

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

---

Die kurzfristige Wirkung von Koffein auf das Riechvermögen von riecheingeschränkten  
Probanden mit sinunasaler oder postviraler 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

Janine Albinus

aus Dresden

Dresden 2014

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

## Zusammenfassung

Ziel dieser Promotionsstudie bestand darin, zu untersuchen, inwieweit Koffein, aus der Gruppe der Methylxanthine, in der Lage ist, bei Patienten mit sinunasaler oder postviraler Riechstörung eine kurzzeitige Verbesserung des Riechvermögens zu erzielen. Der Grundgedanke, welcher dieser Fragestellung zu Grunde lag, war, dass Koffein als unspezifischer Phosphodiesteraseinhibitor den Abbau des Secondmessengers cAMP in den olfaktorischen Rezeptorneuronen zu hemmen vermag. So sollte mehr cAMP zur Signaltransduktion zur Verfügung stehen und so das Riechen verbessert werden. Diese Hypothese verfolgten schon andere Publikationen, wie zum Beispiel eine Studie von Gudziol und Hummel aus dem Jahr 2009 mit dem Methylxanthin Pentoxyphyllin (Gudziol und Hummel 2009). Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Vertiefung der bisherigen Ergebnisse fehlte bislang. Die Erfüllung dieser Aufgabe war das Ziel der hier präsentierten Studie.

Dazu bat man die sinunasalen und postviralen Patienten, die sich in der Spezialambulanz für Riechen und Schmecken des Uniklinikums vorstellten und die Einschlusskriterien erfüllten, an der Studie teilzunehmen. Hierbei wurde zuerst die ambulanzübliche Voruntersuchung mit allgemeiner HNO-ärztlicher Beurteilung der Nase und Riechüberprüfung mittels Sniffin´Stick-Test inklusive Berechnung des SDI-Werte durchgeführt. Anschließend bekamen die Patienten, nach der Aufklärung über die Studie, einen Espresso, der je nach Gruppenzuteilung Koffein enthielt oder koffeinfrei war. Da diese Studie als doppelblinde placebokontrollierte Untersuchung konzipiert wurde, wussten zu diesem Zeitpunkt weder Proband noch Untersuchender, ob der Teilnehmer die Verum- oder Placebomedikation erhielt. In den folgenden 30 Minuten, die bis zur zweiten Riechüberprüfung gewartet werden mussten, wurde ein Fragebogen zur Anamnese, Kaffeekonsumgewohnheiten und Selbsteinschätzung von Riechvermögen, Nasenatmung und Wachheit ausgefüllt. Im Anschluss wurde ein kurzer Konzentrationstest durchgeführt. Nach Ablauf der Wartefrist folgte die zweite Untersuchung des Riechvermögens zu den Parametern Riechschwelle und Geruchsdiskrimination. Im Anschluss wurden die Werte mit der Voruntersuchung verglichen und Berechnungen zur Untersuchung der aufgestellten Hypothesen mittels SPSS angestellt.

Diese Hypothesen befassten sich zu allererst mit der grundsätzlichen Vermutung, dass Koffein bei An- und Hyposmikern zu einer kurzfristigen Verbesserung des Riechvermögens führen könnte. Dies konnte durch diese Studie nicht bestätigt werden. Es kam zu keiner signifikanten Verbesserung durch den Genuss von koffeinhaltigem Espresso. Ein wesentlicher Grund hierfür ist wahrscheinlich darin zu finden, dass Koffein nicht nur

als Phosphodiesterasehemmer wirkt, sondern auch auf die Adenosinrezeptoren. In niedrigen Dosierungen kommt es so zu einer Antagonisierung der A2A- und A2B-Rezeptoren und daher vielleicht sogar zu einer Reduktion des cAMP-Spiegels.

Dasselbe gilt für die Untersuchung der Nebenhypothesen: Weder Befund noch Geschlecht oder Alter haben einen signifikanten Einfluss auf eine kurzfristige Veränderung des Riechvermögens nach Koffeineinnahme. Ferner wurde untersucht, ob die Probanden unter dem Trinken von koffeinhaltigem Espresso eine subjektive Verbesserung des Geruchsinns wahrnehmen konnten. Auch dies war nicht der Fall. Einzig bei der Untersuchung, ob das tägliche Trinken von Kaffee einen Einfluss auf das Ergebnis hat, fiel eine kleine Differenz zu Gunsten der Kaffeeverweigerer auf. Dieses Ergebnis war jedoch ebenfalls nicht signifikant, allerdings fanden sich unter den Probanden auch nur sehr wenig Teilnehmer, die gar keinen Kaffee zu sich nehmen.

Außerdem stellte sich die Frage, ob die Teilnehmer in der Lage waren, die Studie zu entblenden. Es zeigte sich, dass dies in knapp der Hälfte der Fälle möglich gewesen ist. Hier schätzten die Patienten den Koffeingehalt des Studientrunkes richtig ein. Vor dem Hintergrund, dass dennoch kaum eine subjektive Verbesserung des Riechvermögens durch den Probanden wahrgenommen wurde, spielt dies jedoch eine eher untergeordnete Rolle.

Abschließend lässt sich also sagen, dass Koffein in der in dieser Studie applizierten Dosis von ca. 120 mg zu keiner Verbesserung des Riechvermögens führt.

0	Vorwort	7
1	Thema und Themenbegründung	9
2	Theoretische Grundlagen	10
2.1	Die Anatomie der Nase und Nasennebenhöhlen	10
2.2	Die Physiologie des Riechens	12
2.3	Riechstörungen	14
2.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	14
2.3.2	Diagnostik	22
2.4	Adenosinrezeptoren	23
3	Forschungsstand	25
3.1	Methylxanthine	25
3.1.1	Wirkung der Methylxanthine	25
3.2	Theophyllin	28
3.2.1	Studienlage zum Zusammenhang von Theophyllin und einer Verbesserung des Riechvermögens	29
3.3	Koffein	33
3.3.1	Studienlage zum Zusammenhang von Koffein und einer Verbesserung des Riechvermögens	35
3.4	Ergebnisse weiterer Studien	36
4	Material und Methoden	39
4.1	Ethik	39
4.2	Studienaufbau	39
4.2.1	Design der Studie	39
4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	40
4.3	Ablauf der Studie	41
4.4	Datenerhebung und Auswertung der Studie	42
4.4.1	Fragebogen	42
4.4.2	Messung der SDI-Werte durch Sniffin Sticks	42
4.4.3	D2R-Test	43
4.5	Koffein als verwendetes Therapeutikum	44
4.6	Datenerfassung und Statistik	44

5	Ergebnisse	46
5.1	Deskriptive Statistik	46
5.1.1	Probanden in der Koffein-Gruppe	46
5.1.2	Probanden in der Placebo-Gruppe	47
5.1.3	Vergleich von Verum- und Placebo-Gruppe	47
5.1.4	Weitere Informationen zu den Patientengruppen	48
5.2	Darstellung der SD-Werte	53
5.3	Einflüsse spezieller Parameter auf den SD-Wert	56
5.3.1	Einfluss des Befundes	56
5.3.2	Einfluss des Geschlechts	59
5.3.3	Einfluss des Alters	60
5.3.4	Einfluss des Koffeinkonsums	62
5.4	Subjektive Einschätzung der Patienten	64
6	Diskussion	67
6.1	Diskussion der Ergebnisse	67
6.1.1	Hypothese 1: Koffein verbessert kurzfristig das Riechvermögen von An- und Hyposmikern	67
6.1.2	Hypothese 2: Befund, Geschlecht, Alter und Koffeinkonsum haben einen Einfluss auf die kurzfristige Veränderung des Riechvermögens nach Koffeinkonsum	71
6.1.3	Hypothese 3: Patienten nehmen nach Koffeingenuss eine subjektive Verbesserung des Geruchsinns wahr	76
6.1.4	Hypothese 4: Patienten sind nicht in der Lage, die Studie zu entblinden	77
6.2	Limitation und methodische Einschränkungen	78
6.3	Ausblick	79
7	Anhang	80
8	Abkürzungen	88
9	Danksagung	91
10	Literaturverzeichnis	92

*„Eine Parfümflasche ist zerbrochen, das gute Laken hat einen grünlichen Fleck; ein Geruch steigt auf, und jetzt erinnert sich die Nase. Die hat das beste Gedächtnis von allen! Sie bewahrt Tage auf und ganze Lebenszeiten. Personen, Strandbilder, Lieder, Verse, an die du nie mehr gedacht hast, sind auf einmal da.“*

Peter Panter (d. i. Kurt Tucholsky): Koffer auspacken.

In: Vossische Zeitung vom 19.02.1927 (Tucholsky 1975)

Dieses Zitat des Autors Kurt Tucholsky (1890 - 1935) verdeutlicht, wie wichtig für die meisten Menschen das Riechen ist. Riecheindrücke werden im Gehirn über das limbische System direkt mit Gefühlen und Erinnerungen verbunden. So assoziieren viele Menschen mit definierten Gerüchen klare Situationen und Emotionen, die beim Riechen des Duftstoffes als Erinnerung wieder aufblitzen. Der Gedanke, auf all dies verzichten zu müssen, ist grausam. Niemand möchte sich vorstellen, keine Blumen mehr riechen zu können. Den Geruch des Lieblingsessens, des Partners oder des geliebten Kaffees am Morgen missen zu müssen, scheint undenkbar. Dennoch gibt es zahlreiche Patienten, die täglich genau das erdulden müssen. In Deutschland werden, vorsichtig geschätzt, jährlich 79 000 Patienten mit Riechstörungen in den HNO-Zentren behandelt (Förster et al. 2004).

Mit der Glucocortikoid-Therapie und dem Riechtraining, um nur einige Beispiele zu nennen, gibt es in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde inzwischen ein paar wenige Therapiemöglichkeiten, um den Patienten zu helfen (AWMF online 2007). Betroffene leiden unter ihrer Erkrankung. Zum Beispiel haben Patienten mit Störungen des Riechvermögens deutlich weniger Freude an der Nahrungsaufnahme, da Essen nur noch nach den Grundgeschmacksrichtungen süß, sauer, salzig, bitter und unami schmeckt. Alle anderen Aromen fehlen. Ein weiteres deutliches Problem kann die nicht mehr vorhandene Warnfunktion des Geruchs sinns darstellen. Patienten können kaum oder gar nicht mehr unterscheiden, ob ein Nahrungsmittel verdorben riecht oder nicht. Besonders prekär erscheint dieser Fakt vor dem Hintergrund, dass es auch Berufe gibt, die auf eine solche Fähigkeit angewiesen sind, beispielsweise in der Gastronomie. Auch werden Haushaltsunfälle sicherlich häufiger beobachtet. Ein verbranntes Essen auf dem Herd wird nicht mehr wahrgenommen, ebenso würde der Geruch eines Gasleitungslecks einer unter Geruchsverlust leidenden Person nicht auffallen.

Diese nur sehr kurze Ausführung verdeutlicht, wie immens wichtig es ist, auf dem Gebiet der Riechstörungen nach weiteren Therapieoptionen zu forschen. Ein neuer An-

satz wurde dabei in den letzten fünf Jahren verfolgt. Dieser Idee liegt die Hypothese zu Grunde, das Riechen von Patienten verbessern zu können, indem Botenstoffe, wie der Secondmessenger cAMP, in den Riechzellen langsamer abgebaut werden. Dies soll durch Hemmung der unspezifischen Phosphodiesterase in den olfaktorischen Rezeptorneuronen mittels Applikation von Methylxanthinderivaten ermöglicht werden.

Einige Forscher haben sich bereits mit dem Thema auseinandergesetzt, wie zum Beispiel Henkin und sein Forschungsteam in den Jahren 2009, 2011 und 2012 (Henkin 2012, Henkin et al. 2011, 2009). Eine weitere wegweisende Pilotstudie veröffentlichten Gudziol und Hummel 2009 zur Therapie mit Pentoxiphyllin (Gudziol und Hummel 2009). Um die bis dahin veröffentlichten Ergebnisse noch weiter zu verfolgen und so gegebenenfalls den Weg für eine neue Therapie zu bahnen, ist es notwendig, eine doppelblinde placebokontrollierte Studie durchzuführen. Diese Aufgabe soll durch die in dieser Promotion vorgestellte Studie erfüllt werden.

## 1 Thema und Themenbegründung

Die vorliegende Arbeit ist als Dissertation konzipiert und beschäftigt sich mit dem Gegenstand der Riech- und Schmeckstörung. Konkret geht es um die wissenschaftliche Fragestellung, ob sich durch eine Einmalgabe von ca. 120 mg Koffein, dargereicht als Espresso, das Riechvermögen von sinusal und postviral geschädigten Patienten kurzfristig modulieren lässt. Damit reiht sich diese Untersuchung ein in eine Anzahl neuere Arbeiten, denen die Hypothese zu Grunde liegt, dass sich durch Methylxanthinderivate das Riechvermögen stimulieren lässt. Die vorliegende Dissertation basiert auf einer klinischen Studie die im Zeitraum von August 2012 bis Juli 2013 mit 78 Patienten in der Riech- und Schmeckambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Klinik im Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden vorgenommen wurde.

Die Relevanz des Themas ergibt sich aus folgenden Gesichtspunkten: Allein an den HNO-Zentren Deutschlands werden jährlich ca. 79 000 Patienten mit Riech- und Schmeckstörung behandelt, die Zahl der Betroffenen, die sich in Facharztpraxen behandeln lassen nicht mitgerechnet. Aus dem Leidensdruck der Patienten mit Riech- und Schmeckstörung erwächst die Notwendigkeit, nach neuen Therapiemöglichkeiten zu suchen und diese für den Patienten zu erschließen. Der Zusammenhang zwischen den biochemischen Eigenschaften der Methylxanthinderivate und einer möglichen Stimulans des Riech- und Schmeckvermögens sinusal und postviral geschädigter Patienten erweist sich schon deshalb als äußerst reizvoll, weil Theophyllin und Koffein als Therapeutika ebenso leicht verfügbar wie unkompliziert in der Darreichungsform sind. Unabhängig vom Ausgang der Studie, müssen sich an diese Untersuchung weitere Anschließende, die einmal eingeschlagenen therapeutischen Weg weiterverfolgen. Insofern versteht sich diese Dissertation nur als kleiner Beitrag zur Erforschung genau dieser Zusammenhänge.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Die Anatomie der Nase und Nasennebenhöhlen

Die Nase gliedert sich in die sogenannte äußere Nase sowie in die Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen.

Gebildet wird die äußere Nase aus einem weicheren Knorpelgerüst (Cartilago nasi lateralis, Cartilago alares major, Cartilago alares minor und Cartilago septi nasi) und aus einem knöchernen Anteil (Ossa nasalia) (Probst 2008, Aumüller 2007).

Die Nasenhaupthöhle folgt dem sogenannten Vestibulum nasi, dem Nasenvorhof, der direkt nach den Nasenlöchern (Nares) beginnt. Nach dorsal ist die Nasenhöhle hin zu den inneren Nasenlöchern (Choanen) geöffnet, welche den Übergang zum Nasenrachenraum (Nasopharynx) bilden. Bis zu diesem Punkt wird die Nasenhöhle durch das Nasenseptum in 2 Kammern getrennt.

Aus der knöchernen Seitenwand der Höhle ragen die Nasenmuscheln (Concha nasalis superior, media und inferior), welche somit die drei Nasengänge (Meatus nasi superior, medius und inferior) voneinander abgrenzen. Über diese Nasengänge kommuniziert die Nasenhaupthöhle mit den Nasennebenhöhlen: Stirnhöhle (Sinus frontalis), Kieferhöhle (Sinus maxillaris) und Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) sowie die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales anteriores und posteriores). In den Meatus nasi superior mündet außerdem noch der Nasentränenang (Ductus lacrimalis).

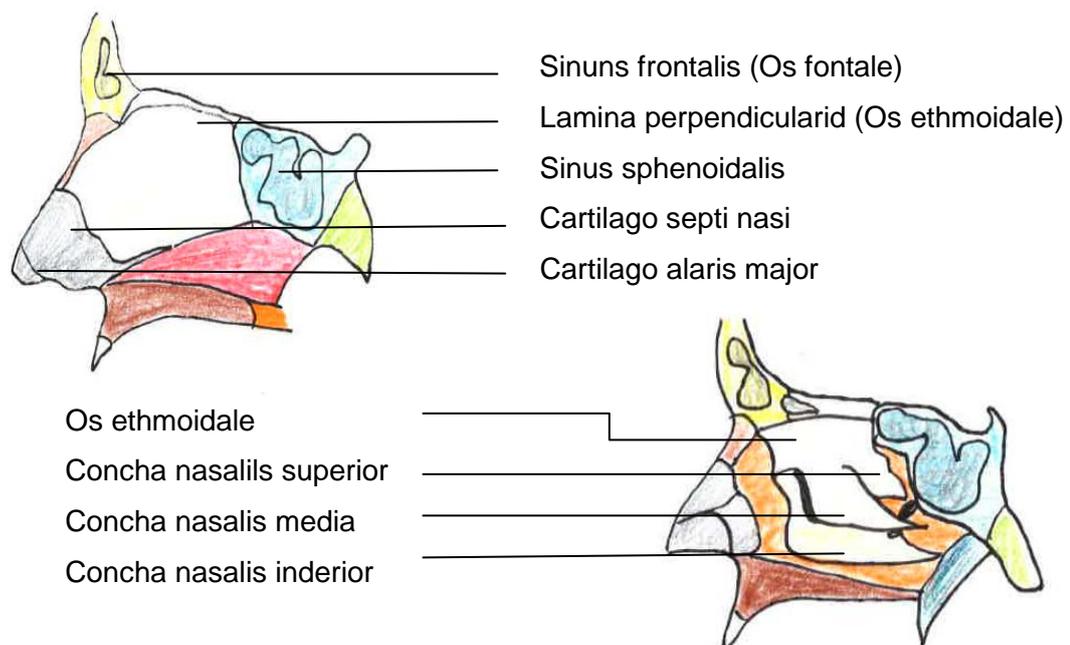


Abbildung 1: Darstellung Aufbau der Nase

Während das Vestibulum nasi und der Eingang der Nasenhaupthöhle noch mit verhorntem Plattenepithel überzogen sind, welche sehr talg- und schweißdrüsenreich ist und eine Menge an Borstenhaaren trägt, wandelt sich die Oberfläche dann über ein unverhorntes Plattenepithel in ein respiratorisches Flimmerepithel. Dieses kleidet die Nasenhaupthöhle zu einem großen Teil aus. Dieses Epithel besteht aus den dominierenden Flimmerzellen, Becherzellen, Basalzellen und einer Anzahl immunkompetenter Lymphozyten (Probst 2008).

Die Regio olfactoria hingegen ist von Riechschleimhaut überzogen. Sie findet sich in der Riechspalte im Meatus nasi superior mit einer Ausdehnung von nur ca. 3 cm<sup>2</sup> auf jeder Seite (Lüllmann-Rauch 2009). Größtenteils liegt diese Region im Bereich der oberen Nasenmuschel und am Nasenseptum, anteilig wird jedoch auch der Ansatz der mittleren Nasenmuschel erreicht (Leopold et al. 2000).

Das Riechepithel besteht aus vier Zelltypen mit verschiedenen Funktionen:

➤ **Sinneszellen**

Die olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) sind bipolare Nervenzellen, die zwischen den Basal- und Stützzellen liegen. Ihr eines Ende verbindet sich als Axonbündel mit weiteren ORN zu ca. 20 Filia olfactoria, welche dann im Bulbus olfactorius münden, während ihr anderes Ende mit einem dendritischen zilienbehafteten Kolben (Bulbus dendriticus) in einen Schleimfilm in die Nasenhöhle ragt. Die Zilien sind dabei nicht in der Lage, sich zu bewegen, da sie kein Dynein enthalten. Über Rezeptoren in der Plasmamembran wird durch Bindung von Geruchsstoffen eine Depolarisation der Zellen ausgelöst, die letztlich den Sinneseindruck des Riechens vermittelt (Lüllmann-Rauch 2009, Welsch 2003).

➤ **Basalzellen**

Als Basalzellen bezeichnet man die Vorläuferzellen des Riechepithels, aus denen sich sowohl Stützzellen als auch die ORN entwickeln können (Welsch 2003).

➤ **Stützzellen**

Eine dritte Zellart bilden die mikrovillibehafteten hochprismatischen Stützzellen. Sie enthalten viele Sekretgranula und Mitochondrien und sind über junctionale Kontakte mit anderen Zellen verbunden (Lüllmann-Rauch 2009, Welsch 2003)

➤ **Mikrovilläre Zellen**

Mikrovilluszellen stellen neben ORN wahrscheinlich ebenfalls Zellen dar, die über Rezeptoren Duftstoffe binden können und Erregung weiterleiten. Sie sind

jedoch deutlich seltener im Riechepithel auffindbar als ORN (Hummel und Welge-Lüssen 2009, Welsch 2003).

Ferner befinden sich in der Lamina propria des Epithels noch die sogenannten Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae), deren Aufgabe darin besteht, den Schleim über dem Epithel zu produzieren. Dieser Schleim bildet durch diverse Proteine (Odorant-Bindungs-Proteine, OBP) die Grundlage für die Bindung der Geruchsstoffe (Odorantien) und spült zeitgleich das Epithel (Lüllmann-Rauch 2009, Briand et al. 2002) .

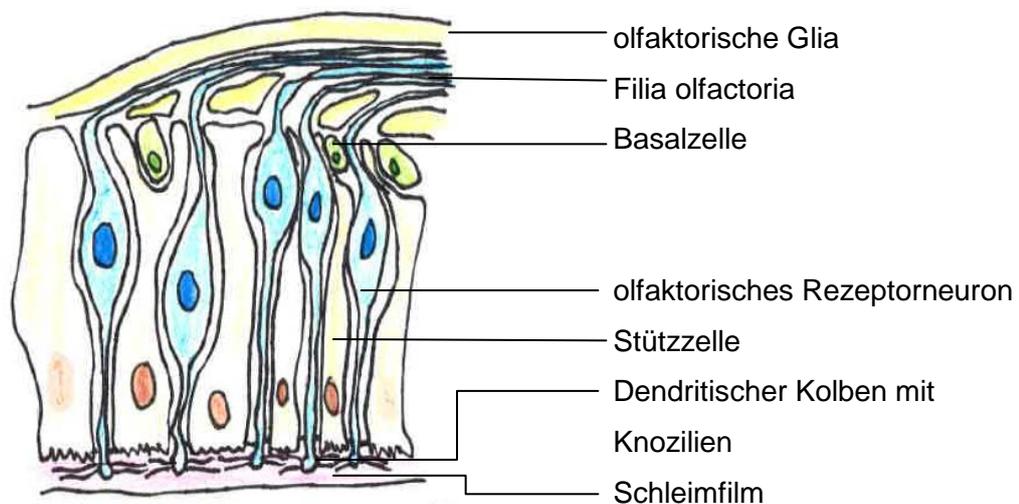


Abbildung 2: Darstellung Aufbau des Riechepithels

## 2.2 Die Physiologie des Riechens

Über dem bereits beschriebenen Riechepithel befindet sich eine Schleimschicht, die von den Glandulae olfactoriae produziert wird. Die darin enthaltenen OBP ermöglichen es den zumeist hydrophoben Odorantien, sich an die in der Plasmamembran enthaltenen Rezeptoren der olfaktorischen Zilien zu binden, welche ein vorwiegend hydrophiles Milieu umgibt (Lüllmann-Rauch 2009).

Bei der Signaltransduktion handelt es sich um eine spezifische G-Protein (G-olf) vermittelte Ligand-Rezeptorbindung. Das G-Protein besteht aus drei Untereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ), von denen jedoch nur ein Teil ( $G\alpha$ ) für die Signaltransduktion verantwortlich ist. Die Bindung des Liganden führt zu einem Austausch von GDP mit GTP im Molekül  $G\alpha$ , welches so aktiviert wird. Dabei sind die Rezeptoren „nicht sehr spezifisch, sondern können durch mehrere Duftstoffe aktiviert werden“ (Behrendes 2010, S. 719). Durch die Aktivierung ist der  $G\alpha$ -Anteil in der Lage, von dem Rezeptor zu dissoziieren und

sich, weiterhin verbunden mit der Lipidmembran, zur membranständigen Adenylatzyklase zu bewegen. Dabei kann das  $G\alpha$  deutlich länger aktiv bleiben als sein Ursprungsrezeptor, denn es wird erst nach und nach durch die intrinsische GTPase inaktiviert. Infolgedessen dissoziieren  $G\alpha$  und das entstandene GDP, und  $G\alpha$  verbindet sich erneut mit dem Rezeptor (Rassow 2008).

Die Adenylatzyklase III, die durch  $G\alpha$  stimuliert wurde, ist nun in der Lage, aus ATP durch die Abspaltung zweier Phosphatreste den Second Messenger cAMP in den Zilien der ORN zu bilden (Rassow 2008). cAMP kann jetzt, durch die Öffnung verschiedener Ionenkanäle (CNG = Cyclic nucleotide-gated channels,  $Na^+/Ca^{2+}$ -Exchanger)  $Na^+$  und  $Ca^{2+}$  in die Zelle strömen lassen. Durch den anschließenden  $Ca^{2+}$ -vermittelten Ausstrom von  $Cl^-$ -Ionen wird das Membranpotential der Zilien deutlich positiver (Depolarisation), was letztlich zu einem Aktionspotential führt (Behrends 2010, Prinz zu Waldeck und Frings 2005).

Die Aktivierung der Kanäle endet erst mit dem Abbau des cAMP durch das Enzym Phosphodiesterase (PDE). Dieses spaltet cAMP zu AMP. Stimuliert wird die Esterase unter anderem auch durch  $Ca^{2+}$ -induziertes Calmodulin (Prinz zu Waldeck und Frings 2005). Diese PDE kann wahrscheinlich unter anderem durch Methylxanthine blockiert werden (Thompson 1991). Beispiele für Methylxanthine sind Theophyllin, Koffein oder Pentoxifyllin.

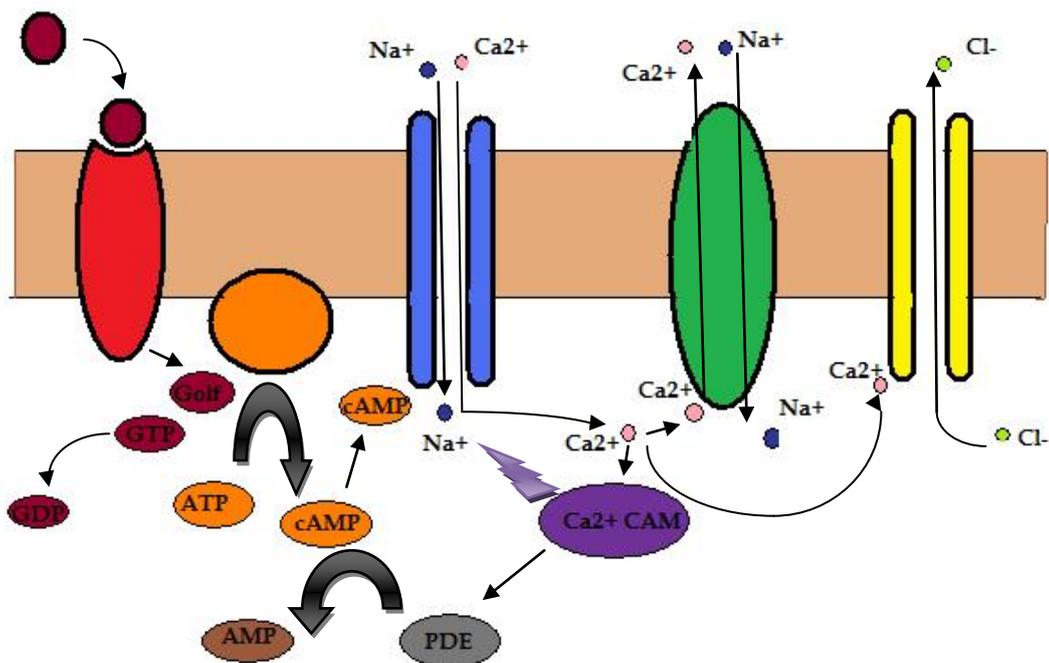


Abbildung 3: Skizze der Membran mit Ionen-Kanälen

Das entstandene Aktionspotential wird über die gebündelten Axone der ORN als Filia olfactoria an der Lamina cibrosa durch das Siebbein geleitet. Hier bilden die Axonverbände den Bulbus olfactorius in der vorderen Schädelgrube (Trepel 1999). Dabei werden die Filia olfaktorica in Glomeruli auf ein zweites Neuron umgeschaltet (Delank 1998). So erzeugt jeder Duftstoff durch Projektion auf spezifische Neurone, laterale Hemmung und somit Kontrastierung ein für ihn spezifisches Erregungsmuster, das anschließend über sogenannte Mitralzellen die Information in das limbische System weitergibt (Behrends 2010).

