlösung entspricht.

Anschließend wurde die Gesamtkohorte in zwei Subgruppen untergliedert. Hierbei handelt es sich zum einen um die Subgruppe „Hyposmie“ (Ergebnis von Schwelle und Identifikation in Summe > 10 Punkte) sowie um die Subgruppe „Anosmie“ (Ergebnis von Schwelle und Identifikation in Summe ≤ 10 Punkte) (Kobal et al., 2000). Die oben beschriebene Analyse wurde nun jeweils für die Subgruppe „Hyposmie“ sowie für die Subgruppe „Anosmie“ wiederholt.

7. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde GraphPad Prism (Version 6, GraphPad Software, LaJolla) verwendet. Die Daten wurden auf Normalverteilung untersucht. Anschließend wurden parametrische oder nichtparametrische Tests durchgeführt.

Bei den Berechnungen wurde das Signifikanzniveau P auf $< 0,05$ festgelegt. Die Daten werden im Folgenden als Durchschnitt \pm Standardabweichung angegeben, sofern nicht anders erwähnt.

8. Ergebnisse

8.1. Deskriptive Statistik

8.1.1. Probanden

Insgesamt haben 49 Probanden an dieser Studie teilgenommen. Es handelte sich um 11 männliche und 38 weibliche Teilnehmer. Zu dem Zeitpunkt der Untersuchung waren sie zwischen 28 und 80 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 58.71 ± 11.03 Jahren.

Jeder der 49 für diese Studie rekrutierten Patienten wurde vollständig in die Untersuchung eingeschlossen.

8.1.2. Dauer der Riechstörung

Die Dauer der Riechstörung, der in diese Studie eingeschlossenen Probanden, variierte zwischen einem Monat und 12 Jahren.

Hierbei betrug die Dauer bei 23 Probanden zwischen einem und sechs Monaten, bei 10 Probanden zwischen sieben und 12 Monaten, bei drei Probanden zwischen 13 und 18 Monaten, bei sieben Probanden zwischen 19 und 24 Monaten und bei weiteren 10 Studienteilnehmern mehr als 24 Monate.

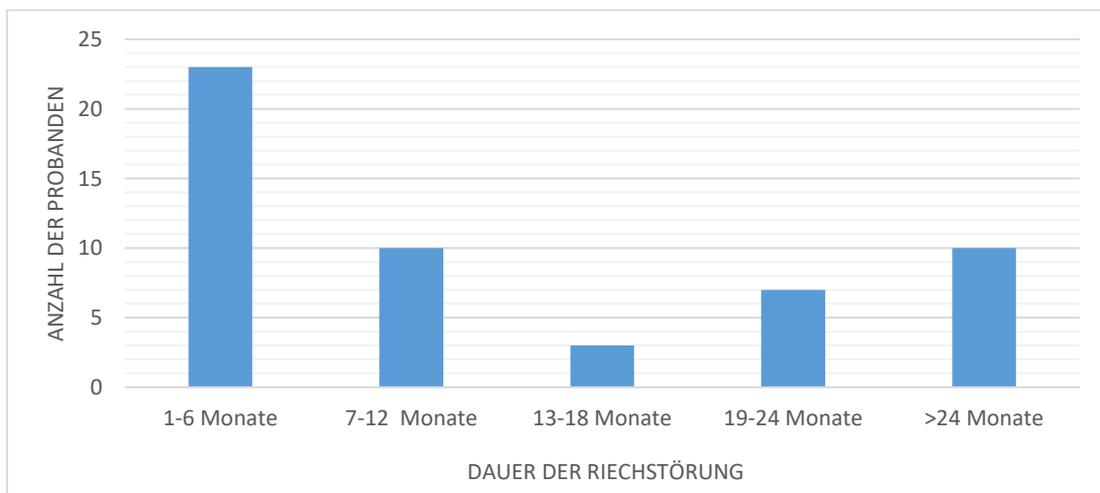


Abbildung 7: Verteilung der Dauer der Riechstörungen unter den Probanden.

8.1.3. Begleitendes Auftreten qualitativer Riechstörungen

Insgesamt klagten 25 der rekrutierten Probanden über das zusätzliche Vorhandensein einer qualitativen Riechstörung. 15 der 49 rekrutierten Probanden gaben eine Parosmie an. Weitere zehn Studienteilnehmer klagten anamnestisch über eine Phantosmie. Vier der Probanden litten zudem sowohl unter einer Parosmie als auch unter einer Phantosmie.

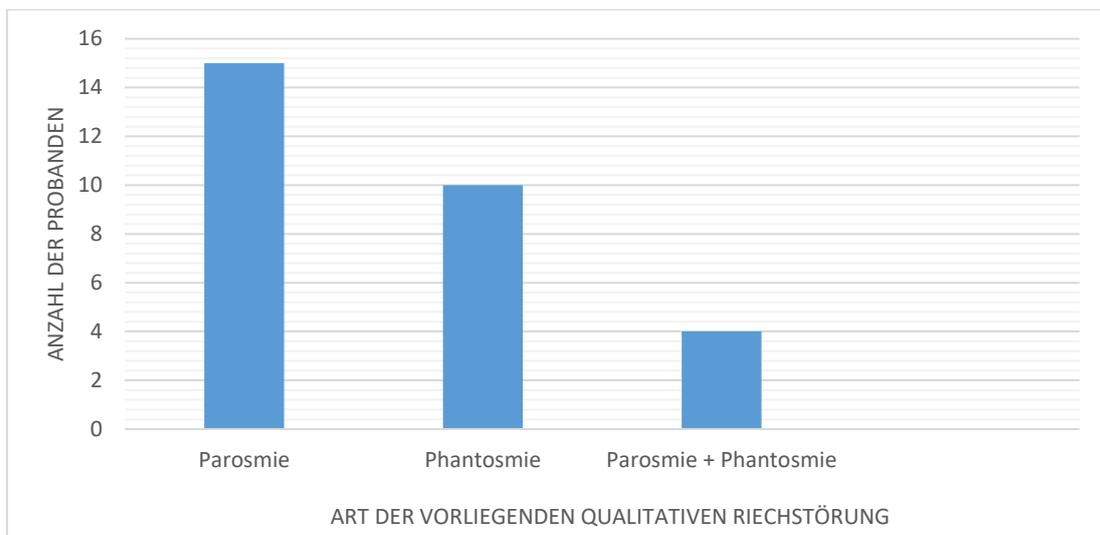


Abbildung 8: Verteilung von qualitativen Riechstörungen unter den Probanden.

8.1.4. Unerwünschte Wirkungen (UW)

Die hier verwendeten Studienmedikamente wurden insgesamt gut vertragen. Dennoch gaben 49% der Probanden unerwünschte Wirkungen in Folge der Applikation an. Diese umfassten eine Rhinorrhö, das Auftreten einer kurzzeitigen nasalen Obstruktion sowie eine Reizung des Rachens. Diese Symptome waren allerdings in allen Fällen kurzlebig und hielten lediglich ungefähr bis zur zweiten Riechtestung an. Eine Differenzierung, durch welche Substanz die entsprechenden unerwünschten Wirkungen ausgelöst wurde, war gemäß der Versuchsdurchführung, nicht möglich. Es trat bei sieben Probanden eine Reizung des Rachens auf. 17 Probanden gaben eine Reizung des Rachens in Kombination mit einer Rhinorrhö an. Zusätzlich klagte ein Proband über eine Rhinorrhö, kombiniert mit einer Reizung des Rachens sowie einer nasalen Obstruktion.

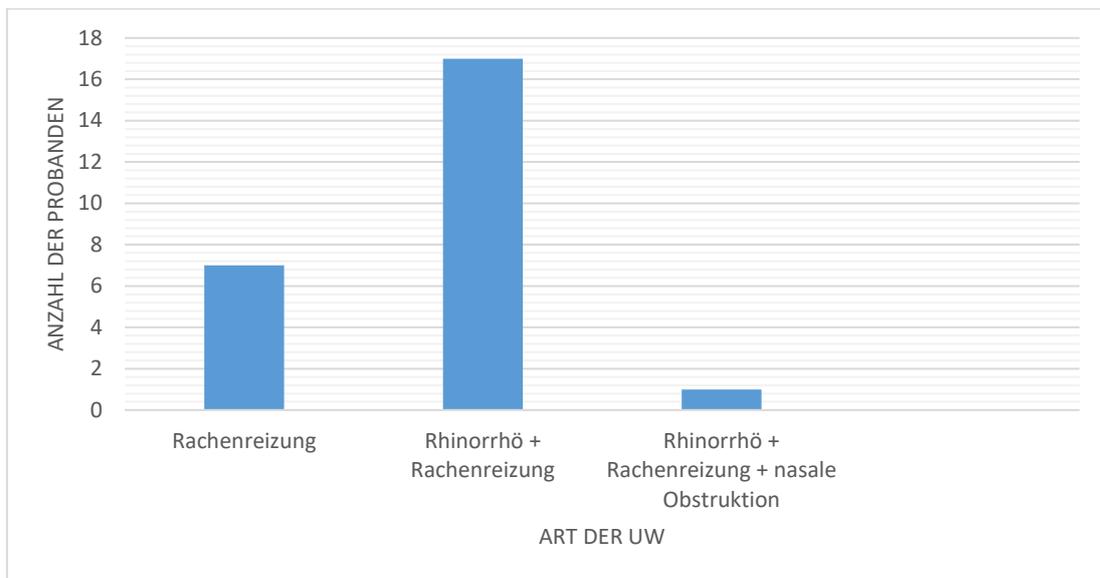


Abbildung 9: Verteilung von aufgetretenen UW unter den Probanden.

