

Therapie von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen durch Vitamin A

Dissertationsschrift

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Katja Lill

aus Jena

Dresden 2007

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez:-----
Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	X
ANHANGSVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG	13
2 LITERATURÜBERSICHT	16
2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES OLFAKTORISCHEN SYSTEMS	16
2.2 TERMINOLOGIE DER RIECHSTÖRUNG – QUANTITÄT UND QUALITÄT	18
2.3 ÄTIOLOGIE DER RIECHSTÖRUNG	19
2.3.1 <i>Einteilung der Riechstörungen nach ihren Ursachen</i>	19
2.3.2 <i>Die postvirale Riechstörung</i>	21
2.3.3 <i>Die posttraumatische Riechstörung</i>	23
2.4 EPIDEMIOLOGIE DER RIECHSTÖRUNG – GESCHLECHT UND ALTER	26
2.5 DIE REGENERATION DER RIECHFUNKTION	27
2.6 THERAPIEN DER RIECHSTÖRUNG	29
2.7 VITAMIN A ALS THERAPIE DER RIECHSTÖRUNG	31
2.7.1 <i>Studien zur Wirkung von Vitamin A bei Riechstörungen</i>	31
2.7.2 <i>Vitamin A – Terminologie und Stoffwechsel</i>	33
2.7.3 <i>Wirkung von Vitamin A bei der Regeneration der Riechfunktion</i>	35
3 MATERIAL UND METHODEN	40
3.1 STUDIENAUFBAU	40
3.1.1 <i>Studiendesign</i>	40
3.1.2 <i>Einschlusskriterien</i>	40
3.1.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	41
3.2 ERSTER UNTERSUCHUNGSTAG	41
3.2.1 <i>Ablauf</i>	41
3.2.2 <i>Die psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens</i>	42
3.2.3 <i>Die psychophysische Untersuchung des retronasalen Riechens</i>	48
3.3 STUDIENMEDIKAMENTE	50
3.4 ZWEITER UNTERSUCHUNGSTAG	51
3.5 DATENANALYSE UND STATISTIK	51

4	ERGEBNISSE	53
4.1	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	53
4.1.1	<i>Studiengruppe</i>	<i>53</i>
4.1.2	<i>Geschlecht der Studienteilnehmer</i>	<i>53</i>
4.1.3	<i>Alter der Studienteilnehmer</i>	<i>53</i>
4.1.4	<i>Ursache der Riechstörung.....</i>	<i>53</i>
4.1.5	<i>Dauer der Riechstörung</i>	<i>54</i>
4.1.6	<i>Bisheriger Verlauf der Erkrankung</i>	<i>54</i>
4.1.7	<i>Bisherige Therapieversuche der Riechstörung</i>	<i>54</i>
4.1.8	<i>Weitere Daten der Studiengruppe</i>	<i>56</i>
4.2	RANDOMISIERUNG UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM.....	59
4.3	DIE ORTHONASALE RIECHSTÖRUNG	59
4.3.1	<i>Beurteilung der orthonasalen Riechfunktion.....</i>	<i>59</i>
4.3.2	<i>Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente.....</i>	<i>64</i>
4.4	DIE RETRONASALE RIECHSTÖRUNG	65
4.4.1	<i>Beurteilung der retronasalen Riechfunktion</i>	<i>65</i>
4.4.2	<i>Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente.....</i>	<i>69</i>
4.5	DIE QUALITATIVE RIECHSTÖRUNG – PAROSMIE UND PHANTOSMIE.....	70
4.5.1	<i>Beurteilung der qualitativen Riechfunktion</i>	<i>70</i>
4.5.2	<i>Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente.....</i>	<i>72</i>
4.6	DIE BEEINTRÄCHTIGUNG DURCH DIE RIECHSTÖRUNG	72
4.7	WEITERE ERGEBNISSE DER STUDIE	75
4.7.1	<i>Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich des Body Mass Index</i>	<i>75</i>
4.7.2	<i>Erneute endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen</i>	<i>75</i>
5	DISKUSSION	76
5.1	BETRACHTUNG DER STUDIENGRUPPE UND BISHERIGER THERAPIEVERSUCHE.....	76
5.2	BETRACHTUNG DER ORTHONASALEN RIECHSTÖRUNG	78
5.2.1	<i>Die eingeschränkte orthonasale Riechfunktion</i>	<i>78</i>
5.2.2	<i>Die Regeneration der orthonasalen Riechfunktion.....</i>	<i>81</i>
5.2.3	<i>Wirksamkeit von Vitamin A bei der Regeneration der orthonasalen Riechfunktion.....</i>	<i>85</i>
5.3	BETRACHTUNG DER RETRONASALEN RIECHSTÖRUNG.....	93
5.3.1	<i>Die eingeschränkte retronasale Riechfunktion.....</i>	<i>93</i>
5.3.2	<i>Die Regeneration der retronasalen Riechfunktion.....</i>	<i>96</i>
5.3.3	<i>Wirksamkeit von Vitamin A bei der Regeneration der retronasalen Riechfunktion.....</i>	<i>98</i>

5.4	BETRACHTUNG DER QUALITATIVEN RIECHSTÖRUNG.....	98
5.4.1	<i>Parosmie und Phantosmie</i>	98
5.4.2	<i>Veränderungen der qualitativen Riechstörung</i>	102
5.4.3	<i>Wirksamkeit von Vitamin A bei der qualitativen Riechstörung</i>	105
5.5	BETRACHTUNG DER BEEINTRÄCHTIGUNG DURCH DIE RIECHSTÖRUNG	105
6	ZUSAMMENFASSUNG	108
	QUELLENVERZEICHNIS	111
	ANHANG	125
	ERKLÄRUNG	135
	DANKSAGUNG	136
	THESEN	137

Abkürzungsverzeichnis

Abb.....	Abbildung
ADH	Alkoholdehydrogenase
BMI.....	Body Mass Index
CRBP	cellular retinol-binding protein
D	Diskriminationswert
FAO.....	Food and Agriculture Organization of the United Nations
HNO	Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde
I 16	Identifikationswert
I 16 erweitert	erweiterter Identifikationswert
I 32	Summe aus Identifikations- und erweitertem Identifikationswert
I.E.....	Internationale Einheiten
Kps.	Kapsel
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NNH	Nasennebenhöhle
OE.....	olfaktorisches Epithel
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PEA.....	Phenylethylalkohol
p.o.	per os
RALDH.....	Retinaldehydrogenase
RAR	retinoic acid receptor
RARE	retinoic acid response element
RBP	Retinolbindeprotein
RXR	retinoid X receptor
RXRE	retinoid X response element
S.....	Schwellenwert

SDI-Wert Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert
SDR Kurzkettige Dehydrogenase/Reduktase
Tab. Tabelle
WHO World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des olfaktorischen Epithels und des Bulbus olfactorius (71)	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 2: „Sniffin' Sticks“	43
Abbildung 3: Methode der Bestimmung der Schwelle (86).....	45
Abbildung 4: Schmeckpulver.....	49
Abbildung 5: Bisherige Therapieversuche unterteilt nach der Ursache der Erkrankung...	55
Abbildung 6: Bisherige als subjektiv wirksam empfundene Therapieversuche (Prozentangaben im Vergleich zur Gesamtzahl des einzelnen bisherigen Therapieversuchs)	55
Abbildung 7: Verteilung der Diagnosen der orthonasalen Riechstörung vor und nach Einnahme der Studienmedikamente	60
Abbildung 8: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der subjektiven Beurteilung des Grades der Riechstörung	61
Abbildung 9: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der Ursache der Erkrankung.....	61
Abbildung 10: Betrachtung der Schwellen- und SDI 32-Werte vor und nach Einnahme der Studienmedikamente	62
Abbildung 11: Betrachtung der SDI 32-Differenz hinsichtlich Ursache der Erkrankung und Eingangsdiagnose (Hyposmie/funktionelle Anosmie).....	63
Abbildung 12: Betrachtung der Mittelwerte der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo.....	64
Abbildung 13: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung vor und nach Einnahme der Studienmedikamente	65
Abbildung 14: Korrelation der Schmeckpulver-Werte mit den Ergebnissen der orthonasalen Riechtestung	66
Abbildung 15: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich der Ursache der Erkrankung	67
Abbildung 16: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich des Alters der Patienten (Median: 54 Jahre).....	68
Abbildung 17: Betrachtung der Mittelwerte der retronasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo.....	69
Abbildung 18: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich des Auftretens einer qualitativen Riechstörung.....	70
Abbildung 19: Änderung der qualitativen Riechstörung nach Einnahme der Studienmedikamente	71

Abbildung 20: Subjektive Beeinträchtigung durch die Riechstörung.....	72
Abbildung 21: Betrachtung der Änderung des Grades der subjektiven Beeinträchtigung hinsichtlich der subjektiven Veränderung der Riechstörung	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Terminologie von Riechstörungen nach (45)	18
Tabelle 2: Beispiele toxisch oder medikamentös bedingter Riechstörungen in Anlehnung (99)	20
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Riechstörungen nach ihrer Ätiologie (%)	20
Tabelle 4: Angaben in Retinol-Äquivalent und Internationale Einheit (44, 198).....	33
Tabelle 5: Mögliche Wechselwirkungen von Vitamin A mit Medikamenten	41
Tabelle 6: Konzentrationen von PEA bei der Bestimmung der Schwelle.....	44
Tabelle 7: Antwortmöglichkeiten bei der Testung der Identifikation.....	47
Tabelle 8: Antwortmöglichkeiten bei der erweiterten Identifikation	48
Tabelle 9: Einteilung des SDI 32-Wertebereichs für die Diagnosen der Riechstörungen	48
Tabelle 10: Antwortmöglichkeiten bei der Testung des retronasalen Riechvermögens ...	49
Tabelle 11: Einteilung des SDI 32-Wertebereichs für die Diagnosen der Riechstörungen	50
Tabelle 12: Betrachtung des Beginns bzw. der bisherigen Änderung der Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	54
Tabelle 13: Randomisierung der Studienteilnehmer	59
Tabelle 14: Testwerte der orthonasalen Riechfunktion mittels „Sniffin' Sticks“.....	60
Tabelle 15: Vergleich der Testergebnisse der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme der Studienmedikamente	62
Tabelle 16: Differenzen der Testwerte der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme der Studienmedikamente	63
Tabelle 17: Betrachtung der Änderung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der Einnahme von Vitamin A oder Placebo.....	64
Tabelle 18: Testwerte der retronasalen Riechfunktion mittels Schmeckpulver.....	65
Tabelle 19: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung hinsichtlich der Diagnose der orthonasalen Riechstörung am 1. Untersuchungstag (U=217,00, p=0,012).....	66
Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung hinsichtlich der Diagnose der orthonasalen Riechstörung am 2. Untersuchungstag (U=173,50, p=0,002).....	67

Tabelle 21: Betrachtung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung vor (senkrecht) und nach (waagrecht) Einnahme der Studienmedikamente	68
Tabelle 22: Betrachtung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich der orthonasalen Riechfunktion	70
Tabelle 23: Betrachtung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung vor (senkrecht) und nach (waagrecht) Einnahme der Studienmedikamente	73
Tabelle 24: Betrachtung der Änderung des Grades der subjektiven Beeinträchtigung hinsichtlich der SDI 32-Differenzen, der Differenzen der Schmeckpulver-Werte sowie der Änderung der qualitativen Riechstörung.....	74
Tabelle 25: Betrachtung der Vitamin A-Gruppe hinsichtlich des BMI (Median: 25,8 kg/m ²).....	75

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Patienteninformation.....	125
Anhang 2: Einverständniserklärung	128
Anhang 3: Duftstoffe der erweiterten Identifikation	129
Anhang 4: Aromastoffe der Schmeckpulver.....	130
Anhang 5: Betrachtung der Ergebnisse der Untersuchung auf Gleichheit der Vitamin A- und Placebogruppe	131
Anhang 6: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	132
Anhang 7: Betrachtung der Differenzen des SDI 32 hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung, Eingangsdignose (Hyposmie/fkt. Anosmie) sowie Geschlecht und Alter der Patienten	132
Anhang 8: Betrachtung der SDI 32-Differenzen hinsichtlich der Eingangsdignose (Hyposmie/fkt. Anosmie) und weiterer Einflussfaktoren.....	132
Anhang 9: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	132
Anhang 10: Betrachtung der Differenzen der Schmeckpulver-Werte hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung, Eingangsdignose (Normosmie/Hyposmie/fkt. Anosmie) sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	133
Anhang 11: Betrachtung der Differenzen der Schmeckpulver-Werte hinsichtlich der Eingangsdignose (Hyposmie/fkt. Anosmie) und weiterer Einflussfaktoren.....	133
Anhang 12: Betrachtung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	133
Anhang 13: Betrachtung der Änderung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich Dauer der Erkrankung, Eingangsdignose laut SDI 32 (Hyposmie/fkt. Anosmie), Geschlecht und Alter der Patienten, sowie der SDI 32-Differenzen	133
Anhang 14: Betrachtung der subjektiven Beeinträchtigung durch die Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten.....	134
Anhang 15: Änderung des Riechvermögens nach der Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren	134

1 Einleitung

Das Riechen spielt als wesentlicher Teil der Chemosensorik eine oft unterschätzte Rolle unter den menschlichen Sinnen. Schon der hohe „genetische Aufwand“ lässt allerdings eine Bedeutung für das Überleben und die Fortpflanzung vermuten (9). So stellt sich die „Genfamilie des Riechens“ bisher als eine der Größten dar. Zirka 1% der menschlichen Erbinformation (1000 Gene) sind entschlüsselt worden, wovon etwa 350 funktionierende Gene die Riechrezeptoren kodieren (28, 60).

Allerdings wird den Menschen die Bedeutung des Riechsinnns meist erst durch dessen Verlust oder Teilausfall bewusst (108). Dies bedeutet eine starke Einschränkung der Lebensqualität (20, 41, 93, 180). So können 25% der Menschen mit einer aufgetretenen Riechstörung ihr Leben weniger als vorher genießen (134). Die Wahrnehmung von Speisen und Getränken ist deutlich eingeschränkt. So ist bspw. die Unterscheidung zwischen einem Apfel und einer Birne kaum mehr möglich. In der Folge empfinden die Patienten häufig keine Freude mehr am Essen. Die Appetitlosigkeit resultiert oft in einer Gewichtsabnahme (41), aber auch das Gegenteil kann der Fall sein. So kann die vermehrte Nahrungsaufnahme z.B. von süßen Speisen zu einer Gewichtszunahme führen. Die Patienten verspüren dabei das gustatorische Empfinden als einzige sensorische Wahrnehmung (130, 180).

Des Weiteren hat der Geruch eine ausgeprägte emotionale Komponente. So müssen Patienten mit einer Riechstörung nunmehr auf den Duft von Sommerregen, frisch gemähtem Gras oder auch des Partners verzichten. Gerade im sozialen Bereich scheinen Gerüche eine große Rolle bei der Ausprägung von Sympathien oder auch bei der Partnerwahl zu spielen (101, 189). Auch in der persönlichen Hygiene spüren die Patienten eine Einschränkung. So resultiert die fehlende Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs oder des Atems in einer großen Unsicherheit. Die richtig dosierte Anwendung und Auswahl bspw. von Parfüm bedarf der Hilfe anderer Personen. Nicht selten resultiert bei den Betroffenen eine Depression aus der aufgetretenen Riechstörung (41, 93).

Der Verlust des Riechens birgt jedoch auch Gefahren in sich. So kommt es z.B. häufig beim Kochen zu Unfällen, da das Essen auf dem Herd anbrennt. Vermehrt muss die Aufmerksamkeit auf möglicherweise verdorbene Speisen und Getränke gelenkt werden. Auch die fehlende Wahrnehmung von Rauch oder Gas sollte bedacht werden (134, 167). Die Auswirkungen der Riechstörung spiegeln sich bei einem kleinen Teil der Patienten auch im Beruf wieder (180). So sind bspw. Köche oder Angestellte der Feuerwehr sowie der Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie auf ihren Geruchssinn angewiesen (97). Auch hinsichtlich der Fortpflanzung scheint der Riechsinn eine Rolle zu spielen. Eine neue

Studie konnte auf Spermien Riechrezeptoren feststellen, welche die Chemotaxis beeinflussen sollen (173).

Allerdings realisieren viele Menschen ihre Riechstörung gar nicht oder fühlen sich subjektiv nicht so stark betroffen, dass sie einen Arzt konsultieren (24, 93, 113, 116, 117, 134, 143). Leider schenken teilweise auch Ärzte dem Geruchssinn relativ wenig Beachtung, so dass sich nur schwer Aussagen zur Inzidenz der Riechstörung treffen lassen (77).

Das National Institute on Deafness and Other Communication Disorders konstatierte bei 1-2% der nordamerikanischen Bevölkerung unter 65 Jahren das Vorkommen einer signifikanten Riechstörung (81, 144). Dabei stiegen die Zahlen mit zunehmendem Alter. Nahezu 50% der 65- bis 80-jährigen und drei Viertel der über 80-jährigen Nordamerikaner sind von einer Riechstörung betroffen. Für Deutschland existieren derzeit keine flächendeckenden epidemiologischen Daten (37). Jedoch müssen diese Zahlen aufgrund der Ergebnisse neuerer Studien wahrscheinlich nach oben korrigiert werden. So berichteten Landis et al. in einer deutschen Studie bei 5% der Untersuchten eine funktionelle Anosmie, bei weiteren 15% wurde eine Hyposmie festgestellt (117). Ähnliche Ergebnisse lieferten zwei weitere neue Studien (24, 143). Auch hier wurde eine deutliche Zunahme der Riechstörungen im Alter beobachtet. Generell ist ein weiterer Anstieg der Riechstörungen aufgrund des steigenden Alters unserer Gesellschaft sehr wahrscheinlich (114).

Neben der altersbedingten Abnahme des Geruchssinns gibt es zahlreiche auslösende Faktoren die zu einem teilweisen oder sogar vollständigen Ausfall der Riechfunktion führen können (124). Dabei zählen die sinusal bedingte, die infolge einer Infektion der oberen Atemwege auftretende und die durch ein Trauma ausgelöste Wahrnehmungseinschränkung zu den drei häufigsten Riechstörungen (s. 2.3 Ätiologie der Riechstörung).

Obwohl bei der sinusalen Erkrankung unter Steroidgabe gute Therapieerfolge erzielt werden können, sind derzeit keine effektiven Maßnahmen zur Besserung einer postviralen oder posttraumatischen Riechstörung bekannt. Immer wieder wurden viel versprechende Therapieversuche durchgeführt, doch häufig scheiterten diese in klinisch kontrollierten Untersuchungen. Auch steht für einige potentielle Maßnahmen nach wie vor die doppelblinde placebo-kontrollierte Studie noch aus (s. 2.6 Therapien der Riechstörung). Um die Riechfunktion und damit die Lebensqualität der Menschen mit Riechstörungen zu verbessern, sind daher dringend klinische Studien hinsichtlich einer Therapie der Erkrankung notwendig.

Vitamin A scheint dabei ein wirksames Medikament zur Behandlung der postviralen und posttraumatischen Riechstörung zu sein. So wurde immer wieder der positive Einfluss von Vitamin A auf die Regeneration der olfaktorischen Strukturen und damit der gezielte Einsatz zur Besserung der Riechfunktion diskutiert. Dennoch wurde die Anwendung von Vitamin A bei dieser Erkrankung meist nicht im entsprechenden Studiendesign durchgeführt bzw. sind die Berichte teilweise eher anekdotischer Natur (s. 2.7 Vitamin A als Therapie der Riechstörung).