## 2.3 Riechstörungen

### 2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

In Deutschland stellten sich nach einer Studie der Universitäten Köln, Wien und Basel allein im Jahr 1999 in HNO-Kliniken 79000 Patienten mit einer Riechstörung vor. Nach Schätzungen muss die Menge der Erkrankten noch deutlich höher beziffert werden, da niedergelassene Ärzte nicht befragt wurden. Dabei fiel auf, dass Patienten, die sich vorstellten, besonders häufig an Riechstörungen sinuassaler Genese litten, gefolgt von Störungen mit postviralen und idiopathischen Ursachen (Damm et al. 2004).

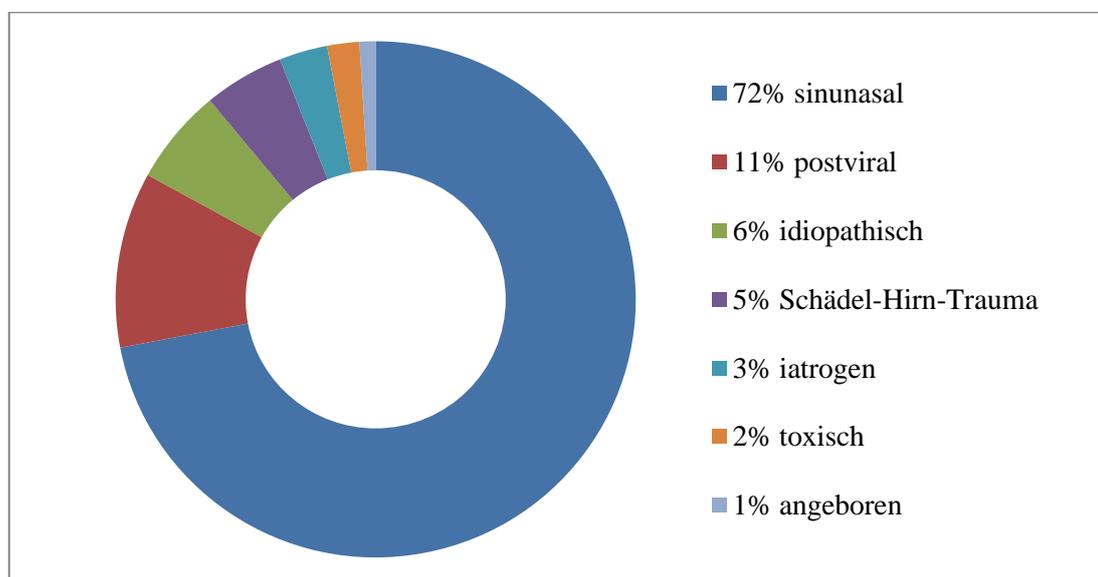


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Genesen von Riechstörungen (Abb. Nach: Damm et al. 2004)

Die Einteilung bezüglich der Ätiologie der Riechstörungen erfolgt zumeist schon nach dem Anamnesegespräch mit den Patienten (Hummel und Hüttenbrink 2005).

Dabei wird zuerst grob in offensichtlich sinunasale und nicht-sinunasale Formen unterteilt, da erstere mit 72% den Großteil aller Patienten abdecken (AWMF online 2007).

„Sinunasale Riechstörungen“ ist hier nur ein Überbegriff für eine Erkrankungsgruppe des oberen Respirationstraktes. Dabei wird kausal nach entzündlichen Veränderungen in der Nase oder ihren Nebenhöhlen und nicht entzündlichen Ursachen, z.B. Verlegungen durch anatomische Hindernisse oder Septumdeviation, unterschieden (Hummel und Welge-Lüssen 2009).

Die zweithäufigste Ursache von Riechstörungen ist der Verlust der Geruchswahrnehmung im Rahmen eines viralen Infektes. Postvirale Riechstörungen nehmen dabei einen Anteil von 11% ein (Damm et al. 2004).

Den vierten Platz mit 5% erreicht eine Schädigung der ORN durch ein Schädelhirntrauma. Besonders durch einen Sturz auf den Hinterkopf, die Stirn oder eine sagittale Scherbewegung reißen aller Wahrscheinlichkeit nach Teile der Filia olfactoria ab (Förster et al. 2004).

Einen deutlich kleineren Anteil bilden iatrogene und toxische Riechstörungen. Iatrogene Störungen resultieren zum Beispiel aus HNO-Operationen, wohingegen nach Noxenexposition, wie Medikamenteneinnahme oder CO-Einwirkung, eine toxische bedingte Minderung des Riechvermögens entstehen kann (AWMF online 2007).

In nicht wenigen Fällen (6%) ist es unmöglich, eine Ursache der Erkrankung festzustellen. Diese Form wird als idiopathisch bezeichnet (Damm et al. 2004).

Auch Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen und internistischen Erkrankungen berichteten über Veränderungen in der Geruchswahrnehmung. Bei Patienten, die später an Morbus Alzheimer leiden, kann schon Jahre vorher eine Riechstörung beobachtet werden, und auch Parkinson geht gehäuft mit einem allmählichen Verlust der Geruchswahrnehmung einher (Daum et al. 2000, Doty et al. 1987). Dies gilt auch für Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz, die gehäuft mit einer Minderung des Riechvermögens auftreten (Förster et al. 2004).

Die deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie definiert außerdem die Einteilung von Riechstörungen in quantitative und qualitative Veränderungen (AWMF online 2007). Die Quantität umschreibt hier den Grad der Riechminderung/-verbesserung (Hyperosmie: besser als die Allgemeinheit, Normosmie: normales Riechen, Hyposmie: vermindertes Riechempfinden und Anosmie: kein relevantes Riechvermögen), wohingegen die Qualität eine generelle Änderung der Empfindung bedeutet. Gerüche werden z.B. ohne Geruchsquelle wahrgenommen

(Phantosmie), oder Duftstoffe riechen auf einmal anders als zu einem früheren Zeitpunkt (Parosmie).

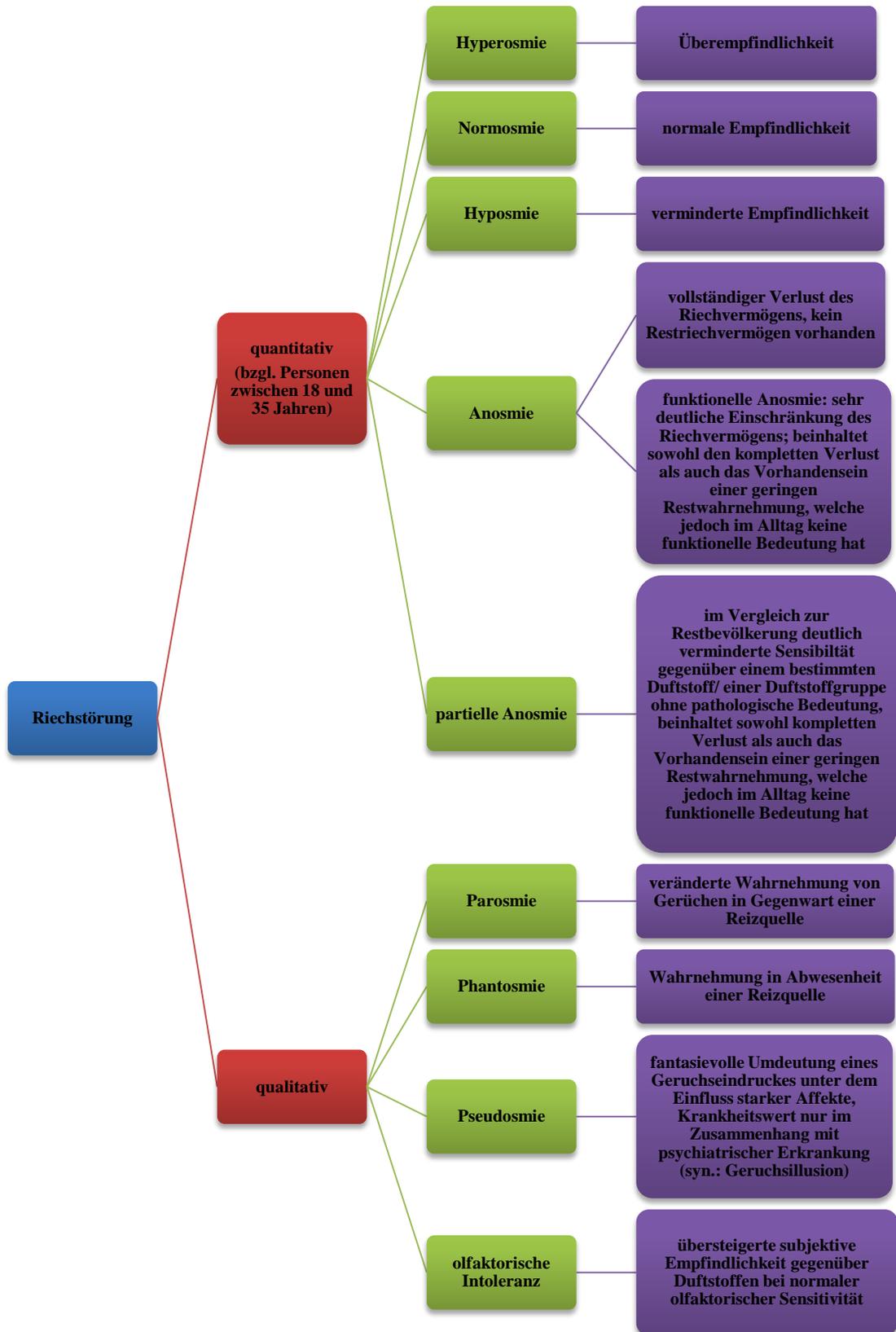


Abbildung 5: „Terminologie quantitativer und qualitativer Riechstörungen“ (Abb. nach: AWMF online 2007)

a) Sinunasale Riechstörungen

„Die Riechstörung bei sinunasalen Erkrankungen wird hervorgerufen durch schwerelungsbedingte oder fixe anatomische Beeinträchtigungen des Duftstofftransporters in der Nase und durch entzündliche Schädigungen der Riechschleimhaut.“ (Förster et al. 2004, S. 649)

Dabei unterteilt man, wie oben bereits angemerkt, grob in entzündliche und nicht entzündliche Störungen, die in sich jedoch noch weitere Untergliederungen enthalten.

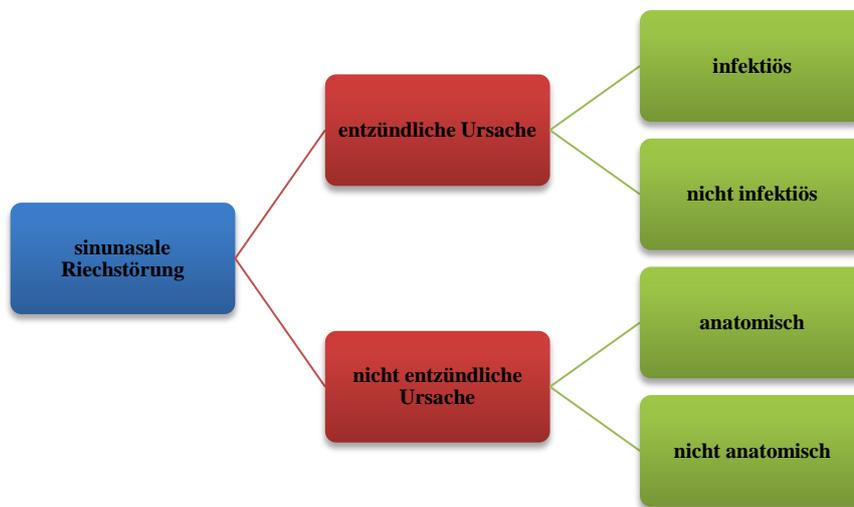


Abbildung 6: Unterteilung sinunasaler Riechstörungen (Abb. nach: AWMF online 2007)

Die entzündlichen Ursachen bilden eine Gruppe von Erkrankungen, die entweder auf einer infektiösen Grundlage fußen oder nicht erregerbedingt sind (AWMF online 2007). Im Bereich der infektiösen Entzündungen spricht man meist von einer akuten Sinusitis. Die Diagnose kann oft schon klinisch gestellt werden, da sich ein charakteristisches Bild mit Druck- und Klopfeschmerz im periorbitalen Bereich, eitrigem Schnupfen, konduktiven Störungen und Hyposmie, bis hin zu Anosmie zeigt. Von der Entzündung ist in erster Linie die Nasenschleimhaut in der Haupthöhle und in den Nebenhöhlen betroffen. In Abgrenzung zur chronischen Rhinosinusitis kann von einer akuten gesprochen werden, falls die Erkrankung weniger als 12 Wochen anhält und maximal viermal pro Jahr auftritt (Stuck et al. 2007).

Die häufigsten Grunderreger der Sinusitiden sind aller Wahrscheinlichkeit nach der RS-Virus oder verschiedene Influenza-Viren. Sie bilden die Grundlage, auf der sich eine bakterielle Superinfektion aus *Haemophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae* und diversen anaeroben Bakterien entwickeln kann (Ekedahl 1987).

Eine Riechstörung resultiert hier vor allem aus der nasalen Obstruktion und Schleimhautschwellung.

Man behandelt die akute Sinusitis in erster Linie symptomatisch. Eine Antibiose wird nur nötig bei besonders schweren Verläufen und Patienten mit schweren Komorbiditäten oder unter Immunsuppression. Hier eignet sich vor allem Amoxicillin (Stuck et al. 2007).

Eine Abstufung zwischen akuter und chronischer Nasennebenhöhlenentzündung stellt die akut rezidivierende Form dar. Hier kommt es zu einer völligen Abheilung der Erkrankung zwischen den Phasen der akuten Sinusitis, jedoch treten davon mehr als vier Episoden pro Jahr auf (Hummel und Welge-Lüssen 2009).

Bei einer prolongierten Erkrankungsdauer, die mehr als 12 Wochen zählt, vermutet man einen chronischen Krankheitsverlauf. Dies kann durch verschiedenste Nebenfaktoren, wie Allergien, anatomische Veränderungen (z.B. Septumdeviation oder Tumoren) oder Zysten, getriggert werden, die eine gute Belüftung und Eigensäuberung der Nase verhindern.

Zur sicheren Diagnostik einer chronischen Sinusitis ist in der Regel mehr als nur eine Betrachtung der Klinik nötig. Am besten eignen sich hierfür eine CT des Kopfes und eine klinische Untersuchung der Nase (Vogl et al. 2000). Die Sonographie ist zusätzlich eine sehr sinnvolle Untersuchung, wird aber meist nur zum Erstscreening der Sinus maxillaris genutzt.

Die andauernde Infektion führt im Verlauf zu einer Veränderung der Nasenanatomie mit zunehmender Obstruktion und bisweilen sogar Sklerosierungen des angrenzenden Knochengewebes (Stuck et al. 2007).

Dies verursacht eine anhaltende Obstruktion und Verlegung der Riechspalte, was zu andauernden Riechstörungen führt. Die fortbestehende Entzündung kann letztlich auch durch einem Befall der Riechschleimhaut zu einer irreversibler Schädigung führen (Hummel und Welge-Lüssen 2009).

Behandelt wird diese Erkrankungsform auf verschiedene Art und Weise und je nach Genese. Zum Beginn der Behandlung ist eine Therapie mit abschwellenden Nasentropfen und Breitbandantibiose möglich. Liegt eine Allergie zu Grunde, so ist ein Antiallergikum das Mittel der Wahl. Greifen diese konservativen Behandlungsmethoden nicht, wird eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen nötig (Probst 2008).

Einen weiteren großen Teil der sinunasalen Riechstörung nehmen nicht entzündungsbedingte Veränderungen ohne infektiöse Genese ein. Dazu werden z.B. allergische Rhinitis und auch die Polyposis nasi gezählt. Die allergische Rhinitis ist eine IgE-vermittelte Reaktion des Körpers auf ein Allergen, wie z.B. Pollen, Hausstaub oder

tierische Stoffe. Ca. 15% aller Erwachsenen in Deutschland hatten nach einer repräsentativen Umfrage des Robert-Koch-Institutes von 1998 schon einmal eine allergische Dermatitis oder einen allergischen Schnupfen (Hermann-Kunz 2000).

Nach der Sensibilisierung des Körpers für ein bestimmtes Allergen und der damit verbundenen Bildung von Antikörpern, reagiert der Organismus nahezu immer in gleicher Weise auf eine Exposition. Der Fremdstoff bindet sich an die IgE, die auf der Oberfläche von Mastzellen gebunden sind. Die Mastzellen setzen daraufhin Histamin frei, welches als wesentlicher Mediator für alle weiteren Schritte der Reaktion gilt. Die Histaminfreisetzung führt zu einer Reizung des Trigemini und so zum Niesreiz in der Nase, während die Freisetzung anderer Mediatoren ebenfalls begünstigt wird. Außerdem kommt es zu einer Aktivierung des Parasympathikus. Die Anregung des parasympathischen Systems verursacht dann den sogenannten „Fließschnupfen“ und das Anschwellen der Nasenschleimhäute. Ergibt sich daraus langfristig eine konduktive Verlegung der Atemwege, kann es auch hier, ähnlich der chronischen Sinusitis, zur Infiltration der Riechschleimhaut mit Entzündungszellen und zur Gewebefibrosierung kommen (Hummel und Welge-Lüssen 2009, Damm 2006).

Unterschieden werden müssen unter den Allergikern die saisonal betroffenen (vor allem Pollenallergiker) und die perennialen, z.B. Hausstauballergiker, Personen mit Allergien gegen Nahrungsmittel oder berufsbedingte Allergene (Probst 2008). Je nach Allergie und Situation, ist die durch allergische Rhinitis verursachte Riechstörung für gewöhnlich nur zeitlich begrenzt und endet mit einer Allergenkarrenz (Probst, 2008) oder der Einnahme von Antiallergika, z.B.: Antihistaminika: Dimetidin oder Cetiricin (Karow und Lang-Roth 2012).

Nasenpolypen sind ödematöse, gestielte Nasenschleimhautausstülpungen, welche die Nasenhaupthöhle und die Riechspalte konduktiv verlegen. Ihre Ätiologie ist weitgehend unklar. Symptomatisch fallen Patienten mit dieser Erkrankungsform besonders durch „behinderte Nasenatmung, Hyp- und Anosmie, Kopfschmerzen“ und „Schnarchen“ sowie „Räusperzwang durch begleitenden Sekretabfluss in Nasenrachen und Pharynx“ auf (Probst 2008, S. 53). Zur wesentlichen Diagnostik zählen eine nasale Endoskopie und gegebenenfalls eine CT-Untersuchung. Da oft ein Zusammenhang mit Allergien besteht, bietet sich auch ein allgemeiner Allergietest an (Bisdas et al. 2009).

Therapeutisch empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie in ihrer Leitlinie über „Rhin sinusitis“ von 2007, dass zunächst eine Behandlung mit lokalen Kortikosteroiden über mehrere Monate versucht werden sollte, da die Polyposis nasi oft mit einer eosinophilen Entzündung einhergeht (AWMF online 2007). Auch eine systemische Gabe ist möglich, verzögert jedoch ein

operatives Vorgehen zumeist nur, bei dem die Polypen chirurgisch entfernt und die Sinus saniert werden (Stuck et al. 2007).

Den entzündlich bedingten Ursachen für sinunasale Riechstörungen folgen die nicht entzündlichen. Sie werden unterteilt in anatomische und nicht anatomische Genesen. Von einer anatomischen Ursache kann gesprochen werden, wenn die Nasenhaupthöhle beispielsweise durch eine Septumdeviation oder eine posttraumatische Nasenveränderung verlegt ist (AWMF online 2007). Eine Septumdeviation entsteht auf verschiedene Art und Weise. Sie kann angeboren sein, aus einer Stauchung während einer schweren Geburt resultieren (Geburtstrauma) oder sich auf andere Weise traumatisch herausbilden. Problematisch sind besonders Veränderungen im hinteren Teil der Nasenhaupthöhle. Je nach Ausmaß der Deviation, kommt es so zu erheblichen ventilatorischen und abflussbehindernden Störungen kommen (Bisdas et al. 2009).

Ähnlich verhält es sich bei traumatischen Veränderungen. Hier spielen außerdem Quetschungen und Schleimhautödeme sowie Blutungen eine Rolle. Dies alles führt zu konduktiven Störungen, die das Riechen deutlich behindern. Als Behandlungsversuch kann eine Therapie mit abschwellenden Nasentropfen begonnen werden, zumeist ist jedoch eine chirurgische Rekonstruktion des Septums bzw. eine Beseitigung der traumatischen Nasenveränderungen nötig.

Die letzte Gruppe der sinunasalen Riechstörungen, die hier besprochen werden soll, stellt eine Sonderform dar. Sie gehört weder zu den entzündlichen noch zu den anatomischen Genesen. Die Rede ist von der sogenannten rhinalen Hyperaktivität oder ideopathischen Rhinitis. Die Nasenschleimhaut reagiert hierbei auf scheinbar unspezifische Reize, wie Kälte, Rauch oder Stress. Die Ätiologie ist nach wie vor unklar, lässt sich jedoch auf drei wesentliche Haupthypothesen zurückführen: 1. neurale Dysregulation, 2. immunologische und inflammatorische Fehlregulation und 3. Mukosaschädigung mit nachfolgender Permeabilitätsveränderung für irritative Substanzen (Damm 2006). Deshalb ergibt sich eine Diagnose nur nach Ausschlussverfahren. Das klinische Bild ist gezeichnet durch Rhinorrhoe (Fließschnupfen), Niesreiz und Obstruktion (Bisdas et al. 2009). Therapiert werden konnten die meisten Patienten laut einer Studie von Damm mit einer Anwendung von Ipratropiumbromid, topischen Kortikosteroiden und Antihistaminika (Damm 2006).

#### b) Postvirale Riechstörungen

Der Verlust des Riechvermögens ist ein häufig beobachtetes Phänomen während einer Erkältung, das kaum einen Patienten zum Arzt führen würde. Persistiert der Verlust

des Riechvermögens im Zusammenhang mit einer stattgehabten Infektion der oberen Atemwege und werden keine anderen Ursachen dafür festgestellt, so wird von einer postinfektiösen Riechstörung gesprochen (Hummel et al. 2005).

Mit einem Anteil von 11% (vgl. Abb. Nr. 4) ist dieser Grund der Veränderung des Riechvermögens die zweithäufigste Form nach den sinunasalen Genesen (Damm et al. 2004). Betroffen sind besonders Frauen ab einem Alter von ca. 60 Jahren. Der Zusammenhang mit dem höheren Lebensalter ist in erster Linie damit zu erklären, dass die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels und das Riechvermögen im Allgemeinen mit dem Alter deutlich abnehmen (Steinbach et al. 2008).

Eine klare Abgrenzung der Ätiologie und Pathogenese ist nach wie vor nicht möglich. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit einer Infektion mit Influenza-, Parainfluenza- und Rhinoviren vermutet (Konstantinidis et al. 2006). In der mikroskopischen Aufarbeitung zeigt sich eine Zerstörung der Riechschleimhaut mit einer Verringerung der Anzahl der ORN und einer Verkürzung deren Zilien (Jafek 2002). Eine Schädigung zentralerer Strukturen kann jedoch nach Welge-Lüssen und Wolfensberger ebenfalls eine Rolle bei der Pathogenese spielen (Welge-Lüssen und Wolfensberger 2006).

Auch bei der Behandlung der postviralen Riechstörung gibt es noch immer keine einheitlichen Vorgaben. In der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie von 2007, die im Moment in Überarbeitung ist, wird empfohlen, einen Behandlungsversuch mit Kortikosteroiden, Vitamin B6, Vitamin B12, Antibiotika, Akupunktur oder Alpha-Liponsäure zu beginnen, und beratend tätig zu werden (AWMF online 2007). Auch ein Riechtraining scheint wirkungsvoll zu sein (Hummel und Stuck 2010).

Häufig erholt sich das Riechvermögen von allein wieder, auch wenn eine Besserung mit zunehmender Persistenz des Leidens immer unwahrscheinlicher wird. Jüngere Patienten erlangen ihr Riechvermögen dabei häufiger wieder als ältere (Hummel 2000).

### 2.3.1 Diagnostik

Zuerst erfolgt bei der Untersuchung einer Riechstörung eine gezielte Anamnese des Patienten mit seinen Beschwerden. Dies ermöglicht beispielsweise die Erfassung von Erkrankungsdauer, möglichen Zusammenhängen mit Erkältungen oder Traumata des Gesichtsbereiches oder Komorbiditäten, die in Verbindung mit der Riechstörung stehen könnten (z.B. Diabetes mellitus). Ferner sollten Erscheinung wie Par- und Phantasmien erfragt werden.

Daran schließt sich eine gründliche Riechtestung zur Quantifizierung in Hyp- und Anosmie an. Dazu werden in Deutschland zumeist die so genannten „Sniffin´ Sticks“ verwendet, bestehend aus drei Testbatterien mit Riechstiften (vgl. 4.4.2 Psychophysiologische Messung) (Welge-Lüssen 2005). Grundsätzlich sind selbstverständlich auch andere Testverfahren, wie z.B. der Cross-Cultural Smell Identifikation Test (CCSIT) oder der „T und T-Test“, der vor allem in Japan genutzt wird, denkbar.

Dem Riechtest folgend, sollte nun, insbesondere bei einer Erstvorstellung in der Ambulanz, ein orientierender Schmecktest der vier Grundgeschmacksrichtungen (süß, sauer, salzig, bitter) durchgeführt werden, der eine Unterscheidung in gustatorische und olfaktorische Genese ermöglicht. Auch eine endoskopische Beurteilung der Nasenhaupthöhle muss zur Beurteilung der Schleimhaut und der anatomischen Verhältnisse durchgeführt werden.

In verschiedenen speziellen HNO-Zentren ist auch eine Messung des evozierten olfaktorischen Potentials oder des Elektroolfaktogramms möglich. Dies sind objektivierende Testmöglichkeiten, die im Wesentlichen gutachterlichen Untersuchungen und Studien vorbehalten bleiben (AWMF online 2007, Welge-Lüssen 2005).

## 2.4 Adenosinrezeptoren

Adenosinrezeptoren gehören aufgrund ihres Hauptliganden zur Gruppe der Purinrezeptoren. Diese werden unterteilt in P1- (Adenosin bindend = Adenosinrezeptor) und P2-Rezeptoren (ATP bindend). Die Gruppe der P2-Rezeptoren erfährt keine Antagonisierung durch Methylxanthine, daher soll sie hier nicht näher besprochen werden.