8.2. Ergebnisse der psychophysischen Untersuchung des orthonasalen Riechens mittels Sniffin' Sticks

Eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens wurde in der Schwellentestung ab einer Erhöhung der Punktzahl um $\geq 2,5$ Punkte und in der Identifikationstestung um ≥ 3 Punkte postuliert. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Schwellen- und Identifikationstestung wurde eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse respektive bei einer Erhöhung der Punktzahl um $\geq 5,5$ definiert.

8.2.1. Durchschnittliche Ergebnisse der Riechtestung vor und nach der Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung

Die durchschnittlichen Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung jeweils vor und nach der Applikation von 1 ml NaCl in die rechte Nasenhöhle finden sich in Tabelle 8. Die durchschnittlichen Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung sind in Tabelle 9 dargestellt. In beiden Fällen entspricht „Prä“ den Ergebnissen der Riechtestung vor der Substanzapplikation und „Post“ denjenigen danach.

Ergebnisse Schwellentestung		
	Mittelwert	Standardabweichung
Prä	2,34	± 2,22
Post	2,18	± 2,09

Tabelle 8: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Applikation erfolgte in die rechte Nasenhöhle.

Ergebnisse Identifikationstestung		
	Mittelwert	Standardabweichung
Prä	8,10	± 3,65
Post	7,71	± 3,51

Tabelle 9: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Applikation erfolgte in die rechte Nasenhöhle.

8.2.2. Durchschnittliche Ergebnisse der Riechtestung vor und nach der Applikation von 1 ml Citratpuffer

Die durchschnittlichen Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung jeweils vor und nach der Applikation von 1 ml Citratpuffer in die linke Nasenhöhle finden sich in Tabelle 10. Die durchschnittlichen Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung sind in Tabelle 11 dargestellt. Auch hier entspricht „Prä“ den Ergebnissen der Riechtestung vor der Substanzapplikation und „Post“ denjenigen danach.

Ergebnisse Schwellentestung		
	Mittelwert	Standardabweichung
Prä	2,45	± 2,26
Post	2,57	± 2,36

Tabelle 10: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml Citratpuffer. Die Applikation erfolgte in die linke Nasenhöhle.

Ergebnisse Identifikationstestung		
	Mittelwert	Standardabweichung
Prä	6,96	± 3,45
Post	7,16	± 3,59

Tabelle 11: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml Citratpuffer. Die Applikation erfolgte in die linke Nasenhöhle.

8.3. Vergleich der Ergebnisse der Riechtestung zwischen der linken und rechten Nasenhöhle vor der Applikation

Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Schwellentestung zwischen linker und rechter Nasenhöhle vor der Substanzapplikation. Die durchschnittliche Differenz beträgt $0,11 \pm 1,54$ Punkte, $P = 0,86$. Allerdings zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Identifikationstestung zwischen linker und rechter Nasenhöhle vor der Substanzapplikation (durchschnittliche Differenz $-1,14 \pm 2,82$ Punkte, $P = 0,01$). Dieser Unterschied kann möglicherweise auf die verwendete Methode zurückzuführen sein, denn die Testung wurde sowohl vor, als auch nach der Applikation zunächst auf der linken und anschließend auf der rechten Seite durchgeführt. Eine Diskussion dieses Vorgehens findet sich in Kapitel 9.

8.4. Analyse

8.4.1. Analyse der Gesamtkohorte

8.4.1.1. Schwelle

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellentestungen der Gesamtkohorte, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer betrug $0,13 \pm 1,24$ Punkte, der von Δ NaCl - $0,15 \pm 1,83$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,28 \pm 1,77$ Punkten, $P = 0,23$.

8.4.1.2. Identifikation

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Identifikationstestungen der Gesamtkohorte, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer betrug $0,20 \pm 2,01$ Punkte, der von Δ NaCl - $0,39 \pm 2,32$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,59 \pm 2,54$ Punkten, $P = 0,11$.

8.4.1.3. Schwelle und Identifikation im Verbund

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestungen der Gesamtkohorte im Verbund, konnte eine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer (S+I) und Δ NaCl (S+I) festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer (S+I) betrug $0,33 \pm 2,34$ Punkte, der von Δ NaCl (S+I) - $0,54 \pm 2,62$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,87 \pm 2,68$ Punkten, $P = 0,04$.

8.4.1.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtkohorte

In der Gesamtkohorte konnte bei der getrennten Betrachtung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Δ Citratpuffer-Gruppe und der Δ NaCl-Gruppe nachgewiesen werden. Demnach führte die Behandlung mit dem nasal applizierten Citratpuffer im Vergleich zum Placebo zu keiner signifikanten Verbesserung des Riechvermögens. Dies galt sowohl für die Ergebnisse der Schwellen- als auch der Identifikationstestung.

Dem gegenüber konnte bei der Betrachtung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Dennoch wurde an dieser Stelle keine klinische Signifikanz erreicht, weder im Vergleich zu der physiologischen Kochsalzlösung, noch unabhängig von ihr.

8.4.2. Analyse der Subgruppe „Hyposmie“

8.4.2.1. Schwelle

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellentestungen der Subgruppe „Hyposmie“, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer beträgt $0,18 \pm 1,75$ Punkte, der von Δ NaCl - $0,45 \pm 2,51$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,63 \pm 2,38$ Punkten, $P = 0,13$.

8.4.2.2. Identifikation

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Identifikationstestungen der Subgruppe „Hyposmie“, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer betrug $0,04 \pm 2,23$ Punkte, der von Δ NaCl - $0,48 \pm 2,76$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,52 \pm 2,18$ Punkten, $P = 0,26$.

8.4.2.3. Schwelle und Identifikation im Verbund

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestungen der Subgruppe „Hyposmie“ im Verbund, konnte eine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer (S+I) und Δ NaCl (S+I) festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer (S+I) betrug $0,22 \pm 2,82$ Punkte, der von Δ NaCl (S+I) - $0,93 \pm 3,15$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $1,15 \pm 2,37$ Punkten, $P = 0,02$.

8.4.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppe „Hyposmie“

In der Subgruppe „Hyposmie“ konnte bei der getrennten Betrachtung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Δ Citratpuffer-Gruppe und der Δ NaCl-Gruppe nachgewiesen werden. Demnach führte die Behandlung mit dem nasal applizierten Citratpuffer im Vergleich zum Placebo zu keiner signifikanten Verbesserung des Riechvermögens. Dies galt sowohl für die Ergebnisse der Schwellen- als auch der Identifikationstestung.

Dem gegenüber konnte bei der Betrachtung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Dennoch wurde an dieser Stelle keine klinische Signifikanz erreicht, weder im Vergleich zu der physiologischen Kochsalzlösung, noch unabhängig von ihr.

8.4.3. Analyse der Subgruppe „funktionelle Anosmie“

8.4.3.1. Schwelle

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellentestungen der Subgruppe „funktionelle Anosmie“, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer betrug $0,03 \pm 0,17$ Punkte, der von Δ NaCl $0,17 \pm 0,47$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $-0,14 \pm 0,56$ Punkten, $P = 0,40$.

8.4.3.2. Identifikation

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Identifikationstestungen der Subgruppe „funktionelle Anosmie“, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer und Δ NaCl festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer betrug $0,43 \pm 1,81$ Punkte, der von Δ NaCl $-0,35 \pm 1,82$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,78 \pm 2,92$ Punkten, $P = 0,21$.

8.4.3.3. Schwelle und Identifikation im Verbund

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestungen der Subgruppe „funktionelle Anosmie“ im Verbund, konnte eine statistisch signifikante Differenz zwischen Δ Citratpuffer (S+I) und Δ NaCl (S+I) festgestellt werden. Der Mittelwert von Δ Citratpuffer (S+I) betrug $0,47 \pm 1,81$ Punkte, der von Δ NaCl (S+I) $- 0,17 \pm 1,94$ Punkte. Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von $0,64 \pm 3,05$ Punkten, $P = 0,32$.