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit von Vitamin A bei Riechstörungen infolge einer Virusinfektion der oberen Atemwege oder eines Schädel-Hirn-Trauma mittels einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie zu untersuchen. Dabei sollten im Einzelnen die ortho- und retronasale wie auch die qualitative Riechfunktion untersucht werden. Des Weiteren wurde der Einfluss von Ursache und Dauer der Riechstörung, der Eingangsd Diagnose sowie des Geschlechts und des Alters der Patienten betrachtet.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Die Verarbeitung von chemosensorischen Signalen erfordert einen hohen Grad beim Zusammenspiel verschiedener afferenter Systeme (108). So kann man gustatorisch (N. glossopharyngeus, N. facialis, N. vagus) Geschmacksqualitäten wie süß, sauer, bitter, salzig und umami unterscheiden. Trigeminal vermittelt (N. trigeminus) können wir Empfindungen wie Kühlen oder Brennen wahrnehmen. Die funktionelle Bedeutung des Vomeronasalen Organs oder „Jacobson'schen Organ“, welches sich im Bereich des unteren Septums darstellt, wird noch diskutiert (102, 106, 131).

Duftstoffe werden vom N. olfactorius verarbeitet. Dabei unterscheidet man zwei Wege der Wahrnehmung, das orthonasale und das retronasale Riechen. Orthonasal bedeutet dabei die Wahrnehmung von Gerüchen beim Einatmen durch die Nase. Das retronasale Riechen im Gegensatz dazu ist für die Wahrnehmung von Aromen beim Verzehr von Speisen und Getränken zuständig. So erfolgt die „Feindifferenzierung des Geschmacks olfaktorisch“ (97). Die Duftstoffe gelangen dabei retrograd über den Nasenrachenraum aus dem Mund in die Nase, zur eigentlichen Wahrnehmung in der Regio olfactoria (98). Abhängig vom Schlucken oder Bewegungen des Mundes und der Zunge kommt es dabei zur Verstärkung der retronasalen Wahrnehmung (29). Beim Essen und Trinken beteiligen sich jedoch noch weitere sensorische Reize, z.B. zum Erfassen der Konsistenz und Temperatur der Nahrung (27). Die retronasale Wahrnehmung wird den meisten Menschen jedoch erst beim Verlust dieser bewusst. So kommt es häufig bei Erkältungen zu einem meist vorübergehenden Verlust der Wahrnehmung von Aromen. Durch die respiratorische Störung kann die Luft nur schwer über die Nase entweichen, wie sich dies leicht bei Zuhalten der Nase nachvollziehen lässt (148, 174).

Der primäre Ort der chemosensorischen Verarbeitung des Riechens ist die Regio olfactoria. Dieses ca. 10 cm² große Areal befindet sich im Dach der Nasenhöhle (oberes Nasenseptum und obere Nasenmuschel), in der so genannten Riechspalte. Das Riechepithel besteht aus Riechsinneszellen (olfaktorische Rezeptorneurone), sowie Stütz- und Basalzellen. Darüber hinaus findet man in der Lamina propria Bowman Drüsen, welche den Mukus sezernieren. Dieser bildet eine das olfaktorische Epithel (OE) bedeckende und schützende Schleimschicht. Dabei dient der Mukus zur Aufrechterhaltung des ionischen Gleichgewichts in der Umgebung des Riechepithels und enthält Bindeproteine für Duftstoffe. Die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) sind primäre bipolare Sinneszellen, die apikal unbewegliche Zilien und basal ein Axon besitzen. Dieses zieht durch die Siebbein-

platte (Lamina cribrosa) direkt zum Bulbus olfactorius. Gebündelt bilden die Axone dabei den Nervus olfactorius.

Ein mit dem Luftstrom über die Nase (orthonasal) oder aus dem Mund durch Kauen und Schlucken über den Nasenrachenraum (retronasal) aufgenommener Duftstoff diffundiert zunächst durch die Mukusschicht und bindet sich dabei wahrscheinlich an die Bindeproteine, bevor er an einen Riechrezeptor auf den Zilien der ORNs gelangt. Die Rezeptormoleküle sind G-Protein gekoppelt, d.h. die Bindung eines Duftstoffs führt zu einer G-Protein vermittelten Aktivierung von Adenylatzyklase, welche den Anstieg des second messenger cAMP hervorruft. Dieser öffnet Ionenkanäle, was zum Einströmen von Kationen (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) und Ausströmen von Cl^- -Ionen führt. Dadurch kommt es zur Depolarisation und nach Erreichen einer bestimmten Schwelle zur Ausbildung eines Aktionspotentials. Zusätzlich werden Signaltransduktionskaskaden via IP_3 und zyklischem GMP beobachtet, deren Bedeutung jedoch noch nicht komplett entschlüsselt ist. Das Aktionspotential wird über das Axon des ORN zu den Glomeruli im olfaktorischen Bulbus geleitet, wo die Neurone eine synaptische Schaltstelle mit dem Dendriten der Mitralzelle, dem zweiten Neuron, bilden (27, 71, 72, 83, 114, 209).

Das über den Ionenkanal einströmende Ca^{2+} wird für Prozesse der Adaption verantwortlich gemacht. So bindet sich Ca^{2+} an Calmodulin und bewirkt eine Konformationsänderung hinsichtlich der Inaktivierung des Ionenkanals. Darüber hinaus aktiviert der Ca^{2+} /Calmodulin-Komplex Phosphodiesterase zur Spaltung des cAMP (210). Somit scheinen Riechzellen nicht für eine dauerhafte Stimulation, sondern nur für kurze Impulse, wie sie beim Schnüffeln auftreten, ausgelegt zu sein (27, 71, 72, 83, 114, 209).

Die Zilien jeder Riechsinneszelle exprimieren lediglich eine bestimmte Art von Riechrezeptor. Dabei liegen die ORN abhängig von ihrem Rezeptortyp während des gesamten Lebens in bestimmten topographischen Zonen des OE. Alle Axone von ORN gleichen Rezeptortyps projizieren dabei symmetrisch auf bestimmte Glomeruli, d.h. auf Glomeruli jeder Seite des Bulbus. Dieses Phänomen der Konvergenz schafft eine Art „glomeruläre Landkarte“. Dabei ist ein Rezeptortyp nicht spezifisch für einen Duftstoff, jedoch existiert eine unterschiedliche Affinität abhängig von den chemischen Eigenschaften des Duftstoffes. So steigt beispielsweise, abhängig von der Duftstoffkonzentration, die Anzahl der aktivierten ORN und die Frequenz der Aktionspotentiale. Somit entsteht ein räumliches und zeitliches Aktivitätsmuster, womit das menschliche Riechsystem eine Vielzahl an Duftstoffen unterscheiden kann (3, 126, 135, 159, 176, 183, 186).

Darüber hinaus befinden sich im Bulbus verschiedene Interneurone (periglomeruläre Zellen und Körnerzellen). Sie stehen mit den Mitralzellen der Glomeruli in Verbindung und vermitteln über den inhibitorischen Transmitter GABA. So stellen sie zur Verstärkung bzw. als „Störfilter“ der Signalverarbeitung ein weiteres Glied des komplexen Regelmechanismus dar (138).

Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius. Dabei kreuzt wahrscheinlich ein Teil der Riechbahn (vordere Kommissur) zum Bulbus olfactorius der anderen Seite. Die Mehrzahl der Axone projiziert jedoch ungekreuzt auf ipsilaterale Hirnareale. Sie verlaufen zum einen zum Thalamus und von dort aus weiter zu Regionen, denen die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen zugeschrieben wird (orbitofrontaler Cortex, Gyrus temporalis superficialis, Insel). Ein anderer Teil zieht jedoch direkt ins Limbische System (Hippocampus, Amygdala) und weiter zum Hypothalamus und der Formatio reticularis. Diese Strukturen sind Regionen der Verarbeitung von Emotionen und der Gedächtnisleistung, was den direkten bewusstseinsunabhängigen Einfluss der Geruchsinformation auf das Verhalten bedingen könnte (27, 71, 72, 83, 114, 209).

2.2 Terminologie der Riechstörung – Quantität und Qualität

Riechstörungen werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie hinsichtlich der Quantität und Qualität der Störung eingeteilt (45). In Tabelle 1 sind die einzelnen Definitionen der Riechstörungen dargestellt.

Tabelle 1: Terminologie von Riechstörungen nach (45)

Riechstörungen		Definition
quantitativ	Hyperosmie	erhöhte Empfindlichkeit
	Normosmie	normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie	komplette Anosmie: vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar funktionelle Anosmie: sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung partielle Anosmie: im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten oder mehreren Duftstoff(en), allgemein ohne pathologische Bedeutung
qualitativ	Parosmie	veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle

Pseudosmie	fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte, Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen (Synonym: Geruchsillusion)
Olfaktorische Intoleranz	übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität

Grundsätzlich wird bei der quantitativen Riechstörung ebenfalls zwischen dem ortho- und retronasalen Riechen unterschieden. Allerdings bezeichnen Patienten den „retronasalen Riechverlust“ meist fälschlicherweise als Einbuße der gustatorischen Wahrnehmung (41, 57, 180). Häufig führt die ausführliche Anamnese schon zur Diagnose der retronasalen Riechstörung, die sich durch gezielte Untersuchungsmethoden bestätigen lässt (74).

2.3 Ätiologie der Riechstörung

2.3.1 Einteilung der Riechstörungen nach ihren Ursachen

Um Riechstörungen effizient behandeln zu können, ist eine exakte Einteilung hinsichtlich ihrer Ätiologie notwendig (190). Auch hier wurde eine Leitlinie von der interdisziplinären Konsensuskonferenz der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie verabschiedet (45). Demnach werden Riechstörungen in sinunasale und nicht sinunasale Störungen unterteilt.

Sinunasale Erkrankungen betreffen entzündliche Veränderungen der Nase oder ihrer Nebenhöhlen (z.B. bei chronischen Infektionen oder im Rahmen von Allergien) aber auch nicht-entzündliche wie sie bei anatomischen Gegebenheiten (intranasale Raumforderung, Septumdeviation) oder auch Schwellungszuständen (z.B. nasale Hyperreaktivität durch Nebenwirkungen von Medikamenten) vorkommen. Zum Ausschluss insbesondere polypöser Veränderungen sollte bei der Diagnostik der Riechstörung stets eine endoskopische Untersuchung der Nase erfolgen (171). Somit gehen sinunasale Riechstörungen mit Veränderungen im oberen Respirationstrakt einher, wobei das eigentliche olfaktorische System nicht primär betroffen ist.

Nicht sinunasale Erkrankungen dagegen verursachen eine Schädigung des olfaktorischen Systems. Zu diesen gehören die postvirale und posttraumatische Riechstörung. Aber auch durch akute oder chronische Exposition von toxischen Substanzen ausgelöste oder medikamentös bedingte Riechstörungen, die meist vorübergehend sind, zählen zur Gruppe der nicht sinunasalen Riechstörungen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Beispiele toxisch oder medikamentös bedingter Riechstörungen in Anlehnung (99)

Substanzgruppe	Beispiele
Metalle	Blei, Cadmium, Nickel, Zink, Chromsalze
Anorganische Substanzen	Chlor, CO, Ammoniumchlorid
Organische Substanzen	Aceton, Benzol, Benzin
Stäube	Zement, Silikone
Medikamente	Streptomycin, D-Penicillamin, Diltiazem, Nifedipin, Lidocain, Methotrexat

Des Weiteren werden Riechstörungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen beobachtet. So ist die veränderte Riechfunktion ein häufiges Frühsymptom beim Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. Aber auch andere neurologische Erkrankung wie bspw. Epilepsien oder Krankheiten des psychiatrischen Formenkreises (Schizophrenie, Depression) können mit der gestörten Wahrnehmung von Duftstoffen einhergehen. Daher ist für die Beurteilung der Riechstörung eine ausführliche Befragung der Patienten mit einhergehender Familienanamnese unentbehrlich. Die bildgebende Diagnostik zum Ausschluss intrakranieller Raumforderungen (z.B. Meningeom) oder Tumoren der Nase bzw. Nasennebenhöhlen sollte ebenfalls erfolgen. Auch Fälle der Riechstörung im Zusammenhang mit internistischen Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) wurden beobachtet. Iatrogen wie auch bei der medikamentös bedingten Riechstörung können infolge Operationen im Kopf- und Halsbereich Veränderungen der Wahrnehmung auftreten. Darüber hinaus ist die sehr seltene, angeborene Anosmie (z.B. Kallmann-Syndrom bzw. hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie) bekannt. Ein kleiner Prozentteil der Erkrankungen geht jedoch nach wie vor mit einer unbekanntem Genese einher (54, 114).

Die Häufigkeitsverteilungen der Ursachen einer Riechstörung variieren zwischen den verschiedenen Studien (Tabelle 3). Dabei treten die sinunasale Erkrankung, die postvirale und die posttraumatische Riechstörung am häufigsten auf. In einer Literaturzusammenfassung bis 1988 konnte Hendriks 2/3 aller Riechstörungen diesen drei Ätiologien zuordnen (77): nasal (33%), postviral (22%), posttraumatisch (11%).

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Riechstörungen nach ihrer Ätiologie (%)

Ätiologie der Erkrankung	Mott, 1991 (140)	Deems, 1991 (41)	Mori, 1998 (137)	Seiden, 2001 (171)	Temmel, 2002 (180)	Damm, 2004 (37)	Ciofalo, 2006 (32)
sinunasal	25	15	49	17	21	72	6
postviral	14	26	21	22	39	11	40

post-traumatisch	11	18	11	21	17	5	39
unbekannt	24	22	15	22	18	6	14
toxisch	0,5	2	-	6	-	2	-
kongenital	-	4	0,3	3	3	1	-
sonstige	25	6	3	9	3	-	-
iatrogen	0,5	7	-	-	-	3	-

2.3.2 Die postvirale Riechstörung

Als Ursache werden verschiedene Virenarten vermutet. So tritt die Störung im Zusammenhang mit akuten Infektionen des oberen Respirationstraktes auf. Häufig werden Rhinoviren als auslösendes Agens diskutiert. Allerdings lässt sich dahingehend nur schwer eine Aussage fällen: Die meisten Patienten stellen sich erst so spät vor, dass ein Virus nicht mehr nachweisbar ist (170, 177). In einer Untersuchung im Raum Dresden hinsichtlich des jahreszeitlichen Auftretens der Erkrankungen konnte festgestellt werden, dass eine postvirale Riechstörung am häufigsten im März und Mai auftritt. Im Abgleich mit epidemiologischen Daten kamen die Autoren zu der Vermutung, dass Influenza- und Parainfluenza (Typ 3)-Viren als Ursache in Frage kommen könnten (111). Sugiura et. al stellten ein gehäuftes Auftreten im Frühling und Sommer fest, dabei vermuteten die Autoren aufgrund eines Vergleichs der epidemiologischen Daten, der Krankheits-symptome, sowie der Bestimmung von Antikörper-Titern ebenfalls Parainfluenza (Typ 3) als potentiell auslösenden Virus (177). Schon 1930 beobachtete Bednár eine lang anhaltende Anosmie nach einer Influenzainfektion (13). Wie auch andere Autoren stellte er keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Anosmie und der Schwere der ursächlichen Erkrankung fest. Schon eine harmlose Infektion kann also eine postvirale Riechstörung bedingen (13).

Am Anfang zeichnet sich meist das Bild einer konduktiven oder obstruktiven Riechstörung ab. So können die Patienten aufgrund der Schwellung der Nasenschleimhaut keine Gerüche wahrnehmen (95). Normalerweise kehrt das Riechvermögen mit Abklingen der Symptome auch wieder zurück, doch bei einigen Patienten bleibt ein Verlust bestehen. So konsultieren die Patienten im Durchschnitt ein bis zwei Monate nach Abklingen der Erkältung den Arzt. Dabei lässt sich laut der Anamnese meist ein zeitlicher Zusammenhang zur Infektion der oberen Atemwege feststellen (4). Die Patienten berichten dabei über keine weiteren Symptome, außer das eingeschränkte Riechvermögen (170).

Generell entspricht der Schaden einer direkten Schädigung des OE (105). Allerdings können außerdem zentrale olfaktorische Regionen wie der Bulbus betroffen sein (170). In der histopathologischen Untersuchung präsentiert sich ein „flickenteppichartiges“ Muster des OE (105), d.h. das Auftreten von olfaktorischem und respiratorischem Epithel wechselt sich ab. Dabei kann dies als Zeichen der initialen Degeneration aber auch im Sinne der Regeneration gedeutet werden. Es bietet sich das Bild eines sehr desorganisierten Epithels. Eine deutliche Reduktion der ORNs, die mit dem Ausmaß der Riechstörung korreliert, ist zu sehen. Im Falle der Anosmie stellen sich die wenigen ORNs als nicht normal dar. Die Dendriten erreichen nicht die epitheliale Oberfläche und haben teilweise zytoplasmatische Einschlüsse ungeklärter Funktion. Bei Auftreten einer Hyposmie nach viraler Schädigung bietet sich ein weniger stark beeinträchtigtes Bild. Es stellt sich ebenfalls eine verstreute Abnahme der Zahl der ORNs dar, jedoch ist diese nicht so stark. Außerdem weisen die ORNs eine „normalere Konstruktion“ auf (105). Mikrovillare Zellen unklarer Funktion, unterstützende Zellen und die Basalzellen stellen sich normal dar. Auch die Kernanordnung wird eingehalten (105, 202). Die Beobachtungen stimmen weitgehend mit denen von Yamagishi et al. überein. Sie beobachten eine Reduktion der Dicke des OE mit Abnahme der Anzahl der ORNs und der Nervenfasern. Die Autoren teilen dabei die Veränderungen am OE in verschiedene Grade ein. Die Schädigung kann bis zu einer vollständigen Atrophie des OEs mit dem vollständigen Verlust an ORNs reichen (201). Darüber hinaus wurde eine irreguläre Form der Zellkerne sowie der Ersatz durch metaplastisches squamöses Epithel beschrieben (200, 202).

Ähnlich wie Jafek und Kollegen schreiben Yamagishi et al. dem Ausmaß der Schädigung der olfaktorischen Strukturen eine Korrelation mit dem Grad der Riechstörung zu. Darüber hinaus wird die Hypothese formuliert, dass sich aus der initialen Gradeinteilung der Degeneration Aussagen hinsichtlich der Prognose (Regeneration) der Riechstörung fällen lassen. Dennoch ist das pathologische Bild des OEs sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Einerseits bestehen zwischen den histologischen Bildern mehrerer Patienten deutliche Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der Schädigungen, andererseits weist bereits das Bild eines einzelnen Patienten verschiedene starke Grade auf. Auch scheint die Regenerationsfähigkeit im Vergleich zum Tierreich etwas schlechter zu sein (105, 200-202).

2.3.3 Die posttraumatische Riechstörung

Die Ursache der posttraumatischen Riechstörung liegt in der Schädigung der olfaktorischen Strukturen durch einen Unfall mit Schädel-Hirn-Beteiligung. Dabei können direkte Schäden durch Frakturen oder Einblutungen bedingt sein. Dies kann alle peripheren wie auch zentralen Gebiete der Geruchswahrnehmung betreffen. Aber auch eine mechanische Verlegung des OEs (z.B. durch Frakturen des Gesichtsschädels bedingte Deformitäten der Nasenhöhlen oder temporäre Schwellungen) und damit die indirekte respiratorische Störung können eine eingeschränkte Riechfunktion verursachen (178, 211). Des Weiteren ist eine indirekte Schädigung durch die unterbrochene Blut- oder Nervenversorgung denkbar (211). Dennoch korreliert die Schwere des Traumas nicht unbedingt mit dem Ausmaß der Riechstörung. Nicht jedes schwere Schädel-Hirn-Trauma muss eine gestörte Geruchswahrnehmung bedingen, sondern bereits vergleichbar milde Traumen können eine posttraumatische Riechstörung hervorrufen (42, 77, 211).

Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch unklar. So wird beim leichten Schädel-Hirn-Trauma durch die auftretenden Scherkräfte ein Abreißen der olfaktorischen Nerven (Filae olfactoria) an der Lamina cribrosa vermutet. Dabei werden gehäuft okzipitale Traumen, wie z.B. beim Sturz auf den Hinterkopf, beobachtet (211). Auch bei Schleudertrauben werden vereinzelt Fälle der posttraumatischen Riechstörung geschildert, wobei auch Schädigungen durch Contrecoup-Kräfte, wie Blutungen oder Kompressionen im Bereich der Lamina cribrosa, eine Rolle spielen könnten (42). Generell überwiegt scheinbar der durch okzipitales Trauma bedingte Geruchsverlust gegenüber dem frontalen, wohingegen parietal bedingte posttraumatische Riechstörungen deutlich seltener zu beobachten sind (42, 47, 77, 178, 211).