Die P1-Rezeptoren vermitteln ihre Wirkung über die Verwendung von membranständigen G-Proteinen mit unterschiedlichen Effekten. Deshalb wird diese Untergruppe der Purinrezeptoren nochmals unterteilt:

Im Wesentlichen ergibt sich eine Unterteilung in Adenosin-1- (A1), Adenosin-2- (A2) und Adenosin-3-Rezeptoren (A3). Außerdem wird die Existenz weiterer Gruppen diskutiert. Insbesondere die A1- und A3-Rezeptoren wirken über ein inhibitorisches G-Protein supprimierend auf den cAMP-Spiegel der Zellen, wenn ein Agonist wie Adenosin an das membranständige Protein bindet. A1-Rezeptoren sind besonders in Herz-, Fett- und Nervenzellen des Gehirns zu finden (Karkos 2008, Müller und Folkers 1989). Die zweite Rezeptorgruppe (A2) ist ubiquitär im Körper vorhanden und wirkt bei der Bindung von Adenosin an den A1-Rezeptoren umgekehrt durch eine Erhöhung des cAMP-Spiegels in den Zellen. Dies wird über eine Bindung mit Adenylatcyclase stimulierenden G-Proteinen realisiert. Gesondert zu erwähnen ist außerdem, dass die A2-

Rezeptoren nochmals in A2A- und A2B-Rezeptoren unterteilt werden können. Sie entfalten ihre Wirkung auch über Interaktion mit dem olfaktorische G-Protein (Yan et al. 2003).

Tabelle 1: Wirkung und Agonisten und Vorkommen von Adenosinrezeptoren (nach: Müller und Folkers 1989 und Müller 1997)

Rezeptor	Wirkung auf Adenylatcyclase	Affinität zum Liganden	Effekt von Agonisten	Vorkommen in hoher Zahl
A1	inhibierend	hochaffin	cAMP ↓	Hippocampus, Cortex
A2A	stimulierend	hochaffin	cAMP ↑	Striatum und Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, Blutplättchen
A2B	stimulierend	niedrigaffin	cAMP ↑	Caecum, Harnblase
A3	inhibierend	niedrigaffin	cAMP ↓	Leber und Lunge

### 3 Forschungsstand

#### 3.1 Methylxanthine

Unter Methylxanthin-Derivaten versteht man eine Gruppe von Stoffen, die unter anderem in Tee, Kaffee, Kakao oder Schokolade enthalten sind. Namentlich handelt es sich dabei um:

➤ Theobromin

Dieser Stoff ist hauptsächlich zu finden in Kakao und Schokolade (Karow und Lang-Roth 2012), hat jedoch kaum die zentrale Wirkung von Theophyllin oder aber von Koffein (Herz et al. 1968).

➤ Theophyllin

Das Derivat Theophyllin wurde früher als Medikament gegen Herzinsuffizienz und als Diuretikum genutzt, heute findet es hauptsächlich Anwendung bei der Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen (Karow und Lang-Roth 2012) und zur Therapie von Arousals bei Frühgeborenen.

➤ Koffein

Im Allgemeinen wird Koffein in Tee und Kaffeeprodukten oder Softdrinks verwendet, aber auch als Medikamentenzusatz in Analgetika oder wie auch Theophyllin zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere bei Frühgeborenen.

Alle drei werden in vielfacher Weise in der Arznei- und Genussmittelbranche verwendet. Auf Theophyllin und Koffein soll im Folgenden näher eingegangen werden, da Koffein das Therapeutikum der hier vorgestellten Studie ist und Theophyllin in einem nahen stofflichen „Verwandtschaftsverhältnis“ zu Koffein steht. Theobromin hat, wie oben erwähnt, kaum eine zentrale Wirkung. Eine nähere Betrachtung dieses Stoffes scheint daher nicht nötig und würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

##### 3.1.1 Wirkung der Methylxanthine

Methylxanthine haben vielfältige Wirkungen: Aufgrund ihrer lipophilen Struktur überwinden sie sämtliche Zellbarrieren, so auch die Bluthirnschranke oder die Plazentaschranke zum embryonalen Kreislauf.

➤ **Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem**

Unter Methylxanthinen nimmt die Herzleistung zu. Dies wird realisiert durch vermehrte Öffnung von ryanodinsensitiven sarkoplasmatischen Calciumkanälen (Herdegen 2010). Zu beobachten ist so eine verstärkte Inotropie durch die vermehrte Bereitstellung von Calcium im Herzmuskel sowie eine erhöhte Chronotropie, bis hin zu Tachykardien und Palpitationen.

Auch eine positive Dromotropie durch eine Verkürzung der atrioventrikulären Überleitung ist nachweisbar. Bei übersteigerter Dosierung von Methylxanthin-Derivaten kann das wiederum zu einer erhöhten Arrhythmie neigung führen (Karow und Lang-Roth 2012).

Ferner wurde auch eine Erweiterung der Herzkranzgefäße nachgewiesen (Czok 1974).

Das Gefäßsystem im gesamten Körper erhält Regulation auf zweierlei Weise: Peripher wird eine vermehrte Durchblutung und Erweiterung der glatten Muskulatur erreicht, wohingegen es zentral (maßgeblich im Gehirn) zu einer Gefäßverengung kommt.

Dies wiederum führt zu veränderten Blutdruckwerten, die stark von der verabreichten Dosis abhängen. Bei hoher zugeführter Menge kommt es zu einem Blutdruckabfall, bei niedrigeren Dosen eher zu einem Anstieg (Karow und Lang-Roth 2012, Czok 1974) .

➤ **Wirkung auf die Lunge**

In der Lunge führen Methylxanthin-Derivate zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur und so zu einer bronchialen Erweiterung (Czok 1974). Das potenteste Derivat hierbei ist Theophyllin (Higbee et al. 1982). Durch die häufige Anwendung von Theophyllin und Koffein bei obstruktiven Lungenerkrankungen ist außerdem bekannt, dass Methylxanthine antiinflammatorisch wirken, indem die Kapillarpermeabilität steigt und weniger inflammatorische Mediatoren freigegeben werden, die mukozilläre Clearance ist erhöht, die Kraft der Atemhilfsmuskulatur verstärkt sich (vgl. Skelettmuskulatur) und letztlich wird auch der Blutdruck des Lungenkreislaufs gesenkt (Karow und Lang-Roth 2012).

➤ **Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt und Stoffwechsel**

Eine Überdosierung der aufgeführten Derivate (z.B. Theophyllin mit 15-20 µg/ml) kann zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Ulkusneigung durch erhöhte Magensäurebildung und gastrointestinalen Blutungen führen (Karow und Lang-Roth 2012, Marlier et al. 2005). In gebräuchlichen Dosierungen (1-2

Tassen Kaffee) führt z.B. Koffein zu einer beschleunigten Enddarmreinigung (Chou 1992).

Im Stoffwechsel ganz allgemein kommt es unter allen Methylxanthinen zu einer Zunahme von Lipolyse, Glycogenolyse und einer erhöhten Hyperglycämiegefahr (Karow und Lang-Roth 2012).

➤ **Wirkung auf die Niere**

In der Niere führt diese Derivatgruppe zu einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Karow und Lang-Roth 2012). Zu begründen ist dies mit einer erhöhten Durchblutung der Nieren und der daraus resultierenden vermehrten Filtration und Harnbildung (Czok 1974).

➤ **Wirkung auf die Skelettmuskulatur**

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Arbeitsleistung der skelettalen Muskulatur unter Methylxanthinen steigt, wohingegen die Ermüdung sinkt (Czok 1974).

➤ **Wirkung auf das Zentralnervensystem**

Koffeinhaltige Getränke und auch andere Substanzen, die Methylxanthinderivate enthalten, konsumieren Menschen schon immer gern, um von ihrer anregenden und belebenden Wirkung zu profitieren. Oft wird berichtet, dass das Schlafbedürfnis sinkt und es zu einer Verbesserung der geistigen Fähigkeiten, zumindest aber zu einem verbesserten Reaktionsvermögen kommt. Unter zu hohen Dosen (z.B. über 40 µg/ml Theophyllin) treten allerdings Nebenwirkungen, wie Aufregung, Tremor, Unruhe, Seh- und Hörstörungen sowie Krampfanfälle auf. Ferner wird das Atemzentrum stimuliert, durch das Senken der Toleranzschwelle für Kohlenstoffdioxid (Karow und Lang-Roth 2012, Marlier et al. 2005, Czok 1974).

Generell ist zu erwähnen, dass unterschiedliche Derivate der Methylxanthine ihre Wirkung zu unterschiedlicher Stärke an verschiedenen Orten im Organismus entwickeln.

Tabelle 2: Wirkorte und Stärke von Methylxanthinderivaten (nach: Czok 1974)

<b>Organ</b>	<b>schwach</b>	<b>mittel</b>	<b>stark</b>
<b>Gehirn</b>	Theobromin	Theophyllin	Koffein
<b>Herz</b>	Koffein	Theobromin	Theophyllin
<b>Bronchien</b>	Koffein	Theobromin	Theophyllin
<b>Skelettmuskulatur</b>	Theobromin	Theophyllin	Koffein
<b>Niere</b>	Koffein	Theobromin	Theophyllin

Auch in der Erreichung ihrer vollen Wirksamkeit unterscheiden sich die Derivate: So erlangt Koffein seine Wirkspitze schon nach 15 bis 30 Minuten (Snel und Lorist 2011, Barry et al. 2008, Herz et al. 1968), wohingegen Theophyllin seine Wirkung erst nach 45 bis 60 Minuten entfaltet (Herz et al. 1968).

### 3.2 Theophyllin

Theophyllin, ein 1,3-Dimethylxanthin, wird in der Medizin vor allem unter den folgenden Indikationen verwendet: nächtliches Asthma, Status Asthmaticus, COPD, zentrale Atemwegsregulationsstörungen, allergische Rhinitis und in „off label“- Funktion gegen Apnoe bei unreifen Neugeborenen (Karow und Lang-Roth 2012, Marlier et al. 2005, Kraft 1996, Weinberger 1978).

Als Therapeutikum hat Theophyllin nur eine geringe Dosisbreite 8 bis 20 µg/ml (Herdegen 2010) oder 9 bis 18 µg/ml (Higbee et al. 1982). Der Großteil des Stoffwechsels findet hepatisch durch das CYP1A2 statt, nur ein geringer Anteil wird unverändert renal eliminiert (Herdegen 2010). Ab einer Dosierung von 15 bis 20 µg/ml kommt es bei der Verabreichung von Theophyllin zu ausgeprägten gastrointestinalen und zentralnervösen sowie kardiovaskulären Nebenwirkungen, ab 40 µg/ml können Krämpfe und Seh- oder Hörstörungen auftreten (Karow und Lang-Roth 2012, Marlier et al. 2005).

Zu beachten ist dabei, dass Theophyllin mit anderen Medikamenten in Wechselwirkung tritt. So ergibt sich beispielsweise ein synergetischer Effekt unter der Verwendung von β-Sympathomimetika oder Koffein. Auf Erythromycin, Propranolol und Allopurinol sowie orale Kontrazeptiva hat es eine verstärkende Wirkung, anders jedoch bei Phenobarbitalen, Rifampicin oder Carbamazepin: Hier kommt es zu einer Dosisreduktion (Karow und Lang-Roth 2012).

Generell gilt, dass bei Kinder und Jugendlichen sowie Rauchern eine verstärkte Verarbeitung von Theophyllin im Stoffwechsel beobachtet werden kann. Bei Früh- und Neugeborenen, Personen über 60 Jahren, Lebererkrankten, Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz oder viralen Infekten mit Fieber findet die Metabolisierung des Medikaments jedoch langsamer statt (Karow und Lang-Roth 2012, Herdegen 2010) .

Die Wirkweise hängt in erster Linie von der Konzentration des Theophyllins im Körper ab: Liegt eine niedrige Konzentration vor, wirkt das Methylxanthin-Derivat in erster Linie über die kompetitive Blockade von Adenosinrezeptoren (Levy et al. 1998). Hierbei stehen insbesondere die Blockade der Rezeptoren A2B (beispielsweise zur Bronchodilatation) und A3 (beispielsweise mit der Folge einer Reduktion von Immunreaktionen)

im Vordergrund (Herdegen, 2010). Hauptwirkorte für Theophyllin bilden die Lunge, das Herz und die Niere (vgl. Tabelle 2) (Czok 1974).

Eine weitere berichtete Wirkung des Methylxanthins ist die vermehrte Freisetzung von Catecholaminen, wie Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin. Auch hierdurch sind Wirkungen, wie Veränderung des Blutdrucks und die Herausbildung eines Tremors bei höheren Dosierungen, zu erklären. Die Pilotstudien dazu wurden bereits in den 1970er und 1980er Jahren durchgeführt (Higbee et al. 1982).

Eine Hemmung erfährt das Enzym Phosphodiesterase (PDE) bei höheren Dosierungen, so dass es zu einer Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphats kommt (Henkin et al. 2011, Levy et al. 1998, Higbee et al. 1982). Dies hat besonders Auswirkungen auf das Bronchialsystem. In therapeutischen Konzentrationen können jedoch laut einer älteren Studie von 1982 nur 5 bis 10 % der PDE gehemmt werden (Higbee et al. 1982). Die Blockade der Adenosinrezeptoren scheint also eine bei weitem größere Rolle für die Wirkung von Methylxanthinderivaten zu spielen.

Letztlich ist bei sehr hohen Dosen auch eine intrazelluläre Calciumfreisetzung zu erwähnen. Dies wird innerhalb der therapeutischen Breite jedoch fast nie erreicht und ist daher klinisch weniger relevant (Karow und Lang-Roth 2012).

### 3.2.1 Studienlage zum Zusammenhang von Theophyllin und einer Verbesserung des Riechvermögens

Mit Methylxanthinen in jedweder Form und ihrer Wirkung auf den menschlichen Körper haben sich bereits zahlreiche Wissenschaftler auseinandergesetzt. Auf Grund des großen Umfangs der Thematik soll im Folgenden jedoch nur auf einige wenige mit dem olfaktorischen System zusammenhängende Studien eingegangen werden.

Bezüglich der Therapie von Riechstörungen haben sich insbesondere Henkin und Levy mit Theophyllin als Therapeutikum beschäftigt (Henkin 2012, Henkin et al. 2011, Henkin et al. 2009, Levy et al. 1998). Hierzu gibt es einige Studien, die sich aufgrund der engen „Verwandtschaft“ von Theophyllin und Koffein wahrscheinlich leicht auf Koffein übertragen lassen.

- **Erhöhte Gehirnaktivität als Ansprache auf Gerüche in Patienten mit Hyposmie nach einer Behandlung mit Theophyllin, dargestellt im funktionellen MRT** (Levy et al. 1998)

In dieser Fallbeschreibung wurden vier Patienten (Männer, rechthändig) mit Hyposmie nach Kopfverletzung (ein Patient) und allergischer Rhinitis (drei Pati-

enten) vor und nach der Behandlung mit Theophyllin für vier bis sechs Monate via funktionellem MRT untersucht. Die Dosierung des Medikamentes lag bei 250 bis 500 mg pro Tag. Durch die Therapie verbesserten sich in der fMRT-Untersuchung und den psychophysiologischen Tests drei der Untersuchten (einmal verbessert, im Vergleich zum ersten Test, zweimal Rückkehr zu normaler Riechfunktion, im Bezug auf die Normalbevölkerung), einer der Patienten mit allergischer Rhinitis zeigte kein Ansprechen auf Theophyllin. Auf Grundlage dieser Ergebnisse werten die Leiter der Fallstudie Theophyllin als potentes Mittel zur Behandlung von Patienten mit Hyposmie.

Die Fallbeschreibung zeigt sehr bilderreich und mit neuen Untersuchungsmethoden auf, dass sich das Riechvermögen in einigen der vorgestellten Fälle durch eine längerfristige Therapie mit Theophyllin verbessert. Die hierfür generierte Hypothese zur Blockade der PDE durch Theophyllin wird von den Autoren als belegt gewertet. Allerdings muss bei näherem Betrachten bemerkt werden, dass die Patientenzahl mit lediglich vier Teilnehmern viel zu niedrig ist und die Patienten auch an unterschiedlichen Ursachen ihrer Hyposmie litten, ferner wurden sie mit verschiedenen Dosen des Studienmedikamentes behandelt. Eine generelle Aussage zur Wirkung des verwendeten Therapeutikums ist daher und auf Grundlage der von den Autoren aufgeführten zusätzlichen Wirkmechanismen von Theophyllin nicht zu treffen. Ungeachtet dessen, stellt diese Beschreibung einen wichtigen Beitrag zur Forschung im Bereich der Methylxanthine und ihrer Wirkung auf das olfaktorische System dar, der auf eine Notwendigkeit für eingehendere Untersuchungen mit deutlich mehr Probanden für eine höhere Reliabilität hinweisen sollte.

➤ **Eine unverblindete kontrollierte Studie zur Behandlung von Hyposmie mit Theophyllin** (Henkin et al. 2009)

In dieser Publikation wird berichtet, dass an der Untersuchung über einen Therapiezeitraum von je zwei bis sechs Monaten 312 Probanden teilnahmen, bei denen mithilfe eines doppelt verblindeten Testverfahrens Hyposmie festgestellt wurde. Davon hatten 31% eine postvirale und weitere 31% eine sinunasale Riechstörung. Zur Behandlung wurde den Teilnehmern nach einem festen Schema zwischen 200 und 800 mg Theophyllin verabreicht, je nach Therapieerfolg der applizierten Dosis. Schlug eine niedrigere Dosierung nicht an, wurde sie schrittweise erhöht.

Hintergrund der Studie war die Annahme, dass Theophyllin als PDE-Inhibitor die Konzentration an cAMP und cGMP in Speichel und nasalem Mucus langfris-

tig erhöhen soll. Die Autoren zielten mit ihrer Studie darauf ab, die zyklischen Nukleotide so zu erhöhen, dass sie als Wachstumsfaktor auf die Riechzellen wirken und so eine schnellere Regeneration des Epithels erreichen.

In 157 der untersuchten Fälle wurde eine Verbesserung des Riechvermögens erzielt, in 34 Fällen kam es zu einer Normalisierung im Vergleich zu nicht erkrankten Personen. Dies entspricht einer Wirkung der Therapie in 50,3% der Fälle.

Die 2009 veröffentlichte Studie ist sehr klar strukturiert und befasst sich, wie schon die zuletzt besprochene, mit der Wirkung von Theophyllin auf die Verbesserung der olfaktorischen Leistung. In dieser unverblindeten Untersuchung wurden jedoch mit einer Zahl von 312 Probanden deutlich mehr Patienten untersucht. Außerdem analysierten die Autoren die Ergebnisse, unterteilt nach der verabreichten Dosis, unter der eine Besserung erzielt wurde (in 200 mg, 400 mg, 600 mg oder 800 mg Theophyllin pro Tag). Ferner fand eine Aufschlüsselung in die unterschiedlichen untersuchten Gerüche statt, und der Schweregrad der Hyposmie wurde ebenfalls bewertet. Die Schlussfolgerung, welche die Publizierenden aus der Studie ziehen, ist, dass Theophyllin in jeder der untersuchten Dosierungen zu einer Verbesserung des Riechvermögens führt, solange die Behandlung fortgesetzt wurde. Um die klinische Validität zu prüfen, wäre nach dieser Publikation eine kontrollierte Doppelblindstudie zu veranlassen, auch dies folgern die Autoren abschließend in ihrer Diskussion.

➤ **Relative Resistenz bei der oralen Behandlung mit Theophyllin bei Patienten mit Hyposmie, manifestiert in einer geminderten Sekretion von zyklischen Nukleotiden im nasalem Mucus** (Henkin et al. 2011)

Diese Veröffentlichung thematisiert das unterschiedliche Ansprechen von Patienten mit Hyposmie auf die Behandlung mit Theophyllin, gemessen an der Konzentration von zyklischen Nukleotiden im Nasenmucus. Auch dieser Studie lag die Theorie zugrunde, dass eine Erhöhung der cAMP- und cGMP-Konzentration durch die Behandlung mit Theophyllin zu einer verbesserten Regeneration des Riechepithels über die Aktivierung von Basalzellen führt (Henkin et al. 2009).

Dafür wurden aus 312 Patienten 31 für diese klinische Überprüfung ausgesucht, da sie deutlich erniedrigte cAMP- und cGMP-Werte in ihrem Mucus aufwiesen. Unter den Untersuchten waren 16 mit sinunasaler Erkrankung und sechs mit postviraler oder posttraumatischer.

Zu einer Verbesserung der Riechleistung kam es in 65% der Fälle, wohingegen elf Probanden keine Verbesserung erzielten. Durch die Analyse des Nasenmucus wurde festgestellt, dass cAMP bei den „Respondern“ höher war, als bei den „Non-Respondern“, das Blutserumlevel war jedoch unter den „Respondern“ nicht signifikant erhöht.

Diese Untersuchung bezieht sich auf die bereits besprochene Studie zur Therapie von 312 Patienten mit Theophyllin. Dabei fiel den Autoren die Besonderheit auf, dass es bezüglich des Anstiegs an zyklischen Nucleotiden im Mucus nach der Behandlung mit Theophyllin Diskrepanzen der erhobenen Messwerte zwischen den Patienten zu geben schien. Patienten mit ansteigenden Nucleotidspiegeln konnten besser riechen als Probanden ohne diese Veränderung. Die Autoren stellten daher die Responder-Nonresponder-Theorie auf, die auf eine zunehmende Resistenz einiger Probanden bezüglich der Behandlung mit Theophyllin zurückzuführen sei. Eine biochemische Begründung dieses Prinzips bleiben die Autoren jedoch schuldig.

➤ **Vergleichende Untersuchung bei oraler Behandlung mit Theophyllin in Blutserum, Speichel und nasalem Mucus** (Henkin 2012)

Dieser Artikel bezieht sich wiederum auf die bereits aufgeführten Studien von Henkin (Henkin et al. 2011, 2009). Für diese Untersuchung schloss der Studienleiter 23 Probanden ein. Diese Studienteilnehmer erhielten eine Therapie für zwei bis zehn Monate mit 200 bis 800 mg.

Es wurde festgestellt, dass es unter der Therapie mit jeder Dosierung von Theophyllin eine Anreicherung von Theophyllin im Mucus erlangt werden konnte. Die erlangte Konzentration erreichte durchschnittlich ein Level von 74% der Konzentration im Blutserum. Im Speichel wurde, verglichen mit dem Serum, eine Anreicherung von 67% erreicht.

Diese offene Studie zeigt recht überzeugend, dass Theophyllin nach oraler Gabe in Blutserum, Speichel und nasalem Mucus nachgewiesen werden kann. Auch diese Untersuchung ist in ihrem Aufbau sehr strukturiert. Die Analyse wurde nach Dosis und Geschlecht getrennt durchgeführt. Allerdings bezieht sich die Diskussion der Ergebnisse weniger auf die Studie an sich, sondern zieht eher Schlüsse aus vorangegangenen Untersuchungen, die jedoch deutlich über die Informationen hinausgehen, die aus den Ergebnissen abgeleitet werden können.

### 3.3 Koffein

Über Koffein wurden im Laufe der Zeit unzählige Studien und Berichte veröffentlicht. Eine vollständige Aufführung aller Ergebnisse würde daher den Rahmen dieser Dissertation bei weitem überschreiten. Deshalb sollen hier nur einige Aspekte der Wirkung und Wirkweise aufgeführt werden:

Eine der Hauptkonsumformen von Koffein ist Kaffee. Im Jahr 2011 wurden laut einem Bericht des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz in Deutschland pro Kopf 151,7 Liter Kaffee konsumiert (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2011). Menschen nehmen Koffein in erster Linie zu sich, um die anregende und stimulierende Wirkung zu nutzen. Diesem Stoff werden viele kognitive Vorteile zugesprochen, einige dieser Vorteile waren Teil wissenschaftlicher Untersuchungen: erhöhte Aufmerksamkeit und bessere Informationsverarbeitung, verbesserte Reaktionsgeschwindigkeit und Wachsamkeit (Lorist und Tops 2003, Kenemans und Lorist 1995, Koelega 1993, Clubley et al. 1979).

Die Indikation zur Therapie mit Koffein lag bisher fast ausschließlich bei der Behandlung von primärer Apnoe von Neugeborenen und als Zusatzstoff in Analgetika, z.B. vasokonstriktive Funktion, günstig bei Kopfschmerz (Karow und Lang-Roth 2012, Chou 1992). Ein weiteres Anwendungsgebiet scheint sich in der Schlafmedizin bei der Behandlung von Aerousals zu ergeben (Barry et al. 2005, 2008).

Bei Überdosierung (ab ca. 200 mg) zeigen sich ähnliche Nebenwirkungen wie bei allen anderen Methylxanthinen, wie beispielsweise gastrointestinale Störungen und Tremor. Ab einer Dosis von über 1 g können zerebrale Krampfanfälle auftreten, schon eine Verabreichung von über 3 g kann tödliche Folgen haben (Karow und Lang-Roth 2012). Andere Quellen sprechen von einer letalen Dosis bei 170 mg/kg Körpergewicht, bei einem 70 kg schweren Menschen wäre das schon ganze 119 g Koffein (Chou 1992). Zusätzlich ist es möglich, dass bei abruptem Absetzen des Koffeins ein Entzugskopfschmerz auftritt (Karow und Lang-Roth 2012). In einigen Untersuchungen wird sogar davon gesprochen, dass eine Koffeinabhängigkeit durch den Einfluss von Koffein auf den Dopaminhaushalt entstehen kann (Fredholm et al. 1999, Chou 1992).

Von jungen Menschen wird Koffein inzwischen häufig in Form von Energiedrinks mit Alkohol aufgenommen. Gerade diese Kombination kann zahlreiche unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Auch über Intoxikationen, die nicht selten behandlungsbedürftig waren, wird berichtet (Gunja und Brown 2011).

Untersuchungsgegenstand in vielen Studien war auch die Kombination aus Aufnahme von Koffein und Glucose. Allerdings gibt es dazu sehr heterogene Ergebnisse. Bei-

spielsweise wurden von denselben Autoren zwei Studien in derselben Ausgabe einer namenhaften Zeitschrift veröffentlicht. Diese Studien belegten auf der einen Seite in einer doppelt blinden Untersuchung eine verminderte Reaktionszeit und eine bessere Lernfähigkeit von 36 Probanden bei einer Einnahme von 75 mg Koffein mit 75 g Glucose. Auf der anderen Seite wurde eine fMRT Studie mit 40 Probanden durchgeführt und derselben Menge an Glucose und Koffein. Hier erzielte man jedoch keine klaren Resultate, die eine Verbesserung der Kognition nahelegen würden. Auf diesem Gebiet, so die Autoren, müsse man noch weit mehr forschen (Adan und Serra-Grabulosa 2010, Serra-Grabulosa et al. 2010).

Die Hauptwirkungen einer gebräuchlichen Dosis Koffein setzen in etwa nach 30 Minuten ein. Dabei ist von einem Konsum von ein bis zwei Tassen auszugehen. Die Halbwertszeit des Koffeins liegt bei durchschnittlich 3,7 Stunden (Snel und Lorist 2011, Barry et al. 2008, Herz et al. 1968). Aufgenommen wird es zu 99 % aus dem Gastrointestinaltrakt (Fredholm et al. 1999, Snel und Lorist 2011). Raucher bauen Koffein 30 bis 50 % schneller ab. Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnehmen, bauen es langsamer ab (Snel und Lorist 2011).

Wie bei allen Methylxanthinen findet der Stoffwechsel von Koffein primär in der Leber statt. Dazu wird es über verschiedene Enzyme von Tri- zu Di- und dann zu Monomethylxanthin abgebaut, bis hin zu Uracil, welches in Kohlenstoffdioxid und Ammoniumionen sowie 3-Oxopropionsäure zerlegt wird (Fredholm et al. 1999).