8.4.3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppe „funktionelle Anosmie“

In der Subgruppe „funktionelle Anosmie“ konnte bei der getrennten Betrachtung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstest kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Δ Citratpuffer-Gruppe und der Δ NaCl-Gruppe nachgewiesen werden. Demnach führte die Behandlung mit dem nasal applizierten Citratpuffer im Vergleich zum Placebo zu keiner statistisch oder klinisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens. Dies galt sowohl für die Ergebnisse der Schwellen-, als auch der Identifikationstestung sowie für die Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund.

Die Veränderung der Ergebnisse aus der Schwellentestung und Identifikationstestung nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (Δ NaCl) oder Citratpuffer (Δ Citratpuffer) für die Gesamtkohorte, die Subgruppe „Hyposmie“ sowie die Subgruppe „Anosmie“ sind in Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 13 zeigt die Änderung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (Δ NaCl) oder Citratpuffer (Δ Citratpuffer) für die Gesamtkohorte, die Subgruppe „Hyposmie“ sowie die Subgruppe „funktionelle Anosmie“.

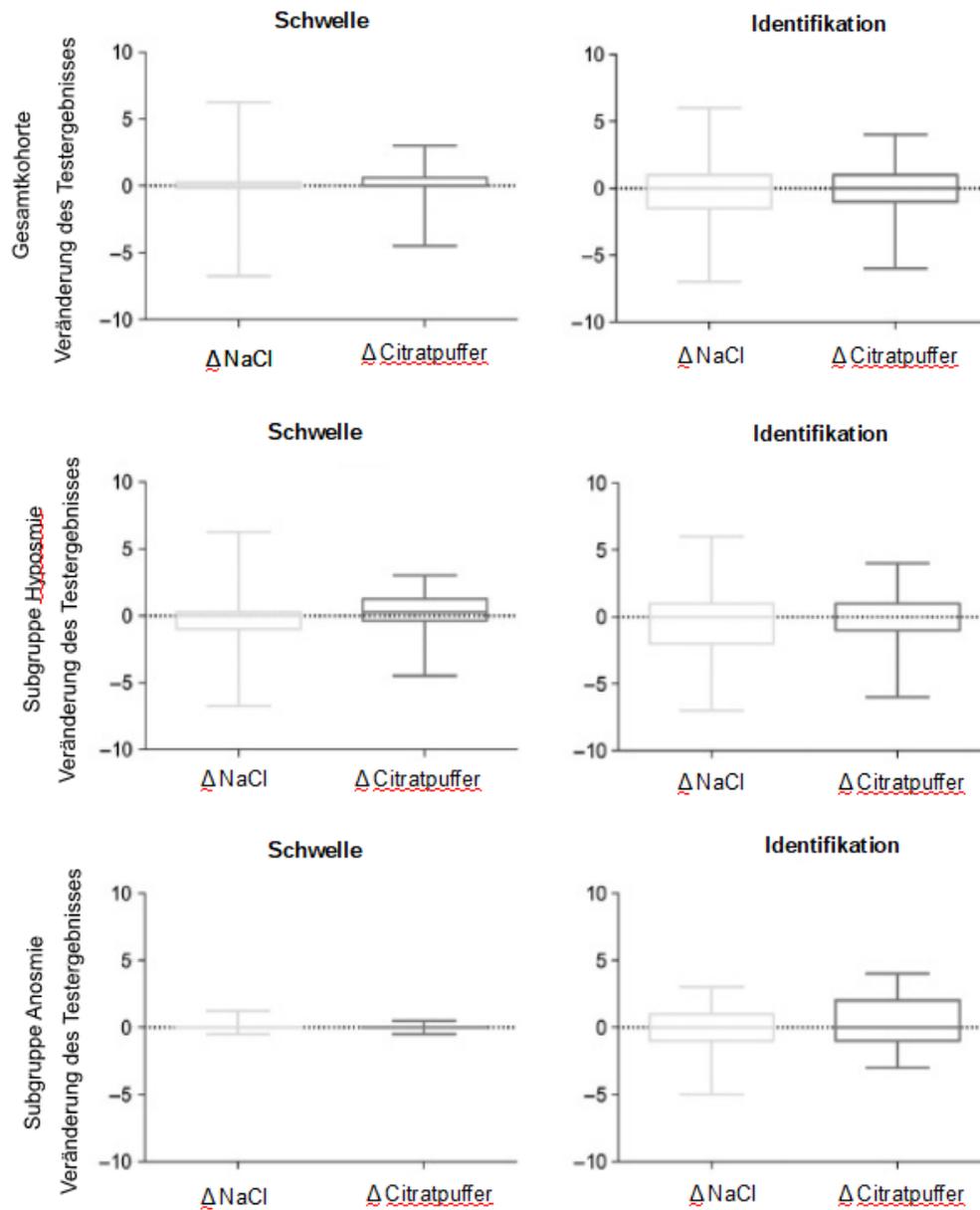


Abbildung 10: Änderung der Ergebnisse aus der Schwellentestung (links) und Identifikationstestung (rechts) nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (Δ NaCl) oder Citratpuffer (Δ Citratpuffer). Für die Gesamtkohorte (oben), die Subgruppe „Hyposmie“ (Mitte) sowie die Subgruppe „Anosmie“ (unten). Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der olfaktorischen Funktion, wohingegen negative Werte eine Verschlechterung der olfaktorischen Funktion widerspiegeln.

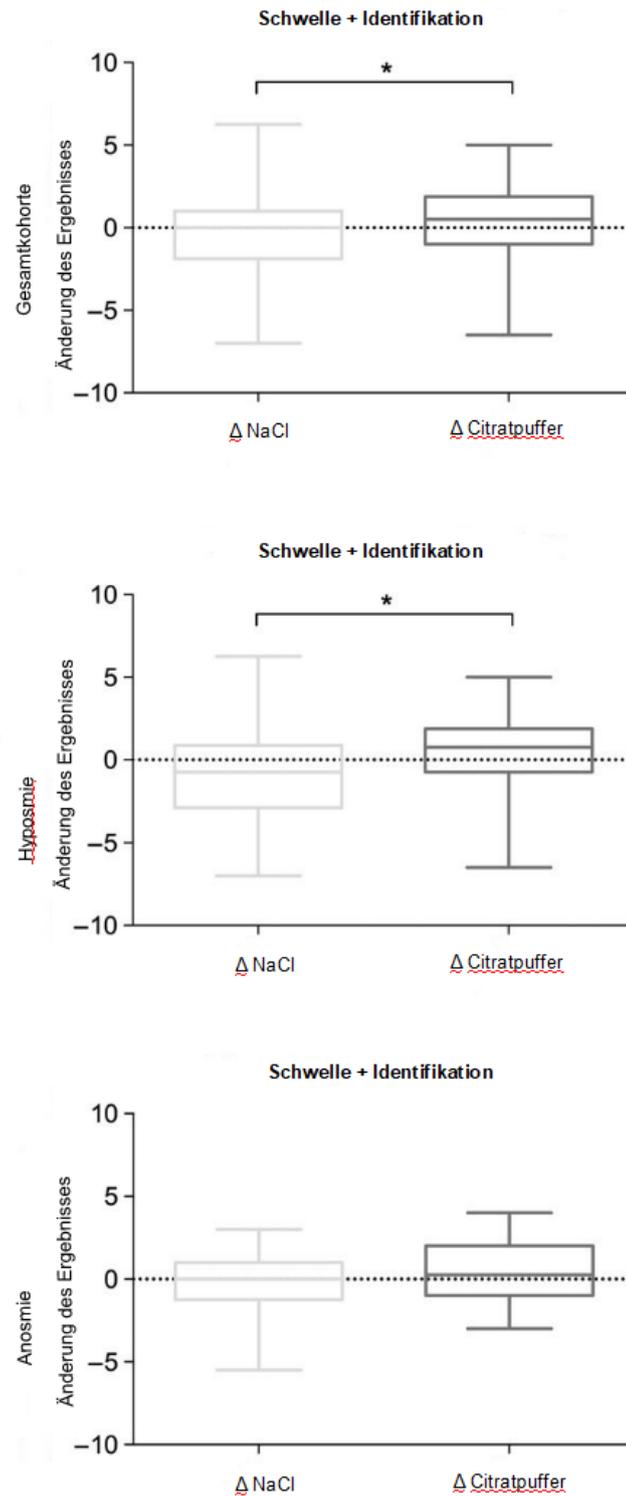


Abbildung 11: Änderung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung oder Citratpuffer. Für die Gesamtkohorte (oben), die Subgruppe „Hyposmie“ (Mitte) sowie die Subgruppe „Anosmie“ (unten). Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der olfaktorischen Funktion, wohingegen negative Werte eine Verschlechterung der olfaktorischen Funktion widerspiegeln. * P < 0,05.