Über die Inzidenz lassen sich nur schwer Aussagen treffen, da die Autoren immer wieder verschiedene Patientenkollektive mit unterschiedlichen Messmethoden untersuchen. Es wird vermutet, dass 5-10% aller Schädel-Hirn-Traumen eine posttraumatische Riechstörung nach sich ziehen (42, 178, 185, 211). Jedoch ist auch hier eine hohe Dunkelziffer zu vermuten. Wahrscheinlich stellen sich weniger Patienten in speziellen Sprechstunden vor, da nicht von einer Besserung der Störung ausgegangen wird.

Generell suchen die Patienten erst Tage bzw. Wochen nach dem Trauma einen Arzt bezüglich der Riechfunktion auf. So werden Störungen erst bemerkt, nachdem die schwerwiegenden Folgen des Traumas verarbeitet worden sind (114). Oft folgt außerdem noch eine Anschlussbehandlung im Sinne einer Rehabilitation. Dem Riechvermögen wird meist erst wieder dann eine größere Beachtung geschenkt, wenn sich für

den Patienten wieder ein Alltag gestaltet. Häufig fallen die vermissten Geruchseindrücke dann in der normalen häuslichen Umgebung auf (54).

Eine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und dem Auftreten einer Riechstörung wird kontrovers diskutiert. So sehen einige Autoren keinen Zusammenhang (38, 47, 178), wohingegen andere mit steigendem Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas eine Beeinträchtigung der Riechfunktion als häufiger vermuten (47, 158, 185). Dennoch scheint die individuelle Anfälligkeit für das Auftreten einer Riechstörung sehr unterschiedlich zu sein (122, 178).

Das histopathologische Bild der posttraumatischen Riechstörung ist generell sehr stark abhängig vom Ausmaß des Traumas. Blutungen, Kompressionen und direkte Schädigungen können in allen Bereichen der Geruchsverarbeitung auftreten. So können die Regio olfactoria, die olfaktorischen Nerven im Bereich der Lamina cribrosa, der Bulbus aber auch Tractus olfactorius und alle höheren Hirnareale einzeln oder kombiniert betroffen sein (42). Mildere Traumen dagegen bedingen scheinbar durch die Scherkräfte ein Abreißen der olfaktorischen Nerven an der Lamina cribrosa (42, 105, 211). Dabei reagieren diese sehr unterschiedlich empfindsam, wie Delank et al. bei der Präparation feststellten. Als Ursache wurden das Alter der Patienten aber auch anatomische Gegebenheiten vermutet (42). Der Abriss führt dabei zu einer retrograden Degeneration und damit zur induzierten Apoptose der ORNs (107, 136, 203). Daneben wird die vermutete trophische Versorgung der ORNs durch den Bulbus unterbunden (53, 168).

Beim OE ist das histopathologische Bild sehr variabel (105, 203). So beobachteten Yamagishi et al. eine stellenweise oder generelle Abnahme der Dicke des OE mit einhergehender Zellzahlminderung der ORNs (201). Dabei sind die unterstützenden Zellen und Basalzellen scheinbar unverändert und in der Lamina propria werden weniger Nervenfasern beobachtet. Jedoch reicht die Variation des histologischen Bildes bis hin zur kompletten Atrophie mit Ersatz durch respiratorisches Epithel einzelner Teile oder des gesamten Gebietes des OE (70, 203). Generell wirkt das Epithel sehr desorganisiert (70, 105). Zusätzlich entdeckten Jafek et al., wie auch Untersuchungen von Hasegawa et al., ORNs, die keine Zilien trugen (70, 105). Darüber hinaus schienen die basalen Zellkörper keine Verbindungen zu den Zilien zu haben (105). Jafek und Kollegen fanden außerdem auch Epithelabschnitte die dicker als gesundes OE erschienen. Die Zellen schienen in diesen Abschnitten ausgeweitet und degeneriert, die Kerne waren im Epithel verstreut und wurden häufig an der epithelialen Oberfläche gefunden (105).

Letztendlich stellt sich das Bild vermutlich abhängig vom Grad der Zerstörung, der Dauer der Riechstörung und den bereits erfolgten Regenerationsprozessen sehr unterschiedlich dar (70, 105).

Des Weiteren wurde die Proliferation von Axonen unter der Basalmembran sowie im Epithel beobachtet, die offensichtlich keinen Anschluss zum Bulbus gefunden haben (105). Dabei vermuten die Autoren die Ursache im Narbengewebe im Bereich der Lamina cribrosa. Durch Blutungen und Fibrose kommt es zur Ausbildung von Narbengewebe und behindert damit sowohl das Wachstum als auch die Wegfindung der Axone zum Bulbus (47, 105).

Andere Untersuchungen betrachteten insbesondere die olfaktorischen Nervenfasern. So konnten zusätzlich Neurome beobachtet werden, wobei zwischen zwei Arten unterschieden wurde (120, 121). Die Neurome fanden sich zum einen innerhalb des Epithels, was eher im Sinne eines direkten Schadens am OE interpretiert wurde, und zum anderen außerhalb als Ursache einer traumatischen Schädigung, bei der die Axone unfähig waren den Kontakt zum Bulbus wiederherzustellen (84). Darüber hinaus fanden sich vermehrt unreife Axone als Zeichen der Regeneration mit ebenfalls fehlenden synaptischen Verbindungen (84, 119, 121). Des Weiteren wurden leere oder fibrosierte Nervenfaszikel, sowie der Verlust ganzer Faszikel ausgemacht (84, 120, 121).

Im Gegensatz zur postviralen Riechstörung konnte bei der traumatisch bedingten Erkrankung jedoch keine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Schädigung und dem Grad der Riechstörung festgestellt werden (203). Yamagishi et al. zweifelten außerdem den Zusammenhang zur Dauer der Riechstörung an. Der Grund dafür wird abermals in der Ausbildung des Narbengewebes gesehen. So können die Axone trotz des Bildes eines intakten OEs nicht den Bulbus erreichen (203).

Bei einer Untersuchung von Patienten mit posttraumatischer Riechstörung konnten Doty et al. ein geringeres Bulbus- und Tractusvolumen im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (47). Jedoch war das Volumen lediglich bei Männern vermindert, was die Autoren durch vermutlich schwerwiegendere Traumen beim männlichen Geschlecht begründeten. Auch neuere Studien stellten das geringere Bulbusvolumen, als Zeichen einer geminderten Anzahl an Neuronen durch den fehlenden Input, von Patienten mit Riechstörungen gegenüber Normosmikern dar (142). Dabei verringerte sich das Bulbusvolumen mit abnehmender orthonasaler Riechfunktion. Ein Unterschied zwischen der postviralen und der posttraumatischen Riechstörung konnte hierbei jedoch nicht festgestellt werden. Auch mit zunehmender Dauer einer postviralen Riechstörung war das Bulbusvolumen signifikant kleiner (162). Darüber hinaus wurde die retronasale Wahr-

nehmung von Patienten mit posttraumatischer Riechstörung im Vergleich zum Bulbusvolumen untersucht (163). Auch hier zeigte sich eine Korrelation. Nicht nur das Bulbusvolumen der Patienten war mit zunehmender retronasaler Einschränkung reduziert, auch konnten die Autoren bei größerem zerebralem Schaden eine stärkere retronasale Beeinträchtigung feststellen.

2.4 Epidemiologie der Riechstörung – Geschlecht und Alter

Frauen scheinen häufiger von Riechstörungen betroffen zu sein (117, 144, 151), obwohl auch das Gegenteil schon beobachtet wurde (24, 32, 143). Allerdings können Frauen generell vermutlich aufgrund hormoneller oder auch sozialer Bedingungen besser riechen (46, 77, 108, 117). Daher könnte das gehäufte Vorkommen einer Riechstörung beim weiblichen Geschlecht auch durch die höhere Aufmerksamkeit der Frauen bezüglich ihrer Riechfunktion bedingt sein. Möglicherweise ist das ein Grund dafür, wenn sich mehr Frauen in einer speziellen Sprechstunde vorstellen (41).

Doch auch das Alter scheint einen Einfluss auf das Auftreten einer Riechstörung zu haben. So wird eine Zunahme der Häufigkeit mit einem Alter von 50-60 Jahren beobachtet (24, 85, 151). Häufig liegen diese altersabhängigen Riechstörungen jedoch in der physiologischen Alterung des sensorischen Systems begründet (89, 117, 199). Doty et al. beobachteten schon ab dem 40. Lebensjahr eine Abnahme der Riechfunktion (46). Bereits 50% der 65-80-jährigen wiesen den Grad einer Hyposmie auf und ab dem Alter von 80 Jahren trat die eingeschränkte Wahrnehmung von Duftstoffen sogar bei 75% der Untersuchten auf.

Die Alterungsprozesse können dabei alle olfaktorischen Strukturen betreffen (89, 143). So umfasst die Degeneration des OE, was wahrscheinlich durch den Anstieg der Apoptose rate bedingt ist (107, 161), eine Zellzahlminderung der ORNs (46, 199). Darüber hinaus konnte der erhöhte Ersatz des OE durch respiratorisches Epithel beobachtet werden (40). Metabolische Veränderungen des OE oder aber auch ein durch Verknöcherung auftretender Verschluss der Foramina der Lamina cribrosa könnten beim Alterungsprozess eine Rolle spielen (40). Die mit den Lebensjahren abnehmende Riechfunktion könnte zusätzlich mit einer generellen Abnahme der kognitiven Fähigkeiten einhergehen (24, 61, 199).

Hinzu könnte eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber potentiellen Schädigungen kommen, was durch das mit zunehmendem Alter erhöhte Auftreten von Riechstörungen bedingt sein könnte (40, 51, 151, 161). Schließlich könnte ein zusätzlicher Einfluss durch die im Alter nachlassenden Regenerationsfähigkeiten des OE bestehen (41, 154).

Betrachtet man die Verteilung von Geschlecht und Alter speziell bei den hier untersuchten Ursachen, lassen sich ebenfalls immer wieder Unterschiede ausmachen. Generell scheinen bei der durch eine Infektion der oberen Atemwege ausgelösten Erkrankung im Vergleich zur traumatisch bedingten Riechstörung häufiger Frauen betroffen (41, 77, 157). Dabei tritt innerhalb der posttraumatischen Gruppe die Riechstörung gehäuft bei Männern auf (77, 140, 185, 211), wohingegen innerhalb der postviralen Gruppe der weibliche Anteil der Erkrankten überwiegt (140, 180).

Im Vergleich der betroffenen Altersgruppen scheinen die Patienten mit einer postviralen Riechstörung älter als diejenigen mit einer posttraumatischen Einschränkung der Riechfunktion zu sein (77). Prozentual präsentieren sich offenbar über 50-jährige Patienten häufiger mit einer infektiösen Ursache der Erkrankung (13, 41, 49, 85, 111, 137, 140, 151, 157, 170, 177, 180).

Ein Grund dieser Verteilung könnte das häufigere Vorkommen von Unfällen bei geringerem Alter sowie bei Männern sein (211). Darüber hinaus wird eine Häufigkeitsverteilung der Erkältungskrankheiten bei verschiedenen Altersgruppen diskutiert (170).

2.5 Die Regeneration der Riechfunktion

Im Gegensatz zu anderen Zellen des Nervensystems sind die Zellen des olfaktorischen Epithels und deren Projektion ins ZNS zur anatomischen und funktionellen Regeneration fähig. Dabei wird das OE wiederhergestellt, der olfaktorische Nerv regeneriert und der Bulbus reinnerviert. Dieser Prozess findet im gesunden Riechepithel ständig statt. So erneuern sich die ORNs alle 30-60 Tage (27, 136). Aber auch nach einer Schädigung (z.B.: Toxine, Infektion, Trauma), die aufgrund der sehr exponierten und ungeschützten Position in der Riechspalte sehr wahrscheinlich ist, tritt die Regeneration in Gang. Der besondere Schlüssel in der Rekonstruktion des OEs sind die Basalzellen. Sie stellen adulte Stammzellen dar, die durch Mitose zur Differenzierung fähig sind.

Der Prozess der Regeneration wurde am Nager weitestgehend sehr gut untersucht. Dabei werden zwei Basalzelltypen unterschieden, wobei einem, den „globose basal cells“, die Funktion der multipotenten Stammzelle zugesprochen wird (63). Sie können sich, gesteuert durch molekulare Signale, in neuronale und nicht-neuronale Zellen differenzieren. Im Fall der neuronalen Differenzierung werden dabei unausgereifte ORN gebildet, die apikalwärts ins Epithel wandern und zum Lumen hin komplett ausgereifte Neurone darstellen (63). Die Axone der ORNs schaffen danach wieder neue neuronale

Verbindungen mit dem olfaktorischen Bulbus und stellen somit die Riechfunktion sicher (64). So umfasst die Regeneration des OE Prozesse der Neurogenese, der axonalen Wegfindung und der Synaptogenese (168, 169).

Die anatomischen und molekularen Gegebenheiten des olfaktorischen Epithels beim Nager sind zwar denen des Menschen sehr ähnlich, dennoch gibt es einige Unterschiede. So scheint es beim Menschen keine Unterscheidung zwischen den Basalzellen zu geben. Vielmehr entsprechen alle Basalzellen den „globose basal cells“. Auch eine Schichtunterteilung der unausgereiften (eher basal gelegen) und den ausgereiften ORNs (apikal), wie sie bei den Nagern existiert, konnte beim Menschen nicht nachgewiesen werden. Dies könnte gegen eine Wanderung der reifenden ORNs hin zur apikalen Seite des olfaktorischen Epithels sprechen. So könnten diese Hinweise auf Unterschiede im molekularen und zellulären Prozess der Neurogenese des OE zwischen Menschen und Nagern sein (69).

Einerseits ist die Regeneration und Wiederherstellung der olfaktorischen Verbindungen abhängig vom Ausmaß des Schadens. So ist bspw. die Verletzung des OE bei Zerstörung der Basalzellschicht nicht reversibel (34). Andererseits spielt die Art der Schädigung eine Rolle. Es wird zwischen einem direkten Schaden am OE mit der Zerstörung multipler Zelltypen und der selektiven, neuronalen Degeneration infolge eines axonalen Schadens unterschieden (168, 169).

Dabei tritt ein selektiver Schaden z.B. nach Durchtrennung des olfaktorischen Nervs an der Lamina cribrosa auf, was den Bulbus relativ intakt lässt und damit die potentielle Reinnervation bewahrt. Aber auch nach bspw. experimenteller Schädigung des Bulbus ist der selektive Untergang der ORNs zu beobachten. Hierbei werden jedoch zusätzlich zu den Axonen auch die synaptischen Verbindungen zerstört. (168). In beiden Fällen kommt es durch eine retrograde Degeneration und Apoptose zum Verlust der Neurone (63, 136). Die ORN sterben frühzeitig und werden durch Makrophagen abgebaut. Allerdings betrifft die induzierte Apoptose selten andere Zellen. Als Grund wird deren Einbindung in die Vorgänge der Phagozytose oder auch die Abstammung aus einer anderen Ziellinie als die der ORN vermutet. Durch Faktoren, die von den Makrophagen sezerniert werden, kommt es zur Proliferation der Basalzellen und anschließender Differenzierung (179).

Im Falle einer Bulbektomie kommt es nie zu einer vollständigen Regeneration. Immer werden weniger Neurone als im gesunden OE gefunden. Es wird eine trophische Unterstützung vom Bulbus vermutet, die bei Abwesenheit eine verkürzte Lebenszeit der ORNs bedingt (53). Bei der Durchtrennung des olfaktorischen Nervs kommt es dahingegen zu einer nahezu vollständigen Regeneration. Lediglich eine verstärkte Proliferation der

„globöse basal cells“ und eine höhere Anzahl an nicht komplett ausgereiften ORN wird beobachtet. Auch hier wird die Ursache in einer unvollständigen Reinnervierung des Bulbus vermutet (168). So kann das Wachstum der regenerierenden Neurone durch Narbengewebe und Gliosis, wie dies häufiger bei Schädigungen im Bereich des olfaktorischen Nervs und Bulbus beobachtet wird, beeinträchtigt sein. Darüber hinaus wurde bei einer Durchtrennung des olfaktorischen Nervs häufiger beobachtet, dass die Axone eines bestimmten Rezeptortyps jetzt auch mit anderen Glomeruli synaptische Verbindungen eingehen. Dies könnte bei Verletzungen des olfaktorischen Nervs oder Bulbus häufiger zu Veränderungen der „glomerulären Landkarte“ und damit der Diskrimination führen als bei direkten Verletzungen des olfaktorischen Epithels (34). Auch bei besonders starker Schädigung bestimmter Areale des OE, die zur Metaplasie in respiratorisches Epithel führen kann, bleibt ein Teil des Bulbus denerviert und die Projektionen verlaufen zu Glomeruli anderer Gebiete (168).

2.6 Therapien der Riechstörung

Bisher sind die Therapiemöglichkeiten für Riechstörungen sehr eingeschränkt. Lediglich für die sinunasale Riechstörung gelten Steroide als sinnvolle Therapie (87, 104, 182, 190). Dabei zielt die Besserung der Geruchswahrnehmung auf die Reduktion des entzündlichen Zustandes und somit der konduktiven Ursache der Riechstörung ab. Die systemische aber auch die lokale Verabreichung von Steroiden führt dabei in den meisten Fällen zu einem Rückgang der sinunasalen Riechstörung (196). Diese viel versprechenden Ergebnisse wurden in verschiedenen Studien nachgewiesen, wobei sich die systemische Gabe häufig als überlegen erwies (21, 22, 103, 139, 171, 175). Dennoch entsprach keine Studie einem doppelblinden placebo-kontrollierten Design. Auch Blomquist et al. konnten eine initiale Verbesserung der sinunasalen Riechstörung durch die kombinierte lokale und systemische Kortikoidgabe erzielen (22). In der weiterführenden doppelblinden und placebo-kontrollierten lokalen Verabreichung der Steroide konnte jedoch kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. In einer offenen, unverblindeten Studie konnten Heilmann et al. durch die lokale oder systemische Gabe von Kortikosteroiden bzw. eines Vitamin B-Komplexes einen Therapieerfolg bei 30% der Studienteilnehmer erzielen (75). Dieser war jedoch unabhängig von der Art der Therapie oder auch der Ursache der Riechstörung, so dass die Ergebnisse im Sinne der Spontanregeneration interpretiert werden müssen.

Auch ein operativer Eingriff zur Reduktion der nasalen Obstruktion ist bei der sinunasalen Riechstörung zu überdenken. Zwar könnten die Patienten von der Entfernung von Polypen oder entzündlicher Mukosa profitieren, jedoch birgt auch die Operation selbst ein Risiko für die Riechfunktion in sich (196). Darüber hinaus stellen dabei die Behinderung der respiratorischen Funktion durch die sinunasale Störung oder auch die wiederherstellende Chirurgie im Rahmen von Unfällen die hauptsächlichen Indikationen für solche Operationen dar.

Für die postvirale und posttraumatische Riechstörung stehen derzeit keine adäquaten Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (4, 85, 87, 158, 170). Zwar wurden verschiedene viel versprechende Versuche unternommen, bisher jedoch ohne Erfolg im doppelblinden placebo-kontrollierten Studiendesign.

So wurde eine Verbesserung der posttraumatischen Riechstörung unter Zinkgabe beobachtet (1). Allerdings wurde hierbei lediglich die subjektive Einschätzung der Patienten als Parameter untersucht. Dagegen konnte die schon 1976 durchgeführte randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie von Henkin et al. bei Riechstörungen verschiedener Ursache bereits keinen therapeutischen Effekt von Zink feststellen (80). Auch die Studie von Deems et al. unterstützte diese Ergebnisse (41).