Wie bereits bei Theophyllin berichtet, stellten schon mehrere Wissenschaftler fest, dass Methylxanthine sowohl über die Inhibition von PDE ihre Wirkung entfalten (eher hohe Dosen), als auch über die unselektive Blockade von Adenosinrezeptoren. Eine besondere Rolle spielen dabei die Rezeptoren der Klassen 1 und 2 (Karow und Lang-Roth 2012, Lorist und Tops 2003, Fredholm et al. 1999, Chou 1992, Müller und Folkers 1989). Koffein ist also zeitgleich an unterschiedlichen Stellen des Körpers für eine erhöhte und eine verminderte Produktion von cAMP verantwortlich. Festgestellt wurde ferner, dass eine dauerhafte Zuführung von Koffein oder anderen Methylxanthinen zu einer „Up-Regulation“ der A1-Rezeptoren führen kann und zu einer Verstärkung der Affinität. Dies hätte im Nachhinein eine verstärkende Funktion auf die Hemmwirkung der A1-Rezeptoren und, daraus folgend, käme es zu einer weiteren Senkung des cAMP-Spiegels. Hier wird auch ein Zusammenhang zur beobachteten Gewöhnung an Koffein gesehen (Snel und Lorist 2011, Müller und Folkers 1989).

Als Teil der Stoffgruppe der Methylxanthine ist auch Koffein gut lipidlöslich. Dies versetzt es in die Lage, alle biologischen Membranen zu passieren (z.B. Plazentaschranke oder Bluthirnschranke) und in keiner Struktur des Körpers zu akkumulieren (Snel

und Lorist 2011, Fredholm et al. 1999, Chou 1992). Daraus ergibt sich vor allem für Schwangere eine besondere Situation mit der Notwendigkeit zur Vorsicht. Allerdings wurde festgestellt, dass eine Aufnahme von weniger als 300 mg/d auch für einen Embryo als unbedenklich eingestuft werden kann. Dies entspricht einer Menge von ein oder zwei Tassen normalen Kaffees. Wird diese Menge überschritten, kann es zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung kommen (Morgan et al. 2013) Nicht zuletzt aus diesem Grund wurden Schwangere von der hier vorgestellten Studie ausgeschlossen.

### 3.3.1 Studienlage zum Zusammenhang von Koffein und einer Verbesserung des Riechvermögens

Die Studienlage zu Koffein und dem Einfluss auf das Riechvermögen ist deutlich weniger umfassend als die zu Theophyllin. Nur sehr wenige Studien greifen das Thema überhaupt auf. Überdies wurden bei diesen Betrachtungen ausschließlich Tiere untersucht.

➤ **Koffein und der Bulbus olfactorius** (Hadfield 1997)

Eine ältere Untersuchung, veröffentlicht 1997, thematisiert den Einfluss von Koffein auf den Bulbus olfactorius von Mäusen. Auch hier wird, wie in vielen anderen Veröffentlichungen, die Beeinflussung der Adenosinrezeptoren aufgegriffen, mit ihrem Einfluss auf die Freisetzung von Serotonin, Dopamin und Norepinephrin. Dieses Phänomen, so der Autor, sei insbesondere am Bulbus olfactorius und in anderen Hirnstrukturen zu finden, die mit der Verarbeitung von Riecheindrücken in Verbindung stehen, obwohl für Adenosinrezeptoren nur eine mittlere Dichte an diesen Strukturen zu finden ist.

➤ **Effekt von Koffein auf das olfaktorische und visuelle Lernen der Honigbiene** (Si et al. 2005)

Eine deutliche Verbesserung und Beschleunigung der Entwicklung des olfaktorischen Systems unter dauerhafter Koffeingabe wurde bei der Genese der Honigbiene festgestellt. Eine Abstraktion zum Menschen scheint, trotz des deutlichen Erfolgs der Studie, jedoch nur schwer möglich, da die Physiologie von Insekten und Wirbeltieren doch sehr voneinander differieren.

Aufgrund der spärlichen Studienlage im Bereich des Koffeins und der interessanten Ergebnisse zur Forschung mit Theophyllin bietet sich eine weitere Untersuchung mit Koffein hier an. Zu begründen ist dies mit dem ähnlichen Wirkspektrum von Koffein und

Theophyllin und der einfachen Verfügbarkeit von Koffein mit Darreichungsformen wie Kaffee, Espresso, Softdrinks oder Koffeintabletten.

### 3.4 Ergebnisse weiterer Studien

Für die Blockade von PDE kommen nicht nur Medikamente aus der Gruppe der Methylxanthine in Frage. Eine weitere Entdeckung wurde auch im Zusammenhang mit der Therapie von Potenzstörungen des Mannes mit Sildenafil gemacht. Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Hemmstoff für PDE. Der Zusammenhang mit der Beeinflussung des Riechsystems wurde in der folgenden Studie untersucht:

➤ **Einflüsse von Sildenafil auf die Funktion des olfaktorischen Systems**  
(Gudziol et al. 2007)

Viele Patienten berichten nach der Einnahme von Sildenafil über eine Schwellung der Nasenschleimhaut. Nicht nur dies ist ein klarer Anhalt für die systemische Beeinflussung durch das Medikament. In dieser doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurde an 20 jungen Freiwilligen untersucht, ob sich auch das Riechen bei einer Dosierung von 50 mg und 100 mg verändert. Verglichen wurden in dieser Studie die Ergebnisse von Riechtests vor Einnahme des Medikaments und an einem anderen Tag eine Stunde nach Einnahme.

Die Theorie, welche der Untersuchung zugrunde liegt, bezieht sich auf die selektive Blockade von PDE 5, die den Abbau von cGMP verhindert und so im männlichen Schwellkörper des Penis zu einer Erhöhung des NO-Spiegels führt. Eine ähnliche Blockade wurde auch für die PDE in den Riechzellen der Nase erwartet.

Das Ergebnis zeigte jedoch, dass das Riechvermögen bei einer Dosis von 50 mg im Vergleich zum Placebo nicht beeinflusst wird und dass es unter einer Behandlung mit 100 mg zu einer Verschlechterung des Riechvermögens, bezogen auf die Kontrolle, gekommen ist. Auf Grundlage des SDI-Wertes war festzustellen, dass lediglich im Bereich von Schwelle und Diskriminante eine Veränderung auftrat.

Als Hauptgrund benannten die Autoren hier die vermehrte Füllung der Schwellkörper in der Nase. So wird die Riechspalte verlegt und wahrscheinlich die Fähigkeit, Gerüche wahrzunehmen, vermindert. Dabei handelt es sich um einen Umstand, so die Untersuchenden, auf den man die Patienten hinweisen sollte.

In dieser Studie zeigt sich klar, dass die unselektive Blockade von PDE nicht nur positive Auswirkungen auf das Riechvermögen und das olfaktorische Epithel haben könnte, sondern dass aus der Therapie sogar eine Verlegung der Riechspalte resultiert. Dies ist insbesondere für Patienten mit chronischer Nasennebenhöhlenentzündung relevant, die ohnehin schon unter einer vermehrten Füllung ihrer Nasenschwellkörper leiden. In der in dieser Promotion besprochenen Studie wurde mit Koffein ein solcher unselektiver Inhibitor der PDE zur Untersuchung verwendet. Allerdings spielt die Blockade von Adenosinrezeptoren hier wahrscheinlich eine doch sehr erhebliche Rolle und ist daher in eine Diskussion unbedingt einzubeziehen.

Auch eine andere Studie jenseits der Behandlung mit Theophyllin und Koffein, gibt Anlass zur Vermutung, dass Methylxanthine eventuell eine Rolle bei der positiven Beeinflussung des Riechvermögens haben und zur Behandlung von Riechminderung genutzt werden könnten.

➤ **Effekte von Pentoxifyllin auf die olfaktorische Sensitivität** (Gudziol und Hummel 2009)

In dieser unverblindeten Pilotstudie gehen die Autoren auf die Theorie zur Verbesserung des Riechvermögens mithilfe einer Erhöhung des cAMP-Spiegels ein, erzielt durch eine Blockade des PDE-Systems. Zur Blockade wurde in diesem Fall der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifyllin (ebenfalls aus der Gruppe der Methylxanthine) in einer Dosierung von 200 mg verwendet, welches sonst Anwendung in der Behandlung von Innenohrerkrankungen findet und zur Behandlung von Durchblutungsstörungen genutzt wird.

Insgesamt untersuchte man 19 Probanden, jedoch keine mit akuter oder chronischer Nasennebenhöhlenentzündung. Dabei lag bei sechs der untersuchten Teilnehmer eine Hyposmie vor. Insgesamt kam es zu einer durchschnittlichen Verbesserung um 2,9 Zähler im SDI-Riechtest. Besonders auffällig war die signifikante Verbesserung der Riechschwelle. Die sechs Probanden zeigten keine deutlicheren Ergebnisse im Vergleich zu Normalriechenden. Die Autoren weisen außerdem auf eine mögliche Altersabhängigkeit hin, zugunsten von jüngeren Versuchsteilnehmern.

Diese Pilotstudie zeigt, wie auch die Theophyllinstudien von Henkin (Henkin 2012, Henkin et al. 2011, 2009), dass es durchaus ein mögliches Potential in der Behandlung von Riechstörungen mit Methylxanthinen zu geben scheint. Die

Autoren schließen mit dem klaren Hinweis, dass auf diese Studie unbedingt eine weitere doppelverblindete, placebokontrollierte folgen sollte, um zu klären, ob sich Pentoxyphyllin oder ein anderer unselektiver Inhibitor der PDE zur Behandlung von Patienten mit Riechstörungen eignet.

Die nun in dieser Promotion besprochene doppelblinde placebokontrollierte Studie greift diese Idee neu auf, unter der Verwendung des Methylxanthins Koffein.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Ethik

Der Ethikantrag der Studie mit dem Arbeitstitel „Kurzfristige Wirkung von Espresso auf die Riechfunktion“ und der Bearbeitungsnummer EK177062012 wurde am 19.06.2012, während der Sitzung des Ethikrates der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden angenommen.

Die Studie ist so konzipiert, dass die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen gewahrt werden.

Jeder Patient erhielt vor seiner freiwilligen Teilnahme Informationen über die Ziele und den Ablauf der Studie. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Nutzen und Risiken wurden besprochen, und alle potentiellen Teilnehmer setzte der Untersucher darüber in Kenntnis, dass sie die Studie jederzeit ohne die Angabe von Gründen abbrechen können, ohne dass daraus in irgendeiner Form ein Nachteil für sie entstehen würde. Eine Aufklärung über die Verarbeitung der anonymisierten Daten fand ebenfalls statt. Die freiwillige Entscheidung zur Teilnahme sowie das Verstehen der Aufklärung wurden mit einer Unterschrift durch den Patienten quittiert.

### 4.2 Studienaufbau

#### 4.2.1 Design der Studie

Diese Studie wurde als kontrollierter Doppelblindversuch konzipiert. Dabei galt es, die kurzfristige Wirkung von koffeinhaltigem und koffeinfreiem Espresso auf das Riechvermögen von riechgestörten Probanden zu vergleichen.

Die für den Ethikantrag und die Durchführung kalkulierte Fallzahlschätzung ergab einen Wert von 37 benötigten Patienten für jede Gruppe. Dabei wurde, basierend auf früheren Studien, eine Änderung um mindestens 3 Punkte in Schwellen- und Diskriminationswert als signifikant bezeichnet.

Im Zeitraum von August 2012 bis Juli 2013 konnten insgesamt 78 Patienten beiderlei Geschlechts für die Studie gewonnen werden. Alle litten an sinunasaler oder postviraler Riechminderung und stellten sich im Rahmen der Sprechstunde in der Riech- und Schmeckambulanz der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden vor.

#### 4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Für die Studie definierte man klare Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die vor der Durchführung des Versuchs mit allen Patienten besprochen wurden.

Alle Teilnehmer mussten ein Mindestalter von 18 Jahren erreicht haben und durften nicht mehr als 250 mg Koffein pro Tag zu sich nehmen, was in etwa 3 Tassen Kaffee, 2 Tassen Espresso oder 150 ml Cola entspricht. Die Koffeinmenge wurde hierbei beschränkt, um einen möglichen Gewöhnungseffekt durch regelmäßigen Genuss koffeinhaltiger Getränke auszuschließen.

Außerdem sollten alle Patienten eine subjektive Beeinträchtigung der Riechfähigkeit empfinden, was durch die Vorstellung in der Spezialambulanz in der HNO-Klinik in Dresden als hinreichend eingeschätzt worden ist. Alle Patienten durften nicht rauchen. Die Teilnahme an der Studie basierte, wie bereits formuliert, auf dem freien Willen der Patienten.

Eine Stunde vor der ersten Untersuchung und während der Wartephase durften die Patienten nichts essen. Getrunken werden sollten nur Wasser und der gereichte Studien-trunk, bestehend aus einer Tasse Espresso.

Bei den Studienteilnehmern durften keine wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen vorliegen, wie z.B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson oder Niereninsuffizienz. Des Weiteren sollten sie an keiner akuten Entzündung der Nase oder der Nasennebenhöhlen leiden. Dies alles hätte zu einer Verfälschung der Studienergebnisse geführt. Die aufgeführten Erkrankungen verursachen auch allein schon zu einer Minderung des Riechvermögens, ungeachtet einer zusätzlichen Ätiologie durch eine sinunale oder postvirale Erkrankung (Förster et al. 2004).

Patientinnen durften weder aktuell schwanger sein noch in der Stillphase, da Koffein nach wie vor unter Verdacht steht, in hohen Dosen Entwicklungsstörungen bei Embryonen hervorzurufen, bis hin zu erhöhten Abortraten. Koffein geht außerdem zu großen Anteilen auch in die Muttermilch über (Morgan et al. 2013).

Tabelle 3: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>•freiwillige Teilnahme</li> <li>•Mindestalter von 18 Jahren</li> <li>•subjektive Beeinträchtigung des Riechvermögens</li> <li>•Konsum von höchstens 3 Tassen oder Kaffee oder 2 Tassen Espresso oder 150 ml Cola</li> <li>•Nichtraucher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>•wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigung (z.B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson, Niereninsuffizienz)</li> <li>•akute Entzündung der Nase oder Nasennebenhöhle</li> </ul>

#### 4.3 Ablauf der Studie

Die Patienten stellten sich im Rahmen der Riech- und Schmecksprechstunde in der Ambulanz der HNO in der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden vor. Im Rahmen der allgemeinen Untersuchung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, und die Kollegen in der Abteilung für Allergologie führten eine Nasenendoskopie durch. Im Anschluss unterzogen sich die Patienten mit Hilfe von „Sniffin´ Sticks“ einer Untersuchung bezüglich ihres Riechvermögens. Dabei fanden sowohl ein Wert für die Riechschwelle als auch für die Diskriminante und die Identifikation Eingang in die Untersuchung. Die Ergebnisse notierte der Untersuchende auf dem in der Ambulanz üblichen Untersuchungsbogen.

Danach wurden die Patienten um ihre Teilnahme an der Studie gebeten und über alle wesentlichen Faktoren, wie z.B. Ziele der Untersuchung, Risiken und Nutzen, Datenschutz, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Freiwilligkeit und Abbruch der Studienteilnahme, aufgeklärt. Die Patienten quittierten ihr Einverständnis und die Aufklärung im Anschluss mit ihrer Unterschrift (vgl. Anhang 7)

Im Doppelblindverfahren wurde der Espresso für den Probanden zubereitet. Das bedeutet, dass weder der Versuchsdurchführende noch die Teilnehmer wussten, ob sie der Gruppe mit koffeinhaltigem Espresso oder zur Gruppe mit entkoffeiniertem Espresso zugeordnet worden waren.

Die Patienten nahmen nun den Studientrunk zu sich und tranken dazu maximal ein Glas Wasser (100 ml). In der sich anschließenden 30-minütigen Wartezeit füllten sie den Studienfragebogen (vgl. Anhang 6) aus, unter anderem mit Augenmerk auf den Konsum von koffeinhaltigen Getränken und die subjektive Einschätzung von Riechvermögen, Nasenatmung und Wachheit. Des Weiteren wurde ein 5-minütiger Konzert-

rationstest nach dem D2-Strich-Modell durchgeführt, um die Aufmerksamkeit der Patienten zu schärfen.

Die restliche Zeit bis zur zweiten Riechtestung verbrachten die Patienten im Wartezimmer.

Die zweite Riechtestung führte der Untersucher wiederum mit Hilfe der „Sniffin´ Sticks“ durch. Dabei wurde darauf geachtet, dass ähnliche ruhige Bedingungen herrschten, wie bei der ersten Erfassung des Riechvermögens um möglichst wenig unnötige Ablenkung zu erhalten und damit eine Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden. Diesmal erhielten die Probanden nur eine Untersuchung des Schwellenwertes und der Diskriminanten. Der Identifikationsteil spielte für die Studie keine Rolle.

Abschließend wurden die Patienten der Studie erneut nach ihrem subjektiven Empfinden bezüglich ihres Riechvermögens, ihrer Nasenatmung und ihrer Wachheit befragt.

#### 4.4 Datenerhebung und Auswertung der Studie

##### 4.4.1 Fragebogen

Der in der Studie verwendete Fragebogen gliedert sich in drei Teile:

Der erste Teil, ein Dokumentationsfragebogen, setzt sich mit der Gesundheit und dem allgemeinen Gesundheitsverhalten der Patienten auseinander. Es wurden 13 Fragen gestellt, die sich in erster Linie damit befassen, die Riechstörung der Patienten in ihrer Genese näher abzugrenzen und zu spezifizieren.

Der zweite Fragebogen bezieht sich auf den Konsum koffeinhaltiger Getränke, wie Kaffee, Tee, Espresso, Cola, Cola-artige Produkte und Energiedrinks. Mit den Fragen wurde dabei auf die tägliche Quantität, auf die Konsummenge am Untersuchungstag sowie auf den Zeitpunkt der letzten Koffeinaufnahme eingegangen.

Der letzte Teil dient zur subjektiven Einschätzung des Riechvermögens, der Nasenatmung und der Wachheit vor dem Espressogenuss und 30 Minuten danach. Dazu wurden visuelle Analogskalen genutzt, auf denen die Patienten selbst mit einem Kreuz vermerkten, wie sie ihr aktuelles Befinden einschätzen. An dieser Stelle ist auf den Fragebogen zu verweisen, der im Anhang eingesehen werden kann (vgl. Anhang 6).

##### 4.4.2 Messung des SDI-Wertes durch Sniffin´ Sticks

Für die Untersuchung des Riechvermögens wurde der so genannte „Sniffin´ Stick-Test“ verwendet. Dazu werden Riechstifte benutzt, die aussehen wie Faserstifte, aber statt mit Farbe mit einem Duftstoff gefüllt sind. Der Test gliedert sich drei Teile:

➤ **Schwellenwert**

Der Schwellenwert stellt die Grenze dar, ab der ein Patient fähig ist, einen bestimmten Duft wahrzunehmen. Er wird mit Hilfe von 16 Reihen mit je drei Riechstiften getestet. Der Patient trägt dafür eine Schlafmaske, damit er nicht abgelenkt wird und die Reihenfolge der Stifte nicht sehen kann.

Dabei ist die Konzentration aufsteigend, vom ersten genutzten Stift bis zum letzten. Von drei Sniffin Sticks einer Reihe weist immer nur einer den Geruchsstoff Phenylethylalkohol (PEA) auf, der Umschreibung durch die Worte: „rosig, blumig“ erfährt. Der Patient wird mit aufsteigender Konzentration so lange untersucht, bis er zweimal hintereinander den Stift, der PEA enthält, identifiziert hat. Jener Punkt bildet den ersten Wendepunkt. Als nächstes wird der Stift mit der Konzentration eine Stufe darunter verwendet, bis der Patient nicht mehr in der Lage ist, zweimal hintereinander den richtigen Sniffin Stick zu erkennen. Der erste Fehler bildet so den zweiten Wendepunkt. Der Test wird durchgeführt, bis sieben Wendepunkte ermittelt sind. Aus den letzten vier Punkten ergibt sich dann der verwendete Mittelwert. Man erhält so den gemittelten Schwellenwert des Riechvermögens.

Bei der Untersuchung wird die „forced choice“-Methode verwendet. Das heißt, der Untersuchte muss sich für einen Stift entscheiden, auch wenn er vermeintlich nichts riecht.

➤ **Diskrimination**

Auch beim zweiten Test wird der Patient mit Hilfe einer Maske am Betrachten der Stifte gehindert. Dieser Test besteht ebenfalls aus 16 Reihen mit je drei Riechstiften. Diesmal enthalten jedoch alle Stifte Duftstoffe. In einer Reihe sind immer zweimal der gleiche und einmal ein anderer Duft zu finden. Die Aufgabe lautet, aus den drei Düften einer Reihe nun den zu identifizieren, der „anders“ riecht.

➤ **Identifikation**

Bei der Identifikation bekommt der Patient ohne Schlafmaske je nur einen Stift angeboten, der einen bestimmten Duftstoff beinhaltet. Dazu erhält der Untersuchte pro Stift einen Bogen mit vier Begriffen. Daraus muss der entsprechende Duft identifiziert werden.

#### 4.4.3 D2R-Test

Der D2R-Test ist ein Test zur Überprüfung von Aufmerksamkeit unter einer Belastungssituation. Die Teilnehmer werden nach dem Ausfüllen des Datenblattes mit Alter

und Bildungsgrad gebeten, einen standardisierten Bogen auszufüllen. In 14 Reihen von d und p mit unterschiedlich vielen Strichen (eins bis vier) sollen die Patienten genau die d mit zwei Strichen markieren (d mit zwei Zeichen darüber, zwei darunter oder einem darunter und einem darüber). Für die Bearbeitung einer Zeile hat der Proband genau 20 Sekunden Zeit, danach muss bei Kommandogabe durch den Untersucher die nächste Zeile bearbeitet werden. Um eine Auswertung zu erhalten, soll der Untersucher alle angestrichenen d mit zwei Strichen zählen, ebenso wie alle Fehler und Auslassung. Dies alles wird verrechnet zu einem vergleichbaren Standardwert:

$$\left[ \frac{(\text{Auslassfehler} + \text{Verwechslungsfehler})}{\text{Anzahl bearbeiteter Zielobjekte}} \right] \times 100 = F \text{ in}\%.$$

#### 4.5 Koffein als verwendetes Therapeutikum

Die Patienten erhielten im Rahmen der Studie Espresso, der entweder Koffein enthielt oder aber entkoffeiniert war. Für die Zubereitung des Espressos wurde eine Maschine der Marke Nespresso XN2140 KRUPS in Solingen mit Kapselbefüllung genutzt. Mit Kapseln der Sorte „Ristretto“ bereitete der Studienleiter, völlig unabhängig vom Untersucher, den koffeinierten Studientrunk zu. Dabei enthielt eine Tasse durchschnittlich ca. 120 mg Koffein. Für die dekoffeinierte Variante fand die Sorte „Decaffeinato Lungo“ Anwendung. Die entkoffeinierte Gruppe bildet dabei die Placebo-Gruppe, die als Kontrolle zur Verum-Koffein-Gruppe verwendet wurde.

Die Einteilung der Probanden in die beiden Gruppen erfolgte randomisiert und im Doppelblindverfahren durch den Supervisor der Studie.

#### 4.6 Datenerfassung und Statistik

Die Daten, welche in der Studie erhoben worden sind, wurden alle auf den Patientenfragebögen und in Windows Excel festgehalten. Zur Auswertung der Daten fand die Analyse- und Statistik-Software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) Anwendung.

Die Untersuchung der signifikanten Abweichung der Mittelwerte verschiedener Faktoren der betrachteten Gruppen erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Dafür wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  festgelegt. Als signifikant zählte eine individuelle Verbesserung des SD-Wertes um drei Punkte. Die Verteilung der Ergebnisse wurde mittels Verteilungskurven analysiert. Der Test nach Leven zur Verdeutli-

chung der Unabhängigkeit der Stichproben fand ebenfalls Anwendung, um die Varianzgleichheit zu beweisen.

Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern wurden auch durch Darstellung im Whisker-Boxplot verbildlicht. Zur Darstellung möglicher Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen und dem subjektiven Empfinden der Probanden fand die doppelseitige Korrelation Anwendung.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Statistik

Alle 78 an der Studie teilnehmenden Probanden waren Patienten der Sprechstunde der „Riech- und Schmeckambulanz“. Die Unterteilung der Patienten in die Verum- (koffeinhaltiger Kaffee) und die Placebo-Gruppe (koffeinfreier Kaffee) nahm der Studienleiter so vor, dass zwei vergleichbare Populationen entstanden. Der Untersuchende hatte keinerlei Einfluss auf die Verteilung, damit das Konzept der doppelten Verblindung gewahrt werden konnten. Die aus der Aufteilung resultierenden Gruppen sollen im Folgenden beschrieben werden:

Von den 78 Teilnehmern schied ein Patient aus der Probandengruppe aus, da sich im Laufe der Untersuchung und der Besprechung des Fragebogens ergeben hatte, dass dieser das Kriterium der Nikotinabstinenz nicht erfüllte. Die Ergebnisse dieser Person sind der Ergebnistabelle im Anhang zu entnehmen (vgl. Anhang 8).

Die anderen 77 Personen wurden der Koffein- (39 Untersuchte, 50,6%) und der Placebo-Gruppe (38 Untersuchte, 49,4%) zugeordnet.

#### 5.1.1 Probanden in der Koffein-Gruppe

In der Verum-Gruppe finden sich 16 Männer (41%) und 23 Frauen (59%) mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren.

Von diesen Teilnehmern sind 26 aufgrund einer postviralen (66,7%) und 13 aufgrund einer sinunasalen Genese (33,3%) erkrankt. Die Riechfunktion ist mit durchschnittlich 17,86 Zählern im SDI-Wert umschrieben, was im Allgemeinen einer Hyposmie entspricht.

Außerdem wurden die Patienten zu ihren Koffein-Konsumgewohnheiten befragt. Exemplarisch soll hier der Kaffee-Konsum pro Tag betrachtet werden, da eine tägliche Kaffeemenge von mehr als drei Tassen aufgrund des Risikos einer zu starken Gewöhnung an Kaffeingenuss einen Ausschlussfaktor für die Untersuchung bildet: Sieben der untersuchten Probanden tranken keinen Kaffee (18%), weitere sieben eine Tasse pro Tag (18%), und alle anderen 25 zwei bis drei Tassen (64%). Dies entspricht in etwa dem bundesweiten Durchschnitt, der bei einem täglichen Kaffeekonsum von etwa 415 ml Kaffee ( $151,7 \text{ l} / 365 \text{ d} = 0,415 \text{ l/d}$ ) liegt (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz 2011).

### 5.1.2 Probanden in der Placebo-Gruppe

In der Verum-Gruppe unterteilten sich die 38 Patienten in 18 Männer (47%) und 20 Frauen (53%) mit einem Alter, welches im Durchschnitt bei 56 Jahren liegt.

Auch in diesem Fall sind die Genese und Grad der Erkrankung untersucht worden. Dabei wurde bei 24 Probanden (63 %) eine postvirale und bei 14 (37 %) eine sinunale Erkrankung festgestellt. Der durchschnittliche SDI-Wert lag bei 17,76.

Nicht nur die Koffein-Gruppe, sondern auch die Placebo-Gruppe wurde zu ihren Konsumgewohnheiten bezüglich koffeinhaltiger Getränke befragt. Hier gaben drei Patienten an, gar keinen Kaffee zu trinken (8%), sechs lediglich eine Tasse am Tag (16%), und 29 gaben an, zwischen zwei und drei Tassen zu sich zu nehmen (76%).