8.4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie kann eine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach der einmaligen intranasalen Applikation von 1 ml Citratpuffer im Vergleich zum Placebo demonstriert werden. Diese statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens zeigt sich bei der Bewertung der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund, sowohl bei der Betrachtung der Gesamtkohorte, als auch der Subgruppe „Hyposmie“. In der Gesamtkohorte kann in der Riechtestung eine durchschnittliche Verbesserung von $0,87 \pm 2,68$ Punkten, $P = 0,004$ nachgewiesen werden. In der Subgruppe „Hyposmie“ beträgt die durchschnittliche Verbesserung des Riechvermögens $1,15 \pm 2,37$ Punkte, $P = 0,02$. Dennoch ist hervorzuheben, dass die Effektgröße in keiner der genannten Gruppen eine klinische Signifikanz erreicht.

Zudem konnte für die, in die Subgruppe „Anosmie“ eingeschlossenen Probanden keine statistisch oder klinisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach der Applikation des Citratpuffers im Vergleich zum Placebo festgestellt werden.

Auch bei der getrennten Bewertung der Ergebnisse aus der Schwellen- sowie der Identifikationstestung konnte, weder bei Betrachtung der Gesamtkohorte, noch in der Subgruppenanalyse eine statistische oder klinische Signifikanz demonstriert werden.

9. Diskussion

9.1. Stärken der Studie

In dieser Studie wurde ein prospektives, einfach-verblindetes und placebo-kontrolliertes Design gewählt. Durch die Verwendung der kontralateralen Nasenhöhle der Patienten sollten systematische Unterschiede zwischen einer „behandelten“ und einer „unbehandelten“ Gruppe reduziert werden. Damit sollte eine Verfälschung der Ergebnisse dieser Studie vermieden werden.

Zusätzlich verfügten die Patienten über keine Kenntnis, welche ihrer Nasenhöhle mit dem Citratpuffer und welche mit der physiologischen Kochsalzlösung behandelt wurde. Damit sollte eine Beeinflussung der Ergebnisse der psychophysiologischen Testung mittels Sniffin' Sticks vermieden werden.

9.2. Schwächen der Studie

Es ist bekannt, dass sich linke und rechte Nasenseite in ihrer Riechleistung unterscheiden können. Kobal et al. untersuchten das Riechvermögen von Probanden mit unterschiedlicher olfaktorischer Funktion im Seitenvergleich. Hierbei demonstrierten sie, dass die rechte Nasenseite im Durchschnitt statistisch signifikant bessere Riechergebnisse in der Schwellen- sowie der Diskriminationstestung gegenüber der linken Nasenseite erreichte. Diese Seitendifferenz spiegelte sich hingegen nicht in der Identifikationstestung wieder (Kobal et al., 2000).

Ebenso konnte in einer Studie von Huart et al. eine signifikante Asymmetrie in der olfaktorischen Funktion der beiden Nasenseiten von Patienten mit milder kognitiver Einschränkung im Vergleich zu Patienten mit postinfektiöser Riechstörung und altersentsprechenden Kontrollen gezeigt werden. Innerhalb der postinfektiösen Gruppe (n = 13) wurde hierbei eine globale Asymmetrie im Verbund der Ergebnisse aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung von $2,7 \pm 1,5$ Punkten demonstriert (Signifikanz wurde nicht erwähnt). Hierbei übertrafen die Ergebnisse der Riechtestung der linken Nasenseite, die der rechten Nasenseite (Huart et al., 2015).

An dieser Stelle sind weitere Studien notwendig, um abschließend klären zu können, ob eine asymmetrische olfaktorische Funktion bei Patienten mit einer postinfektiösen

Riechstörung vorhanden ist. Sollte dies der Fall sein, besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst wurden. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass keine Randomisierung der Behandlungsseite und keine Randomisierung der Seite, mit der die Testung begonnen wurde, vorgenommen wurden. Es wurde daher der Versuch unternommen, dies in der Analyse zu kompensieren. Demnach wurden die Veränderungen der Ergebnisse nach der Behandlung zwischen den beiden Gruppen verglichen. Ein höherer oder niedriger Wert vor der Behandlung ist somit kontrolliert, da lediglich die relative Veränderung der Ergebnisse analysiert wurde. Dennoch soll an dieser Stelle die Empfehlung ausgesprochen werden in nachfolgenden Studien eine Randomisierung vorzunehmen.

Zusätzlich soll erwähnt werden, dass die in dieser Studie genutzte Konzentration des Citratpuffers sich an der vorausgehenden Studie von Whitcroft et al. orientierte. Hier erwies sich die gewählte Konzentration als effektiv und wurde daher auch in dieser Studie genutzt (Whitcroft et al., 2016). In zukünftigen Studien wäre hingegen eine Untersuchung verschiedener Konzentrationen des Citratpuffers interessant, um den maximalen klinischen Nutzen herauszufinden.

9.3. Vergleich mit anderen Studien

Auch Panagiotopoulos et al. untersuchten den Einfluss von Citratpuffer auf die Riechleistung von Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese. Die untersuchte Kohorte umfasste 31 Patienten, die anamnestisch eine Hyposmie oder Anosmie angaben. Von ihnen gaben 18 das Auftreten der Riechstörung im Anschluss an einen Infekt an. Die Bewertung der Riechfunktion erfolgte anhand des Identifikationstests, welcher lediglich zwölf Sniffin' Sticks umfasste. Dieser wurde jeweils vor und nach der Applikation der Substanz durchgeführt. Hierbei verabreichten sich die Studienprobanden selbst 1 ml Citratpuffer ($P > 0,001$) in die Nasenhöhle. Es konnte daraufhin bei 96,7% der Probanden eine statistisch signifikante Verbesserung der Ergebnisse der Identifikationstestung demonstriert werden. Im Vergleich dazu, zeigt sich in dieser Promotionsstudie hingegen keine statistisch oder klinisch signifikante Verbesserung der Ergebnisse der alleinigen Identifikationstestung nach der Applikation des Citratpuffers im Vergleich zu dem Placebo. Ausschließlich bei der Betrachtung der Ergebnisse von Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund ist eine statistisch signifikante Verbesserung für die Gesamtkohorte sowie die Subgruppe „Hyposmie“ nachweisbar. Diese abweichenden

Studienergebnisse können durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Zum einen wurde der Identifikationstest in der Studie von Panagiotopoulos et al. mehrfach wiederholt. So erfolgte die Testung mehrfach an zwei Tagen vor der Applikation des Citratpuffers. Zusätzlich wurde die Testung nach der Applikation in einem Zeitraum von einer Stunde mindestens jede 15 Minuten wiederholt. Demzufolge wurden die Studienteilnehmer einer häufigen Durchführung des identischen Identifikationstests unterzogen. Diese wiederholten Testungen erfolgten in einem Zeitraum von nur drei Tagen. Möglicherweise kann diese hochfrequente Testung bei den Probanden zu einem Lernprozess führen, welcher die Ergebnisse beeinflusste. Zusätzlich wurde in der Studie von Panagiotopoulos et al. lediglich ein Identifikationstest mit zwölf Sniffin' Sticks verwendet. Im Vergleich zu dem, in unserer Studie verwendeten Identifikationstest mit 16 Elementen, ist der herkömmliche Identifikationstest weniger sensitiv und spezifisch. Er wird üblicherweise lediglich zum Screening eingesetzt. Eine Reduktion des Lerneffektes sollte in dieser Studie durch eine möglichst geringe Anzahl an Identifikationstestungen erfolgen. Demnach wurde jede Seite lediglich einmal vor und einmal nach der Applikation getestet. Abgesehen davon zeigten sich signifikant bessere Vorher-Ergebnisse der Identifikation auf der rechten Seite, verglichen mit der linken Seite (die rechte Seite wurde als zweites getestet). Dies kann durch die bereits diskutierte angeborene Asymmetrie in der monorhinalen olfaktorischen Funktion oder durch einen Lerneffekt erklärt werden. Durch die Durchführung der Testung in der gleichen Reihenfolge vor und nach der Behandlung und durch den Vergleich der Veränderung des olfaktorischen Ergebnisses (statt absoluter Werte) wurde versucht eine Verfälschung der Ergebnisse zu minimieren. Zudem wurde in dieser Studie zusätzlich auch eine Schwellentestung durchgeführt. Dennoch sollte, wie bereits beschrieben, in weiterführenden Studien eine Randomisierung der Seite der initialen Testung durchgeführt werden.