Auch der weit verbreitete Einsatz von Vitamin B zur Therapie der Riechstörung erscheint als ungerechtfertigt (37, 182). So wird der mögliche Therapieerfolg mithilfe eines Vitamin B-Komplexes in der Studie von Heilmann et al. ebenfalls im Sinne der Spontanregeneration interpretiert (75).

Ein weiteres potentiell Medikament stellt der Glutamat-Rezeptor-Antagonist Caroverin dar. Dabei werden intrabulbäre Reparaturmechanismen und ein neuroprotektiver Effekt diskutiert. Die offene prospektive Studie konnte unter Caroveringabe eine Verbesserung der Riechstörung beobachten, jedoch steht auch hier die doppelblinde Untersuchung noch aus (150).

Eine neuere Möglichkeit der effektiven Therapie wurde in der alpha-Liponsäure gesehen (88). Demnach sollte eine Verbesserung der Regenerationsvorgänge durch die Freisetzung von Nervenwachstumsfaktoren und antioxidativen Eigenschaften des Medikaments erzielt werden. Eine offen durchgeführte prospektive Studie führte zu einer Verbesserung des Riechvermögens und einer Abnahme der Parosmie bei Patienten mit postviraler Riechstörung (88). Allerdings steht eine doppelblind durchgeführte Untersuchung zu dieser Therapie noch aus.

Derzeit wird untersucht, inwiefern sich ein therapeutischer Effekt mittels Riechtraining erzielen lässt. Durch das kontinuierliche Riechen an einzelnen Duftstoffen soll eine

Verbesserung der Riechfunktion im Sinne des Trainings erzielt werden (160). Bisher konnte ein signifikanter Effekt in einer prospektiven Studie nachgewiesen werden. Eine multizentrisch angelegte Studie ist derzeit in Planung (36). Darüber hinaus wird derzeit die Akupunktur als therapeutisches Hilfsmittel bei der Riechstörung diskutiert (73). Auch für diese Therapiemöglichkeit existieren noch keine Ergebnisse klinisch kontrollierter Studien.

2.7 Vitamin A als Therapie der Riechstörung

2.7.1 Studien zur Wirkung von Vitamin A bei Riechstörungen

Dass Vitamin A eine essentielle Rolle bei der Verarbeitung chemosensorischer Signale spielt, wurde schon in verschiedenen Studien angedeutet. So bedingt ein Defizit an Vitamin A häufig eine Riechstörung.

Schon 1951 beschrieben Le Magnen und Rapaport in ihrer Studie die induzierte Anosmie durch einen chronischen Vitamin A-Mangel bei männlichen Ratten (118).

Henkin und Laster führten 1967 Untersuchung an Patienten mit Abetalipoproteinämie durch (78). Der Mangel an Apolipoprotein B führt dabei zur gestörten Fettresorption und in Folge dessen zum Mangel an Vitamin A. Bei den Patienten sank mit den verringerten Vitamin A-Serumwerten die Wahrnehmungsschwelle von bestimmten Duftstoffen. Die Verabreichung von Retinylpalmitat in Soja-Öl führte zu einer drei- bis fünffachen Erhöhung der Serumspiegel, und innerhalb von 24h resultierte eine Normalisierung des Geruchsvermögens.

Darüber hinaus wurden Fallberichte von Malabsorptionssyndromen (Sprue, intestinale Sklerodermie, Morbus Whipple) mit eingeschränkter Riechfunktion beschrieben, welche unter Therapie der eigentlichen Erkrankung innerhalb von acht Wochen eine Normalisierung der Vitamin A-Blutspiegel und des Riechvermögens erlangten. Auch beim Krankheitsbild der akuten Virushepatitis wurden quantitative sowie qualitative Geruchsstörungen beobachtet (79). Die Hyposmie ging mit erniedrigten Serumspiegeln von Vitamin A und Retinolbindeproteinen einher. Dabei konnte bei Verbesserung der Riechleistung eine Korrelation zum Retinolbindeprotein-Serumspiegel, jedoch nicht zum Vitamin A-Spiegel festgestellt werden.

Garrett-Laster et al. untersuchten 1984 27 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und einem daraus resultierenden Vitamin A-Defizit hinsichtlich ihres Riechvermögens (58). Dabei wurde der Vitamin A-Defizit nicht nur durch die erniedrigten Serumspiegel von Vitamin A und Retinolbindeprotein definiert, sondern auch durch eine gestörte Dunkeladaptation. Nach oraler Substitution von Vitamin A (10 mg/d) über einen Zeitraum von vier Wochen wurde eine Besserung der Riechfunktion beschrieben. Allerdings konnte eine Verbesserung der Riechschwelle nur für Pyridin und nicht für die anderen untersuchten Duftstoffe beobachtet werden. Bei dieser Studie wurde parallel eine Kontrollgruppe, die keine spezielle Vitamin A-Therapie erhielt, geführt. Die Riechfunktion korrelierte dabei mit den Serumwerten und der Dunkeladaptation.

Doch nicht nur wenn die Vitamin A-Reserven komplett aufgebraucht sind, scheint die Therapie mit Vitamin A sinnvoll zu sein. Auch bei Riechstörungen, die unabhängig von einem Defizit auftraten, konnte in verschiedenen Studien durch die Gabe von Vitamin A eine Besserung der Riechfunktion beobachtet werden.

Von 1955 bis 1960 untersuchten Duncan und Briggs 56 Patienten mit unkomplizierter Anosmie, in den meisten Fällen postviral bedingt, hinsichtlich der Therapie mit Vitamin A (50). Die Behandlung erfolgte zum einen als Injektion mit nachfolgender oraler Gabe von Tabletten oder Emulsion, zur Aufrechterhaltung der Dosis. Zum anderen erhielten einige Patienten zunächst nur eine orale Dosis in Form von Tabletten oder einer Emulsion. In 50 Fällen hatte sich die Riechstörung verbessert, in der Mehrzahl der Fälle bis hin zur kompletten Ausheilung. Die Gabe von Vitamin A in Form von Injektionen erzielte dabei das beste Ergebnis. Dennoch führte teilweise auch die orale Verabreichung zum Erfolg. Eine Kontrollgruppe wurde nicht hinzugezogen. Lediglich vier Patienten erhielten zunächst eine „Dummy-Injektion“, jedoch ohne Therapieerfolg. Bei späteren Vitamin A-Injektionen stellte sich auch bei diesen Patienten eine Besserung ein.

Zwei Fallberichte einer Besserung der Riechfunktion durch die Einnahme von Vitamin A wurden auch von Roydhouse dokumentiert (166). Dabei veränderte sich die Geruchswahrnehmung von zwei Patientinnen mit postviral bedingter Riechstörung schon innerhalb der ersten Wochen. Hierbei wurde auch die Aromenwahrnehmung im Sinne des retronasalen Riechens als subjektiv gebessert beschrieben.

Dem randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studiendesign entsprach erstmalig die 2000 veröffentlichte Studie von Yee und Rawson (205). Hierbei wurde die Wirksamkeit von Vitamin A hinsichtlich der Regeneration der Riechfunktion am Tiermodell untersucht. Dazu wurde bei einem Teil der Mäuse der olfaktorische Nerv durchtrennt und somit eine posttraumatische Anosmie simuliert. Die andere Gruppe der Tiere wurde einer

Scheinoperation unterzogen, wodurch die Riechfunktion unverändert blieb. Jeweils eine Kontrollgruppe wurde bei Placebogabe mitgeführt. Die einmalige orale Gabe von Vitamin A führte zu einer Beschleunigung der olfaktorischen Regeneration. D.h. die Mäuse mit induzierter posttraumatischer Anosmie, welche das Verumpräparat erhielten, waren schon einige Tage vorher im Finden von Futter schneller als die Tiere der Placebogruppe. Allerdings erreichten beide Gruppen zeitgleich (im Mittel nach dem zehnten Tag) die vollständige Regeneration ihrer Riechfunktion, d.h. die Tiere fanden ihr Futter innerhalb einer vor der Operation trainierten Zeit.

2.7.2 Vitamin A – Terminologie und Stoffwechsel

Vitamin A umfasst eine Reihe natürlicher und synthetischer Verbindungen (Retinoide) mit ähnlicher Struktur, aber teils unterschiedlicher Wirkung. Jedoch werden von den meisten Wissenschaftlern auch einige, nicht eng mit Retinol verwandte Stoffe, die eine biologische Vitamin A oder Retinoid- Aktivität aufweisen, dazu gezählt (19).

Vitamin A gehört zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Hauptsächlich wird es mit tierischen Nahrungsmitteln als Retinylester aufgenommen. Obst und Gemüse enthalten dagegen das so genannte Provitamin A. Diese gelben bis gelbrötlichen Farbstoffe, die Carotinoide, werden je nach Bedarf im menschlichen Körper in Retinol umgewandelt. Dabei ist unter den Carotinoiden Beta-Carotin die aktivste Form.

Laut Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) liegt der Tagesbedarf an Vitamin A bei 1 mg für Männer und 0,8 mg für Frauen (44). Schwangere und Stillende haben dabei einen erhöhten Bedarf (1,1-1,5 mg), Säuglinge und Kinder einen erniedrigten (0,5-0,8 mg). Empfohlen wird dabei, den Bedarf zu zwei Dritteln mit Carotinoiden zu decken. Die empfohlene Zufuhr wird in Retinol-Äquivalent angegeben (Tabelle 4). Aufgrund der Art und Zubereitung der einzelnen Nahrungsmittel variieren jedoch die Werte für Provitamin A. So empfiehlt die WHO/FAO derzeit Umrechnungsfaktoren von 1:14 für Beta-Carotin und 1:28 für andere Carotinoide (198). Darüber hinaus erfolgt die Angabe von Vitamin A-Mengen häufig in Internationalen Einheiten (I.E.) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Angaben in Retinol-Äquivalent und Internationale Einheit (44, 198)

Einheit	
1 mg Retinol-Äquivalent	= 1 mg Retinol = 6 - 14 mg Beta-Carotin = 12 - 28 mg gemischte Carotinoide

1 Internationale Einheit (I.E.)	= 1,83 mg all- <i>trans</i> -Retinylpalmitat
	= 0,3 µg Retinol
	= 0,6 µg Beta-Carotin
	= 1,2 µg gemischte Carotinoide
	= 0,55 µg all- <i>trans</i> -Retinylpalmitat

Bei der Verstoffwechslung von Vitamin A im Körper werden die Retinylester im Darmlumen zu Fettsäuren und Retinol gespalten und danach in die Enterozyten aufgenommen, wobei Retinol intrazellulär an CRBP-II (cellular retinol-binding protein) gebunden ist. Zunächst wird Retinol erneut verestert (hauptsächlich zu Retinylpalmitat) bevor es in Chylomikronen verpackt in die intestinale Lymphe abgegeben wird. Ein Teil erreicht jedoch auch als unverestertes Retinol das Lymphsystem. Provitamin A dagegen gelangt durch passive Diffusion direkt in die Enterozyten des Dünndarms und wird entweder komplett in Chylomikronen eingebettet oder in Retinal gespalten. Dabei wird Beta-Carotin in zwei Moleküle Retinal oder in ein Retinal und ein verkürztes Retinal gespalten. Bei Bedarf wird das Retinal dann in Retinol umgewandelt.

Hauptsächlich wird Vitamin A in der Leber gespeichert. Dabei werden die Retinylester in den Hepatozyten erneut in Retinol gespalten und in den Itozellen (perisinusoidale Stellatumzellen), an CRBP-I gebunden, als Retinylpalmitat gespeichert. Aber auch extrahepatisch wird Vitamin A zum Teil gespeichert (z.B.: Retinales Pigmentepithel, Lunge, Niere, Darm).

Bei Bedarf wird Retinol in den Blutkreislauf abgegeben. Dabei wird es intrahepatisch an Retinolbindepoteine (RBP) gebunden. Aufgrund der kleinen Größe würde dieser Komplex jedoch renal filtriert werden, daher wird zusätzlich Transthyretin angekoppelt.

Generell wird davon ausgegangen, dass die aktiven Vitamin A-Metabolite erst in den Zielzellen synthetisiert werden. So wird bei Bedarf aus dem Plasma aufgenommenes all-*trans* Retinol durch bestimmte Alkoholdehydrogenasen (ADH) und SDR (Kurzketttige Dehydrogenase/Reduktase) in all-*trans* Retinal umgewandelt. Dieser Prozess ist wie die Veresterung von Retinol reversibel. All-*trans* Retinal kann nun mit Hilfe von bestimmten RALDHs (Retinaldehydrogenase) irreversibel in Retinsäure oxidiert werden, die dann in andere Isomere umgewandelt werden können. Die Bildung polarer Metabolite erfolgt dann durch bestimmte Cytochrom P450 Enzyme, wobei CYP26 eine wichtige Rolle bei der Umwandlung in inaktive Metabolite zu spielen scheint (15, 17, 19, 198).

In den Zielzellen bindet sich Vitamin A an kernnahe Rezeptoren der Familie der Steroid/Schilddrüsen-Hormon-Rezeptoren und beeinflusst unter Zuhilfenahme verschiedener Kofaktoren die Proteinsyntheseleistung durch Transkription über 500

verschiedener Gene (11, 52). Es wird zwischen zwei Rezeptortypen, RAR (retinoic acid receptor) und RXR (retinoid X receptor), unterschieden, die jeweils in die drei Subtypen α , β , und γ sowie multiple Isoformen unterteilt werden (59, 127, 147).

Sie funktionieren dabei entweder als Heterodimere, d.h. ein RAR bildet einen Komplex mit RXR, oder auch als Homodimer, wobei zwei RXRs einen Komplex bilden. Sie sind an DNA bestimmter Gensequenzen (z.B.: 5'A/GGGTCA-3'), die RAREs bzw. RXREs (retinoic acid/retinoid X response elements), gebunden (31, 128). Dabei weist sowohl *all-trans*-Retinsäure als auch *9-cis*-Retinsäure eine besonders hohe Affinität für RAR auf, wohingegen sich *9-cis*-Retinsäure ausschließlich an RXR bindet. Als physiologischer Ligand wird jedoch lediglich *all-trans*-Retinsäure vermutet, da *9-cis*-Retinsäure bisher nur in hohen teratogenen Dosen nachgewiesen wurde. Somit könnte der Aktivierung von RAR-RXR- oder RXR-RXR-kontrollierten Genen durch *9-cis*-Retinsäure eine Abnormalität zugesprochen werden (5, 184). Darüber hinaus ist eine indirekte Regulation vieler Gene, d.h. nicht durch RAREs bzw. RXREs, bekannt (11). Auch nicht genomisch bedingt zeigt Vitamin A eine Aktivität. So bindet sich *all-trans*-Retinsäure beispielsweise direkt an Proteinkinase C und verändert somit deren Aktivität (152). Proteinkinase C spielt eine essentielle Rolle in der Regulierung von Proliferation, Differenzierung, Tumorgenese und Apoptose.

2.7.3 Wirkung von Vitamin A bei der Regeneration der Riechfunktion

Vitamin A ist für eine Vielzahl physiologischer Funktionen von Bedeutung. So ist bspw. Retinal zusammen mit Rhodopsin für den Sehorgan essentiell. Aber auch eine bedeutende Rolle für die Entwicklung und das Wachstum verschiedener Gewebe und Organe ist bekannt.

Schon 1925 zeigten Wolbach und Howe, dass ein Vitamin A-Mangel bei Ratten zum Ersatz von differenziertem Gewebe durch keratinisiertes Epithel bspw. im Respirations- und Verdauungstrakt, am Auge, im Genitaltrakt und in den Harnwegen führt (195). Dabei beobachteten die Autoren einen Riechverlust als spätes aber zuverlässig auftretendes Symptom. Die histologischen Untersuchungen zeigten auch hier eine Keratinisierung des respiratorischen Epithels und der Bowman Drüsen. Das OE und das Epithel des Vomeronasalen Organs waren dagegen bis auf wenige Entzündungszeichen intakt. Lediglich das Einwachsen von angrenzendem keratinisiertem Epithel konnte beobachtet werden. Auch Biesalski et al. stützen die Hypothese, dass Vitamin A-Mangel zur Degeneration des umgebenden respiratorischen Epithels und damit zum herabgesetzten Riechvermögen führt (18).

Des Weiteren wird die zelluläre Integrität der Schleimhaut und die Sekretion von Glykoproteinen durch Vitamin A beeinflusst (16, 39). So könnte ein Vitamin A-Mangel das „Austrocknen“ des olfaktorischen Epithels bewirken und darüber hinaus den Transport der Duftmoleküle zum Rezeptor stören.

Schon 1939 bemerkten Milas et al. die gelbliche bis braune Färbung des olfaktorischen Epithels bei der Kuh und konnten darin Vitamin A nachweisen (132). Auch Duncan und Briggs gelang dieser Nachweis (50). Sie sahen die Bedeutung von Vitamin A direkt in der olfaktorischen Verarbeitung ähnlich dem Prozess beim Sehvorgang. Diese Hypothese wurde jedoch scharf kritisiert. So konnte Moulton bei der Ratte und dem Schwein kein Vitamin A in der olfaktorischen Region nachweisen und bezweifelte stark die Notwendigkeit dessen bei der Verarbeitung von Gerüchen (141). Dennoch sind Vitamin A-signalvermittelnde Moleküle, d.h. Rezeptoren, Koaktivatoren, Korepressoren, Enzyme, Bindeproteine, in den olfaktorischen Gebieten des peripheren und zentralen Nervensystems von der Entwicklung bis ins Erwachsenenalter vorhanden. Jedoch scheint Vitamin A eher eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des olfaktorischen Systems zu spielen (153).

So ist Retinsäure schon in der Entstehung und Gestaltgebung der olfaktorischen Bahn essentiell (10, 192). Fehlen die lokal durch Retinsäure vermittelten Prozesse, so schlägt die Ausbildung der olfaktorischen Strukturen fehl (2, 112).

Vitamin A ist jedoch auch als Wegbereiter für die Regeneration und Differenzierung verschiedener sich erneuernder Epithelien bekannt (125). Dabei vermuten die Autoren bei der Regeneration von Geweben und Organen gleiche Prozesse wie bei der Entwicklung dieser. So konnte ein Einfluss von Vitamin A auf die Entwicklung und Regeneration von Extremitäten und Lunge nachgewiesen werden. Auch beim Nervensystem wird nicht nur während der Entwicklung sondern auch bei der möglichen Regeneration von zerstörten Axonen der Einfluss von Vitamin A beobachtet (125). So scheint Retinsäure für das Wachstum der Neuriten von Bedeutung (33).

Im ausgereiften olfaktorischen Epithel moduliert Vitamin A weiterhin die Genexpression, was die Signalübertragung bei einem Teil der ORNs mit einschließt (153). Retinsäure beeinflusst das Wachstum der Axone der ORNs und die adhäsiven Eigenschaften dieser (192, 193). Schon Biesalski diskutierte die mögliche Bedeutung von Vitamin A im olfaktorischen Bulbus (14), auch findet man im ausgereiften Bulbus immer noch RARs und Kofaktoren (153). Retinsäure-vermittelte Signalgebung kennzeichnet einen Teil der modulierenden GABAergen Interneurone im ausgereiften Bulbus. Aber auch im SVZ (anteriore subventrikuläre Zone), bei der Bildung neuronaler Vorstufen für diese

Interneurone und deren Wanderung zum Bulbus, spielt Retinsäure eine wichtige Rolle während des Erwachsenenalters (181, 188).