### 5.1.3 Vergleich von Verum- und Placebo-Gruppe

Tabelle 4: Deskriptive Werte zur Darstellung der Studiengruppen (SDI = Schwelle, Diskriminante, Identifikation, N = Anzahl, SD = Schwelle und Diskriminante)

		Koffein	kein Koffein	gesamt
<b>Befund</b>	postviral	26	24	50
	sinunasal	13	14	27
<b>Ausgangswert</b>	SDI	17,86	17,76	17,81
	SD	6,46	7,50	6,95
	N	39	38	77
<b>Geschlecht</b>	Männer	16	18	34
	Frauen	23	20	43
<b>Alter</b>	in Jahren	57	56	56,9
	SD	11,00	14,30	12,66
	N	39	38	77
<b>Kaffeemenge pro Tag</b>	kein Kaffee	7	3	57
	1 Tasse Kaffee	7	6	13
	2 bis 3 Tassen Kaffee	25	29	54

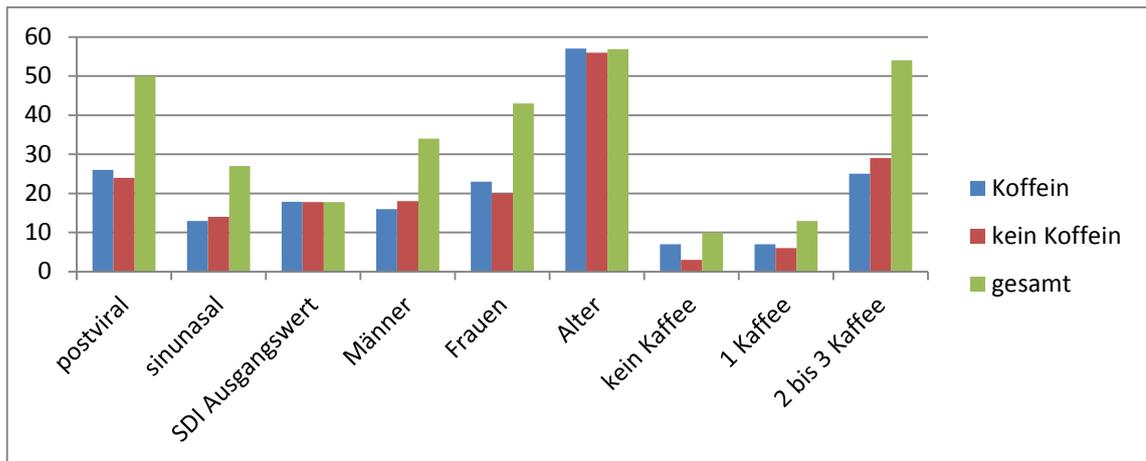


Abbildung 7: Überblick zu wesentlichen Eigenschaften der Patientengruppen (Zahlen als Anzahl der Personen)

#### 5.1.4 Weitere Informationen zu den Patientengruppen

Im Rahmen des Studiengesprächs ist mit den Patienten durch den Untersuchenden ein Fragebogen zu allgemeinen und gesundheitlichen Fragen sowie zum Konsumverhalten koffeinhaltiger Getränke ausgefüllt worden.

Ferner wurde ein Konzentrationstest, D2-Strichtest, durchgeführt, um die Aufmerksamkeit der Studienteilnehmer zu überprüfen. Ein Großteil der Patienten wurde darum gebeten, sich dazu zu äußern, ob sie vermuten, Koffein in ihrem Espresso getrunken zu haben.

Im Folgenden sollen allgemeine Informationen zur Studienpopulation besprochen werden:

##### ➤ Rauchen

Ein wesentliches Ausschlusskriterium der hier besprochenen Studie war, dass keiner der Teilnehmer, die sich in der Sprechstunde der Riech- und Schmeckambulanz des Universitätsklinikum Dresden vorstellten, Zigaretten konsumiert. Wie unter 5.1 (Deskriptive Statistik) besprochen, wurde auf dieser Grundlage nachträglich noch einer der Patienten aus der Placebogruppe entfernt.

##### ➤ Drogen

Im Rahmen der allgemeinen Anamnese für den Fragebogen der Studie wurden die Patienten befragt, ob sie illegale Drogen konsumieren. Dies verneinten alle Teilnehmer.

➤ **Medikamente**

Um eventuelle Wechselwirkungen mit Koffein sowie eine mögliche Ätiologie der Riechstörung durch Medikamente auszuschließen, wurden die Patienten gebeten, möglichst genaue Angaben zur Einnahme von Präparaten zu machen.

In der Placebogruppe wurden 29 Patienten (76%) mit Pharmaka therapiert, in der Verumgruppe 27 (69%). Insgesamt nahmen 56 der 77 Probanden zum Zeitpunkt der Befragung Medikamente ein, dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Blutdrucksenker (z.B.: Betablocker und ACE-Hemmer) und Lipidsenker (vor allem Statine) sowie Schilddrüsenmedikamente (z.B.: Thyroxin und Jod-Thyroxin-Kombinationspräparate).

Tabelle 5: Überblick zu Rauchverhalten, Drogen- und Medikamentenkonsum (Zahlen als Anzahl der Personen)

	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>gesamt</b>
<b>Rauchen</b>	0	77	77
<b>Drogenkonsum</b>	0	77	77
<b>Medikamenteneinnahme</b>	56	21	77

➤ **Alkohol**

Zur Anamnese der Konsumgewohnheiten gehörte auch die Befragung der Patienten bezüglich der für gewöhnlich getrunkenen Alkoholmenge.

In der Gruppe der Patienten, die koffeinfreien Espresso erhalten haben, äußerten acht Probanden (21%), keinen Alkohol zu trinken, 27 (71,1%) gelegentlich und drei (7,9%) regelmäßig. In der Koffeingruppe gaben fünf Personen an, dass sie gar keinen Alkohol zu sich nehmen, wohingegen 25 gelegentlich und neun regelmäßig zu alkoholischen Getränken greifen.

Zusammenfassend zählen also 13 von 77 Probanden zu Abstinenzlern, 52 trinken Alkohol nur ab und zu und 12 häufiger.

Tabelle 6: Überblick zum Alkoholkonsum (Zahlen als Anzahl der Personen)

<b>kein Alkohol</b>	<b>gelegentlich</b>	<b>regelmäßig</b>	<b>gesamt</b>
13	52	12	77

➤ **Nasenoperationen, Polypen, Asthma und Schädelhirntraumata**

Um mögliche andere Ursachen, neben den für die Studie gewünschten postinfektiösen und sinusalen Riechstörungen, auszuschließen oder näher eingrenzen zu können, wurden die Probanden nach möglichen Nasenoperationen, Polypenbefunden, Asthmaerkrankungen und vorangegangenen Schädelhirntraumata gefragt.

Die Kontrollgruppe gab hierzu an: Acht (21,1%) wurden bereits an der Nase operiert (zumeist Nasenscheidewandkorrektur und Polypenentfernung), Polypen wurden bei sechs Probanden (15,8%) festgestellt, fünf (13,2%) litten an Asthma, und nur eine Person (2,6%) hatte im Vorfeld ein Schädelhirntrauma (SHT). In der Verum-Gemeinschaft verteilen sich die Ergebnisse nur geringfügig anders: Hier befanden sich ebenfalls acht Teilnehmer (20,5%) im Zustand nach einer Nasenoperation, weitere acht (20,5%) haben Polypen, allerdings wies nur eine Person (2,6%) eine Asthmaerkrankung auf, acht (20,5%) jedoch ein SHT. Bei keinem der Patienten nach einer schwereren Kopfverletzung steht diese mit dem festgestellten Geruchsverlust in Verbindung.

In Tabelle 7 sind die Resultate, nochmals für die gesamte Studienpopulation zusammengefasst, dargestellt. Insgesamt hatten anamnestisch 14 Personen Nasenpolypen, sechs waren an Asthma erkrankt, ein vorangegangenes SHT konnten neun der Befragten bejahen.

- Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und andere neurologische Erkrankungen der Patienten und ihrer biologischen Familien

Da sowohl Parkinsonismus als auch die Alzheimer-Erkrankung schon in frühen Phasen zu Riechstörungen führen und auch schwere Depressionen und Epilepsie einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Gerüchen haben, wurde die gesamte Studienpopulation befragt, ob sie selbst oder aber ein Angehöriger aus der blutsverwandten Familie an einer der benannten Erkrankungen leiden. Nicht alle Patienten konnten dazu Angaben machen, da in zwei Fällen kein beziehungsweise nur ein sehr eingeschränkter Kontakt zur biologischen Familie bestand. Diese Fälle wurden bezüglich der Berechnungen zu diesen Informationen aus der Gruppe entfernt (vgl. Tabelle 7).

Patienten, denen koffeinfreier Espresso zugeordnet wurde, gaben in einem Fall (2,6%) an, mit einem Parkinsonerkrankten verwandt zu sein. Vier (10,5%) hatten in ihrer Verwandtschaft einen Alzheimer-Patienten, und sieben (18,4%) litten selbst an einer anderen neurologischen Erkrankung oder hatten vornehmlich einen solchen Erkrankten in ihrer Familie. Ähnliche Werte ergeben sich für Probanden, die Espresso mit Koffein erhielten: Zwei (5,1%) waren mit Morbus

Parkinson-Erkrankten blutsverwandt, fünf (12,8%) hatten Morbus Alzheimer-Patienten in ihrer Stammfamilie, und zwölf (30,8%) wiesen andere neurologische Krankheiten auf.

Für alle Patienten der Studie zusammengefasst bedeutet dies, dass drei Patienten ein familiäres Risiko für Parkinson und neun für Alzheimer aufweisen. 19 gaben andere neurologische Erkrankungen in ihrer eigenen oder zumeist in der Familienanamnese an.

Tabelle 7: Überblick über das Riechen beeinflussende Erkrankungen (Zahlen als Anzahl der Personen)

	ja	nein	gesamt
<b>Nasenpolypen</b>	14	63	77
<b>Asthma</b>	6	71	77
<b>SHT</b>	9	68	77
<b>Mb Parkinson</b>	3	73	76
<b>Mb Alzheimer</b>	9	66	75
<b>andere neurologische Erkrankungen</b>	19	58	77

➤ **Koffeinkonsum**

Die Versuchsteilnehmer wurden nicht nur darum gebeten, Informationen zu ihrem Kaffeekonsum zu geben, sondern zu den von ihnen aufgenommenen Koffeinemengen generell. Deshalb wurden auch die täglich getrunkene Menge an Schwarzem Tee, Espresso, Cola oder anderen koffeinhaltigen Getränken (z.B.: Energiedrinks) exploriert.

Wie unter 5.1.1 und 5.1.2 bereits ausgeführt, sind sehr viele der Probanden, 34 (89,5%) der Placebo- und 33 (84,6%) der Verum-Gruppe, Kaffeetrinker. Andere Getränke sind weniger stark repräsentiert: Schwarzen Tee trinken fünf Personen (13,2%) in der Kontrollpopulation regelmäßig, einer (2,6%) nutzt gern die Wirkung von Espresso, und ein Proband (2,6%) nimmt Cola zu sich, keiner verwendet Energiedrinks oder ähnliches. Unter den Probanden der Koffeingrouppe trinken neun (23,1%) schwarzen Tee, Cola hingegen zwei (5,1%), Espresso drei Teilnehmer (7,7%). Nur einer (2,6%) konsumiert regelmäßig andere koffeinhaltige Getränke.

Zusammenfassend ergibt dies 67 Kaffeetrinker, 63 Teetrinker, vier Espresso-konsumenten, drei mögen regelmäßig Cola, und nur einer nimmt andere koffeeinhaltige Getränke zu sich.

Tabelle 8: Überblick zum Kaffeekonsum (Zahlen als Anzahl der Personen)

	ja	nein	gesamt
<b>Kaffee</b>	67	10	77
<b>Tee</b>	63	14	77
<b>Espresso</b>	4	73	77
<b>Cola</b>	3	74	77
<b>andere koffeinhaltige Getränke</b>	1	76	77

➤ Angaben zur Vermutung von Koffein im Espresso

Im Laufe der Studie hat sich die Frage ergeben, ob die Patienten in der Lage sind, zu unterscheiden, ob ihr Espresso Koffein enthält. Dies ist insbesondere bezüglich der Verblindung der Studie interessant.

Daher wurden ab Proband 22 alle Patienten gebeten, anzugeben, ob sie denken, Koffein im Espresso zu haben. Sieben der Befragten wollten keine Angabe dazu machen und weigerten sich zu raten.

Von den 50 Patienten, die Angaben zum Koffeingehalt gemacht haben, erzielten 24 ein richtiges Ergebnis, 26 Probanden nicht.

Werden diese Resultate statistisch ausgewertet, so zeigt sich, dass das „Koffeinraten“ kein signifikantes Ergebnis für einen p-Wert von 0,025 (doppelseitiger Signifikanztest) erbracht hat ( $t = 0,697$ ,  $df = 48$ ).

Tabelle 9: Überblick zum Erraten des Studentrunkes (Zahlen als Anzahl der Personen)

	Koffein	kein Koffein	gesamt
<b>richtig</b>	6	18	24
<b>falsch</b>	12	14	26

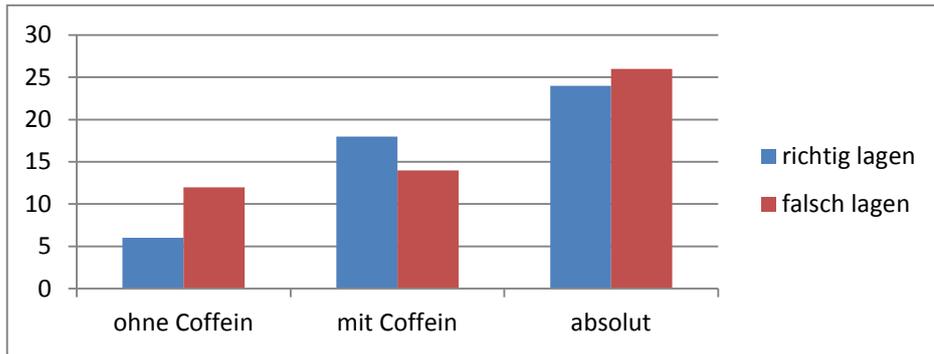


Abbildung 8: Darstellung zur Einschätzung des Studientrunkes bezüglich des Koffeingehaltes durch die Patienten (Zahlen als Anzahl der Personen)

## 5.2 Darstellung der SD-Werte

Das Hauptaugenmerk bei der Analyse der erhobenen Daten liegt auf dem Vergleich der Koffeingruppe mit der entkoffeinierten. Der dafür untersuchte Parameter ist der SD-Wert (Riechschwelle und Diskriminante), abgeleitet aus dem in der HNO üblichen SDI-Wert. Als signifikante Verbesserung wird dabei eine Veränderung der Zielgröße (Änderung SD-Wert) über drei Zähler gewertet, im direkten Vergleich der ersten mit der zweiten Messung des Riechvermögens nach 30 Minuten.

Werden für den Anfang die Mittelwerte der beiden untersuchten Gruppen verglichen, so ergibt sich folgendes Bild: Im Durchschnitt erreicht die Koffeingruppe eine Verbesserung um 1,44 Zähler (Standardabweichung 3,029), und die Placebogruppe erhöht ihr Untersuchungsergebnis im Mittelwert um 1,59 (Standardabweichung 2,895).

Um einen statistischen Signifikanztest zum Vergleich zweier Stichproben auszuwählen, ist es wichtig, sich sowohl mit der Wertverteilung als auch mit der Varianz der Ergebnisse zu befassen: Die Ergebnisse des Vergleiches von der ersten SD-Messung zur zweiten sind als normalverteilt anzusehen. Betrachtet man die Abbildung 9, so ist dies aus der Glockenkurve klar ersichtlich.

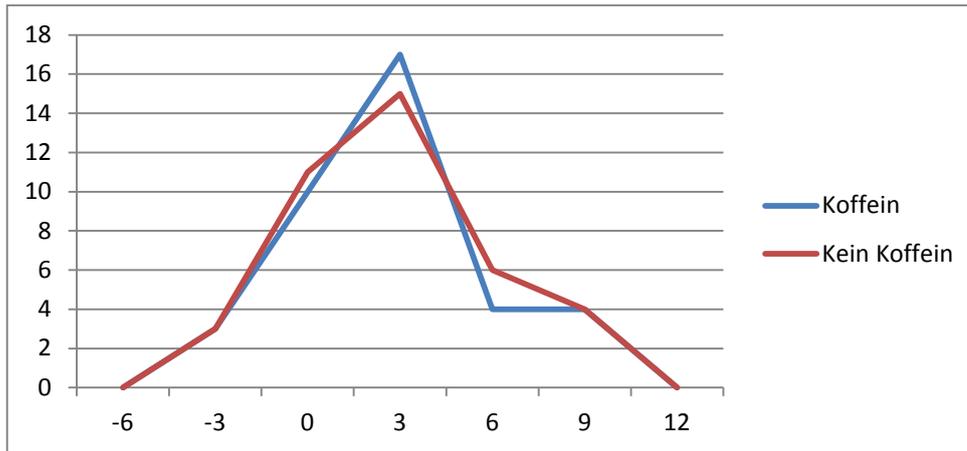
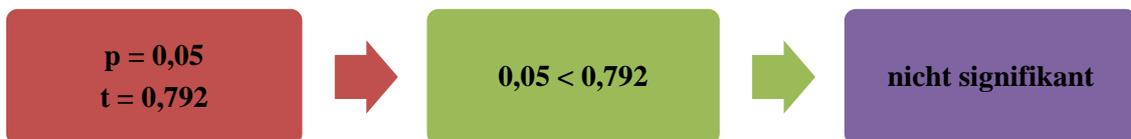


Abbildung 9: Kurven von Koffein- und Placebogruppe zur Beurteilung der Häufigkeitsverteilung (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

Zur Varianzanalyse wurde der „Levene-Test“ verwendet. Die Nullhypothese ist dabei als die Annahme zu sehen, dass beide Stichproben in ihrer Varianz gleich sind. Nimmt man eine Irrtumswahrscheinlichkeit mit einem Alphaniveau von 0,05 an, so ist die Nullhypothese bei einem berechneten Wert von 0,792 als wahrscheinlich anzusehen.



Der T-Test ist daher anwendbar und soll im Folgenden besprochen werden.

Für den T-Test wurden 2 Hypothesen aufgestellt:

- Nullhypothese: Die beiden Stichproben sind gleich. Dies bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe zu geben scheint.
- Gegenhypothese: Es besteht ein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Koffeingruppe oder Kontrollgruppe war besser als die jeweils andere.

Formel T-Test:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

t Wert T-Test

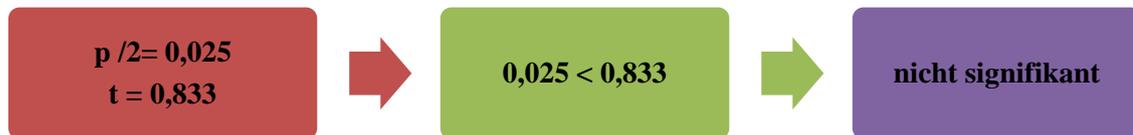
$\bar{x}$  Mittelwert

s mit  $s = \sqrt{\frac{(n_1-1)*s_1^2 + (n_2-1)*s_2^2}{n_1+n_2-2}}$

$s_x$  Standardabweichung des Mittelwertes

n Stichprobenanzahl

Ausgehend von den mit Hilfe des SPSS-Programmes errechneten Daten und bei einem Alphaniveau von 0,05, zeigt sich nun, dass im T-Test für Mittelwertgleichheit die Nullhypothese anzunehmen ist. Hierzu werden der Alphaswert und der errechnete doppelseitige Signifikanzwert von 0,833 verglichen. Die Freiheitsgrade ergaben einen Wert von 75.



Um einen ersten Eindruck zur Verteilung von Ergebnissen zweier Gruppen zu erhalten, ist auch die graphische Darstellung mittels Boxplot möglich. Abbildung 10 verdeutlicht, dass die beiden zu vergleichenden Gruppen sowohl im Median, als auch in den Quartilen und den Maxima annähernd gleiche Ergebnisse erzielen (vgl. Tabelle 10). Lediglich die Ergebnisspanne ist mit Werten zwischen 8 im Maximum und -5,5 im Minimum in der Koffeingruppe etwas größer als bei der Placebogruppe mit einer Spanne von 8,25 zu -3,25.

Tabelle 10: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 10 (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

	<b>Koffein</b>	<b>kein Koffein</b>
<b>Maximum</b>	8,00	8,25
<b>3. Quartil</b>	3,25	3,00
<b>Median</b>	1,00	1,38
<b>1. Quartil</b>	-0,75	-0,69
<b>Minimum</b>	-5,50	-3,25

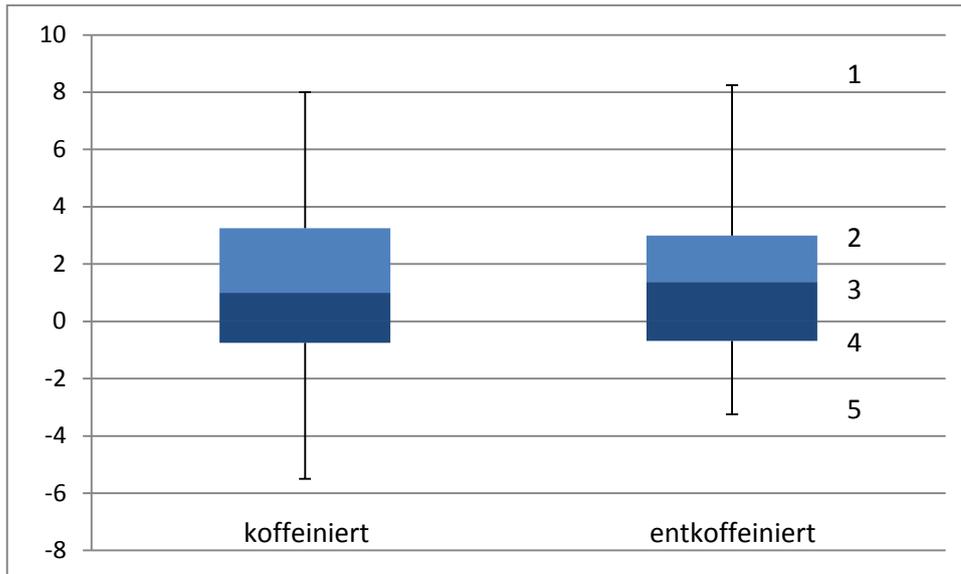


Abbildung 10: Änderung des SD-Wertes im Vergleich von Verum mit Placebo (1 = Maximum, 2 = 3. Quartil, 3 = Median, 4 = 1. Quartil, 5 = Minimum; Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

Um eventuelle Veränderungen, die lediglich von einem der beiden gemessenen Werte ausgehen, feststellen zu können, sind im Anschluss sowohl die Schwellen- als auch die Diskriminantenwerte einzeln im Whisker-Boxplot (vgl. Abb. 11 und Abb. 12 im Anhang) dargestellt und in Tabellen (vgl. Tabelle 11 und 12 im Anhang) beschrieben. Ein Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ist in keiner der beiden Darstellungen ersichtlich.

### 5.3 Einflüsse spezieller Parameter auf den SD-Wert

Um den Effekt verschiedener für das Riechen relevanter Einflussgrößen zu untersuchen, wurden auch diese mit Hilfe von Whisker-Boxplots dargestellt. Die spezifischen Werte der Ergebnisse sind wiederum in Tabellen verfolgbar.

#### 5.3.1 Einfluss des Befundes

Wie in der Ausführung zu Material und Methoden formuliert, weisen alle Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, entweder eine postvirale oder eine sinunasale Genese ihrer Riechstörung auf.

Um einen möglichen Unterschied der beiden Ätiologien bezüglich ihres Ansprechens auf Koffein in der Behandlung zu erfassen, wird hier erneut der T-Test zum Vergleich

der Mittelwerte zweier unabhängiger normalverteilter Stichproben angewendet, wobei jeweils eine Spezifizierung für postvirale und sinunasale Genese vorgenommen wird. Die Mittelwerte für die Verbesserung des SD-Wertes, die es zur Berechnung zu nutzen gilt, liegen bei den Stichproben der jeweiligen Ätiologie relativ dicht beieinander. Die Kohorte mit Zustand nach postviraler Erkrankung und mit koffeiniertem Espresso, erreicht eine Veränderung von 0,94 Zählern (Standardabweichung 3,076). Ähnliche Werte erzielt die nicht koffeinierte Gruppe mit einer Verbesserung um 1,07 Zähler (Standardabweichung 2,530). Im Vergleich dazu erzielten sowohl die koffeinierten Espresso-trinker mit sinunasaler Erkrankung als auch die nicht koffeinierten Espresso-trinker einen etwas höheren Wert. Die Verumgruppe erreicht hier 2,25 Zähler (Standardabweichung 2,868) mehr im Vergleich zur ersten SD-Werterhebung, die Placebogruppe 2,35 Zähler (Standardabweichung 3,456). Ein gravierender Unterschied innerhalb der sinunasalerkrankten Studienteilnehmer zeigt sich also auch hier im direkten Vergleich nicht.

Erkennbar ist aus Abb. 13, dass auch in diesem Fall die Ergebnisse der Normalverteilung unterliegen.

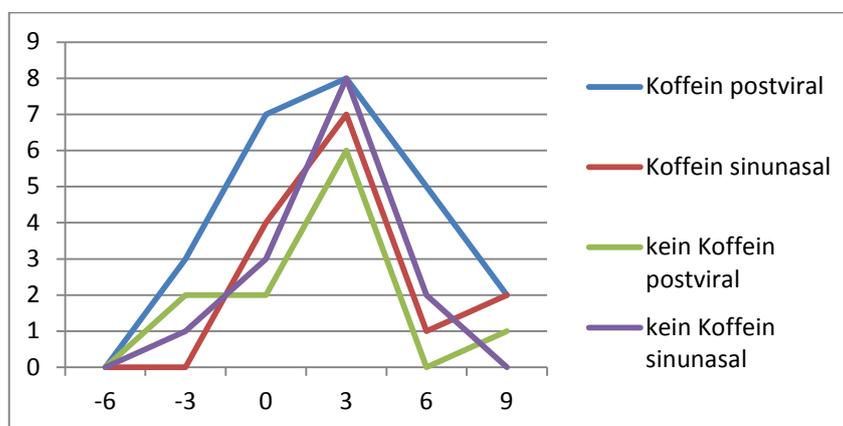
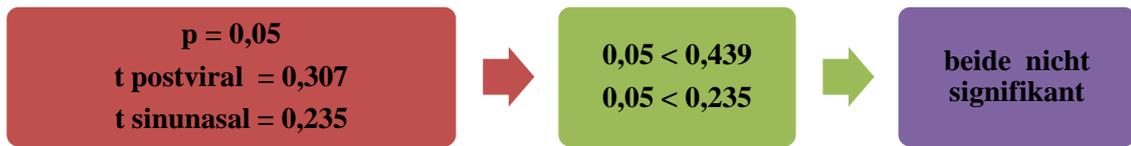


Abbildung 13: Kurven von Koffein- und Placebogruppe, unterteilt nach Befund zur Beurteilung der Häufigkeitsverteilung (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

Der „Levene-Test“ ist erneut als nicht signifikant zu bewerten, da sowohl die berechneten Signifikanzen für postvirale Patienten mit 0,307 als auch für sinunasale Probanden mit 0,235 deutlich über dem Alphaniveau von 0,05 liegen. Das bedeutet, dass in beiden Fällen eine Varianzgleichheit festgestellt werden kann.



Betrachtet man nun die Ergebnisse des angewandten T-Tests für Mittelwertgleichheit, so gelten erneut die definierten Hypothesen:

- Nullhypothese: Zwischen den untersuchten Stichproben (Koffein vs. kein Koffein) ist kein Unterschied zu finden, unterteilt nach der jeweiligen Genese.
- Gegenhypothese: Es gibt einen Unterschied zwischen den beiden Gruppe.