Whitcroft et al. zeigten in einer placebo-kontrollierten Studie aus dem Jahr 2016 einen positiven Einfluss des Citratpuffers auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung. Speziell wurde eine Verbesserung der Ergebnisse der Identifikationstestung in der Subgruppe der postinfektiösen Patienten demonstriert. Die durchschnittliche Verbesserung betrug hierbei $2,29 \pm 1,89$ Punkte, $P = 0,02$ (Whitcroft et al., 2016). Wie bereits dargestellt, konnte in dieser Studie lediglich eine statistisch signifikante Verbesserung der Ergebnisse von Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund und im Vergleich zu dem Placebo nachgewiesen werden. Dennoch weist dieses Ergebnis keine klinische Signifikanz auf. Zusätzlich kann in der einzelnen Betrachtung der

Ergebnisse des Schwellentests keine statistisch signifikante Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zu dem Placebo beschrieben werden. Dies gilt ebenfalls für die alleinige Betrachtung der Ergebnisse des Identifikationstests. In der Studie von Whitcroft et al. wurde der Citratpuffer unter endoskopischer Kontrolle in Richtung der Riechspalte appliziert, während in dieser Studie eine Spritzenvorrichtung verwendet wurde. Vorangehende Studien konnten beweisen, dass Substanzen, die mit der Spritzenvorrichtung appliziert wurden, durchweg die Riechspalte erreichten. Allerdings wurde diese Methode bisher nicht mit einer Applikation unter endoskopischer Kontrolle verglichen. Möglicherweise kann durch die endoskopisch kontrollierte Applikation ein höheres Substanzvolumen in den Bereich der Riechspalte appliziert werden. Dennoch stellt die Applikation unter direkter Sicht keine im Alltag praktikierbare Methode dar. In der Literatur werden verschiedene Applikationstechniken diskutiert. An dieser Stelle soll beispielhaft die „Kaiteki“-Position genannt werden, deren therapeutischer Effekt unter Umständen hätte größer gewesen sein können.

Ferner konnte in den vorhergehenden Studien eine Verbesserung des Riechvermögens bereits durch eine einmalige Applikation des Citratpuffers nachgewiesen werden, wohingegen bei einer Applikation, die nicht unter endoskopischer Sicht durchgeführt wurde, eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein könnte, um das Riechvermögen zusätzlich zu verbessern. In weiteren Studien sollte daher eine längere Behandlungsdauer erwogen werden.

Weiterhin umfasste die Anzahl der Patienten, die eine postinfektiöse Riechstörung aufwiesen in der Studie von Whitcroft et al. lediglich sieben. Auch hier konnte, wie auch in dieser Arbeit, keine signifikante Verbesserung in der Schwellentestung gezeigt werden. Vorangegangene Studien konnten demonstrieren, dass die Schwellentestung insbesondere die periphere olfaktorische Funktion widerspiegelt. Ausgehend von der angenommenen Funktion des Calciums im Bereich negativer Rückkopplungsmechanismen, erscheint es stimmig, dass der Citratpuffer die Ergebnisse der Schwellentestung verbessert. Allerdings sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass Calcium eine komplexe Rolle in der olfaktorischen, neurobiochemischen Prozessierung zukommt. Calcium-Ionen kommt ein großer Anteil an dem positiven Kationen-Einstrom zu, welcher für die Generation eines Aktionspotentials benötigt wird. Zusätzlich kommt es durch intrazelluläres Calcium zu einer Aktivierung von Chlorid-Kanälen in der Oberfläche der ORN-Membran. Dies führt zu einem darauffolgenden Efflux von Chlorid-Ionen und damit einer Amplifikation des Transduktionssignals.

10. Ausblick

Calcium spielt eine zentrale Rolle im Riechprozess. Im Rahmen negativer Rückkopplungsmechanismen ist Calcium am Vorgang der Adaption beteiligt. Eine Reduktion von freiem, intranasalen Calcium mittels Citratpuffer scheint das Riechvermögen zu verbessern. So kann in dieser Studie, verglichen mit dem Placebo (physiologische Kochsalzlösung), eine statistisch signifikante Verbesserung der Ergebnisse der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund demonstriert werden. Dies gilt für sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Subgruppe „Hyposmie“ und umfasst ausschließlich Probanden mit einer postinfektiösen Riechstörung. Dennoch sind weitere grundlegende und klinische Studien notwendig, um den klinischen Therapieeffekt von intranasal appliziertem Citratpuffer bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung vollständig beschreiben zu können. Insbesondere der Effekt der intranasalen Applikation des Citratpuffers über einen längeren Zeitraum sollte bei Patienten mit einer postinfektiösen olfaktorischen Dysfunktion durch weitere randomisierte, kontrollierte Studien untersucht werden. Die vielversprechende Wirkung des Citratpuffers erscheint, nicht zuletzt vor dem Hintergrund der limitierten Therapieoptionen im Bereich von Riechstörungen einer postinfektiösen Genese, interessant.

11. Zusammenfassung / Summary

11.1. Zusammenfassung

Zielsetzung: Freies Calcium spielt eine wesentliche Rolle in der peripheren Verarbeitung olfaktorischer Informationen. Hervorzuheben sind an dieser Stelle insbesondere negative Rückkopplungs-Mechanismen. Vor diesem Hintergrund kam es zu der Überlegung, dass eine Reduktion von freiem, intranasalen Calcium mittels Pufferlösungen, wie beispielsweise dem Citratpuffer, zu einer Verbesserung des Riechvermögens von Patienten mit einer Riechbeeinträchtigung führen könnte. Diverse vorhergehende Studien unterstützten diese Annahme, insbesondere im Bereich von Riechstörungen einer postinfektiösen Genese. Das Ziel dieser Studie ist daher die Erfassung, ob es durch eine Behandlung mit 1 ml intranasal appliziertem Citratpuffer zu einer Verbesserung des Riechvermögens bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung kommt.

Studiendesign: Prospektives, einfach-verblindetes, placebo-kontrolliertes Experiment.

Studienrahmen: Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken, TU Dresden (Behandlungszentrum auf tertiärer Ebene).

Teilnehmer: 49 erwachsene Teilnehmer mit postinfektiöser Riechbeeinträchtigung (M : F = 11 : 38, Altersdurchschnitt $58,71 \pm 11,03$ Jahre).

Zielgrößen: Riechvermögen (Schwellen- und Identifikationstestung mittels Sniffin' Sticks) jeweils vor und nach der Behandlung mit dem Citratpuffer. Den Patienten wurde 1 ml der Citratpufferlösung monorhinal appliziert. In die kontralaterale Nasenhöhle wurde als interne Kontrolle 1 ml physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Eine klinische Verbesserung wurde ab einer Erhöhung der Punktzahl der Schwelle um $\geq 2,5$ Punkte sowie der Identifikation um mindestens 3 Punkte bzw. um $\geq 5,5$ Punkte im Verbund postuliert.

Ergebnisse: Im Vergleich zu der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung, zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Punktzahl in Schwellen- und Identifikationstestung in Kombination nach der Behandlung mit dem Citratpuffer. Dies gilt für die Gesamtkohorte (mittlere Verbesserung $0,87 \pm 2,68$ Punkte, $P = 0,04$) und in der Subgruppenanalyse von Patienten mit einer Hyposmie (mittlere Verbesserung $1,15 \pm 2,37$ Punkte, $P = 0,02$). Allerdings wird durch diese Effektgröße keine klinische Signifikanz erlangt.

Schlussfolgerung: Weitere grundlegende und klinische Arbeit ist erforderlich, um den Effekt von intranasal appliziertem Citratpuffer in der Behandlung von postinfektiösen Riechstörungen vollständig beschreiben zu können.

11.2. Summary

Objectives: Free calcium plays an integral role in peripheral olfactory processing, including feedback inhibition. It has therefore been suggested that reduction of intranasal free calcium with buffer solutions such as sodium citrate may improve olfactory function in patients with smell impairment. Several previous studies have supported this hypothesis, particularly in post-infectious olfactory loss. We therefore aimed to determine whether treatment with intranasal sodium citrate improves olfactory function in patients with post-infectious impairment.

Design: Prospective, single-blind, placebo-controlled trial.

Setting: Interdisciplinary Smell and Taste Clinic, TU Dresden (tertiary referral centre).

Participants: Forty-nine adult participants with post-infectious olfactory impairment (M : F = 11 : 38, mean age 58.71 ± 11.03 years).