Des Weiteren scheint Retinsäure die Regeneration und Wiederherstellung der chemosensorischen Funktion nach Schädigung der olfaktorischen Bahn maßgeblich zu beeinflussen. So wird vermutlich die Proliferation neuronaler Vorstufen, sowie die Differenzierung und Reifung der Neuronen im olfaktorischen System von Vitamin A entscheidend beeinflusst (153). Illing et al. konnten schon die direkte Differenzierung von klonalen Zellen in ORN mit Hilfe von Retinsäure nachweisen (100). Hierbei vermuteten Asson-Batres et al. den Einfluss von Vitamin A auf die Proliferation und Differenzierung in der Unterbrechung der Mitose der Vorläuferzellen und im Aktivieren der Genexpression zur Differenzierung in ORN. Sie beobachteten bei erwachsenen Mäusen mit Vitamin A-Mangel eine Abnahme der ausgereiften ORN und eine Proliferation der Basalzellen. So könnte die ORN-Differenzierung durch Aufrechterhaltung einer höheren Menge an proliferierten Zellen verzögert oder unterdrückt werden (7, 8) Auch Hägglund et al. beobachteten unter Vitamin A-Mangel eine Dickeabnahme des OE. Die gesteigerte Apoptose ausgereifter Neurone und damit der neuroprotektive Effekt konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Die hier als eventuell kompensatorisch aufgeführte Erhöhung der Vorläuferzellen wurde jedoch nicht beobachtet. Darüber hinaus beschreiben die Autoren die Projektion der Axone in den Bulbus sowie die Antwort auf Duftstoffe als unbeeinflusst (68).

In der Studie von Yee und Rawson führte die Gabe von Vitamin A bei einer Durchtrennung des olfaktorischen Nervs zu einer Beschleunigung der olfaktorischen Regeneration (205). Jedoch wurde hierbei keine Korrelation dieses Effekts mit Veränderungen der Dicke des OEs als Indikator für eine veränderte Rate der Apoptose und Repopulation der erwachsenen ORNs festgestellt (204). Zwar wurden nach Vitamin A-Gabe im OE vermehrt Zellen unbekannter Funktion und Zellzugehörigkeit (flask shaped cells) mit RARs gefunden, jedoch war die Abnahme der Dicke des OEs im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe nicht signifikant. Ebenso wurden in Makrophagen gehäuft RARs gefunden, was für eine Phagozytose apoptotischer Zellen wie den ORN oder der „flask shaped cells“ spricht. Auch in der Lamina propria wurden RAR-Zellen gefunden. Diese könnten Fibroblasten, umhüllende Zellen, Leukozyten aber auch Vorstufen der „flask shaped cells“ darstellen. Dennoch wurden keine RAR-Zellen beobachtet, die durch die Basalmembran migrieren. Auch blieb unklar, ob die Zellen mit RAR verschiedenen Zellarten oder unterschiedlichen Entwicklungsstadien einer Art entsprechen. Die Ergebnisse ließen die Autoren vermuten, dass Vitamin A in diesem Fall nicht direkt auf der Ebene der Wiederherstellung des OE arbeitet. Zwar werden Apoptose

und Proliferation der ORN beeinflusst, jedoch könnte dies auch indirekt über die Expression verschiedener Zytokine und deren Rezeptoren an nicht-neuronalen Zellen durch Vitamin A gesteuert werden (204).

Damit könnte Vitamin A einen zeitigen Schritt im Erholungsprozess darstellen, der das Hineinwachsen schon differenzierter, durch den chirurgischen Eingriff nicht durchtrennter Axone in den Bulbus ermöglicht (153). Auch Asson-Batres et al. diskutierten den Einfluss von Vitamin A auf die Apoptose, damit neue Zellen nachwachsen können (8)

Ebenso lassen sich aufgrund der Geschwindigkeit der Beeinflussung der Regeneration noch andere Prozesse als der relativ langsame Ersatz der ORNs vermuten (136, 153). So wird beispielsweise ein Anstieg mikrovillärer Zellen mit Rezeptoren für Retinsäure im OE beobachtet, deren Funktion noch unklar ist. Sie haben weder Eigenschaften von Neuronen, noch Basal- oder Stützzellen. Eine Aufgabe bei der Regulierung des metabolischen Status des OE wird diskutiert (153, 204). Auch konnten RALDHs in verschiedenen nicht-neuronalen Zellen des OE nachgewiesen werden. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit der Synthese von Retinsäure im Prozess der olfaktorischen Regeneration (6).

Neben den genannten Einflüssen scheint auch das Immunsystem maßgeblich von Vitamin A beeinflusst zu sein. Retinoide spielen in der Entwicklung und Reifung von Lymphozyten sowie deren Antwort wie bspw. Antikörperausschüttung und T-Zell-aktivierung. Auch scheint die nicht-spezifische Antwort wie Phagozytose und Zytokinproduktion beeinflusst zu werden (26, 164, 165). Mehrere Studien bezüglich der Vitamin A-Gabe konnten bei Kindern einen positiven Effekt hinsichtlich verschiedener Infektionserkrankungen feststellen (187). So könnte Retinsäure einen zusätzlichen Effekt in der Koordinierung der Immunantwort bei Schädigung der olfaktorischen Gebiete haben (153, 154).

Rawson und LaMantia diskutieren noch weitere Einflussmöglichkeiten von Vitamin A auf die olfaktorische Regeneration. So könnte bspw. der altersabhängige Verlust der Riechfunktion die Folge ungenügender Nahrungsaufnahme mit entsprechend suboptimalem Vitamin A-Spiegel sein, die wiederum durch das verringerte Riechvermögen noch verstärkt wird. Das geminderte retronasale Riechvermögen sowie die mögliche Atrophie der Geschmacksknospen bedingen einen verminderten Appetit. Somit könnte ein Kreislauf in der Unterversorgung der olfaktorischen Gebiete resultieren (153, 154).

Auch wenn die genauen Zusammenhänge noch nicht endgültig entschlüsselt sind, so scheint Vitamin A doch eine bedeutende Rolle in der Regeneration der olfaktorischen Bahn zu spielen. So beeinflusst Vitamin A neben der Aufrechterhaltung der Immunantwort

und des Metabolismus im olfaktorischen Epithel die strukturelle und funktionelle Aktivität der olfaktorischen Struktur. Durch Einfluss auf Apoptose, Proliferation und Differenzierung der neuronalen aber auch teilweise nicht-neuronalen Komponenten, wird die Balance zwischen ausgereiften Zellen und deren Vorläufern aufrechterhalten. Somit könnte Vitamin A durch Regulierung der Neurogenese einen therapeutischen Nutzen bei der olfaktorischen Regeneration nach Infektionen oder Traumen haben.

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

3.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Analyse basiert auf Daten einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vitamin A bei postviralen und posttraumatischen Riechstörungen.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden vorgelegt und mit einem positiven Votum beurteilt. Die Studie wurde unter den ethischen Gesichtspunkten der Deklaration von Helsinki durchgeführt (194). Die Patienten erhielten für ihre Teilnahme an der Studie keinerlei finanzielle Mittel.

In der Zeit von Januar 2005 bis September 2005 wurden über 60 Patienten zweimal untersucht. Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Zuweisung durch niedergelassene HNO-Ärzte in die Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. habil. T. Zahnert).

3.1.2 Einschlusskriterien

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 70 Jahre alt. Mit Ausnahme der Riechstörung waren die Studienteilnehmer weitgehend gesund. Die Riechstörung begann plötzlich nach einer viralen Infektion der oberen Atemwege oder nach einem Unfall mit Schädelbeteiligung. Das auslösende Ereignis, welches zur Riechstörung führte, lag zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung maximal 4 Jahre zurück.

Alle Patienten wurden eingangs in einem Aufklärungsgespräch über Inhalt, Ablauf und Ziel der Studie informiert. Eine ausführliche Patienteninformation zur Studie „Die Anwendung von Vitamin A bei Riechstörungen“, sowie eine Einverständniserklärung, wurden den Patienten ausgehändigt (Anhang 1; 2).

Sie wurden ausführlich über Wirkungsweise, Risiken des Vitamin A-Präparates und mögliche Nebenwirkungen, sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufgeklärt. Im Anschluss an eine ausführliche Erörterung aller Fragen und Unklarheiten wurde gemeinsam mit dem Untersucher die Einverständniserklärung unterzeichnet.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Anamnestische Erkrankungen, die das ZNS, die Riechfunktion oder die Nasenatmung maßgeblich beeinflussen können, galten als Ausschlusskriterien (z.B. Hirninfarkt, Polypen, chronischer Schnupfen). Des Weiteren sollte bei den Patientinnen eine Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen sein. Innerhalb der letzten 4 Wochen hatte keiner der Patienten an einer Arzneimittelprüfung teilgenommen. Anwendungsbeschränkungen für die Behandlung mit Vitamin A, wie beispielsweise bekannte Allergien, Wechselwirkungen mit bestimmten Medikamenten (Tabelle 5), sowie anamnestisch bekannte Erkrankungen im Sinne einer Hirndrucksteigerung, Hypertriglyceridämie Typ V, Hypervitaminose A, gestörten Nieren- oder Leberfunktion, galten ebenfalls als Ausschlusskriterien. Bei Missbrauch von Drogen oder Alkohol wurde die Studienteilnahme untersagt.

Tabelle 5: Mögliche Wechselwirkungen von Vitamin A mit Medikamenten

Medikament	mögliche Wechselwirkung mit Vitamin A
Dicumarol, Warfarin	Steigerung des antikoagulativen Effekts
Tetrazykline	Hirndrucksteigerung
Colestyramin, Colestipol, Neomycin	Hemmung der Vitamin A-Aufnahme im Darm
Retinsäure und ihre Derivate	Hypervitaminose

3.2 Erster Untersuchungstag

3.2.1 Ablauf

Zu Beginn wurde eine ausführliche Anamnese des Patienten erhoben. Dazu wurde den Studienteilnehmern zunächst ein spezieller Fragebogen in Anlehnung an einen von Landis B., Frasnelli J. und Hummel T. entwickelten klinischen Anamnesebogen ausgehändigt. Er bezieht sich auf Eigenschaften der Riechfunktion bzw. der vorhandenen Riechstörung mit Schwerpunkt auf Kriterien der Parosmie und Phantosmie und enthält eine subjektive Einschätzung der Beeinträchtigung durch die Störung.

In einem ausführlichen Gespräch erfolgte eine Anamneseerhebung bezüglich der Riechfunktion und deren Störung. So wurden Ursache, Dauer, Verlauf und gegebenenfalls bereits durchgeführte Therapieversuche besprochen. Darüber hinaus wurden bei jedem Patienten seine subjektiven Einschätzungen des Grades der Riechstörung und der

Beeinträchtigung des retronasalen Riechens (Aromenwahrnehmung) erfasst. Außerdem wurde die qualitative Beurteilung im Sinne einer Parosmie oder Phantosmie vermerkt.

Weitere Erkrankungen der Studienteilnehmer, die familiäre Disposition bezüglich M. Alzheimer und M. Parkinson sowie die Einnahme von Medikamenten wurden zum Ausschluss als Ursache der Riechstörung erfragt. Es wurden spezifische Einflussfaktoren auf das Riechvermögen wie Allergien, Behinderungen der Nasenatmung, Operationen im Kopfbereich sowie die beruflich bedingte Exposition zu Stäuben, Gasen und Chemikalien erfasst. Das Geschlecht und Alter der Patienten, Größe, Gewicht und dessen Änderung, die Trinkgewohnheiten sowie der Genuss von Nikotin wurden dokumentiert.

Eine HNO-ärztliche Untersuchung wurde zum Ausschluss nasal entzündlich bedingter Riechstörungen durchgeführt. Diese beinhaltete die endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen.

Die psychophysiologische Untersuchung des orthonasalen und retronasalen Riechvermögens wurde durchgeführt und deren Ergebnis gemeinsam mit dem Patienten besprochen. Die Diagnose und Prognose der Erkrankung wurden ausführlich diskutiert.

Im Anschluss wurden jedem Patienten die Studienmedikamente ausgehändigt und die damit verbundene Probandennummer dokumentiert. Die Art und Dauer der Einnahme, sowie erneut die Risiken, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen des Vitamin-A-Präparates, wurden ausführlich erläutert.

Abschließend wurden ausführlich Fragen und Unklarheiten bezüglich der Erkrankung und der Studie selbst geklärt. Hinsichtlich des zweiten Untersuchungstermins wurde eine telefonische Absprache nach frühestens drei Monaten vereinbart.

Die gesamte Untersuchung umfasste einen zeitlichen Rahmen von 2 bis 3 Stunden.

3.2.2 Die psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechens

„Sniffin’ Sticks“

Die psychophysische Untersuchung der Riechfunktion wurde mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“ der Firma Burghart Medizintechnik durchgeführt (30). Das Verfahren der „Riechstifte“ wurde von Kobal und dessen Mitarbeitern entwickelt. Dabei wird die Geruchsschwelle und die Möglichkeiten der Diskrimination und Identifikation von verschiedenen Gerüchen untersucht (90, 96, 109, 110, 197).

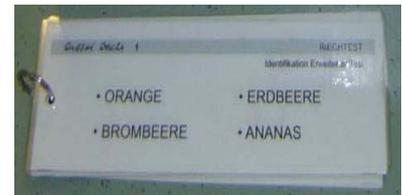


Abbildung 1: „Sniffin' Sticks“

Dem Patienten wird ein Set aus verschiedenen Plastikstiften dargeboten. Diese ähneln herkömmlichen Filzstiften, enthalten aber anstatt Farbe verschiedene Duftstoffe (Länge: 14 cm; innerer Durchmesser: 1,3 cm). Jeder Stift enthält dabei 4 ml eines in Propylen-Glykol gelösten Riechstoffs bzw. lediglich Propylen-Glykol.

Jeder Patient wird ausführlich über Ablauf und Ziel des Riechtests aufgeklärt. Die Untersuchung findet in einem ruhigen und gut belüfteten Raum statt. Zur Testung wird die luftdichte Plastikkappe jeweils eines Riechstiftes entfernt. Mit der Aufforderung am Stift zu Riechen wird dieser für ca. 3 Sekunden dem Patienten ca. 2 cm mittig vor beide Nasenlöcher gehalten. Während der Untersuchung sollten dem Patienten keine Hinweise auf die Wertigkeit seiner Aussagen gegeben werden.

Die herkömmliche Riechtestung mit den „Sniffin' Sticks“ gliedert sich in drei Subtests: Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle für Phenylethylalkohol (Schwelle), die Ermittlung des Diskriminationsvermögens von Gerüchen (Diskrimination) sowie die Feststellung der Fähigkeit zur Identifikation von Gerüchen (Identifikation). Zwischen den drei Tests sollte jeweils eine Pause von 3 Minuten eingehalten werden. Ablauf und Ziel werden dem Patienten vor jedem Subtest kurz und verständlich erläutert.

Schwelle

Der erste Subtest dient der Bestimmung der Riechschwelle. Dabei wird festgestellt ab welcher Konzentration ein Riechstoff vom Patienten wahrgenommen wird.

Es wird ein Stifteset bestehend aus 16 Tripletts zu jeweils drei farblich markierten Stiften verwendet. Jeweils einer der drei Stifte ist mit der Farbe rot markiert und enthält den

Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA), der einem Rosenduft ähnelt. Die beiden anderen Stifte, farblich blau bzw. grün markiert, enthalten lediglich ein geruchsneutrales Lösungsmittel (Propylen-Glykol). Beginnend mit der höchsten Konzentration an PEA im Stifte-Triplett 1, sinkt diese durch wiederholte Verdünnung (1:1) allmählich von 4 % bis 0,00012 % PEA im Stifte-Triplett 16 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Konzentrationen von PEA bei der Bestimmung der Schwelle

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

Dazu werden dem Patienten jeweils drei Stifte, benannt mit Stift eins, zwei und drei wie oben beschrieben dargeboten. Die Reihenfolge der Stifte wird mit jeder Darbietung verändert. Der Patient wurde mit einer Schlafmaske verblindet, um eine Identifikation des richtigen Stiftes anhand der Farben zu verhindern. Im Sinne eines „triple-forced-choice“ wird der Untersuchte aufgefordert, sich für einen der drei Stifte zu entscheiden, von dem er glaubt, dass dieser den Duftstoff enthält. Der Patient muss sich immer für einen Stift entscheiden auch wenn er subjektiv keinen Geruchsstoff wahrnimmt oder sich dessen nicht sicher ist. Jeder Stift wird hierbei nur einmal angeboten, so dass eine Wiederholung auf Verlangen des Patienten nicht stattfindet.

Begonnen wird, von Patient zu Patient abwechselnd, mit dem Triplett 16 oder 15. Im Abstand von zwei Stufen werden dem Patienten Stifte mit zunehmender Konzentration dargeboten (z.B.: Triplett 16, 14, 12 bzw. 15, 13, 11). Hat der Untersuchte einen PEA enthaltenden Stift korrekt wahrgenommen, wird das gleiche Triplett erneut angeboten. Die Reihenfolge der Stifte im einzelnen Triplett wird dabei neu bestimmt. Erkennt der Patient bei der zweiten Darbietung desselben Stifte-Tripletts nicht den korrekten Stift, wird die Untersuchung wie vorher beschrieben mit der übernächsten Konzentrationsstufe fortgesetzt. Wenn er jedoch bei der zweiten Darbietung erneut den richtigen Stift identifiziert, wird im Untersuchungsprotokoll das entsprechende Triplett als erster Wendepunkt festgehalten.

Die Untersuchung wird nun absteigend im Abstand einer Konzentrationsstufe fortgesetzt. Bei korrekter Benennung des Stifts wird das gleiche Triplet wie oben beschrieben erneut dargeboten. Erkennt auch diesmal der Patient den Stift, wird die Untersuchung absteigend mit dem Triplet der nächstniedrigeren Konzentrationsstufe fortgesetzt, bis eine Identifikation fehlschlägt. Dieses Stifte-Triplett mit der ersten Falschaussage wird als zweiter Wendepunkt definiert.

Danach wird die Untersuchung wiederum aufsteigend, jetzt im Abstand einer Konzentrationsstufe, fortgesetzt bis ein Stift im selben Triplet zweimal korrekt eruiert wird. Dieses Triplet wird als Wendepunkt drei vermerkt und es wird wieder absteigend vorgegangen. Die Testung ist beendet, wenn 7 Wendepunkte durchlaufen sind.

Kommt es zu keiner zweimaligen korrekten Entscheidung bis zum Stifte-Triplett 1, werden immer Stifte der höchsten Konzentrationsstufe dargeboten. Dabei zählt das Triplet 1 als Wendepunkt.

Die Geruchsschwelle wird als arithmetisches Mittel der letzten 4 Wendepunkte definiert. Dieser Wert wird im Folgenden als „S“ benannt. Entsprechend den 16 Konzentrations- bzw. Verdünnungsstufen ist das Ergebnis ein Wert zwischen 1 und 16. Im Falle der „Nichterkenntung“ der Stifte wird „S“ als Wert 1 festgelegt (Abbildung 3).

Verdünnungsstufe	1																			
	2																			
	3																			
	4																			
	5																			
	6																			
	7																			
	8																			
	9																			
	10																			
	11																			
	12																			
	13																			
	14																			
	15																			
	16																			

Die Schwelle liegt bei 5.25 !

Abbildung 2: Methode der Bestimmung der Schwelle (86)

Diskrimination

Beim zweiten Test, dem Diskriminationstest, werden dem Patienten Geruchsstoffe in überschweelliger Konzentration dargeboten. Dieser Subtest dient zur Feststellung, wie gut der Patient Gerüche unterscheiden kann. Es spielt dabei keine Rolle, ob der Untersuchte die Duftstoffe identifizieren kann.

Es werden wiederum 16 Triplets zu je drei Stiften verwendet. Zwei dieser Stifte enthalten den gleichen und nur ein Stift einen anderen Duftstoff. Die Stifte sind wiederum mit unterschiedlichen Farben markiert, wobei die rot und blau markierten Stifte den gleichen Duftstoff enthalten. Der Geruch des grün markierten Stifts unterscheidet sich von den anderen beiden.

Beginnend mit dem Stifte-Triplett 1 wird bei der Durchführung des Tests jeweils ein Stift wie bei der Bestimmung der Schwelle dargeboten. Die Reihenfolge der einzelnen Stifte je Triplett wird bei jeder Testung vom Untersucher geändert. Zur Verblindung trägt der Patient wiederum eine Schlafmaske.