Für die postviral erkrankte Gruppe sind hieraus folgende Ergebnisse ersichtlich: Die Nullhypothese ist als wahrscheinlich anzunehmen, weil der zweiseitige Signifikanzwert mit 0,868 deutlich über dem Alphaniveau liegt. Die Zahl der Freiheitsgrade lag bei 46. Noch deutlicher ist das Ergebnis für die sinunasalen Patienten. Hier zeigt sich im Signifikanzwert ein Resultat von 0,936 mit 26 Freiheitsgraden. Deshalb ist die Gegenhypothese auch in diesem Fall als unwahrscheinlich zu verwerfen.



Zur besseren Visualisierung sind die Daten nun getrennt im Boxplot dargestellt. Ersichtlich ist auch hier, dass es zu keinen nennenswerten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen gekommen zu sein scheint. Signifikante Unterschiede sind aus diesen Daten demnach nicht zu erwarten. Auffällig erscheint bei der Betrachtung der Darstellung lediglich, dass in der Gruppe der Koffein-Trinker eine größere Streubreite bei den postviral Erkrankten zu finden ist als bei den Trinkern von entkoffeinierten Espresso. Unter den Patienten mit sinunasaler Genese ihrer Erkrankung verhält es sich genau umgekehrt.

Tabelle 13: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 14 (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

	Koffein		kein Koffein	
	postviral	sinunasal	postviral	sinunasal
<b>Maximum</b>	8,00	6,75	6,50	8,25
<b>3. Quartil</b>	3,50	2,56	3,00	6,00
<b>Median</b>	1,00	1,50	1,50	1,00
<b>1. Quartil</b>	-1,00	0,06	-0,75	-0,25
<b>Minimum</b>	-5,50	-1,00	-3,25	-2,00

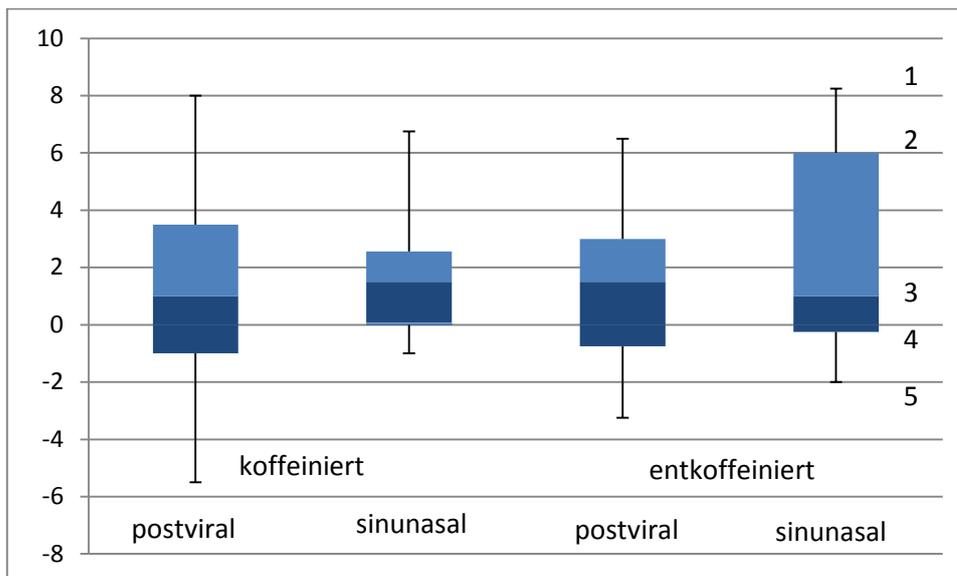


Abbildung 14: Änderung des SD-Wertes, beeinflusst durch den Befund und Koffein (1 = Maximum, 2 = 3. Quartil, 3 = Median, 4 = 1. Quartil, 5 = Minimum; Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

### 5.3.2 Einfluss des Geschlechts

Generell gilt, dass Frauen ein besseres Riechvermögen haben als Männer (Hummel und Welge-Lüssen 2009). Dies zeigt sich grob auch im direkten Vergleich der Mittelwerte der ersten Sniffin´ Stick Untersuchung. Die männlichen Teilnehmer der Studie erzielen im Durchschnitt einen Wert von 16,75 und die Frauen ein Ergebnis von 18,65. Dieser Trend scheint sich jedoch nicht bei der Untersuchung mit Koffein fortzusetzen. So sind die Damen zwar mit einem Median von 2,00 in der Koffeingruppe einen marginalen Grad besser als die Herren in derselben Gruppe, aber in der koffeinfreien Kohorte zeigen die Männer sogar ein klein wenig bessere Ergebnisse mit 1,75 als die Frauen mit 1,00 Zählern. Letztendlich sind jedoch alle Werte (vgl. Tabelle 14 und Abb. 15) wieder in etwa auf der gleichen Ebene, so dass kein relevanter Unterschied feststellbar zu sein scheint.

In der statistischen Auswertung zeigte sich bezüglich der T-Tests für Männern und Frauen in den jeweiligen Studiengruppen kein signifikanter Unterschied bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von je 0,025 (Verumgruppe:  $t = 0,827$ ,  $df = 37$  und Placebogruppe:  $t = 0,931$ ,  $df = 36$ ).

Tabelle 14: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 15 (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

	Koffein		kein Koffein	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Maximum</b>	7,50	8,00	6,75	8,25
<b>3. Quartil</b>	3,50	3,25	3,00	2,63
<b>Median</b>	0,63	2,00	1,75	1,00
<b>1. Quartil</b>	-1,00	-0,25	-1,00	-0,38
<b>Minimum</b>	-3,25	-5,50	-3,00	-3,25

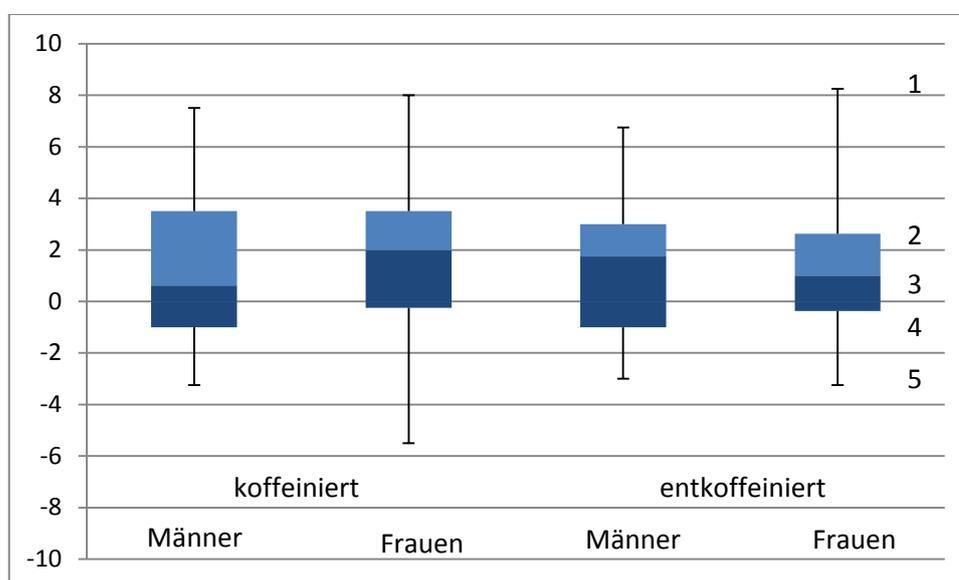


Abbildung 15: Änderung des SD-Wertes, beeinflusst durch das Geschlecht und Koffein (1 = Maximum, 2 = 3. Quartil, 3 = Median, 4 = 1. Quartil, 5 = Minimum; Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

### 5.3.3 Einfluss des Alters

Mit dem Alter verschlechtert sich bekanntermaßen die Fähigkeit der olfaktorischen Rezeptorneuronen, sich zu regenerieren (Doty und Kamath 2014, Steinbach et al. 2008). Die Riechfähigkeit im Allgemeinen nimmt deutlich ab. Daher soll im Folgenden der Untersuchungsschwerpunkt darauf liegen, ob eine der beiden Altersgruppen, die zur Verdeutlichung gebildet wurden, eventuell besser auf den Therapieversuch mit Koffein anspricht als die andere.

Zur Orientierung wurden für die hiesige Darstellung im Boxplot die beiden Stichproben (Koffein vs. kein Koffein) in der Mitte geteilt, so dass je zwei gleich große Gruppen für

Alter 1 und 2 entstehen. In der Koffeingruppe entspricht dies im Mittel für Alter 1 insgesamt 47,5 Jahren und im Alter 2 einem Alter von 65,8 Jahren. In der Placebogruppe ergibt sich als Mittelwert für das Alter 1 durchschnittlich 44,4 Jahre, während Alter 2 im Querschnitt 68,3 Jahre alt ist.

Auffällig erscheint schon beim deskriptiven Vergleich der SDI-Erstuntersuchung, dass es keine eindeutige Abgrenzung zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Altersgruppen gibt. Im Gegensatz zu den erwarteten besseren Ergebnissen für die jüngeren Gruppen zeigt sich, dass mit einem SDI von 18,41 (Koffein) und 18,61 (kein Koffein) die ältere Altersgruppe sogar etwas besser abschneidet als die jüngere Probandengruppe mit einem SDI im Mittel von 17,28 (Koffein) und 16,82 (kein Koffein). Es zeigt sich außerdem, dass in den Alter 1-Gruppen mehr Patienten mit einem sehr niedrigen SDI-Wert von unter 15 zu finden sind (Koffein: 8 Personen, kein Koffein 11 Personen), als dies in der Altersgruppe 2 der Fall ist (Koffein: 4, kein Koffein: 5).

Betrachtet man nun den Whisker-Boxplot, so fällt wiederum auf, dass es, abgesehen von etwas differierenden Spannweiten der Werte, zu keinen nennenswerten Unterschieden zwischen den unterschiedlichen Gruppen gekommen zu sein scheint (vgl. Tabelle 15 und Abb. 16). Diese Beobachtung wird besonders durch den nüchternen Vergleich der Mediane deutlich: Alter 1 aus der Gruppe mit koffeiniertem Studentrunk ist dabei nur 0,12 Zähler besser als Probanden im durchschnittlich selben Alter aus der entkoffeinierten Gruppe. In Altersgruppe 2 beträgt die Differenz auch lediglich 0,25 Zähler.

Wird das Alter mit den Ergebnissen der möglichen SD-Veränderung von der ersten zur zweiten Messung in einer Korrelation betrachtet, so zeigt sich, dass es keine relevante Korrelation gibt. Die Placebogruppe erzielte dabei einen Korrelationskoeffizienten von 0,41. Das Ergebnis ist bei einem zweiseitigen Signifikanzwert von  $t = 0,805$  für  $p = 0,025$  nicht signifikant. Ähnliches ergibt sich für die Verumgruppe: Der Korrelationskoeffizient liegt hier bei  $-0,023$ . Das Signifikanzniveau ist mit  $t = 0,890$  ebenfalls nicht signifikant zu werten.

Tabelle 15: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 16  
(Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

	Koffein		kein Koffein	
	Alter 1 (47,5 Jahre)	Alter 2 (65,8 Jahre)	Alter 1 (44,4 Jahre)	Alter 2 (68,3 Jahre)
<b>Maximum</b>	6,50	8,00	8,25	6,75
<b>3. Quartil</b>	2,88	3,81	3,00	3,00
<b>Median</b>	1,00	1,50	0,88	1,75
<b>1. Quartil</b>	-0,88	-0,25	-1,00	-0,31
<b>Minimum</b>	-3,00	-5,50	-3,25	-2,00

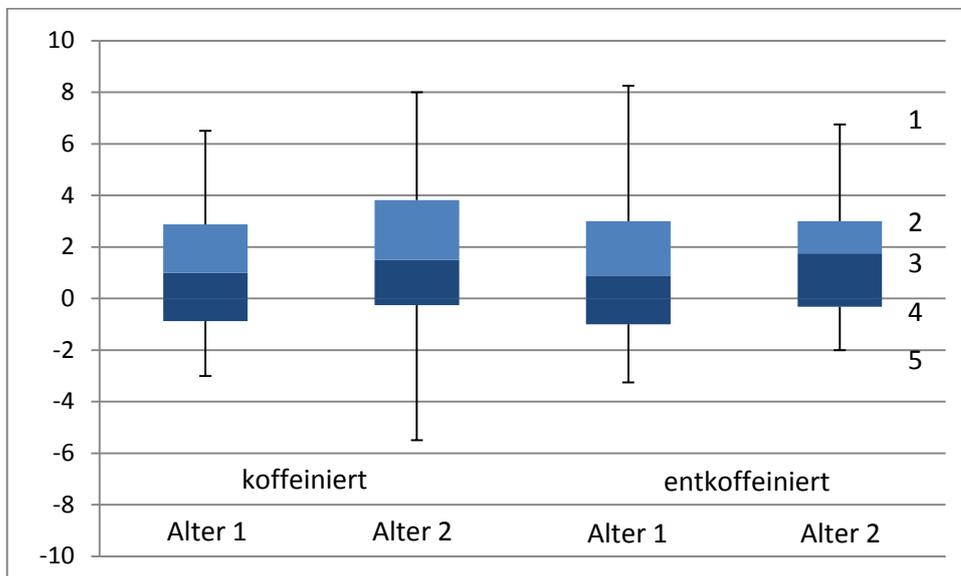


Abbildung 16: Änderung des SD-Wertes, beeinflusst durch Alter und Koffein (1 = Maximum, 2 = 3. Quartil, 3 = Median, 4 = 1. Quartil, 5 = Minimum; Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

#### 5.3.4 Einfluss des Kaffeekonsums

Aufgrund des bekannten Effektes der Kaffeegewöhnung wurden Patienten, die mehr als drei Tassen Kaffee am Tag tranken, nicht für die Studie zugelassen. Dennoch könnte der tägliche Kaffeekonsum auch unter drei Tassen eine Rolle bei der Wirkung auf die Verumgruppe gehabt haben. Deshalb werden hier die Patienten noch einmal in „Kaffeetrinker“ und „Kaffeeverweigerer“ in den jeweiligen Studienarmen (Placebo- und Kaffeegruppe) unterteilt und untersucht.

Zur „Koffeinverweigerer“-Gruppe konnten jeweils nur sehr wenige Studienteilnehmer gezählt werden: In der Placebogruppe trinken nur vier Teilnehmer keinen Kaffee. In der Verumgruppe lehnten sechs Patienten Kaffee als tägliches Genussmittel ab. Alle anderen Probanden nahmen regelmäßig Kaffee zu sich.

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass „Kaffeeverweigerer“ etwas besser in der Koffeingruppe abschneiden als andere Patienten, die sonst auch Kaffee konsumieren. Hier zeigt sich zumindest eine Tendenz zu unterschiedlichen Werten. Auch in der Placebogruppe erzielten die koffeinfrei lebenden Personen bessere Ergebnisse in der Untersuchung mit Riechstiften als Kaffeetrinker. Vergleicht man jedoch die „Kaffeeverweigerer“ untereinander, so zeigt sich, dass sich kein deutlicher Unterschied zwischen der Placebo- und Verumgruppe abzeichnet. Das gleiche gilt für die Patienten mit regelmäßigem Kaffeegenuss.

Bei der statistischen Untersuchung zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kaffeetrinkern und den Kaffeeverweigerern gibt. Bei einem doppelseitigen Signifikanzniveau von 0,025 je Seite ergab sich für die Verumgruppe:  $t = 0,141$  mit  $df = 37$  und für die Placebogruppe:  $t = 0,483$  mit  $df = 37$ .

Tabelle 16: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 17

(Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

	Koffein		kein Koffein	
	Kaffeetrinker	Kaffeeverweigerer	Kaffeetrinker	Kaffeeverweigerer
<b>Maximum</b>	7,50	8,00	8,25	6,25
<b>3. Quartil</b>	2,75	5,38	3,00	3,81
<b>Median</b>	1,00	3,00	1,25	2,13
<b>1. Quartil</b>	-0,75	0,63	-0,94	0,88
<b>Minimum</b>	-5,50	-1,25	-3,25	-0,25

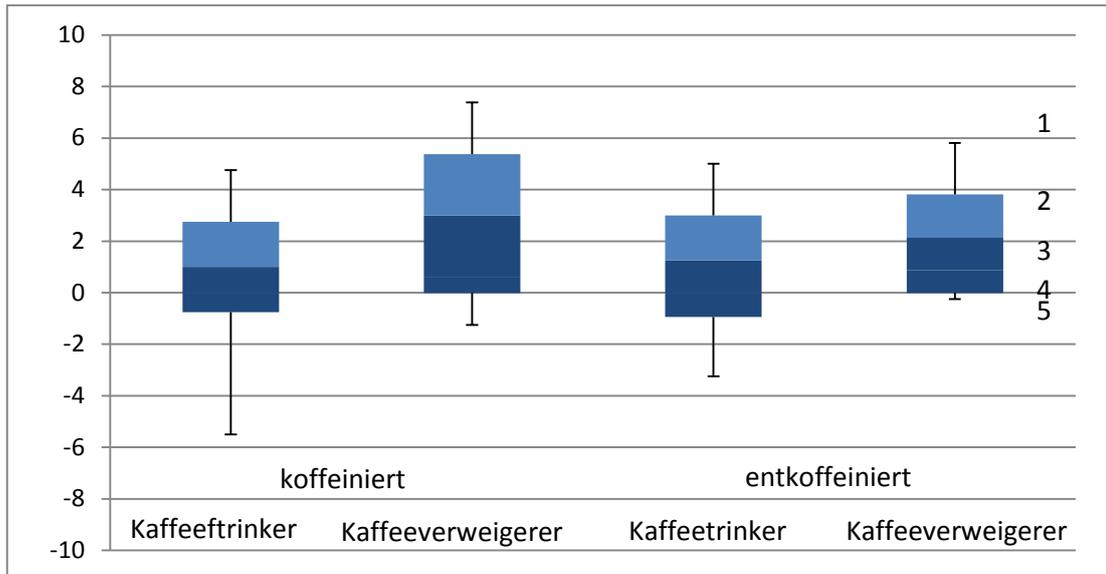


Abbildung 17: Änderung des SD-Wertes, beeinflusst von sonstigem Kaffeekonsum und Koffein im Studientrunk (1 = Maximum, 2 = 3. Quartil, 3 = Median, 4 = 1. Quartil, 5 = Minimum; Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

#### 5.4 Subjektive Einschätzung der Patienten

Im Studienfragebogen hat man die Patienten auch gebeten, einzuschätzen, wie sie ihr Riechvermögen, ihre Nasenatmung und ihre Wachheit am Untersuchungstag einschätzen. Nach der Gabe des Studientrunkes, der Wartezeit von 30 Minuten und der zweiten Messung wurden die Patienten, bevor sie ihr zweites SD-Ergebnis erhielten, um eine erneute Einschätzung dieser drei Parameter gebeten. Bis auf einen Teilnehmer folgten alle Probanden dieser Aufforderung. Zur Einschätzung wurde eine visuelle Analogskala genutzt, die im Anschluss vermessen wurde, um eine statistische Quantifizierung zu ermöglichen. Dabei gilt der erste Abschnitt als sehr schlecht, der zweite als schlecht und so weiter bis zum fünften Abschnitt mit der subjektiven Empfindung eines sehr guten Ergebnisses.

Im Allgemeinen ergibt sich aus den in Tabelle 17 aufgeführten Ergebnissen für alle Patienten, dass sie ihr Riechvermögen sowohl in der ersten als auch in der zweiten Befragung als schlecht einschätzten. Die Nasenatmung wurde in beiden Befragungen von den Probanden im Durchschnitt als gut eingeschätzt. Dasselbe gilt für das allgemeine Empfinden der Wachheit.

Tabelle 17: Übersicht der Ergebnisse zur subjektiven Einschätzung von Riechvermögen, Nasenatmung und Wachheit

(Zahlen als Anzahl der Personen; 1 = 1. Abschnitt der visuellen Analogskala, 2 = 2. Abschnitt, 3 = 3. Abschnitt, 4 = 4. Abschnitt, 5 = 5. Abschnitt)

	1.Riechen	2.Riechen	1.Atmung	2.Atmung	1.Wachheit	2.Wachheit
<b>Mittelwert</b>	1,95	2,15	4	4,03	4	3,87
<b>SD</b>	0,95	1,03	0,80	0,80	0,80	0,79
<b>1</b>	30	24	1	1	0	0
<b>2</b>	26	27	1	1	1	2
<b>3</b>	14	16	15	14	21	23
<b>4</b>	6	8	39	39	31	34
<b>5</b>	0	1	20	21	23	17

Werden die einzelnen Gruppen nun getrennt betrachtet, so zeigt sich, dass die Patienten ihr Riechvermögen in beiden Studienarmen in den meisten Fällen als unverändert eingeschätzt haben. Mit 25 Teilnehmern in der Gruppe, die koffeinfreien Espresso erhielt, und 21 Studienprobanden, die koffeinierten Espresso zu trinken bekamen, ist die deutliche Mehrheit der Patienten der Meinung, dass sich ihr Riechvermögen durch den Genuss des Studiengetränkes nicht verändert hätte.

Von den restlichen Teilnehmern sind in beiden Gruppen die Patienten häufiger der Meinung, in der zweiten Messung schlechter gewesen zu sein (kein Koffein: 9 Patienten, Koffein: 13 Patienten), als sich verbessert zu haben (kein Koffein: 4 Patienten, Koffein: 4 Patienten).

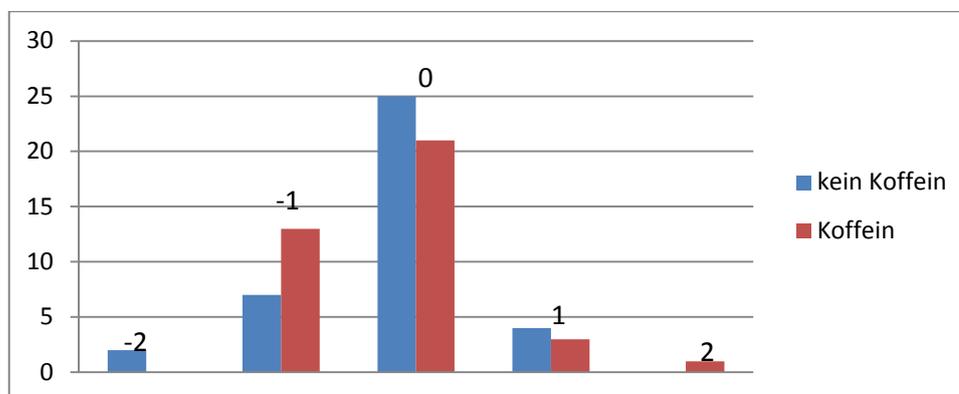
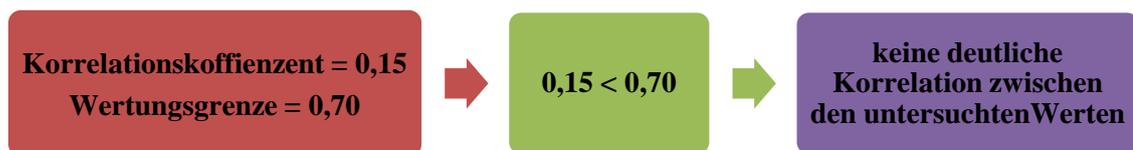


Abbildung 18: Darstellung der subjektiven Einschätzung des Riechvermögens im Vergleich der ersten zur zweiten Befragung (Zahlen als Anzahl der Personen)

In der koffeinfreien Gruppe schätzen insgesamt vier Personen nach Einnahme des Studientrunkes und der zweiten Messung ihr Riechvermögen als „verbessert“ ein. Drei dieser Probanden hatten sich wirklich „verbessert“. Allerdings stufen sich alle anderen der 12 Probanden der Placebogruppe mit signifikanter Verbesserung des SD-Wertes als „nicht verbessert“ (sechs Personen) oder „verschlechtert“ (drei Personen) ein.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Verumgruppe: Hier waren elf Probanden signifikant besser als in der ersten Untersuchung des Riechvermögens (Verbesserung um mindestens drei Zähler in der SD-Wert-Messung). Von diesen elf Teilnehmern vertritt jedoch keiner die Meinung, sich „verbessert“ zu haben, drei Probanden meinen sogar, eine Verschlechterung ihres Riechvermögens wahrnehmen zu können.

Bei der Anwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergibt sich ein Korrelationswert von 0,15, was sichtbar unter der Wertungsgrenze von 0,7 zurückbleibt. Dies wird verdeutlicht durch das doppelseitige Signifikanzniveau von  $t = 0,195$ , das deutlich über einem p-Wert von 0,025 liegt. Es kann daher von einem nicht signifikanten Ergebnis gesprochen werden.



Damit zeigt sich, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen den Einschätzungen der Patienten und ihrem tatsächlichen Ergebnis des geänderten SD-Wertes nach der zweiten Messung zu finden ist.

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 6.1.1 Hypothese 1: Koffein verbessert kurzfristig das Riechvermögen von An- und Hyposmikern

In dieser doppelblinden Studie wurde untersucht, inwieweit Koffein als Methylxanthin in der Lage ist, das Riechvermögen von Patienten mit sinunasaler und postviraler Riechstörung zu verbessern. Die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Verum- und Placebogruppe haben gezeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. Auch der Einzelvergleich der ersten mit der zweiten Studiengruppe ergibt bezüglich der Ergebnisse der Schwellenmessung und der Diskriminationsleistung kein signifikantes Ergebnis.

Ein anderes Ergebnis wird bei der Untersuchung in einer Pilotstudie zum Einfluss von Pentoxyphyllin auf das Riechvermögen erzielt (Gudziol und Hummel 2009). Auch dieses Medikament ist ein Methylxanthinderivat wie Koffein und erreichte bei den in dieser Studie untersuchten 13 normal riechenden und sechs hyposmischen Probanden Verbesserungen von durchschnittlich 2,9 Zählern in der SDI-Messung. Hyposmische Teilnehmer waren dabei in ihrer Verbesserung nicht deutlicher als normal riechende Patienten. Daher hatten die Autoren eine nähere Untersuchung zur Therapie in Form einer doppelblinden placebokontrollierten Studie angeregt. Als solch eine Studie versteht sich die hier diskutierte. Allerdings konnte sich der Trend, der sich in der Pilotstudie gezeigt hatte, nicht fortsetzen.

Die Basis der Haupthypothese dieser Arbeit ergibt sich, wie auch in der Pilotstudie von Gudziol und Hummel 2009 beschrieben, aus der Vorstellung, dass Koffein als leicht verfügbares Methylxanthin die Fähigkeit besitzt, die Phosphodiesterase der olfaktorischen Rezeptorneuronen zu inhibieren, so dass es zu einer länger andauernden Wirkfähigkeit von zyklischem Adenosinmonophosphat kommt (Henkin et al. 2011, Gudziol und Hummel 2009, Levy et al. 1998, Higbee et al. 1982). Dies sollte eine Verbesserung der Riechfähigkeit ermöglichen.

Aus diesem Grund gibt es auch zu anderen Methylxanthinen und Phosphodiesterase-Inhibitoren Studien zur Wirkung an den Riechzellen: Insbesondere die Forscher Henkin, Levy und andere haben hier zur Therapie mit dem Methylxanthin Theophyllin Publikationen veröffentlicht (Henkin 2012, Henkin et al. 2011, 2009, Levy et al. 1998). Theophyllin ist, wie im Kapitel 3.2 dargestellt, dem Koffein sehr ähnlich. Es gehört

ebenfalls zur Gruppe der Methylxanthine und entfaltet ähnliche Wirkungen, wobei Koffein sogar eine größere Rolle im Zentralnervensystem eingeräumt wird als Theophyllin (Czok 1974). Ein Vergleich von Fallbeschreibungen beziehungsweise Studien mit Theophyllin zu der hier diskutierten ist daher naheliegend.