Main outcome measures: Olfactory function (odour threshold and identification) before and after treatment as determined using “Sniffin’ Sticks”. Patients were treated monorhinally with 1 ml sodium citrate solution. The contralateral nasal cavity was treated with 1 ml physiological sodium chloride solution, which acted as an internal control. Clinical improvement was assumed where threshold or identification score increased by ≥ 2.5 or 3 points, respectively, or ≥ 5.5 points together.

Results: We demonstrated a statistically significant improvement in composite threshold + identification scores following treatment with sodium citrate, compared with placebo. This was true for all patients (mean improvement 0.87 ± 2.68 points, $P = 0.04$), and on subgroup analysis in those with hyposmia (mean improvement 1.15 ± 2.37 points, $P = 0.02$). However, the effect size did not reach clinical significance.

Conclusions: Further basic and clinical work is required to fully delineate the effect of intranasal sodium citrate in the treatment of post-infectious olfactory loss.

12. Anhang

12.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ca.	Circa
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CNG	cyclic nucleotide-gated channels
D	Diskriminationswert
Golf	Olfaktorisches G-Protein
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
I	Identifikationswert
M.	Morbus
N.	Nervus
Nr.	Nummer
NaCl	Physiologische Kochsalzlösung (NatriumChlorid)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OBP	Odorant binding protein
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron

P	Signifikanzwert
PEA	Phenylethylalkohol
S	Schwellenwert
SDI-Test	Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest
Tab.	Tabelle
UW	Unerwünschte Wirkungen
Vgl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel

Einheiten

%	Prozent
cm	Zentimeter
G	Gramm
IE	Internationale Einheiten
L	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
mOsmol	Anzahl der osmotisch aktiven Bestandteile pro Volumeneinheit
mV	Millivolt
°	Grad
N	Anzahl

12.2. Literaturverzeichnis

Aiba, T.; Sugiura, M.; Mori, J. et al.: Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica* (1998); 202-204

Altundag, A.; Cayonu, M.; Kayabasoglu, G.; Salihoglu, M.; Tekeli, H.; Saglam, O.; Hummel, T.: Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* (2015) 125(8); 1763-1766

Amoore, J. E.: Effects of chemical exposure on olfaction in humans. In: Barrow CS ed. *Toxicology of the nasal passages*. Washington, DC: Hemisphere Publishing (1986); 155-190

Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie: Riech- und Schmeckstörungen (2016) AWMF-Register Nr. 017/050 Klasse: S2k; <http://leitlinien.net>

Asan, E.; Drenckhahn, D.: Immunocytochemical characterization of two types of microvillar cells in rodent olfactory epithelium. *Histochemistry and cell biology* (2005) 123(2); 157-168

Barnett, S. C.; Riddell, J. S.: Olfactory ensheathing cells (OECs) and the treatment of CNS injury: advantages and possible caveats. *Journal of anatomy* (2004) 204(1); 57-67

Behrends, J. C.; Bischofberger, J.; Deutzmann, R.; Ehmke, H.; Frings, S.; Grissmer, S., Hoth, M.; Kurtz, A.; Leipziger, J.; Müller, F.; Pedain, C.; Rettig, J.; Wagner, C.; Wischmeyer, E.: *Physiologie: 93 Tabellen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010.

Borisy, F. F.; Ronnett, G. V.; Cunningham, A. M.; Julifs, D.; Beavo, J.; Snyder, S. H.: Calcium/calmodulin-activated phosphodiesterase expressed in olfactory receptor neurons. *Journal of Neuroscience* (1992) 12(3); 915-923

Brämerson, A.; Johansson, L.; Ek, L.; Nordin, S.; Bende, M.: Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope* (2004) 114(4); 733-737

Buck, L.: *Smell and Taste: The Chemical Senses*.

In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural sciences*.

4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000. S. 625-647

Costanzo, R. M.; Zasler, N. D.: Head trauma. *Smell and taste in health and disease* (1991) 1; 711-730

Costanzo, R. M.; Miwa, T.: Posttraumatic olfactory loss. *Taste and Smell* (2006) 63; 99-107

Crandall, J. E.; Dibble, C.; Butler, D.; Pays, L.; Ahmad, N.; Kostek, C.; Püschel, A.W.; Schwarting, G. A.: Patterning of olfactory sensory connections is mediated by extracellular matrix proteins in the nerve layer of the olfactory bulb. *Developmental Neurobiology* (2000) 45(4); 195-206

Croy, I.; Nordin, S.; Hummel, T.: Olfactory disorders and quality of life - an updated review. *Chemical Senses* (2014) 39(3); 185-194

Dalton, P.: Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chemical Senses* (2000) 25(4); 487-492

Damm, M.; Jungehülsing, M.; Eckel, H. E.; Hummel, T.: Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* (2003) 112(1); 91-97

Damm, M.; Pikart, L. K.; Reimann, H.; Burkert, S.; Göktas, Ö.; Haxel, B.; Frey, S.; Charalampakis, I.; Beule, A.; Renner, B.; Hummel, T.; Hüttenbrink, K.B.: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* (2014) 124(4); 826-831

Damm, M.; Temmel, A.; Welge-Lüssen, A.; Eckel, H. E.; Kreft, M. P.; Klussmann, J.P.; Gudziol, H.; Hüttenbrink, K.B.; Hummel, T.: Riechstörungen. *Hno* (2004) 52(2); 112-120

Damm, M.; Pikart, L. K.; Reimann, H.; Burkert, S.; Göktas, Ö.; Haxel, B.; Frey, S.; Charalampakis, I.; Beule, A.; Renner, B.; Hummel, T.; Hüttenbrink, K.B.: Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* (2014) 124(4); 826-831

Daum, R. F.; Sekinger, B.; Kobal, G.; Lang, C. J.: Olfactory testing with "sniffin'sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Der Nervenarzt* (2000) 71(8); 643-650

Deems, D. A.; Doty, R. L.; Settle, R. G.; Moore-Gillon, V.; Shaman, P.; Mester, A. F.; Kimmelman, C.P.; Brightman, V.; Snow, J. B.: Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* (1991) 117(5); 519-528

Delank, K. W.: Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO* (1998) 46(2); 182-190

Delank, K. W.; Fechner, G.: Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngo-Rhino-Otologie* (1996) 75(03); 154-159

Doty, R. L.: *Handbook of olfaction and gustation*. 3rd Edition. New York: John Wiley & Sons, 2015

Doty, R. L.; Kamath, V.: The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology* (2014) 5; 20

Doty, R. L.; Yousem, D. M.; Pham, L. T.; Kreshak, A. A.; Geckle, R.; Lee, W. W.: Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Archives of neurology* (1997) 54(9); 1131-1140

Dougherty, D. P.; Wright, G. A.; Yew, A. C.: Computational model of the cAMP-mediated sensory response and calcium-dependent adaptation in vertebrate olfactory receptor neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2005) 102(30); 10415-10420

Duncan, H. J.; Seiden, A. M.: Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* (1995) 121(10); 1183-1187

Förster, G.; Damm, M.; Gudziol, H.; Hummel, T.; Hüttenbrink, K. B.; Just, T.; Muttray, A.; Seeber, H.; Temmel, A.; Welge-Lüssen, A.: Riechstörungen. *HNO* (2004) 52(8); 679-684

Frasnelli, J.; Hummel, T.: Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* (2004) 262(3); 231-235

Frasnelli, J.; Landis, B. N.; Heilmann, S.; Hauswald, B.; Hüttenbrink, K. B.; Lacroix, J. S.; Leopold, D.A.; Hummel, T.: Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* (2004) 261(7); 411-415

Frasnelli, J. A.; Temmel, A. F.; Quint, C.; Oberbauer, R.; Hummel, T.: Olfactory function in chronic renal failure. *American journal of rhinology* (2002) 16(5); 275-279

Garrett, N. E.; Malcangio, M.; Dewhurst, M.; Tomlinson, D. R.: α -Lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. *Neuroscience letters* (1997) 222(3); 191-194

Gilad, Y.; Bustamante, C. D.; Lancet, D.; Pääbo, S.: Natural selection on the olfactory receptor gene family in humans and chimpanzees. *The American Journal of Human Genetics* (2003) 73(3); 489-501

Glöckler, T.; Müller, A.; Abolmaali, N.; Hakimi, A.; Herting, B.; Reichmann, H.; Hummel, T.: Volumetrie des Bulbus olfactorius bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom – Eine Pilotstudie. *Aktuelle Neurologie* (2005) 32; 92

Glusman, G.; Yanai, I.; Rubin, I.; Lancet, D.: The complete human olfactory subgenome. *Genome research* (2001) 11(5); 685-702

Graziadei, P. P. C.; Graziadei, G. M.: Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *Journal of neurocytology* (1979) 8 (1); 1-18