Aufgabe des Patienten ist es, diesen anders riechenden Stift herauszufinden. Hierbei ist der Patient ebenfalls im Sinne des „triple-forced-choice“ gezwungen, sich für einen Stift zu entscheiden, auch wenn er sich unsicher ist oder keinen Unterschied feststellt. Auch bei diesem Test wird jeder Stift nur einmal dargeboten. Die Antwort wird im Untersuchungsprotokoll als Farbe des gewählten Stiftes vermerkt.

Die Anzahl der richtig erkannten Stifte der Farbe grün ergibt somit den Wert für den Subtest der Diskrimination. Dieser Wert wird im Folgenden als „D“ benannt. Das Ergebnis ist eine ganze Zahl zwischen 0 und 16.

Identifikation

Bei der Testung der Identifikation soll festgestellt werden, wie gut der Patient Gerüche erkennen und benennen kann.

Das Set besteht aus 16 Stiften, welche verschiedene überschweilige Geruchsstoffe enthalten. Die Duftstoffe sind die aus dem Alltag bekannten Gerüche Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminze, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis und Fisch.

Nach dem Prinzip des „multiple choice“ wird dem Patienten für jeden Stift eine Vorlage bestehend aus vier Begriffen gegeben (Tabelle 7). Der Untersucher fordert den Patienten auf, sich nach der Darbietung eines Stiftes für eine dieser vier Antwortmöglichkeiten zu entscheiden. Auch hier erfolgt die Antwort im Sinne des „forced choice“. D.h. auch wenn

sich der Patient unsicher ist, soll er sich dennoch für den Begriff entscheiden, der am besten den dargebotenen Duftstoff beschreibt.

Tabelle 7: Antwortmöglichkeiten bei der Testung der Identifikation

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

Die Anzahl der richtigen Antworten ergibt den Wert für den Subtest der Identifikation. Dieser wird im Folgenden als „I 16“ benannt und kann ganze Zahlen zwischen 0 und 16 annehmen.

Erweiterung der Identifikation

Zusätzlich wurde eine Erweiterung der Identifikation durchgeführt (65, 92, 156). Diese sollte eine höhere Aussagekraft bezüglich der Identifikation von Gerüchen liefern.

Auch hier werden 16 Duftstoffe verwendet, die der Patient aus dem Alltag kennt. Die einzelnen Duftstoffe sind in Anhang 3 mit dem dazugehörigen Hersteller aufgelistet. Dazu wurden in handelsübliche Stifte der Firma Burghart Medizintechnik 4 ml vom jeweiligen in Propylen-Glykol gelösten Duft gegeben.

Auch der Subtest „Identifikation 16 erweitert“ wird wie der oben beschriebene Test „Identifikation 16“ im Sinne des „multiple choice“ und „forced choice“ durchgeführt (Tabelle 8). Die Anzahl der richtigen Antworten ergibt den Wert für den Test der erweiterten Identifikation, im Folgenden „I 16 erweitert“ genannt, und kann ebenfalls eine ganze Zahl zwischen 0 und 16 erreichen.

Tabelle 8: Antwortmöglichkeiten bei der erweiterten Identifikation

Stift-Nr.	Antwortmöglichkeit			
17	Brombeere	Birne	Kirsche	Orange
18	Cola	Apfel	Gummibärchen	Zitrone
19	Minze	Fichte	Flieder	Schnittlauch
20	Pfirsich	Grapefruit	Weintrauben	Erdbeere
21	Rose	Sauerkraut	Möhre	Gras
22	Pflaume	Melone	Himbeere	Orange
23	Honig	Mandeln	Lakritz	Rum
24	Paprika	Gewürznelke	Ingwer	Pfeffer
25	Zimt	Schokolade	Erdnuss	Kokos
26	Gras	Fichte	Lavendel	Rose
27	Zitrone	Johannisbeere	Banane	Melone
28	Kirsche	Pfirsich	Apfel	Erdbeere
29	Knoblauch	Pilze	Schinken	Holz
30	Geräuchertes	Leder	Zigarette	Salami
31	Kekse	Vanille	Honig	Schoko
32	Pfeffer	Muskat	Zwiebel	Senf

Auswertung des orthonasalen Riechtests – „SDI 32-Wert“

Aus den Ergebnissen der Subtests „S“, „D“, „I 16“ und „I 16 erweitert“ wurde der so genannte „SDI-Wert“ berechnet. Dabei wird „SDI 32“ als die Summe der einzelnen Subtests „S“, „D“, „I 16“ und „I 16 erweitert“ definiert und kann einen Wert zwischen 1 und 64 annehmen. In Anlehnung an die Studie von Kobal et al. wurde der Wertebereich des SDI 32 für die Diagnosen der orthonasalen Riechstörungen, wie in Tabelle 9 dargestellt, unterteilt (110).

Tabelle 9: Einteilung des SDI 32-Wertebereichs für die Diagnosen der Riechstörungen

Diagnose der Riechstörung	SDI 32 Untergrenze	SDI 32 Obergrenze
funktionelle Anosmie	≥ 1	< 23,5
Hyposmie	≥ 23,5	< 43,5
Normosmie	≥ 43,5	≤ 64

3.2.3 Die psychophysische Untersuchung des retronasalen Riechens

Zur Überprüfung des retronasalen Riechvermögens wurden dem Patienten 20 verschiedene Schmeckpulver peroral dargeboten. In Anlehnung des gustatorischen Riechtests nach Güttich führten Heilmann et al. erstmalig die Testung der Schmeckpulver durch (67, 76, 94). Diese bestehen aus allgemein gebräuchlichen, handelsüblichen Nahrungs-

ergänzungsmittel wie z.B. Gewürzen oder Getränpulver. Die verwendeten Aromastoffe und der dazugehörige Hersteller sind in Anhang 4 aufgelistet.

Jeder Patient wurde vor Beginn der Testung ausführlich über Ziel und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Mit der Aufforderung, die Zunge herauszustrecken, wurden ca. 0,05 g des Schmeckpulvers aus einer Plastik-Phiole (Abbildung 4, Halslänge ca. 6 cm) auf die Mitte der Zunge gegeben. Die Patienten konnten die Pulver im Mund verteilen bzw. schlucken.



Abbildung 3: Schmeckpulver

Tabelle 10: Antwortmöglichkeiten bei der Testung des retronasalen Riechvermögens

Nr.	Antwortmöglichkeit			
1	Zimt	Muskat	Kaffee	Kakao
2	Kirsche	Banane	Honig	Vanille
3	Zimt	Honig	Karamell	Kakao
4	Wacholder	Karamell	Muskat	Kakao
5	Birne	Himbeere	Ananas	Weintrauben
6	Himbeere	Erdbeere	Orange	Kirsche
7	Knoblauch	Schinken	Schnittlauch	Sellerie
8	Erdbeere	Johannisbeere	Apfel	Mandarine
9	Anis	Kümmel	Gewürznelke	Dill
10	Kakao	Zimt	Kaffee	Muskat
11	Milch	Kokosnuss	Vanille	Banane
12	Fisch	Schnittlauch	Brot	Geräuchertes
13	Senf	Curry	Käse	Gurke
14	Schnittlauch	Geräuchertes	Zwiebel	Salami
15	Sauerkraut	Knoblauch	Pizza	Gewürzbrot
16	Pilze	Brot	Fisch	Weißwein
17	Ingwer	Senf	Paprika	Curry
18	Zitrone	Sauerkirsche	Johannisbeere	Grapefruit
19	Paprika	Ingwer	Senf	Curry
20	Möhren	Petersilie	Schnittlauch	Sellerie

Wiederum im Sinne des „multiple-forced-choice“ Verfahrens musste der Patient aus vier vorgegebenen Begriffen den für ihn am ehesten zutreffenden herausfinden (Tabelle 10). Die Antwort wurde auf dem Prüfbogen vermerkt. Der Untersucher durfte keine Hinweise auf die Wertigkeit der Aussagen geben. Nach jeder Testung wurde der Patient aufgefordert, den Mund mit Wasser auszuspülen.

Der Wert des retronasalen Riechvermögens wurde als Anzahl der richtig erkannten Aromastoffe festgehalten. Dieser Wert wird im Folgenden als „Schmeckpulver“ definiert und kann als Ergebnis eine ganze Zahl zwischen 0 und 20 erreichen. Die Diagnosen der retronasalen Riechstörung wurden in Anlehnung an die ermittelten Werte von Heilmann et al. (76) in die in Tabelle 11 dargestellten Wertebereiche festgelegt.

Tabelle 11: Einteilung des SDI 32-Wertebereichs für die Diagnosen der Riechstörungen

Diagnose der Riechstörung	Schmeckpulver Untergrenze	Schmeckpulver Obergrenze
funktionelle Anosmie	≥ 0	< 11
Hyposmie	≥ 11	< 15
Normosmie	≥ 15	≤ 20

3.3 Studienmedikamente

Die Studienmedikamente wurden von der Apotheke des Universitätsklinikums „Carl Gustav Carus“ Dresden unter Leitung von Dr. rer. nat. H. Knoth verblindet und randomisiert.

Als Vitamin A-Präparat wurde Vitamin A-SAAR® der Firma MIP PHARMA GmbH verwandt. Im Präparat waren 5,5 mg Retinol palmitat (entsprechend 10.000 I.E. Retinol) als Wirkstoff enthalten. Als Hilfsstoffe sind raffiniertes Erdnussöl, Gelatine, Glycerol, DL- α -Tocopherol und Cochenillerot A enthalten.

Als Placebo-Präparat wurden P-Tabletten der Firma Lichtenstein verwendet (weiß; 8 mm, Hilfsstoffe: Lactose-1-Wasser, Cellulosepulver, Magnesium stearat, mikrokristalline Cellulose). Hartgelatine-Kapseln der Firma WEPA (rot/gelb; Größe: 0) wurden entweder mit einer Kapsel Vitamin A-SAAR® oder mit $\frac{1}{2}$ P-Tablette gefüllt. Diese wurden in jeweils 3 Weithalsgläser der Firma Zscheile & Klinger (Braunglas, Schraubdeckel schwarz aus Bakelit, Größe: 50 ml) zu je 35 Kapseln verpackt.

Zur Randomisierung wurde jedes Glas nach dem Geschlecht der Studienteilnehmer etikettiert. Außerdem wurden Gruppen zu je 8 Studienmedikamenten gebildet und einer

Codenummer zugewiesen, um eine Randomisierung im Sinne der Ursache der Riechstörung vornehmen zu können.

Nach den Regeln der doppelblinden klinischen Studie erhielten die Patienten entweder eine Monotherapie Vitamin A oder Placebo. Jeder Studienteilnehmer musste täglich eine Kapsel mit ausreichend Flüssigkeit über die Dauer von drei Monaten einnehmen.

3.4 Zweiter Untersuchungstag

Die Studienteilnehmer wurden zur Kontrolluntersuchung nach 4 bis 6 Monaten telefonisch einbestellt. Dabei wurde den Patienten erneut ein Fragebogen in Anlehnung an den der ersten Untersuchung ausgehändigt. Es wurde eine ausführliche Anamnese bezüglich der Riechfunktion und ihrer Veränderungen erhoben. Die endoskopische Untersuchung der Nase zum Ausschluss einer nasal entzündlich bedingten Riechstörung wurde erneut durchgeführt. Die orthonasale Riechfunktion wurde mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“ und das retronasale Riechvermögen mit Hilfe der Schmeckpulver erneut getestet. Die zweite Untersuchung dauerte ca. 2 Stunden.

Anhand vorhergehender klinischer Studien wurde eine deutliche Besserung der orthonasalen Riechfunktion als um 8 oder mehr erhöhter SDI 32-Wert definiert (66, 157). Im Anschluss wurden gemeinsam mit dem Patienten die Ergebnisse der Untersuchung, weiterführende Therapiemöglichkeiten und eine eventuelle Wiedervorstellung besprochen.

3.5 Datenanalyse und Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft® Excel 2002 (©Microsoft Corporation, 1985-2001) und SPSS 12.0G für Windows (©SPSS Inc., 1998-2003) verarbeitet. Die Abbildungen wurden unter Verwendung von DeltaGraph 5.0.1 (©SPSS Inc. And Red Rock Software Inc., 2003) erstellt.

Angaben zur deskriptiven Statistik erfolgten als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung. Box-and-Whisker-Plots zur vergleichenden Darstellung numerischer Daten beinhalteten Median und Grenzen entsprechend der 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum der Werte. Ausreißer wurden Werte interpretiert, die mehr als 1,5 jedoch weniger als 3 Boxlängen unter- bzw. oberhalb der 25. bzw. 75. Perzentile liegen. Diese wurden mit einem Kreis gekennzeichnet.

Wurden nominale Daten gegenübergestellt, so wurden Häufigkeiten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) verglichen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Kreuztabellen im Sinne einer Vierfeldertafel betrachtet. Um möglichst mit der theoretischen χ^2 -Verteilung übereinstimmende Werte zu erhalten, fand die Berechnung des korrigierten Chi-Quadrats (χ^2) nach Yates Anwendung. War die erwartete Häufigkeit kleiner als 5, wurde p mit dem exakten Test nach Fisher (zweiseitig) ermittelt.

Ordinal skalierte Daten zweier Stichproben wurden anhand des nicht-parametrischen zweiseitigen Mann-Whitney-Rangtest (U) untersucht. Bei mehr als 2 Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test (H) verwandt.

Zum Vergleich quantitativer Daten, d.h. rational skaliertes, wurden parametrische Tests im Sinne der Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) durchgeführt. Dabei wurde zur Ermittlung der F-Werte bei der Untersuchung mehrerer Variablen der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) der Vorzug gegeben. Der t -Test (zweiseitig) für unabhängige Stichproben stellte dabei einen Sonderfall dar, bei dem die Mittelwerte von nur 2 Stichproben miteinander verglichen und somit alternative bzw. dichotome Merkmale betrachtet wurden.

Untersuchungen von abhängigen Variablen, d.h. vor und nach Einnahme der Studienmedikamente erhobener quantitativer Daten, wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt (Korrektur nach Greenhouse-Geisser).

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen 2 quantitativen Variablen zu beurteilen, wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet.

Für Mehrfachvergleiche wurde der post-hoc-Test nach Bonferroni eingesetzt.

Das Signifikanzniveau (Alpha-Level) wurde auf 0,05 festgesetzt (25, 62).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Studiengruppe

Insgesamt wurden 60 Patienten in die hier vorliegende Studie eingeschlossen. Davon mussten 7 Patienten ausgeschlossen werden, da sie die Studie nicht beendeten. Die Studienteilnehmer wollten den zweiten Untersuchungstermin nicht wahrnehmen, da sie keine Besserung im Sinne der Riechstörung verspürten und der finanzielle und zeitliche Aufwand der Nachuntersuchung für diese Patienten nicht tragbar erschien. Außerdem musste ein Patient aufgrund der möglichen Beeinflussung der Riechstörung infolge der Behandlung einer Mukozele mit Unacid® (Kombinationspräparat aus Breitbandpenicillin und β -Lactamase-Inhibitor) während der Einnahme der Studienmedikamente, sowie eine weitere Patientin durch die Behandlung eines neu aufgetretenen Myokardinfarkts ausgeschlossen werden. Im letzteren Fall stellte sich die Einnahme eines Placebopräparates heraus, so dass ein Zusammenhang als Nebenwirkung des Vitamin A-Präparates ausgeschlossen werden konnte.

Somit konnten die Daten von 51 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden.

4.1.2 Geschlecht der Studienteilnehmer

Die erhobenen Daten von 38 Frauen (74,5%) und 13 Männern (25,5%) wurde analysiert.

4.1.3 Alter der Studienteilnehmer

Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zwischen 20 und 70 Jahre alt ($51,4 \pm 12,2$ Jahre). Die Patienten wurden hinsichtlich des Medians von 54 Jahren in Gruppen unterteilt (25 Patienten < 54 Jahre, 26 Patienten \geq 54 Jahre).

4.1.4 Ursache der Riechstörung

Bei 33 Patienten (64,7%) ließ sich eine Virusinfektion als Ursache der Riechstörung definieren, wohingegen bei 18 Studienteilnehmern (35,3%) eine posttraumatische Riechstörung diagnostiziert wurde.

4.1.5 Dauer der Riechstörung

Das auslösende Ereignis der Riechstörung lag zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 4 bis 43 Monate zurück ($20,2 \pm 11,6$ Monate). Die Werte unterschieden sich kaum im Vergleich zum subjektiv vom Patient beurteilten Beginn der Erkrankung ($20,1 \pm 11,7$ Monate). Anhand des Medians von 22 Monaten wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt (26 Patienten < 22 Monate, 25 Patienten \geq 22 Monate).

4.1.6 Bisheriger Verlauf der Erkrankung

Auf die Frage „Wie begann dieses Problem?“ antworteten 43 Studienteilnehmer mit „plötzlich“ (84,3%), drei mit „allmählich“ (5,9%). Die restlichen 5 Patienten gaben als Antwort „weiß nicht“ (9,8%) an.

Hinsichtlich der Fragestellung „Wie hat sich Ihre Störung seither verändert?“ gaben 29 Studienteilnehmer die Antwort „unverändert“ (56,9%) und 22 Patienten die Antwort „hat sich gebessert“ (43,1%). Kein Studienteilnehmer konnte eine Verschlechterung der Riechstörung feststellen.

Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Alter und Geschlecht der Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Art des Beginns oder auf eine bisherige Änderung der Riechstörung (Tabelle 12).

Tabelle 12: Betrachtung des Beginns bzw. der bisherigen Änderung der Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	Beginn der Riechstörung	Änderung der Riechstörung
Ursache	$p=1,00$	$\chi^2[1]=3,73, p=0,053$
Dauer	$f[44]=-0,42, p=0,68$	$f[49]=1,11, p=0,27$
Dauer (Median: 22 Monate)	$p=1,00$	$\chi^2[1]=0,94, p=0,33$
Geschlecht	$p=1,00$	$\chi^2[1]=0,01, p=0,94$
Alter	$f[44]=0,96, p=0,34$	$f[49]=-0,34, p=0,74$
Alter (Median: 54 Jahre)	$p=1,00$	$\chi^2[1]=0,03, p=0,87$

4.1.7 Bisherige Therapieversuche der Riechstörung

Zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung unternahmen 42 Patienten (82,4%) bereits Therapieversuche bezüglich ihrer Riechstörung. Die Abbildung 5 verdeutlicht die Anzahl der verschiedenen bisherigen Therapieversuche unterteilt nach der Ursache der Riechstörung.

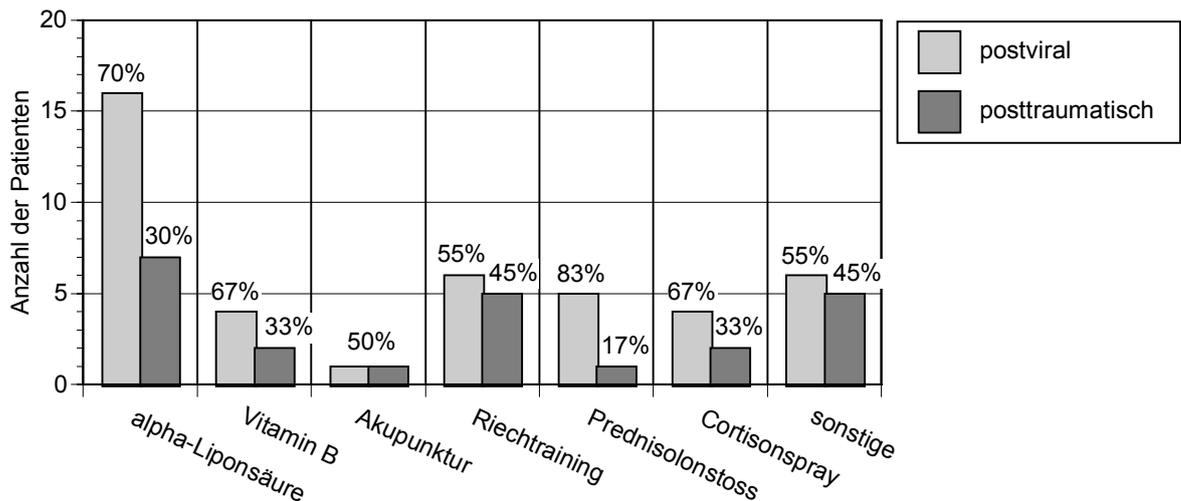


Abbildung 4: Bisherige Therapieversuche unterteilt nach der Ursache der Erkrankung

Unter der Bezeichnung „sonstige“ Therapieversuche fielen bei der postviralen Riechstörung: die Verabreichung eines Antibiotikums, eine Akupunkturmassage, die Operation des Nasenseptums mit anschließender Verabreichung von Vitamin A als Nasentropfen und einer Nasensalbe, die Gabe von Sandholz, die Gabe von Zink, eine Conchotomie und Septumplastik, sowie die mehrmalige Verabreichung einer Infusion, wobei der Wirkstoff dem Patienten nicht bekannt war. Bei traumatischer Ursache der Riechstörung wurden unter diesem Punkt eine Physiotherapie, Neuraltherapie und Rödern (spezielles Verfahren bei dem aus den Gaumenmandeln eitriges Sekret abgesaugt wird), ein Kuraufenthalt, die Traditionelle Chinesische Medizin, sowie Piracetam (Antidementiva) genannt.