Die Ergebnisse von zwei der oben benannten Publikationen zu Theophyllin lassen darauf schließen, dass das Therapeutikum Theophyllin zu einer Verbesserung des Riechvermögens von Patienten mit Riechstörung führen kann (Henkin et al. 2009, Levy et al. 1998). Die Schlussfolgerungen aus diesen Veröffentlichungen stehen konträr zu den Ergebnissen der hier besprochenen klinischen Studie. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind verschieden zu begründen:

Bei der Darstellung von Levy und Kollegen handelt es sich in erster Linie um eine Falldarstellung mit lediglich vier Patienten, von denen drei auf die Therapie mit Theophyllin ansprachen, nur zwei davon auf hatten ein sinunasales Erkrankungsbild (Levy et al. 1998). Dagegen weist die hiesige Doppelblindstudie mit 77 Patienten deutlich mehr Probanden auf. Es könnte geschlussfolgert werden, dass das Ergebnis der Fallbesprechung für zwei sinunasale Patienten, ähnlich der Pilotstudie von Gudziol und Hummel, sich nicht in einer Untersuchung mit anderem Studiendesign und mehr Teilnehmern fortsetzen konnte.

Henkin und Kollegen arbeiten in ihrer Untersuchung von 2009 mit deutlich mehr Probanden (312 Teilnehmer). Hier konnte eine verbessernde Wirkung des Theophyllins auf das Riechvermögen von Probanden in 50,3% der Fälle gezeigt werden (Henkin et al. 2009). Knapp die Hälfte der Patienten zeigte allerdings kein Ansprechen auf die Therapie mit Methylxanthinderivaten. Eine mögliche Erklärung für die differierenden Ergebnisse und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen ist eventuell in der unterschiedlichen Therapiedauer zu finden, die in den Studien angewendet worden ist. Henkin und Kollegen applizierten ihren Patienten über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten dieses Therapeutikum in unterschiedlichen Dosen, wohingegen in dieser Espresso-Studie nur einmalig eine Tasse mit Koffein verabreicht worden ist, um eine kurzfristige Verbesserung des Riechvermögens zu erzielen. Legt man nun die Annahme zu Grunde, dass es bei der regelmäßigen Einnahme von Theophyllin zur Bildung eines Serumspiegels kommt, der sich auch auf den Speichel und den Mukus der Nase überträgt (Henkin 2012), so zeigt sich hier für die Studie von Henkin und Kollegen eine etwas andere therapeutische Angriffsmöglichkeit über die Langzeitwirkung des Therapeutikums. Insbesondere durch die längere Erhöhung der Konzentration von zyklischen Nukleotiden (cAMP, cGMP) soll die Regenerationsfähigkeit von Neuronen angeregt werden (Henkin et al. 2009, Cai et al. 2001). Ziel der hier diskutierten Studie

war es jedoch, einen kurzfristigen Effekt zu zeigen und keine Langzeitstudie durchzuführen. Es handelt sich bei der Studie von Henkin und anderen also auch um ein anderes Studiendesign in offener Form, ohne Verblindung und Kontrollgruppe und mit zum Teil deutlich höheren Dosen Theophyllin über einen längeren Zeitraum, so dass auch aus diesem Grund hier verschiedene Resultate nicht verwundern sollten.

Zu verweisen ist außerdem auf eine Folgepublikation von Henkin, die aufzeigt, dass es unter den 312 Patienten aus der Studie von 2009, die mit Theophyllin behandelt worden sind, auch eine Gruppe zu geben scheint, die nicht auf Theophyllin anspricht. Von 31 nochmals untersuchten Patienten, waren elf nicht in der Lage, ihre Riechleistung zu verbessern. Bei diesen elf Probanden war auch kein Anstieg der zyklischen Nukleotide im Mukus der Nase zu verzeichnen (Henkin et al., 2011). Der Annahme von Henkin folgend, gibt es auch unter den in dieser Studie mit Koffein behandelten Patienten einige, die nicht in der Lage sind, Koffein bis in den nasalen Mukus zu leiten. Dies spricht ebenfalls dafür, dass es keinen Unterschied zwischen der Kontroll- und der Verumgruppe gibt.

Studien, die sich explizit mit Koffein auseinandersetzen, sind bei der Recherche vergleichsweise selten zu finden: Bei den im Kapitel 3.2.1 besprochenen Studien wurden als „Probanden“ Mäuse und Honigbienen genutzt, so dass eine Schlussfolgerung auf den Menschen nicht sicher zu ziehen ist (Si et al. 2005, Hadfield 1997). Einen hochinteressanten Ansatz, dem in der weiteren Diskussion Beachtung geschenkt werden muss, stellt jedoch Hadfield bei seiner Forschung an Mäusen heraus. Er bezieht hauptsächlich die Wirkung durch die Antagonisierung von Adenosinrezeptoren im Riechsystem in seine Argumentation mit ein. Im Anschluss hebt er jedoch die daraus resultierenden Veränderungen des serotonergen und monoaminalen Systems im neuronalen Gewebe der Maus hervor, was weit über die kurzfristige Verbesserung des Riechvermögens am Menschen hinausgeht. Abstrahierend von Hadfields Überlegungen, sollte nun also den Einflüssen der Antagonisierung von Adenosinrezeptoren an Riechzellen Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wird das Wissen zu Grunde gelegt, dass A<sub>2A</sub>- und A<sub>2B</sub>-Rezeptoren bei Agonisierung ihre Wirkung auch über eine Interaktion mit den Golf-Proteinen entwickeln (Yan et al. 2003), so wird eine Erhöhung des cAMP-Spiegels in den Zellen erzielt. In niedrigen Dosen antagonisiert Koffein allerdings Adenosinrezeptoren (Fredholm et al. 1999). Dies würde also sogar zu einer Senkung des cAMP-Spiegels in den Zellen führen. Wird dieser Gedanke weiter verfolgt, so ist es nicht verwunderlich, dass die Untersuchungsgruppe, welche Koffein in ihrem Espresso erhielt, keine signifikante Verbesserung in ihrer Riechleistung erzielen konnte. Zu schlussfolgern ist daher, dass es ganz klar mehr als einen Mechanismus der

Wirkungsentwicklung von Koffein an den Riechzellen zu geben scheint. Die beiden hier besprochenen Wirkweisen, PDE-Inhibition und Adenosinantagonisierung, verursachen, abhängig von der Dosis des verabreichten Koffeins, entgegengesetzte Entwicklungen bezüglich des cAMP-Spiegels. Es stellt sich daher die Frage, ob eine höhere Dosis von Koffein nötig gewesen wäre, um eine entsprechende Verbesserung des Riechvermögens zu erzielen. Allerdings ist dabei zu beachten, dass schon ab einer Dosis von 200 mg unerwünschte Nebenwirkungen des Koffeins auftreten können (Karow und Lang-Roth 2012), die für die Patienten in einer Therapie nicht zumutbar wären und damit keine Konsequenz für die mögliche Entwicklung neuer Therapiestrategien hätten. Ferner muss davon ausgegangen werden, dass ab einem solchen Level bei einer täglichen Zufuhr ein Gewöhnungseffekt einsetzen würde. Auch dies kompliziert die Entwicklung eines Therapiekonzeptes. Zudem ist eine klare Abgrenzung, ab welcher Dosis hier ein Umschlagen des zugrunde liegenden Mechanismus eintritt, in der aktuellen Literatur nicht zu finden.

Ebenfalls mit der Hemmung von PDE und den daraus folgenden Einflüssen auf das Riechsystem beschäftigen sich eine weitere Veröffentlichungen von Gudziol und Kollegen (Gudziol et al. 2007). In der Veröffentlichung von 2007 wurde untersucht, inwieweit der PDE-(5)-Inhibitor Sildenafil in der Lage ist, einen Einfluss auf das Riechsystem zu erzielen. Hierbei wurde festgestellt, dass es zu keiner signifikanten Verbesserung des Riechvermögens kam und bei höheren Dosen sogar eine Verschlechterung der Nasenatmung aufgetreten ist. Die Ursache war vor allem in einem Ansprechen der nasalen Schwellkörper auf eine Behandlung mit gleichzeitiger Verlegung der Riechspalte zu finden (Gudziol et al. 2007). Bedenkt man nun, dass auch Koffein, in der verabreichten Dosis, als unselektiver Inhibitor von PDE ebenfalls zum Teil die PDE-5 ansprechen könnte, so wird auch dies zu einer mangelnden Verbesserung der Riechleistung in der Verumgruppe beigetragen haben. Von den in dieser Studie befragten Probanden wurde im Durchschnitt keine Verschlechterung berichtet. Im Einzelnen und in absoluten Zahlen betrachtet, gaben jedoch fünf der Patienten, die Koffein-Espresso erhielten, an, dass sie eine leichte Verschlechterung ihrer Nasenatmung wahrgenommen haben, so dass dieser Effekt hier durchaus eine -wenn auch untergeordnete Rolle - spielen könnte. Dabei ist es natürlich wichtig, zu beachten, dass es sich um rein subjektive Angaben handelt und nicht um ein quantifizierbares Messergebnis der Rhinomanometrie.

Abschließend sollte man in der Diskussion der Haupthypothese dieser Dissertation darauf verweisen, dass Kollegen in der Schweiz eine „Schwesterstudie“ designiert haben: Auch hier ist eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit koffeinhaltigem und koffe-

infreiem Espresso durchgeführt worden. Alle Messungen nahm man genau wie hier beschrieben vor, bis hin zur Nutzung der gleichen Espressomaschine mit den gleichen Kaffeesorten. Als Probanden nutzte das dortige Forschungsteam jedoch nicht riech-eingeschränkte Patienten, sondern es wählte gesunde Teilnehmer mit normalem Riechvermögen. In dieser Studie kam es, genau wie in der hier beschriebenen, zu kei-nerlei signifikanten Veränderungen des Riechvermögens. Aktuell gibt es zu dieser Stu-die jedoch keine Publikationen (Hummel, persönliche Mitteilung, 16.3.2014).

#### 6.1.2 Hypothese 2: Befund, Geschlecht, Alter und Koffeinkonsum haben einen Einfluss auf die kurzfristige Veränderung des Riechvermögens nach Koffein konsum

Um mögliche Einflussfaktoren und ihre Auswirkung auf den direkten Vergleich der bei-den Studienarme zu untersuchen, wurden auch die Befunde (postviral und sinusal) im Einzelnen untersucht. Ein signifikantes Ergebnis konnte nicht festgestellt werden. Auch das Geschlecht, das Alter und der tägliche Koffeinkonsum wurden in die Betrachtung einbezogen. Keine dieser Nebenuntersuchungen erbrachte einen deutlichen Un-terschied zwischen den Trinkern von koffeiniertem Espresso und denen ohne Koffein. Alle statistischen Berechnungen blieben nicht signifikant.

##### ➤ Einfluss des Befundes

Aufgrund der besonderen Häufigkeit der sinusalen (72%) und der postviralen (11%) Genese ist es besonders für diese beiden Erkrankungsgruppen wichtig, neue Therapien zu akquirieren. Nicht zuletzt aus diesem Grund wurden Patien-ten mit dieser Ursache für ihren Riechverlust gebeten, an der Doppelblindstudie teilzunehmen.

Werden die Pathomechanismen, die zu Grunde liegen, verglichen, so zeigt sich in beiden Fällen eine mögliche Zerstörung der olfaktorischen Rezeptorneuronen durch eine Entzündung, auch wenn im Fall der sinusalen Riechstörung die Verlegung der Riechschleimhaut eine wichtige Rolle spielt. Ziel der Behandlung war es, durch das Koffein die noch vorhandenen Riehzellen anzusprechen und zu einer besseren Funktion durch kurzfristige cAMP-Erhöhung anzuregen. Die Ergebnisse legen nahe, dass es zu keiner solchen Verbesserung kommt, da die Resultate nicht signifikant waren.

Wichtig ist es nun, nach möglichen Ursachen für dieses Resultat zu suchen, die mit der Genese der Krankheit im Zusammenhang stehen: Ein möglicher Hin-

tergrund könnte darin liegen, dass einige der untersuchten Probanden schon zu lange an ihrer Erkrankung litten, um auf eine kurzfristige Therapie anzusprechen (Hummel und Welge-Lüssen 2009). In jedem Fall sind die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, als eine besondere Kohorte zu betrachten. Viele der Personen, die sich in der Riech- und Schmeckambulanz des Uniklinikums Dresden vorstellen, haben schon einen längeren Leidensweg mit verschiedenen Therapien beim niedergelassenen HNO-Arzt hinter sich. Einige stellen sich auch erst spät vor, weil sie ihre Riechstörung sehr spät bemerken. Nur die wenigsten Patienten kommen kurze Zeit, nachdem sie ihr Riechvermögen verloren haben, in die Sprechstunden. Die Dauer der Erkrankung wurde in der hiesigen Studie jedoch nicht untersucht, so dass dies nur vermutet werden kann.

Bei den sinusal erkrankten Personen ist außerdem zu beachten, dass die Möglichkeit besteht, dass der Duftstoff aufgrund einer Verlegung durch Polypen oder Schwellkörper nicht erst bis zu den olfaktorischen Rezeptorneuronen vordringen konnte (Hummel und Hüttenbrink 2005). Dies würde schlussfolgernd bedeuten, dass die Zellen zwar vielleicht mehr cAMP zur Verfügung hätten, um eine bessere Signaltransduktion zu gewährleisten, aber dass die Duftstoffe gar nicht erst bis zu den Riechzellen vordringen können.

Auch Henkin untersuchte Patienten mit unterschiedlicher Genese ihrer Riechstörung in seiner offenen Studie 2009. Von den untersuchten Patienten waren je 31,1% postviral und sinusal erkrankt. Leider gibt es in der Auswertung zu dieser Untersuchung keinerlei Aufschlüsselung der Ergebnisse bezüglich dieses Faktors (Henkin et al. 2009). In der Fallbetrachtung von Levy hatten drei von vier Patienten eine sinusale Riechstörung, zwei dieser Patienten verbesserten sich unter der Gabe von Theophyllin (Levy et al. 1998). Allerdings ist dies, wie unter der Hauptthese bereits diskutiert, keine repräsentative Studie, die dazu einlädt, verallgemeinernde Aussagen zu treffen. Eine andere wesentliche Studie von Gudziol und Hummel, die bereits diskutiert wurde, nimmt keine Unterteilung nach dem Ursprung der Riechverschlechterung vor, sondern fokussiert eher auf die Schwere der Riechstörung (Gudziol und Hummel 2009).

➤ Einfluss des Geschlechts

Normalerweise sind Frauen diejenigen, die besser riechen können als Männer (Hummel und Welge-Lüssen 2009). In der ersten Erhebung der SDI-Werte für diese Studie spiegelt sich dies auch in den Ergebnissen wider, allerdings überträgt sich dieser Effekt nicht auf einen direkten Vorher-Nachher-Vergleich der

SD-Werte in den einzelnen Gruppen. Ein signifikantes Ergebnis wurde hier nicht erzielt.

Betrachtet man die bisher diskutierte Literatur zu diesem Thema, so fällt auf, dass in keiner der Studien, in denen sowohl Männer als auch Frauen untersucht wurden, eine geschlechtsspezifische Verschiebung der Ergebnisse berichtet worden ist (Gudziol und Hummel 2009, Henkin et al. 2011, 2009). In der Fallanalyse von Levy und anderen und der Studie von Gudziol und Kollegen wurden jeweils nur Männer untersucht, so dass auch hier keine Aussage möglich ist (Gudziol et al. 2007, Levy et al. 1998).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen zwar grundsätzlich schon in der Lage sind, besser zu riechen als Männer (Hummel und Welge-Lüssen 2009), aber dass sie in ihrem Ansprechen auf Therapien an dieser Stelle keinen Vorteil haben.

➤ Einfluss des Alters

Eine Untersuchung dieses Einflussfaktors war insbesondere aufgrund der Ergebnisse der Pilotstudie mit Pentoxyphyllin von Gudziol und Hummel 2009 nötig, in der auf Basis der erzielten Resultate diskutiert wird, dass jüngere Patienten einen größeren Vorteil aus der Therapie ziehen könnten (Gudziol und Hummel 2009).

Es ist weithin bekannt, dass ältere Menschen weniger gut riechen können als jüngere. Die Gründe hierfür sind komplex: Beispielsweise waren ältere Personen mit großer Wahrscheinlichkeit häufiger Viren ausgesetzt, die in der Lage sind, die Rezeptorneuronen zu verändern. Ferner kann es im Laufe des Lebens häufiger zu Bagateltraumata gekommen sein, die einen Abriss der Filia olfactoria nach sich gezogen haben. Nicht zuletzt ist daran zu denken, dass die Riechschleimhaut als solche mit zunehmendem Alter eine Degeneration erfährt. Dies formulierten schon 1984 Doty und andere in der Diskussion ihres Artikels zur Veränderung der Fähigkeit zur Geruchsidentifikation mit dem Alter (Doty et al. 1984). Etliche Studien wurden seitdem zur reduzierten Regenerationsfähigkeit der olfaktorischen Rezeptorneuronen und den daraus für Ältere resultierenden Problemen veröffentlicht (z.B. Steinbach et al. 2008, Schwob 2002).

Im Kapitel Ergebnisse (vgl. 5.3.3) zeigte sich, dass der beschriebene Alterstrend in der Studienpopulation nicht zu finden ist. Ferner wurde erläutert, dass es zu keinem nennenswerten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Verbesserung des SD-Wertes von der ersten zur zweiten Messung gekommen

ist. Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen und dem Alter zeigte kein signifikantes Resultat. Gründe dafür sind im Folgenden zu suchen:

Wichtig ist es, bei der Diskussion dieses nicht sofort erwarteten Resultates zu bedenken, dass es sich bei der untersuchten Kohorte um die Patienten einer Spezialambulanz handelt. Zu beachten wäre daher, dass, abgeleitet vom generellen Durchschnittsalter (56,9 Jahre) und der Abbildung Nr. 19 (dem Anhang zu entnehmen), davon ausgegangen werden muss, dass mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten über 60 Jahre alt sind. Nur zehn der Untersuchten waren in der Altersgruppe bis 40 Jahre zu finden. Hier ist demnach eine Positivselektion älterer Teilnehmer zu verzeichnen. Werden diese Zahlen betrachtet, so folgt daraus die Überlegung, dass sich ältere Menschen, sicherlich zum Großteil wegen des gehäuften Auftretens von Riechstörungen im gehobenen Alter, vermehrt in der Spezialambulanz vorstellen. Zu bedenken wäre aber auch, ob sich nur die jüngeren Menschen mit besonders schweren Ausfällen des Riechvermögens in der Sprechstunde vorstellen. Die Gründe dafür sind sicherlich vielfältig. Beispiele könnten die Öffnungszeiten der Spezialambulanz am Vormittag und der Trend zu selteneren Arztbesuchen unter Arbeitnehmern sein. In Zahlen gesprochen, zeigt sich dies im mengenmäßigen Vergleich der ursprünglichen SDI-Werte bezüglich der Ergebnisse unter 15 Punkten. Hier ergibt sich eine deutliche Tendenz zu sehr niedrigen Resultaten für die jüngere Gruppe (Alter 1: 19 Teilnehmer, Alter 2: 9 Teilnehmer). Diese eventuelle Positivselektion schwerer Fälle unter den jüngeren Teilnehmern als Grundlage nehmend, verwundert ein besseres Ergebnis der älteren Gruppe in der ersten Untersuchung mit Hilfe des SDI-Tests nicht.

Werden die beiden gebildeten Altersgruppen nochmals verglichen, so fällt ferner auf, dass die Spanne zwischen dem jüngsten Teilnehmer (30 Jahre) und dem ältesten (85 Jahre) zwar relativ groß ist, aber mit ca. 20 Jahren der Abstand zwischen dem durchschnittlichen Alter der beiden Vergleichsgruppen doch eher gering ausfällt.

➤ Einfluss des Kaffeekonsums

Um zu untersuchen, ob Menschen, die sonst keinen Kaffee trinken, eher auf Koffein reagieren, wurde auch hier wieder eine jeweilige Subgruppe in den beiden Studienarmen gebildet. Die Grundlage für diese Hypothese leitet sich von der umstrittenen Theorie ab, dass bei dauerhaftem Kaffeegenuss ein Gewöhnungseffekt oder gar eine Abhängigkeit auftritt. Dabei handelt es sich - neben der Beeinflussung des dopaminergen Systems - mit großer Wahrscheinlichkeit

um eine ubiquitäre „Up-Regulation“ der hochaffinen Adenosin-A1-Rezeptoren. Dies hätte zur Folge, dass es bei der Bindung von physiologischen Liganden zu einer vermehrten Sublimierung des cAMP-Spiegels kommt (Karkos 2008, Fredholm et al. 1999, Müller und Folkers 1989). Eine genaue Dosis, ab der das Phänomen der Heraufregulation beobachtet werden kann, wird allerdings nicht in der Literatur vermittelt. Um diesen möglichen Effekt zu begrenzen, wurde nur Patienten um die Teilnahme an der Studie gebeten, die nicht mehr als 2-3 Tassen (250 mg Koffein) Kaffee pro Tag zu sich nehmen. Es gibt aber auch Studien, wie die von Lorist und Tops 2003, die davon sprechen, dass Dosen, die Menschen konsumieren, nicht reichen, um eine Abhängigkeit zu verursachen (Lorist und Tops 2003).

Um eine Beeinflussung durch den regelmäßigen Konsum von Kaffee dennoch auszuschließen, wurde auch dieser Faktor nochmals für die Teilnehmer der Studie untersucht. Beim Vergleich der untersuchten Gruppen fiel dazu im Ergebnisteil auf, dass es zu einem Unterschied zwischen den Nicht-Kaffeetrinkern und den Kaffeetrinkern gekommen ist. Es zeigte sich im Boxplot, dass „Kaffeeverweigerer“ bessere Ergebnisse im SDI-Test erzielten als die anderen Teilnehmer. Allerdings erreichte keine der untersuchten Gruppen eine wirklich markante Verbesserung von der ersten zur zweiten Untersuchung. Die „Kaffeeverweigerer“-Gruppe zeigte eine marginale Verbesserung von der Placebo- zur Verumgruppe mit 0,87 Zählern im Median. Die Kaffeetrinkergruppe verschlechterte sich unter Koffein um 0,25 Punkte im SD-Test.

Diese im Vergleich nicht signifikanten Resultate sind unter Vorbehalt zu betrachten, da sich in der Vergleichsgruppe, die keinen Kaffee zu sich nimmt, nur um sehr wenige Teilnehmer handelt (zehn von 77 Untersuchten). Dennoch zeigt sich hier zum ersten Mal in der Untersuchung ein deutlicheres Ergebnis, so dass sich die Frage aufdrängt, ob Menschen, die sonst keine Koffein als Genussmittel nutzen, nicht mehr von einer Therapie profitieren als Patienten mit regelmäßigem Kaffeekonsum. Diese Frage kann im Rahmen dieser Dissertation nicht eindeutig beantwortet werden und sollte eventuell Anstoß für weitere Untersuchungen sein. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass das Rekrutieren von Probanden, die generell keinen Kaffee konsumieren, vor dem Hintergrund, dass es solche Patienten nur relativ selten gibt, eher schwierig sein könnte. Außerdem wäre die Gruppe der Nutznießer aus einer solchen Studie entsprechend klein, so dass der entsprechende Aufwand kaum lohnenswert sein könnte. Zu beachten ist ferner, dass es sich ja nur um einen sehr geringen

Unterschied in den beiden Messungen handelt. Erst ab einer Verbesserung von 2,5-3 Zählern profitieren die Patienten auch subjektiv von einer Verbesserung. Alle Veränderungen darunter werden vom Untersuchten nicht wahrgenommen. Es lässt sich hier insgesamt nur mutmaßen, dass es schon einen geringfügig größeren Nutzen aus einer Therapie mit Koffein für die „Kaffeeverweigerer“ geben könnte. Dem nachzugehen dürfte sich jedoch schwierig gestalten.

### 6.1.3 Hypothese 3: Patienten nehmen nach Koffeingenuss eine subjektive Verbesserung des Geruchsinns wahr

Durch die Befragung der Patienten bezüglich ihres Riechvermögens, ihrer Nasenatmung und ihrer Wachheit sollte beleuchtet werden, inwieweit die Patienten einen subjektiven Gewinn aus dem Therapieversuch mit Koffein ziehen könnten. Das Ergebnis zeigt, dass nur sehr wenige Patienten der Auffassung waren, sich in ihrer Riechleistung verbessert zu haben, wenn sie tatsächlich eine Verbesserung ihres Riechvermögens über drei Zähler in der SD-Messung erzielten. Es zeigt sich also, dass, wie häufiger in der Literatur beschrieben, die subjektive Einschätzung und die tatsächlich gemessene Riechleistung der Patienten nicht signifikant miteinander korrelieren (Hummel und Welge-Lüssen 2009, Welge-Lüssen 2005).

Eine Rolle für die schlechte Korrelation dieser Werte könnte in der negativen Erwartungshaltung der Patienten liegen. Häufig wurde im Vorgespräch geäußert, dass sich die Patienten nicht glauben würden, dass etwas Simples wie ein Espresso ihr Riechvermögen stimuliere. Den enormen Einfluss der Erwartungshaltung auf die subjektive Wahrnehmung eines Effektes fassten 2009 Breidert und Hofbauer in ihrem Artikel über den Placeboeffekt im deutschen Ärzteblatt zusammen (Breidert und Hofbauer 2009).

Ferner ist es für viele Patienten unter der Forced-Choice-Methode des SDI-Tests schwierig, einzuschätzen, ab welchem Bereich sie tatsächlich eine Geruchswahrnehmung feststellen können. Je nach Persönlichkeit, entscheiden Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der subjektiven Wahrnehmung, einen Geruch wirklich als solchen zu erkennen. Die Autoren Hummel und Welge-Lüssen sprechen hier von einer differierenden „Antwortschwelle“ der einzelnen Patienten (Hummel und Welge-Lüssen 2009). Ähnlich wird es sich mit der bewussten Entscheidung zur Aussage verhalten, das Riechvermögen habe sich wahrscheinlich verbessert. Zu vermuten ist daher, dass insbesondere Patienten, die es gewohnt sind, wenig Geruchseindrücke wahrzunehmen, sich schwertun, eine positive Rückmeldung zur Feststellung einer Verbesserung zu geben.

Die Hauptursache für die schlechte Selbsteinschätzung könnte jedoch darin liegen, dass der veranschlagte Abstand einer Verbesserung von drei Punkten im SD-Test für eine subjektive Wahrnehmungsveränderung nicht ausreicht. Ein Artikel von Gudziol und Kollegen aus dem Jahre 2006 legt in den Ergebnissen nahe, dass erst ab einer Verbesserung um 5,5 Zähler mehr als die Hälfte der Untersuchten in der Lage sind, eine Verbesserung auch subjektiv anzugeben (Gudziol et al. 2006). Allerdings muss hierbei dem Fakt Beachtung geschenkt werden, dass die hier zitierte Studie sich mit dem vollen SDI-Wert (Schwelle, Diskriminante und Identifikation) beschäftigt hat. Die Studie dieser Promotion bewertet jedoch nur den SD-Wert (Schwelle und Diskriminante), so dass ein Drittel der Zähler nicht mit in die Zählung eingehen.

#### 6.1.4 Hypothese 4: Patienten sind nicht in der Lage, die Studie zu entblinden

Im Laufe der Studienuntersuchungen ergab sich die Frage, inwieweit die Teilnehmer in der Lage waren, zu erkennen, ob ihr Espresso Koffein enthält. Deshalb wurden die Patienten ab dem 22. Probanden gebeten, am Ende der Untersuchung eine Einschätzung zu diesem Faktor vorzunehmen. Die meisten gaben an, zwischen den beiden Wahlmöglichkeiten raten zu müssen, allerdings erzielten fast die Hälfte der Befragten ein richtiges Ergebnis (24 von 50 Patienten). Dies ist zwar kein signifikantes Resultat, dennoch stellt sich die Frage, inwieweit die knappe Hälfte der Patienten in der Lage war, den Studientrunk zu entblinden, und welchen Einfluss dies auf das Resultat gehabt haben könnte.