Graziadei, G. M.; Graziadei, P. P. C.: Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *Journal of neurocytology* (1979) 8(2); 197-213

Gudziol, H.; Förster, G.: Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngo-Rhino-Otologie* (2002) 81(08); 586-590

Hähner, A.; Hummel, T.; Stuck, B. A.: Riechstörungen und ihre Therapie. *HNO* (2014) 62(12); 860-866

Haehner, A.; Rodewald, A.; Gerber, J. C.; Hummel, T.: Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery* (2008) 134(6); 621-624

Hatt, H.; Spehr, M.: Spermien auf duftenden Spuren. *Forschung* (2004) 29(3-4); 28-30

Hawkes, C. H.; Shephard, B. C.; Daniel, S. E.: Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *Qjm* (1999) 92(8); 473-480

Henkin, R. I.: Drug-induced taste and smell disorders. *Drug safety* (1994) 11(5); 318-377

Henkin, R. I.; Schechter, P. J.; Friedewald, W. T.; Demets, D. L.; Raff, M.: A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *The American journal of the medical sciences* (1976) 272(3); 285-299

Henkin, R. I.; Schultz, M.; Minnick-Poppe, L.: Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* (2012) 138(11); 1064-1070

Henkin, R. I.; Velicu, I.; Schmidt, L.: An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *The American journal of the medical sciences* (2009) 337(6); 396-406

Holbrook, E. H.; Leopold, D. A.; Schwob, J. E.: Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *The Laryngoscope* (2005) 115 (12); 2144-2154

Hornung, D.E.; Kurtz, D.B.; Bradshaw, C.B.; Seipel, D.M.; Kent, P.F.; Blair, D.C.; Emko, P.: The olfactory loss that accompanies an HIV infection. *Physiol Behav* (1998); 64 (4) 549-556

Hounsom, L.; Corder, R.; Patel, J.; Tomlinson, D. R.: Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* (2001) 44(4); 424-428

Hounsom, L.; Horrobin, D. F.; Tritschler, H.; Corder, R.; Tomlinson, D. R.: A lipoic acid-gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* (1998) 41(7); 839-843

Huart, C.; Rombaux, P.; Gérard, T.; Hanseeuw, B.; Lhommel, R.; Quenon, L.; Ivanoiu, A.; Mouraux, A.: Unirhinal olfactory testing for the diagnostic workup of mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* (2015) 47(1), 253-270

Hufnagl, B.; Lehrner, J.; Deecke, L.: Development of a questionnaire for the assessment of self reported olfactory functioning. *Chem Senses* (2003) 28; 27

Hummel, T.: Therapie von Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie* (2003) 82(08); 552-554.

Hummel, T.; Heilmann, S.; Hüttenbrink, K. B.: Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *The Laryngoscope* (2002) 112(11); 2076-2080

Hummel, T.; Landis, B. N.; Frasnelli, J. A.; Heilmann, S.; Hüttenbrink, K. B.: Riechstörungen. In *Funktionsstörungen und funktionelle Störungen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005

Hummel, T.; Rissom, K.; Reden, J.; Hähner, A.; Weidenbecher, M.; Hüttenbrink, K. B.: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* (2009) 119(3); 496-499

Hummel, T.; Sekinger, B.; Wolf, S. R.; Pauli, E.; Kobal, G.: 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses* (1997) 22(1); 39-52

Hummel, T.; Stuck, B. A.: Therapie von Riechstörungen - Treatment of olfactory disorders. *Hno* (2010) 58(7); 656-660

Hummel, T.; Welge-Lüssen, A.: Assessment of olfactory function. In *Taste and Smell* (2006) 63; 84-98

Hummel, T.; Welge-Lüssen, A.: *Taste and smell: An update*. Vol. 63. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2006

Hummel, T.; Welge-Luessen, A.: *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009

Hummel, T.; Whitcroft, K.L.; Rueter, G.; Haehner, A.: Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Rhinology* (2017) 274 (7); 2819-2825.

Jafek, B. W.; Murrow, B.; Michaels, R.; Restrepo, D.; Linschoten, M.: Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical senses* (2002) 27(7); 623-628

Jones-Gotman, M.; Zatorre, R.J.: Contribution of the right temporal lobe to odor memory. *Epilepsia* (1998) 29(5); 661-661

Khedr, E. M.; El Toony, L. F.; Tarkhan, M. N.; Abdella, G.: Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology* (2000) 41(2); 88-94

Klimek, L.; Muttray, A.; Moll, B.; Konietzko, J.; Mann, W.: Riechstörungen durch inhalative Schadstoffexposition. *Laryngo-Rhino-Otologie* (1999) 78(11); 620-626

Knecht, M.; Hüttenbrink, K.B.; Hummel, T.: Störungen des Riechens und Schmeckens. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (1999) 129(27-28); 1039-1046

Kobal, G.; Hummel, T.; Sekinger, B.; Barz, S.; Roscher, S.; Wolf, S.: "Sniffin'sticks": screening of olfactory performance. Rhinology (1996) 34(4); 222-226

Kobal, G.; Klimek, L.; Wolfensberger, M.; Gudziol, H.; Temmel, A.; Owen, C.M.; Seeber, H.; Pauli, E.; Hummel, T.: Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. (2000) 257; 205–211

Konstantinidis, I.; Mueller, A.; Frasnelli, J.; Reden, J.; Quante, G.; Damm, M.; Hummel, T.: Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. Rhinology (2006) 44(2); 135

Konstantinidis, I.; Tsakiropoulou, E.; Constantinidis, J.: Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* (2016) 54(2); 170-175

Korten, J. J.; Meulstee, J.: Olfactory disturbances in Parkinsonism. Clinical neurology and neurosurgery (1980) 82(2); 113-118

Kurahashi, T.; Menini, A.: Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. Nature (1997) 385(6618); 725-729

Landis, B. N.; Hummel, T.; Hugentobler, M.; Giger, R.; Lacroix, J. S.: Ratings of overall olfactory function. Chemical senses (2003) 28(8); 691-694

Landis, B. N.; Knecht, M.; Hüttenbrink, K. B.; Lacroix, J. S.; Hummel, T.: Clinical aspects of dysosmia and presentation of European Olfactory Test of "sniffin sticks": a review. The Journal of otolaryngology (2005) 34(2); 86-92

Landis, B. N.; Konnerth, C. G.; Hummel, T.: A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* (2004) 114(10); 1764-1769

Lee, D. Y.; Lee, W. H.; Wee, J. H.; Kim, J. W.: Prognosis of postviral olfactory loss: Follow-up study for longer than one year. *American Journal of Rhinology & Allergy* (2014) 28(5); 419-422

Le Floch, J. P.; Le Lièvre, G.; Labroue, M.; Paul, M.; Peynegre, R.; Perlemuter, L.: Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes care* (1993) 16(6); 934-937

Leopold, D.: Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chemical senses* (2002) 27(7); 611-615

Leopold, D. A.; Hummel, T.; Schwob, J. E.; Hong, S. C.; Knecht, M.; Kobal, G.: Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope* (2000) 110(3); 417-421

Linser, K.; Goschke, T.: Unconscious modulation of the conscious experience of voluntary control. *Cognition* (2007) 104(3); 459-475

McConnell, R. J.; Menendez, C. E.; Smith, F. R.; Henkin, R. I.; Rivlin, R. S.: Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. *The American journal of medicine* (1975) 59(3); 354-364

Moberg, P. J.; Agrin, R.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Turetsky, B. I.; Doty, R. L.: Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* (1999) 21(3); 325-340

Moran, D. T.; Jafek, B. W.; Eller, P. M.; Rowley, J. C.: Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microscopy research and technique* (1992) 23(2); 103-110

Moran, D. T.; Rowley III, J. C.; Jafek, B. W.: Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell. *Brain research* (1982) 253(1-2); 39-46

Morrison, E. E.; Costanzo, R. M.: Morphology of the human olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology* (1990) 297(1); 1-13

Mott, A. E.; Leopold, D. A.: Disorders in taste and smell. *Medical Clinics of North America* (1991) 75(6); 1321-1353

Mueller, A.; Rodewald, A.; Reden, J.; Gerber, J.; von Kummer, R.; Hummel, T.: Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* (2005) 16(5); 475-478

Murakami, M.; Kashiwadani, H.; Kirino, Y.; Mori, K.: State-dependent sensory gating in olfactory cortex. *Neuron* (2005) 46(2); 285-296

Murphy, C.; Schubert, C. R.; Cruickshanks, K. J.; Klein, B. E.; Klein, R.; Nondahl, D. M.: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* (2002) 288(18); 2307-2312

Muttray, A.; Haxel, B.; Mann, W.; Letzel, S.: Toxic anosmia and rhinitis due to occupational solvent exposure. *HNO* (2006) 54(11); 883-887