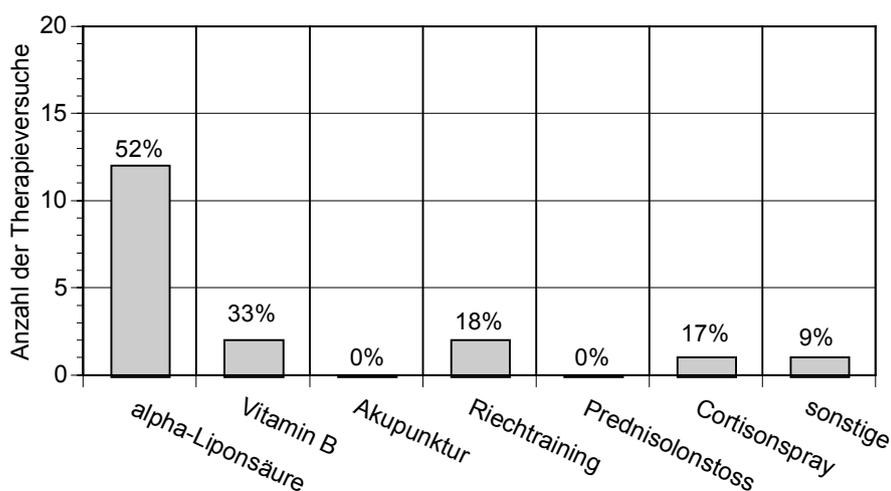


Abbildung 5: Bisherige als subjektiv wirksam empfundene Therapieversuche (Prozentangaben im Vergleich zur Gesamtzahl des einzelnen bisherigen Therapieversuchs)

Die Abbildung 6 zeigt die Anzahl der bisherigen Therapieversuche, die von den Patienten als subjektiv wirksam empfundenen wurden. Dabei führte unter den als „sonstige“ genannten Therapieversuchen lediglich die Akupunkturmassage zu einer subjektiven Besserung. Betrachtet man diese hinsichtlich der Ursache der Erkrankung, so ließ sich bei den posttraumatischen Riechstörungen jeweils in einem Fall die alpha-Liponsäure, das Riechtraining und die kombinierte Behandlung aus diesen beiden als subjektiv wirksam beobachten.

4.1.8 Weitere Daten der Studiengruppe

Body Mass Index und Gewichtszunahme

Der Body Mass Index (Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²) aller Teilnehmer lag bei $27,7 \pm 6,6$ kg/m² (Median: 25,8 kg/m²; Minimum: 18,8 kg/m²; Maximum: 58,1 kg/m²). Damit waren die Patienten dieser Studie laut WHO leicht übergewichtig (Präadipositas).

In zwei Fällen wurde eine Gewichtszunahme als Folge der Riechstörung beschrieben. Bei einem männlichen Patienten kam es zu einer Zunahme von 7 kg innerhalb von 4 Monaten (posttraumatische Riechstörung, ortho- und retronasale Hyposmie), bei einer weiblichen Teilnehmerin zu einem Anstieg von 15 kg in 3,5 Jahren (posttraumatische Riechstörung, ortho- und retronasale funktionelle Anosmie). Beide Studienteilnehmer fühlten sich durch die Riechstörung „stark“ beeinträchtigt und schätzten ihre Wahrnehmung von Aromen als gestört ein.

Nikotin- und Alkoholkonsum

Elf Patienten (21,6%) gaben an, zu rauchen. Dabei berichteten 3 Patienten (5,9%) einen gelegentlichen Nikotingenuss und 8 Patienten (15,7%) gaben einen Tabakkonsum von minimal ein „pack year“ bis maximal 15 „pack years“ an ($6,4 \pm 4,8$ „pack year“). Dabei entspricht ein „pack year“ dem täglichen Konsum von einer Packung (entsprechend 20 Zigaretten) über ein Jahr.

Den Alkoholkonsum gaben 42 der untersuchten Patienten (82,4%) an, wobei 37 Studienteilnehmer diesen als gelegentlich beschrieben. Fünf Patienten (9,8%) gaben den moderaten regelmäßigen Konsum von 1-2 Bier bzw. 1 Glas Wein pro Tag an.

Berufliche Exposition zu Stäuben, Gasen oder Chemikalien

Eine berufliche Exposition zu Stäuben, Chemikalien oder Gasen ließ sich bei 7 Studienteilnehmern (13,7%) erfassen. Es wurden Stoffe wie Ammoniak, Chlor, Klebstoffe und Stäube beim Arbeiten mit Materialien wie Glas, Karton, Holz, Aluminium und Plastik beschrieben. Darüber hinaus wurden Dämpfe, wie sie bei Arbeiten im Gebiet der Schweißtechnik auftreten, genannt. In allen Fällen ließ sich jedoch ein Zusammenhang zur hier untersuchten Riechstörung anamnestisch ausschließen.

Chronische Krankheiten und Medikamenteneinnahme

Die Einnahme von Medikamenten berichteten 35 Studienteilnehmer (68,6%). In 24 Fällen (47,1%) wurde eine medikamentös behandelte Herz-Kreislaufkrankung mitgeteilt. Darüber hinaus wurde in 7 Fällen (13,7%) die medikamentöse Therapie einer Fettstoffwechselstörung und in 6 Fällen (11,8%) einer Schilddrüsenerkrankung festgestellt. Die Medikamenteneinnahme aufgrund eines Diabetes mellitus oder Osteoporose berichteten jeweils 4 Patienten (7,8%). Die Einnahme von Medikamenten aufgrund von Asthma bronchiale wurde in 3 Fällen (5,9%) festgestellt. Drei Patientinnen (5,9%) äußerten die Kontrazeptivaeinnahme. Eine Patientin berichtete die Einnahme eines Gestagenpräparats, sowie eine weitere die eines Kombinationspräparates aus Östrogen und Gestagen. Darüber hinaus wurden Migräne, Hyperurikämie, Glaukom, Arthrose, Tinnitus, Rosazea, Neurofibromatose, Sarkoidose und Depressionen als weitere, nicht medikamentös behandelte Erkrankungen beschrieben. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Riechstörung konnte anamnestisch weitgehend ausgeschlossen werden.

Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer

Zum Ausschluss der neurodegenerativen Ursachen für Riechstörungen, wurden die Patienten nach Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson in der Familienanamnese befragt. Ein Patient berichtete über das Krankheitsbild des Morbus Parkinson seines Großvaters. Anamnestisch bestand jedoch kein Verdacht auf diese Erkrankung bei dem Studienteilnehmer, so dass kein Ausschluss erfolgen musste. Keiner der Studienteilnehmer berichtete über die Diagnose der Alzheimer-Krankheit in der Familiengeschichte.

Allergie

Eine Allergie hatten 21 Studienteilnehmer (41,2%). In 14 Fällen (27,5%) gaben die Patienten eine Pollenallergie, in 9 Fällen (17,6%) eine Medikamentenallergie und in 5 Fällen (9,8%) eine Kontaktallergie an. Weiterhin wurden Allergien auf Tierhaar, Hausstaubmilbe, Nahrungsmittel, sowie Kreuzallergien beschrieben. Als Ursache der Riechstörung wurde die Allergie anamnestisch ausgeschlossen. Neben den Nasenproblemen aufgrund der allergischen Reaktion gaben 4 Patienten (7,8%) ein situationsabhängiges Nasenlaufen und 2 Patienten (3,9%) eine morgens verstopfte Nase an, was allerdings anamnestisch nicht im Rahmen einer chronischen Entzündung der Nase oder NNH zu interpretieren galt.

Endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen

Bei 39 Patienten (76,5%) konnte durch die endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen eine Septumdeviation festgestellt werden. Lediglich bei 12 Studienteilnehmern (23,5%) war die Riechspalte nur auf einer Seite endoskopisch einsehbar. Bei einem Patienten konnten nur die mittleren Nasengänge endoskopisch beurteilt werden, allerdings beschrieb der Studienteilnehmer keine Probleme der Nasendurchgängigkeit. Polypen der Nase, sowie Zeichen einer chronischen Entzündung konnten bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Somit lag eine nasal bedingte Ursache der Riechstörung wahrscheinlich nicht vor.

Operation im Kopfbereich

Die Frage nach vorhergehenden Operationen im Kopf- oder Halsbereich beantworteten 26 Studienteilnehmer (51,0%) positiv. Bei 16 der 51 Patienten (31,4%) wurde eine Tonsillektomie bzw. Tonsillotomie und bei 7 Patienten (13,7%) die Operationen im Kopfbereich in Folge eines Unfalls durchgeführt. Weiterhin wurden Operationen an Ohr, Auge, Zähnen, dem Nasenseptum, den Nasennebenhöhlen, Eingriffe aufgrund von Polypen, sowie eine Lymphknotenentfernung beschrieben. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Riechstörung konnte anamnestisch ausgeschlossen werden.

4.2 Randomisierung und Beobachtungszeitraum

Entsprechend der Randomisierung wurden die 51 Studienteilnehmer nach ihrem Geschlecht und der Ursache ihrer Riechstörung in eine Placebo- und eine Verumgruppe unterteilt. Die Tabelle 13 gibt die entsprechende Verteilung wieder.

Tabelle 13: Randomisierung der Studienteilnehmer

Geschlecht	Ursache	Vitamin A	Placebo	gesamt
männlich	postviral	4	3	7
	posttraumatisch	2	4	6
	gesamt	6	7	13
weiblich	postviral	13	13	26
	posttraumatisch	7	5	12
	gesamt	20	18	38

Die zweite Untersuchung der Studienteilnehmer wurde im Mittel nach 4,7 Monaten durchgeführt (141 ± 27 d). Dieser Termin lag im Mittel 3,5 Monate (105 ± 17 d) nach Therapiebeginn. Die Einnahme der Studienmedikamente betrug wie vorab besprochen drei Monate (96 ± 5 d).

Die erhobenen Daten der aller Studienteilnehmer wurden hinsichtlich ihrer Verteilung auf die Vitamin A- und Placebogruppe untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden, somit ist eine Gleichheit der beiden Gruppen anzunehmen (Anhang 5).

4.3 Die orthonasale Riechstörung

4.3.1 Beurteilung der orthonasalen Riechfunktion

Auf die Frage „Wie würden Sie Ihr jetziges Riechvermögen im Vergleich zur Zeit vor dem Auftreten der Störung beschreiben?“ antworteten 50 Patienten (98,0%) mit „deutlich schlechter“ und nur ein Patient (2,0%) mit „ein wenig schlechter“. Anamnestisch beschrieben 35 Studienteilnehmer eine subjektive Hyposmie (68,6%) und 16 eine subjektive Anosmie (31,4%).

Die quantitative Beurteilung des orthonasalen Riechens erfolgte mittels „Sniffin' Sticks“, durch die Bestimmung der Schwelle zur Wahrnehmung von PEA sowie dem

Diskriminations- und Identifikationsvermögen von Duftstoffen. Die Tabelle 14 gibt die erreichten Werte des 1. und 2. Untersuchungstags aller Studienteilnehmer wieder. In Abbildung 7 ist die entsprechende Verteilung der, laut Einteilung nach dem SDI 32, gewonnenen Grade der orthonasalen Riechstörung zu erkennen. Den Grad einer Normosmie erreichte kein Patient.

Tabelle 14: Testwerte der orthonasalen Riechfunktion mittels „Sniffin’ Sticks“

	1. Untersuchungstag Mittelwert ± Standardabweichung Median (Minimum bis Maximum)	2. Untersuchungstag Mittelwert ± Standardabweichung Median (Minimum bis Maximum)
S	2,42 ± 1,71 1,50 (1,00 bis 7,00)	3,34 ± 2,54 2,25 (1,00 bis 8,50)
D	8,6 ± 2,5 9,0 (3 bis 14)	8,8 ± 3,2 9,0 (1 bis 15)
I 16	6,3 ± 2,8 6,0 (1 bis 13)	6,9 ± 3,2 7,0 (1 bis 14)
I 16 erweitert	6,6 ± 2,2 7,0 (3 bis 12)	6,9 ± 2,9 8,0 (1 bis 13)
SDI 32	23,99 ± 7,24 23,00 (12,00 bis 40,75)	26,01 ± 9,50 25,00 (6,00 bis 41,50)

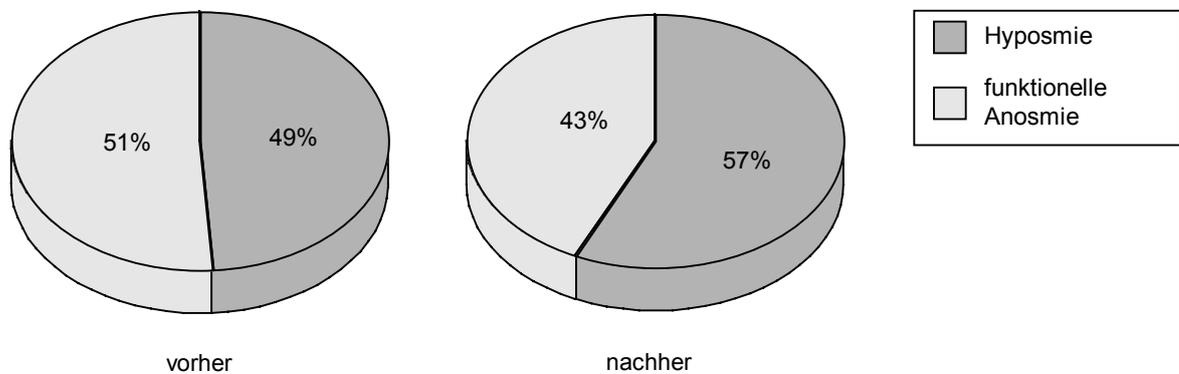


Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen der orthonasalen Riechstörung vor und nach Einnahme der Studienmedikamente

Wurden die Ergebnisse hinsichtlich der subjektiven Beurteilung der Riechfunktion untersucht, so konnten die Studienteilnehmer ihre Riechstörung richtig einschätzen. D.h. in der Gruppe der Patienten, welche ihre Riechstörung als subjektive Anosmie beurteilten, wurden im Mittel signifikant niedrigere SDI 32-Werte gemessen ($t[49]=5,25$, $p<0,001$) und die Diagnose einer funktionellen Anosmie wurde häufiger gestellt ($\chi^2[1]=14,66$, $p<0,001$). Die Abbildung 8 verdeutlicht dies.

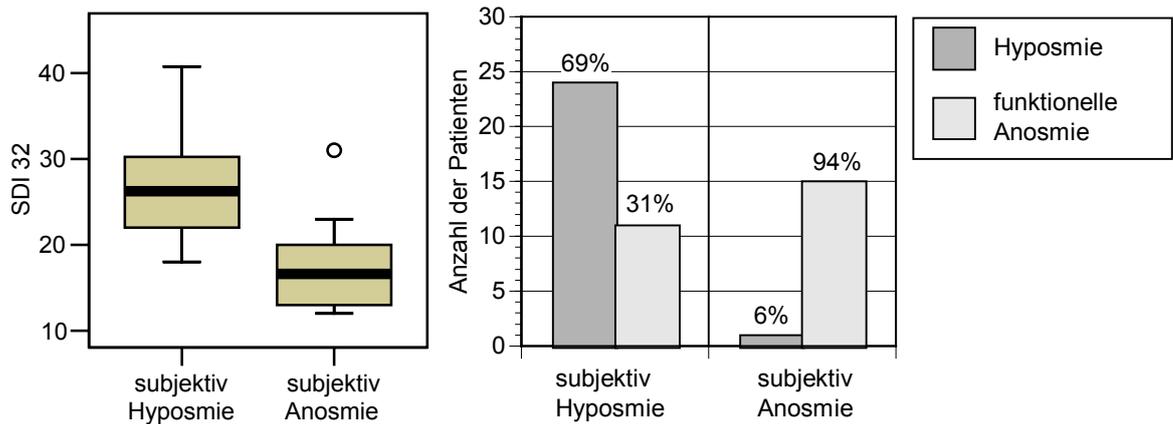


Abbildung 7: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der subjektiven Beurteilung des Grades der Riechstörung

Die SDI 32-Werte der Studienteilnehmer, sowie die daraus ermittelten Diagnosen (Hyposmie, funktionelle Anosmie) wurden hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten untersucht (Anhang 6).

Lediglich in Bezug auf die Ursache der Riechstörung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (SDI 32: $t[49]=4,71$, $p<0,001$, Hyposmie/fkt. Anosmie: $\chi^2[1]=9,74$, $p=0,002$). So wurden in der Gruppe der Patienten mit posttraumatischer Riechstörung niedrigere SDI 32-Werte gemessen und mehr Fälle einer funktionellen Anosmie diagnostiziert (Abbildung 9).

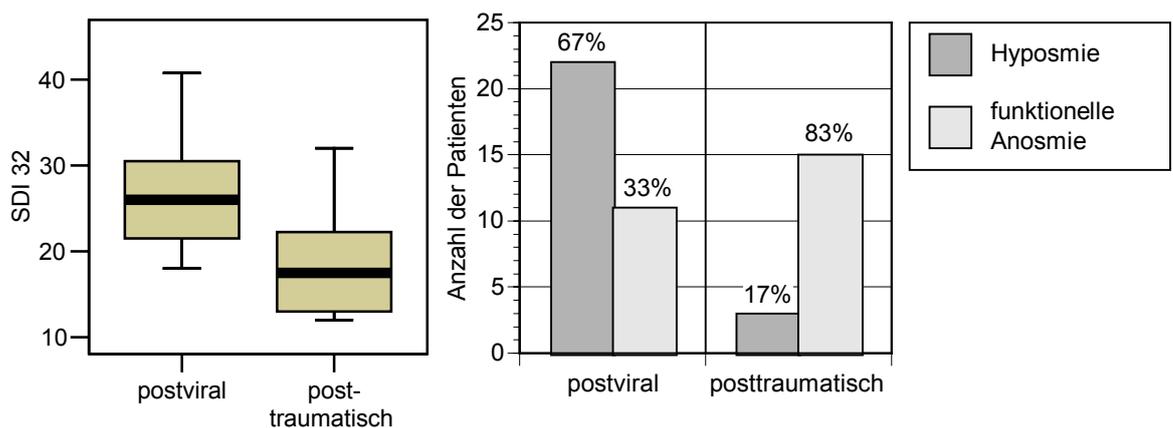


Abbildung 8: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der Ursache der Erkrankung

Am 2. Untersuchungstag beurteilten 23 Studienteilnehmer (45,1%) ihre Riechstörung als subjektiv gebessert. Dazu beantworteten 21 Patienten (41,2%) die Frage „Wie würden Sie

Ihr Riechvermögen im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?“ mit „ein wenig besser“ und zwei Patienten mit „deutlich besser“ (3,9%). Die restlichen 28 Studienteilnehmer (54,9%) beschrieben ihre Störung als unverändert.