In erster Linie wurden die Patienten bewusst erst nach der zweiten SD-Messung gebeten, diese Frage zu beantworten, um den Einfluss dieser Selbsteinschätzung durch ein möglichst spätes Nachdenken über die Frage „Verum- oder Placebogruppe?“ möglichst gering zu halten.

Es stellt sich daher die Frage, warum die Patienten in der Lage waren, diese Einschätzung vorzunehmen: Zuerst sollte darauf hingewiesen werden, dass, um einer möglichen Entblindung und Beeinflussung der Probanden entgegenzuwirken, der Untersuchende zu keinem Zeitpunkt wusste, ob er dem Teilnehmer koffeinierten Espresso servierte oder nicht. Außerdem wurde penibel darauf geachtet, dass der Espresso immer auf exakt die gleiche Weise ausgehändigt wurde – in weißem Porzellan mit einem Glas Wasser.

Auf der anderen Seite ist es letztlich so, dass Koffein, wie im Kapitel Forschungsstand beschrieben, deutliche Wirkungen auf den Körper hat, die sicherlich von den Probanden bemerkt werden konnten, wenn sie sich der Befragung dieses Faktors stellten.

Mögliche ebenfalls kurzfristige Auswirkungen, die hierbei nochmals aufgeführt werden sollten, sind: Aktivitätssteigerung, Steigerung der Herzfrequenz, periphere Vasodilatation, Steigerung der Diurese (Karow und Lang-Roth 2012). Bei der Betrachtung dieses Ergebnisses sollte ferner beachtet werden, dass das zufällige Erraten des Koffeingehalts immer noch mit 50 % zu Buche schlägt. Unter Beachtung der hier aufgeführten Fakten ist es also wahrscheinlich für einige Patienten schon möglich gewesen, den Studientrunk bezüglich des Koffeingehaltes zu entblenden. Doch welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen? Wie bereits im Abschnitt „Einfluss des Koffeinkonsums“ beschrieben, spielt die Einstellung und Erwartung des Patienten eine maßgebliche Rolle bei der Durchführung eines solchen placebokontrollierten Versuches. Vor dem Hintergrund, dass allerdings 24 der 50 Befragten angaben, koffeinhaltigen Espresso zu sich genommen zu haben, hätte dieser Effekt eher zu positiveren Ergebnissen führen müssen. Wird nun bedacht, dass die Grundaussage, die aus dieser Arbeit resultiert, lautet, dass die Haupthypothese, Koffein hätte einen positiven Einfluss auf das Riechvermögen nicht bestätigt werden konnte, so ist davon auszugehen, dass der Faktor der möglichen Entblindung nur einen marginalen Einfluss auf die Untersuchung gehabt haben wird.

## 6.2 Limitation und methodische Einschränkungen

Werden die Ergebnisse der Diskussion der einzelnen Hypothesen nochmals betrachtet, so ist es möglich, über Limitationen und Einschränkungen der hiesigen Dissertation nachzudenken.

Bereits im Abschnitt der Diskussion der Haupthypothese war besprochen worden, dass es eventuell nötig gewesen wäre, eine höhere Dosis Koffein, vielleicht auch über einen längeren Zeitraum hinweg, zu verabreichen, um den gewünschten Effekt einer Verbesserung des Riechvermögens zu erzielen. Dies hätte allerdings wiederum verschiedene Probleme, wie ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen mit sich gebracht. Diese Nebenwirkungen wären für die Patienten kaum zumutbar gewesen, daher waren sie ethisch nicht vertretbar, und als mögliche Therapie muss deshalb eine sehr hohe Dosis in diesem Fall abgelehnt werden.

Eine weitere mögliche Limitation ist in der Tatsache zu sehen, dass Koffein nur einmal oral verabreicht wurde. Um den von zum Beispiel von Henkin (Henkin et al. 2009) angesprochenen Effekt der Epithelregeneration zu erzielen, wäre es vielleicht von Nöten, gewesen Koffein über eine Woche oder länger zu geben. Dabei hätte auch eine kontrolliertere Verabreichung als intravenöse Gabe und unter Serumspiegelkontrollen dis-

kutiert werden können. Dies hätte den Rahmen dieser Studie jedoch deutlich überschritten. In erster Linie war es das Ziel dieser Arbeit, eine kurzfristige Wirkung von Koffein nachzuweisen und nicht die Langzeitwirkung zu untersuchen.

### 6.3 Ausblick

Die doppelblindete Koffein-Studie und ihrer Schweizer „Schwesternstudie“ haben offensichtlich das ernüchternde Ergebnis erbracht, dass es weder bei sinusal und postviral erkrankten noch bei gesunden Probanden die Möglichkeit gibt, durch eine Einmalgabe von Koffein das Riechvermögen kurzzeitig zu stimulieren. Dies bedeutet jedoch nicht das Ende aller therapeutischen Bemühungen, die auf dem Zusammenhang von Methylxanthinderivaten und einer Verbesserung des Riechvermögens von riechgestörten Patienten basieren. Wenn diese Dissertation auch einen monokausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Koffein und einer kurzzeitigen Verbesserung der Situation der Erkrankten erschüttert hat, eröffnet die Untersuchung doch perspektivisch den Raum für neue Forschungen und Studien:

Weitere Untersuchungen mit höheren Dosen in kontrollierter Applikation (z.B. intravenös) wären denkbar, jedoch muss dabei beachtet werden, dass ab einer Dosis von 200 mg erhebliche gastrointestinale und zentralnervöse Nebenwirkungen einsetzen. Ferner könnte es eventuell zum viel diskutierten „Gewöhnungseffekt“ kommen, so dass immer höhere Verabreichungen nötig würden.

Eine weitere Anregung für neuere Studien ist die Frage, ob Menschen mit Riechstörungen, die sonst gar kein Koffein zu sich nehmen, eventuell einen Nutzen aus einer Behandlung mit diesem Therapeutikum ziehen könnten. Eine solche Probandengruppe zu akquirieren, ist jedoch wahrscheinlich relativ schwierig. Auch würde mit dieser Therapie nur eine sehr kleine Gruppe behandelt werden können.

Sollte sich die Gabe von Koffein tatsächlich als ein therapeutischer Irrweg erweisen, bliebe die Möglichkeit, weitere Substanzen zu erforschen, die in ihrer Struktur und Wirkungsweise den Methylxanthinderivaten ähneln. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang auch die Erforschung einer Kombination aus dauerhafter Theophyllinverabreichung und wirksamen Therapieoptionen, wie z.B. einem Riechtraining. Hier könnten mögliche Synergieeffekte aufgedeckt werden. Eine solche Untersuchung bleibt jedoch anderen Studien vorbehalten.

## 7 Anhang

### Anhang 1:

Tabelle 11: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. Nr. 11 (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der S-Werte)

	Koffein	kein Koffein
<b>Maximum</b>	5,50	4,25
<b>3. Quartil</b>	1,00	0,94
<b>Median</b>	0	0
<b>1. Quartil</b>	0	-0,19
<b>Minimum</b>	-3,25	-4,00

### Anhang 2:

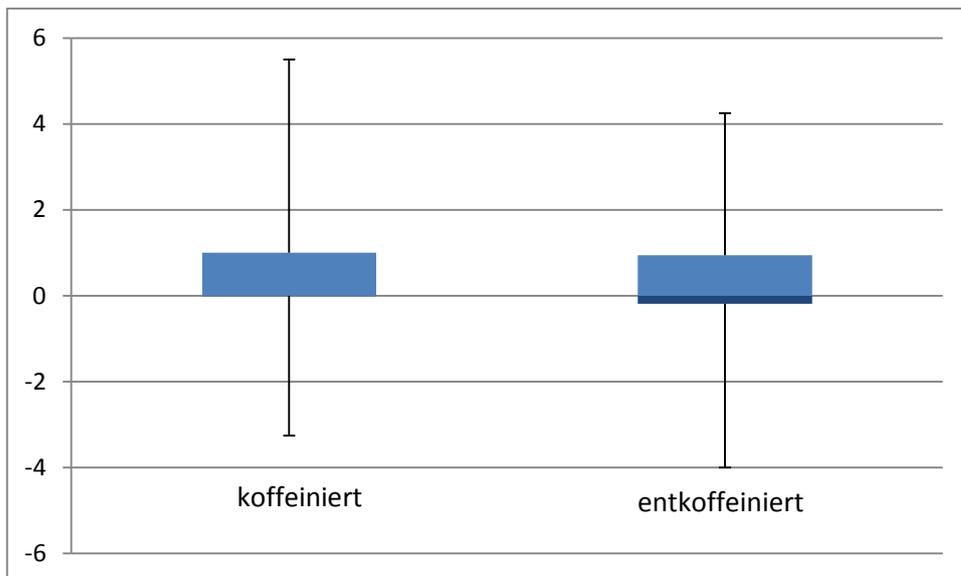


Abbildung 11: Änderung des S-Wertes im Vergleich von Verum mit Placebo (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

Anhang 3:

Tabelle 12: Wertaufschlüsselung zu Boxplot-Darstellung Abb. 12 (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der D-Werte)

	Koffein	kein Koffein
Maximum	5,00	6,00
3.Quartil	3,00	2,00
Median	1,00	1,00
2. Quartil	-0,50	-1,00
Minimum	-6,00	-3,00

Anhang 4:

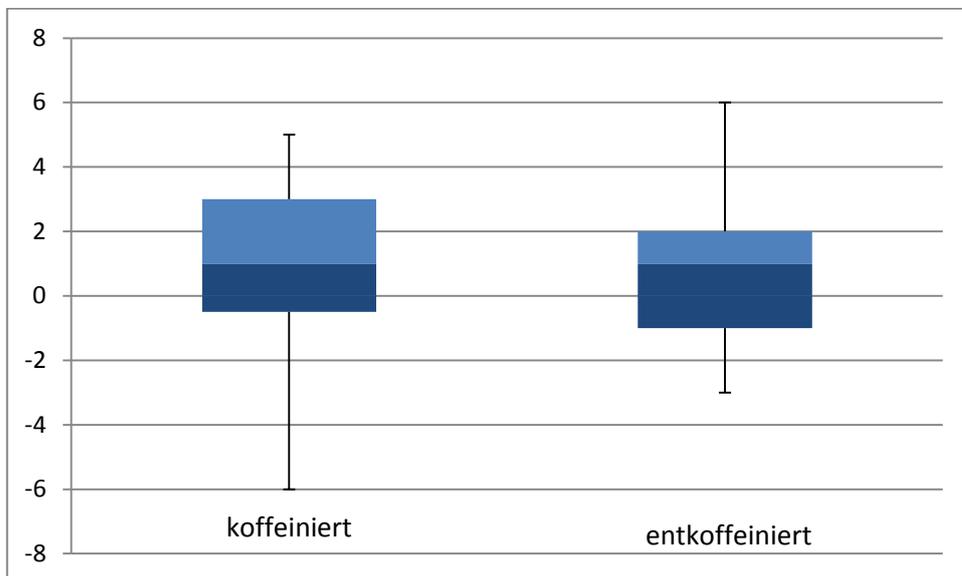


Abbildung 12: Änderung des D-Wertes im Vergleich von Verum mit Placebo (Zahlen als Differenz zwischen zweiter und erster Messung der SD-Werte)

Anhang 5:

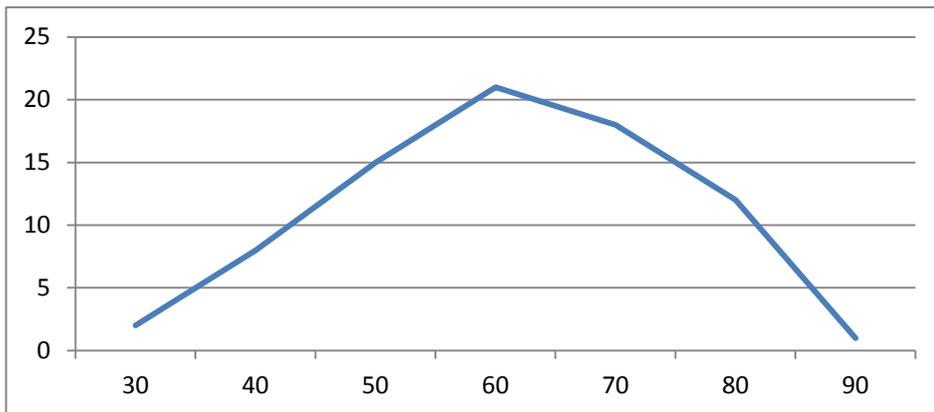


Abbildung 19: Darstellung zur Verteilung des Alters in der Studienpopulation (Angaben als Personen je Alterabschnitt)

## 8 Abkürzungen

### A

A1	Adenosinrezeptor 1
A2	Adenosinrezeptor 2
A3	Adenosinrezeptor 3
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensinconverting-Enzym
ATP	Adenosintriphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

### B

B6	Vitamin B6, Pyridoxin
B12	Vitamin B12, Cobalamin Coenzym B12
bzgl.	bezüglich

### C

ca.	Circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
CNG	Cyclic nucleotide-gates channels
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomogramm

### D

D2-Strich	alle „d“ im Test mit 2 Strichen werden markiert
df	Freiheitsgrade
d.f.	draus folgt
d.i.	das ist

### E

et al	und andere
-------	------------

F  
fMRT funktionelles Magnet Resonanz Tomogramm

G  
G G-Protein in der Membran  
G $\alpha$   $\alpha$ -Untereinheit des G-Proteins  
Golf olfaktorisches G-Protein in der Membran  
GDP Guanosindiphosphat  
GFR Glomeruläre Filtrationsrate  
GTP Guanosintriphosphat  
GTPase GTP-Hydrolase

H  
HNO Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

I  
IgE Immunglobulin E

K  
kg Kilogramm

M  
Mb Morbus  
Mg Milligramm  
 $\mu$ g Mikrogramm  
ml Milliliter  
MRT Magnet Resonanz Tomogramm

N  
n Anzahl  
Nr. Nummer  
NO Stickstoffmonoxid

O  
OBP/OPB Odorant-Bindungs-Protein  
ORN olfaktorisches Rezeptorneuron

P	
p	Signifikanzwert
PDE	Phosphodiesterase
PEA	Phenyethylalkohol
S	
SD	Riechschwelle und Diskriminante
SDI	Schwelle, Diskriminante und Identifikation
SHT	Schädelhirntrauma
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
syn.	Synonym
V	
vgl.	Vergleich
T	
t	Zeit
Z	
z.B.	zum Beispiel

- Adan, A., Serra-Grabulosa, J.M.** 2010. Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 25: 310–317. doi:10.1002/hup.1115
- Aumüller, G.**, 2007. *Anatomie: 208 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.
- AWMF online**, 2007. Leitlinie "Diagnostik und Therapie von Riechstörungen."  
[Aktualisiert am: Oktober 2012, Aufruf am 22.08.2013, 12:30 Uhr]  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>
- Barry, R., Rushby, J., Wallace, M., Clarke, A., Johnstone, S., Zlojutro, I.**, 2005. Caffeine effects on resting-state arousal. *Clinical Neurophysiology* 116: 2693–2700. doi:10.1016/j.clinph.2005.08.008
- Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., Rushby, J.A.**, 2008. Timing of caffeine's impact on autonomic and central nervous system measures: Clarification of arousal effects. *Biological Psychology* 77: 304–316. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.11.002
- Behrends, J.C.**, 2010. *Physiologie: 93 Tabellen*. Thieme, Stuttgart. S. 719
- Bisdas, S., Bloching, M.B., Claassen, H., Fischer, M., Gille, J., Heckmann, J.G., Hemprich, A., Hosemann, W., Hummel, T., Keerl, R., Klingmann, C., Paulsen, F., Plinkert, P.K., Reiß, G., Reiß, M., Rudack, C., Schick, B., Tasman, A.J., Vogl, T.J., Waldfahrer, F.**, 2009. Nase, Nasennebenhöhlen (NNH), Gesicht und vordere Schädelbasis, in: Reiß, M. (Ed.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 319–432.
- BMELV**, 2011. 311. Verbrauch von Getränken je Kopf. Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz.
- Breidert, M., Hofbauer, K.**, 2009. Placebo: Misunderstandings and Prejudices. *Dtsch Arztebl International* 106: 751–755.

- Briand, L.,** Eloit, C., Nespoulous, C., Bézirard, V., Huet, J.-C., Henry, C., Blon, F., Trotier, D., Pernollet, J.-C., 2002. Evidence of an Odorant-Binding Protein in the Human Olfactory Mucus: Location, Structural Characterization, and Odorant-Binding Properties †. *Biochemistry* 41: 7241–7252. doi:10.1021/bi015916c
- Chou, T.,** 1992. Wake up and smell the coffee. Caffeine, coffee, and the medical consequences. *Western Journal of Medicine* 157: 544.
- Clubley, M.,** Bye, C., Henson, T., Peck, A., Riddington, C., 1979. Effects of caffeine and cyclizine alone and in combination on human performance, subjective effects and EEG activity. *British Journal of Clinical Pharmacology* 7: U57–U63. doi:10.1111/j.1365-2125.1979.tb00912.x
- Czok, G.,** 1974. Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Methylxanthinen in Kakaoprodukten. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 13: 165–171. doi:10.1007/BF02021187
- Damm, M.,** 2006. Idiopathische Rhinitis. *Laryngo-Rhino-Otologie* 85: 361–377. doi:10.1055/s-2005-921113
- Damm, M.,** Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H.E., Kreft, M.-P., Klussmann, J.P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., Hummel, T., 2004. Riechstörungen. *HNO* 52: 112–120. doi:10.1007/s00106-003-0877-z
- Daum, R.F.,** Sekinger, B., Kobal, G., Lang, C.J.G., 2000. Riechprüfung mit “sniffin’ sticks” zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 71: 643–650. doi:10.1007/s001150050640
- Delank, K.-W.,** 1998. Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO* 46: 182–190. doi:10.1007/s001060050222
- Doty, R.L.,** Reyes, P.F., Gregor, T., 1987. Presence of both odor identification and detection deficits in alzheimer’s disease. *Brain Research Bulletin* 18: 597–600. doi:10.1016/0361-9230(87)90129-8
- Doty, R.L.,** Kamath, V., 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology* 5. doi:10.3389/fpsyg.2014.00020

- Ekedahl, C.**, 1987. Akute Sinusitis bei Erwachsenen. *Infection* 15: S120–S122.  
doi:10.1007/BF01650654
- Förster, G.**, Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K.-B., Just, T., Muttray, A., Seeber, H., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., 2004. Riechstörungen: Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52.  
doi:10.1007/s00106-004-1117-x
- Fredholm, B.B.**, Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A., Zvartau, E.E., 1999. Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use. *Pharmacological Reviews* 51: 83–133.
- Gudziol, V.**, 2009. Effects of Pentoxifylline on Olfactory Sensitivity<sub>title</sub>&A Post-marketing Surveillance Study</sub> Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 135: 291. doi:10.1001/archoto.2008.524
- Gudziol, V.**, Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., Hummel, T., 2006. Clinical Significance of Results from Olfactory Testing: The Laryngoscope 116: 1858–1863.  
doi:10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb
- Gudziol, V.**, Mück-Weymann, M., Seizinger, O., Rauh, R., Siffert, W., Hummel, T., 2007. Sildenafil Affects Olfactory Function. *The Journal of Urology* 177: 258–261.  
doi:10.1016/j.juro.2006.08.060
- Gunja, N.**, Brown, J., 2011. Energy drinks: health risks and toxicity. *The Medical Journal of Australia* 196: 46–49. doi:10.5694/mja11.10838
- Hadfield, M.G.**, 1997. Caffeine and the olfactory bulb. *Molecular Neurobiology* 15: 31–39.  
doi:10.1007/BF02740614
- Henkin, R.I.**, 2012. Comparative Monitoring of Oral Theophylline Treatment in Blood Serum, Saliva, and Nasal Mucus: *Therapeutic Drug Monitoring* 34: 217–221.  
doi:10.1097/FTD.0b013e3182492a20

- Henkin, R.I., Velicu, I., Schmidt, L., 2009.** An Open-Label Controlled Trial of Theophylline for Treatment of Patients With Hyposmia. *The American Journal of the Medical Sciences* 337: 396–406 10.1097/MAJ.0b013e3181914a97.
- Henkin, R.I., Velicu, I., Schmidt, L., 2011.** Relative Resistance to Oral Theophylline Treatment in Patients With Hyposmia Manifested by Decreased Secretion of Nasal Mucus Cyclic Nucleotides. *The American Journal of the Medical Sciences* 341: 17–22 10.1097/MAJ.0b013e3181f1fdc8.
- Herdegen, T., 2010.** Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie 328 Tabellen. Thieme, Stuttgart; New York, NY.
- Hermann-Kunz, E., 2000.** Allergische Krankheiten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43: 400–406. doi:10.1007/s001030070045
- Herz, A., Neteler, B., Teschemacher, H.J., 1968.** Vergleichende Untersuchungen über zentrale Wirkungen von Xanthinderivaten in Hinblick auf deren Stoffwechsel und Verteilung im Organismus. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie* 261: 486–502. doi:10.1007/BF00537564
- Higbee, M.D., Kumar, M., Galant, S.P., 1982.** Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline: a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70: 377–382. doi:10.1016/0091-6749(82)90028-8
- Hummel, T., 2000.** Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 126: 802. doi:10.1001/archotol.126.6.802
- Hummel, T., Hüttenbrink, K.-B., 2005.** Sinunasal bedingte Riechstörungen: Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. *HNO* 53: S26–S32. doi:10.1007/s00106-005-1233-2

- Hummel, T., Landis, B.N., Frasnelli, J.A., Heilmann, S., Hüttenbrink, K.-B., 2005.** Riechstörungen, in: Biesinger, E., Iro, H. (Eds.), Funktionsstörungen Und Funktionelle Störungen. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, pp. 99–107.
- Hummel, T., Stuck, B.A., 2010.** Therapie von Riechstörungen. HNO 58: 656–660. doi:10.1007/s00106-010-2137-3
- Hummel, T., Welge-Lüssen, A., 2009.** Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze; 14 Tabellen. Thieme, Stuttgart; New York, NY.
- Jafek, B.W., 2002.** Biopsies of Human Olfactory Epithelium. Chemical Senses 27: 623–628. doi:10.1093/chemse/27.7.623
- Karkos, J., 2008.** Purinerge Neuromodulation. Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie 58: 33–42. doi:10.1055/s-2007-1001168
- Karow, T., Lang-Roth, R., 2012.** Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2012, 20th ed. Köln.
- Kenemans, J.L., Lorist, M.M., 1995.** Caffeine and selective visual processing. Pharmacology Biochemistry and Behavior 52: 461–471. doi:10.1016/0091-3057(95)00159-T
- Koelega, H.S., 1993.** Stimulant drugs and vigilance performance: a review. Psychopharmacology 111: 1–16. doi:10.1007/BF02257400
- Konstantinidis, I., Haehner, A., Frasnelli, J., Reden, J., Quante, G., Damm, M., Hummel, T., 2006.** Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. Rhinology 44: 135–139.
- Kraft, M., 1996.** Theophylline: Potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 97: 1242–1246. doi:10.1016/S0091-6749(96)70191-4

- Leopold**, D.A., Hummel, T., Schwob, J.E., Hong, S.C., Knecht, M., Kobal, G., 2000. Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium: The Laryngoscope 110: 417–421. doi:10.1097/00005537-200003000-00016
- Levy**, L.M., Henkin, R.I., Lin, C.S., Hutter, A., Schellinger, D., 1998. Increased Brain Activation in Response to Odors in Patients With Hyposmia After Theophylline Treatment Demonstrated by fMRI: Journal of Computer Assisted Tomography 22: 760–770. doi:10.1097/00004728-199809000-00019
- Lorist**, M.M., Tops, M., 2003. Caffeine, fatigue, and cognition. Brain and Cognition 53: 82–94. doi:10.1016/S0278-2626(03)00206-9
- Lüllmann-Rauch**, R., 2009. Taschenlehrbuch Histologie 10 Tabellen. Thieme, Stuttgart; New York, NY.
- Marlier**, L., Gaugler, C., Messer, J., 2005. Olfactory Stimulation Prevents Apnea in Premature Newborns. Pediatrics 115: 83–88. doi:10.1542/peds.2004-0865
- Morgan**, S., Koren, G., Bozzo, P., 2013. Is caffeine consumption safe during pregnancy? Can Fam Physician 59: 361–362.
- Müller**, C.E., 1997. A<sub>1</sub>-Adenosine receptor antagonists. Expert Opinion on Therapeutic Patents 7: 419–440. doi:10.1517/13543776.7.5.419
- Müller**, C.E., Folkers, G., 1989. Adenosinrezeptor-Liganden — Arzneistoffe der Zukunft? Pharmazie in Unserer Zeit 18: 65–75. doi:10.1002/pauz.19890180302
- Prinz zu Waldeck**, C., Frings, S., 2005. Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. Biologie in unserer Zeit 35: 302–310. doi:10.1002/biuz.200410290
- Probst**, R., 2008. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: 58 Tabellen. Thieme, Stuttgart; New York.
- Rassow**, J., 2008. Biochemie: 50 Tabellen. Thieme, Stuttgart.

- Serra-Grabulosa**, J.M., Adan, A., Falcón, C., Bargalló, N., 2010. Glucose and caffeine effects on sustained attention: an exploratory fMRI study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 25: 543-552 doi:10.1002/hup.1150
- Si**, A., Zhang, S.-W., Maleszka, R., 2005. Effects of caffeine on olfactory and visual learning in the honey bee (*Apis mellifera*). *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 82: 664–672. doi:10.1016/j.pbb.2005.11.009
- Snel**, J., Lorist, M.M., 2011. Effects of caffeine on sleep and cognition, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier 190: 105–117.
- Steinbach**, S., Staudenmaier, R., Hummel, T., Arnold, W., 2008. Riechverlust im Alter Eine häufige, wenig beachtete Störung mit bedeutenden Auswirkungen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 41: 394–402. doi:10.1007/s00391-007-0488-5
- Stuck**, B.A., Bachert, C., Federspil, P., Hosemann, W., Klimek, L., Mösges, R., Pfaar, O., Rudack, C., Sitter, H., Wagenmann, M., Hörmann, K., 2007. Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO* 55: 758–777. doi:10.1007/s00106-007-1589-6
- Thompson**, W.J., 1991. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Pharmacology, biochemistry and function. *Pharmacology & Therapeutics* 51: 13–33. doi:10.1016/0163-7258(91)90039-O
- Trepel**, M., 1999. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Fischer, München.
- Tucholsky**, K., 1975. *Gesammelte Werke in zehn Bänden*. Band 5, Reinbek bei Hamburg. S. 153 f.
- Vogl**, T.J., Mack, M.G., Balzer, J., 2000. Chronische Infektionen der Nasennebenhöhlen. *Der Radiologe* 40: 500–506. doi:10.1007/s001170050747
- Weinberger**, M., 1978. Theophylline for treatment of asthma. *The Journal of Pediatrics* 92: 1–7. doi:10.1016/S0022-3476(78)80058-4

**Welge-Lüssen, A.**, 2005. Riechtestung im klinischen Alltag. Praxis 94: 772–774. doi:10.1024/0369-8394.94.19.772

**Welge-Lüssen, A.**, Wolfensberger, M., 2006. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections, in: Hummel, T., Welge-Lüssen, A. (Eds.), Advances in Oto-Rhino-Laryngology63: 125–132. KARGER, Basel.

**Welsch, U.**, 2003. Lehrbuch Histologie: mit 21 Tabellen ; Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie. Urban und Fischer, München; Jena.

**Yan, L.**, Burbiel, J.C., Maaß, A., Müller, C.E., 2003. Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development. Expert Opinion on Emerging Drugs 8: 537–576. doi:10.1517/14728214.8.2.537