Muttray, A.; Konietzko, J.: Störungen des Riechvermögens durch und für Arbeitsstoffe. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* (1994) 29; 409-413

Mygind, N.; Dahl, R.: Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Advanced drug delivery reviews* (1998) 29(1-2); 3-12

Naessen, R.: The identification and topographical localisation of the olfactory epithelium in man and other mammals. *Acta oto-laryngologica* (1970) 70(1); 51-57

Niimura, Y.; Nei, M.: Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2003) 100(21); 12235-12240

Panagiotopoulos, G.; Naxakis, S.; Papavasiliou, A.; Filipakis, K.; Papatheodorou, G.; Goumas, P.: Decreasing nasal mucus Ca⁺⁺ improves hyposmia. *Rhinology* (2005) 43; 130-134

Philpott, C. M.; Erskine, S. E.; Clark, A.; Leeper, A.; Salam, M.; Sharma, R.; Murty, G.E.; Hummel, T.: A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clinical Otolaryngology* (2017) 42(6); 1295-1302

Pifferi, S.; Boccaccio, A.; Menini, A.: Cyclic nucleotide-gated ion channels in sensory transduction. *FEBS letters* (2006) 580(12); 2853-2859

Pifferi, S.; Menini, A.; Kurahashi, T.: Signal transduction in vertebrate olfactory cilia. *The neurobiology of olfaction* (2010); 203-224

Pifferi, S.; Pascarella, G.; Boccaccio, A.; Mazzatenta, A.; Gustincich, S.; Menini, A.; Zucchelli, S.: Bestrophin-2 is a candidate calcium-activated chloride channel involved in olfactory transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2006) 103(34); 12929-12934

Prinz zu Waldeck, C.; Frings, S.: Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. *Biologie in unserer Zeit* (2005) 35(5); 302-310

Quint, C.; Temmel, A. F.; Hummel, T.; Ehrenberger, K.: The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta oto-laryngologica* (2002) 122(8); 877-881

Reden, J.; Herting, B.; Lill, K.; Kern, R.; Hummel, T.: Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope* (2011) 121(3); 679-682

Reden, J.; Lill, K.; Zahnert, T.; Haehner, A.; Hummel, T.: Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope* (2012) 122(9); 1906-1909

Reden, J.; Maroldt, H.; Fritz, A.; Zahnert, T.; Hummel, T.: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European archives of oto-rhino-laryngology* (2007) 264(2); 139

Reden, J.; Mueller, A.; Mueller, C.; Konstantinidis, I.; Frasnelli, J.; Landis, B. N.; Hummel, T.: Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* (2006) 132(3); 265-269

Reljanovic, M.; Reichel, G.; Rett, K.; Lobisch, M.; Schuette, K.; Möller, W.; Tritschler, H.-J.; Mehnert, H.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thiocetic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free radical research* (1999) 31(3); 171-179

Ribeiro, R. S., Abucham, J.: Kallmann syndrome: a hystorical, clinical and molecular review. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* (2008) 52(1); 8-17

Rombaux, P.; Huart, C.; Deggouj, N.; Duprez, T.; Hummel, T.: Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (2012) 147(6); 1136-1141

Rombaux, P.; Mouraux, A.; Bertrand, B.; Nicolas, G.; Duprez, T.; Hummel, T.: Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* (2006) 116(3); 436-439

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R, , Duale Reihe Biochemie. 2. Aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2008

Seiden, A. M.: Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* (2004) 37(6); 1159-1166

Seo, B.S.; Lee, H.J.; Mo, J.H.; Lee, C.H.; Rhee, C.S.; Kim, J.W.: Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* (2009) 135(10); 1000-1004

Silas, J.; Doty, R. L.: No evidence for specific benefit of acupuncture over vitamin B complex in treating persons with olfactory dysfunction. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (2010) 143(4); 603

Smith, C. G.: Incidence of atrophy of the olfactory nerves in man. *Archives of Otolaryngology* (1941) 34(3); 533-539

Stenner, M.; Vent, J.; Hüttenbrink, K. B.; Hummel, T.; Damm, M.: Topical Therapy in Anosmia: Relevance of Steroid-Responsiveness. *The Laryngoscope* (2008) 118(9); 1681-1686

Sugiura, T. A.; Junko, M.; Yoshiaki, N. M.: An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica* (1998) 118(544); 191-196

Suzuki, Y.: Fine structural aspects of apoptosis in the olfactory epithelium. *Journal of neurocytology* (2004) 33(6); 693-702

Temmel, A. F.; Quint, C.; Schickinger-Fischer, B.; Klimek, L.; Stoller, E.; Hummel, T.: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* (2002) 128(6); 635-641

Vent, J.; Wang, D. W.; Damm, M.: Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* (2010) 142(4); 505-509

Vennemann, M. M.; Hummel, T.; Berger, K.: The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology* (2008) 255(8); 1121-1126

Wang, L.; Chen, L.; Jacob, T.: Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of physiology* (2004) 554(1); 236-244

Watelet, J. B., Cauwenberge, P. V.: Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy* (1999) 54; 14-25

Wayman, G. A.; Impey, S.; Storm, D. R.: Ca²⁺ inhibition of type III adenylyl cyclase in vivo. *Journal of Biological Chemistry* (1995) 270(37); 21480-21486

Wei, J.; Zhao, A. Z.; Chan, G. C.; Baker, L. P.; Impey, S.; Beavo, J. A.; Storm, D. R.: Phosphorylation and inhibition of olfactory adenylyl cyclase by CaM kinase II in neurons: a mechanism for attenuation of olfactory signals. *Neuron* (1998) 21(3); 495-504

Weinstock, R. S.; Wright, H. N.; Smith, D. U.: Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior* (1993) 53(1); 17-21

Welge-Lüssen, A.; Wolfensberger, M.: Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Taste and Smell* (2006) 63; 125-132

Whitcroft, K.L.; Merkonidis, C.; Cuevas, M.; Haehner, A.; Philpott, C.; Hummel, T.: Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology* (2016) 54; 368-374

Yamagishi, M.; Fujiwara, M.; Nakamura, H.: Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* (1994) 32(3); 113-118

Yan, C.; Zhao, A. Z.; Bentley, J. K.; Loughney, K.; Ferguson, K.; Beavo, J. A.: Molecular cloning and characterization of a calmodulin-dependent phosphodiesterase enriched in olfactory sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (1995) 92(21); 9677-9681

Zou, Z.; Li, F.; Buck, L. B.: Odor maps in the olfactory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2005) 102(21); 7724-7729

Zufall, F.; Leinders-Zufall, T.: The cellular and molecular basis of odor adaptation. *Chemical senses* (2000) 25(4); 473-481

12.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Anatomie der Nase	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Riechepithels.....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signaltransduktionskaskade	8
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Adaptation auf Ebene der Signaltransduktionskaskade.....	10
Abbildung 5: Epidemiologie von Riechstörungen nach Damm et al., 2004.	14
Abbildung 6: Epidemiologie von Riechstörungen nach Damm et al., 2004.	15
Abbildung 7: Spritzenvorrichtung zur Applikation der Studienmedikamente.....	40
Abbildung 8: Position der Probanden bei Applikation der Studienmedikamente.	40
Abbildung 9: Verteilung der Dauer der Riechstörungen unter den Probanden.....	44
Abbildung 10: Verteilung von qualitativen Riechstörungen unter den Probanden.	45
Abbildung 11: Verteilung von aufgetretenen UW unter den Probanden.....	46
Abbildung 12: Änderung der Ergebnisse aus der Schwellentestung und Identifikationstestung nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung oder Citratpuffer	53
Abbildung 13: Änderung der Ergebnisse aus Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund nach der Behandlung mit physiologischer Kochsalzlösung oder Citratpuffer	54

12.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Terminologie der Riechstörungen.	12
Tabelle 2: Phenylethylalkoholkonzentration der Sniffin' Sticks des Schwellentests entsprechend des Verdünnungsverhältnisses 1:2.	29
Tabelle 3: Exemplarische Auswertung des Schwellentests.....	30
Tabelle 4: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests.	32
Tabelle 5: Interpretation der SDI-Werte in Abhängigkeit des Lebensalters (nach Kobal et al.,2000)	32
Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten des erweiterten Identifikationstests.....	34
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie laut Studienprotokoll.	37
Tabelle 8: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung.....	47
Tabelle 9: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung.	47
Tabelle 10: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Schwellentestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml Citratpuffer.....	48
Tabelle 11: Durchschnittliche Ergebnisse der monorhinalen Identifikationstestung vor und nach der intranasalen Applikation von 1 ml Citratpuffer.....	48