Wenn eine Veränderung der Riechstörung beschrieben wurde, so konnte diese im Mittel $1,4 \pm 0,9$ Monate nach Therapiebeginn ($21,5 \pm 12,0$ Monate nach Beginn der Riechstörung) vom Patienten beobachtet werden. Eine Verschlechterung der Riechstörung oder eine Verbesserung im Sinne einer Normosmie berichtete kein Studienteilnehmer.

Die Ergebnisse des Schwellenwertes und des SDI 32 hatten sich im Vergleich zur ersten Untersuchung statistisch signifikant erhöht (Tabelle 15, Abbildung 10). Dies konnte für den Subtest der Diskrimination, Identifikation 16 und Identifikation 16 erweitert nicht festgestellt werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Testergebnisse der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme der Studienmedikamente

S	D	I 16	I 16 erweitert	SDI 32
F[1;50]=10,73 p=0,002	F[1;50]=0,24 p=0,63	F[1;50]=2,62 p=0,11	F[1;50]=1,37 p=0,25	F[1;50]=6,16 p=0,017

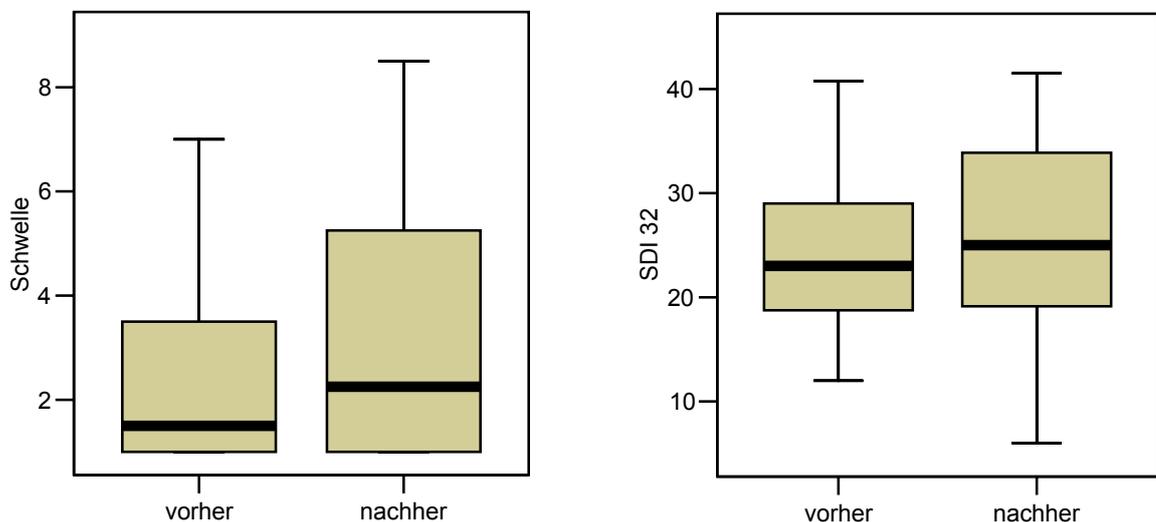


Abbildung 9: Betrachtung der Schwellen- und SDI 32-Werte vor und nach Einnahme der Studienmedikamente

Zur Darstellung des Verlaufs der Riechstörung wurden die Differenzen der einzelnen Tests vor und nach der Einnahme der Studienmedikamente berechnet (Tabelle 16). Eine SDI 32-Verbesserung von 8 Punkten oder mehr konnten 10 Patienten (19,6%) aufweisen.

Tabelle 16: Differenzen der Testwerte der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme der Studienmedikamente

	Mittelwert ± Standardabweichung	Median (Minimum bis Maximum)
S	0,93 ± 2,02	0,25 (-5,25 bis 5,75)
D	0,2 ± 2,6	0,0 (-7 bis 5)
I 16	0,6 ± 2,6	0,0 (-4 bis 6)
I 16 erweitert	0,3 ± 2,0	1,0 (-4 bis 4)
SDI 32	2,02 ± 5,83	2,75 (-11,00 bis 12,50)

Hinsichtlich der subjektiven Beurteilung, ob sich die Riechstörung besserte oder unverändert blieb, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Differenzen nachweisen (SDI 32-Differenz: $t_{[49]}=1,37$, $p=0,18$; SDI 32-Differenz ≤ 8 : $p=0,74$).

Die Betrachtung der Differenzen hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung, der Eingangsdiagnose des 1. Untersuchungstags (Hyposmie/fkt. Anosmie) sowie Geschlecht und Alter der Patienten wird in Anhang 7 wiedergegeben. Hinsichtlich der Ursache ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied erkennen (SDI 32-Differenz: $t_{[49]}=2,45$, $p=0,018$, SDI 32-Differenz ≤ 8 : $p=1,00$). So konnte bei Patienten mit postviraler Riechstörung eine größere positive Differenz gefunden werden (Abbildung 11). Die Unterteilung durch die Eingangsdiagnose stellte einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SDI 32-Differenz ≤ 8 Punkte heraus ($p=0,038$). Wurde eingangs eine Hyposmie diagnostiziert, zeigte sich häufiger ein Punktunterschied um mehr als 8 (Abbildung 11). Bei Betrachtung der SDI 32-Differenzen hinsichtlich der Eingangsdiagnose und der Einflussfaktoren (Ursache und Dauer der Riechstörung, Geschlecht und Alter der Patienten) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (Anhang 8).

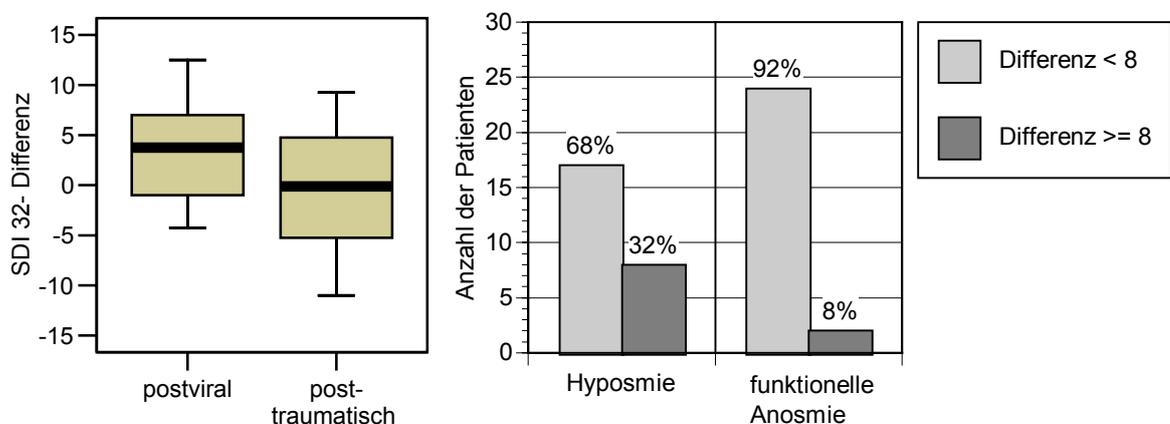


Abbildung 10: Betrachtung der SDI 32-Differenz hinsichtlich Ursache der Erkrankung und Eingangsdiagnose (Hyposmie/funktionelle Anosmie)

4.3.2 Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente

Hinsichtlich der Vitamin A- oder Placeboeinnahme konnte in den Ergebnissen der Subtests sowie dem SDI 32 kein statistisch signifikanter Unterschied ausgemacht werden (Tabelle 17). Auch bei Betrachtung der SDI 32-Differenz ≤ 8 Punkten ließ sich kein signifikanter Effekt für Vitamin A oder Placebo aufführen ($p=0,17$). Die Abbildung 12 verdeutlicht den Unterschied der Mittelwerte der einzelnen Testergebnisse vor und nach Einnahme des jeweiligen Studienmedikaments. Auch bei Unterteilung nach Ursache und Dauer der Riechstörung, der Eingangsd Diagnose, sowie Geschlecht und Alter der Patienten stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus (Anhang 15).

Tabelle 17: Betrachtung der Änderung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich der Einnahme von Vitamin A oder Placebo

S	D	I 16	I 16 erweitert	SDI 32
F[1;49]=1,19, p=0,28	F[1;49]=0,002, p=0,97	F[1;49]=0,80, p=0,38	F[1;49]=1,43, p=0,24	F[1;49]=1,39, p=0,25

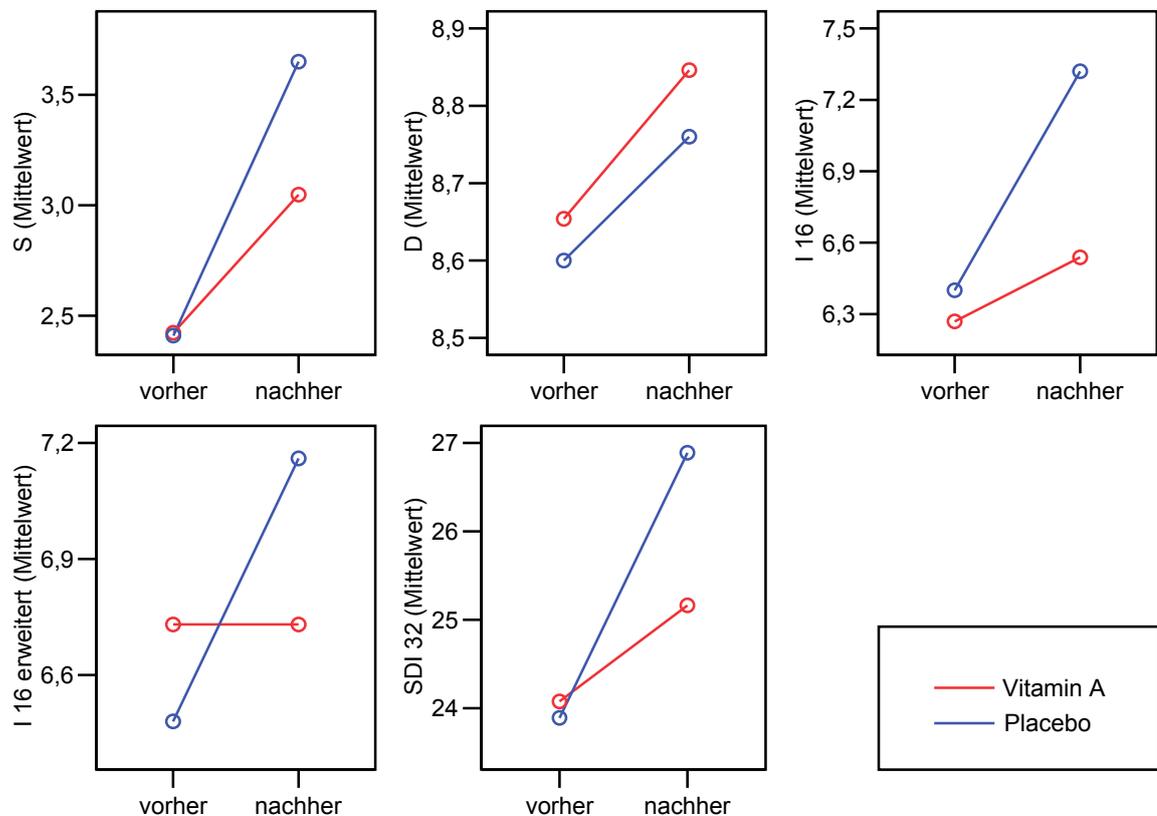


Abbildung 11: Betrachtung der Mittelwerte der orthonasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo

4.4 Die retronasale Riechstörung

4.4.1 Beurteilung der retronasalen Riechfunktion

Ihre Wahrnehmung von Aromen schätzten 45 Studienteilnehmer als gestört ein (88,2%). Auf die Frage „Wie würden Sie Ihr jetziges Vermögen zum Wahrnehmen von Aromen im Vergleich zur Zeit vor dem Auftreten der Störung beschreiben?“ wählten 37 Patienten die Antwort „deutlich schlechter“ (72,5%) und 8 „wenig schlechter“ (15,7%).

Von den Patienten antworteten auf die Frage „Wie würden Sie Ihr Vermögen zum Wahrnehmen von Aromen im Vergleich zu anderen Menschen beschreiben?“ 7 (13,7%) mit „ein wenig schlechter“, 27 (52,9%) mit „deutlich schlechter“ und 11 (21,6%) mit „ich kann gar keine Aromen wahrnehmen“. Die restlichen 6 Patienten (11,8%) schätzten ihre Wahrnehmung von Aromen sowohl im Vergleich zu anderen Menschen als auch im Vergleich zur Zeit vor dem Auftreten der Störung als „gleich gut“ ein.

Die quantitative Beurteilung der retronasalen Riechfunktion erfolgte durch Erfassen des Identifikationsvermögens von Aromastoffen mittels der Schmeckpulver. Tabelle 18 und Abbildung 13 geben die erreichten Werte und diagnostizierten Grade der retronasalen Riechstörung am 1. und 2. Untersuchungstag wieder.

Tabelle 18: Testwerte der retronasalen Riechfunktion mittels Schmeckpulver

	1. Untersuchungstag Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Minimum bis Maximum)	2. Untersuchungstag Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Minimum bis Maximum)
Schmeckpulver	9,4 ± 2,4; 10 (2 bis 15)	9,7 ± 3,0; 10 (3 bis 16)

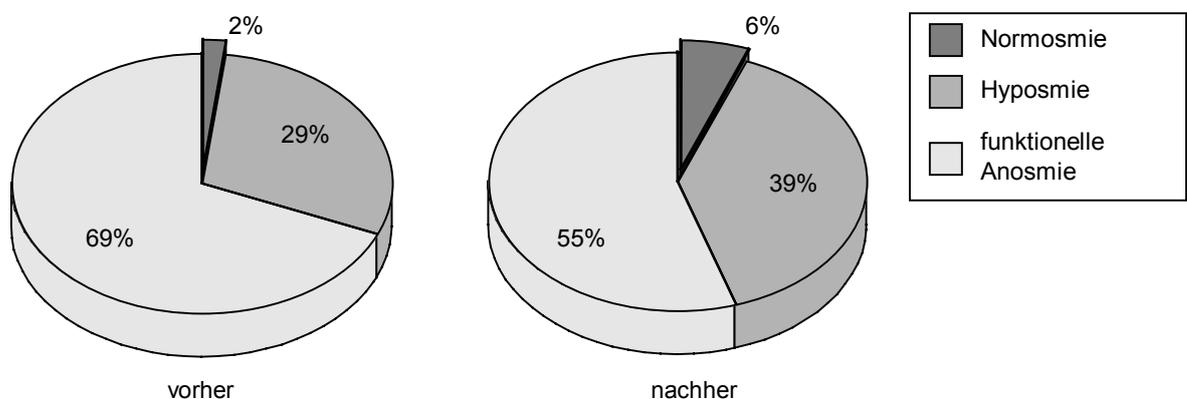


Abbildung 12: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung vor und nach Einnahme der Studienmedikamente

Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittels Schmeckpulver erreichten Testwerte zum subjektiven Wahrnehmungsgrad von Aromen ließ sich nicht feststellen ($F[3;47]=1,08$; $p=0,37$). Auch bei Betrachtung der laut dem Schmeckpulver-Wert gestellten Diagnosen des retronasalen Riechvermögens ließ sich hinsichtlich der subjektiven Beurteilung der retronasalen Riechfunktion keine Signifikanz aufweisen ($H[3]=2,11$, $p=0,55$).

Hinsichtlich des Vergleichs der ortho- und retronasalen Riechfunktion konnte eine Korrelation der erreichten Schmeckpulver-Werte mit den Subtests der Identifikation, wie auch mit dem SDI 32 erfasst werden (I 32: $r_{102}=0,49$, $p<0,001$; SDI 32: $r_{102}=0,46$, $p<0,001$, Abbildung 14).

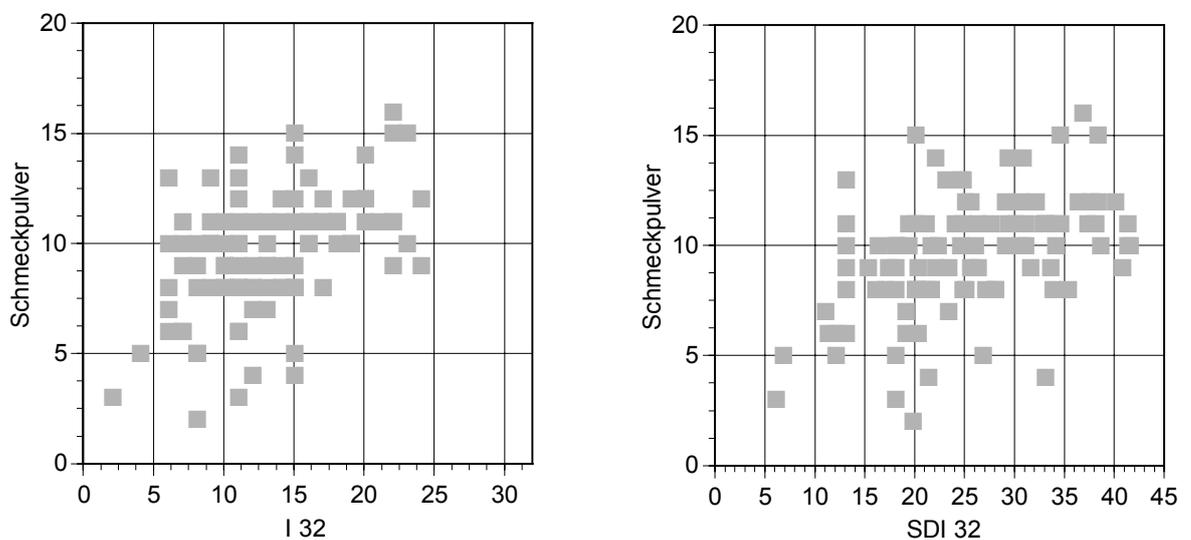


Abbildung 13: Korrelation der Schmeckpulver-Werte mit den Ergebnissen der orthonasalen Riechtestung

Die Tabellen 19 und 20 geben jeweils die Verteilung der einzelnen Grade der orthonasalen Riechstörung abhängig von den Diagnosen der retronasalen Testung am 1. und 2. Untersuchungstag wieder.

Tabelle 19: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung hinsichtlich der Diagnose der orthonasalen Riechstörung am 1. Untersuchungstag ($U=217,00$, $p=0,012$)

	retronasal funktionelle Anosmie	retronasal Hyposmie	retronasal Normosmie	gesamt
orthonasal funktionelle Anosmie	22 (43,1%)	4 (7,8%)	0	26 (51,0%)
orthonasal Hyposmie	13 (25,5%)	11 (21,6%)	1 (2,0%)	25 (49,0%)
gesamt	35 (68,6%)	15 (29,4%)	1 (2,0%)	51 (100,0%)

Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung hinsichtlich der Diagnose der orthonasalen Riechstörung am 2. Untersuchungstag (U=173,50, p=0,002)

	retronasal funktionelle Anosmie	retronasal Hyposmie	retronasal Normosmie	gesamt
orthonasal funktionelle Anosmie	18 (35,3%)	3 (5,9%)	1 (2,0%)	22 (43,1%)
orthonasal Hyposmie	10 (19,6%)	17 (33,3%)	2 (3,9%)	29 (56,9%)
gesamt	28 (54,9%)	20 (39,2%)	3 (5,9%)	51 (100,0%)

Die Ergebnisse der Schmeckpulver, sowie die daraus folgende Einteilung in Normosmie, Hyposmie bzw. funktionelle Anosmie wurden hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten untersucht (Anhang 9).

Hinsichtlich der Ursache der Erkrankung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Schmeckpulver: $t[49]=2,94$, $p=0,005$, Normosmie/Hyposmie/fkt. Anosmie: $U=170,50$, $p=0,012$). So lagen in der Gruppe der posttraumatischen Riechstörungen die Schmeckpulver-Werte niedriger und die Diagnose einer funktionelle Anosmie wurde im Vergleich zur Patientengruppe mit postviraler Erkrankung häufiger gestellt (Abbildung 15).

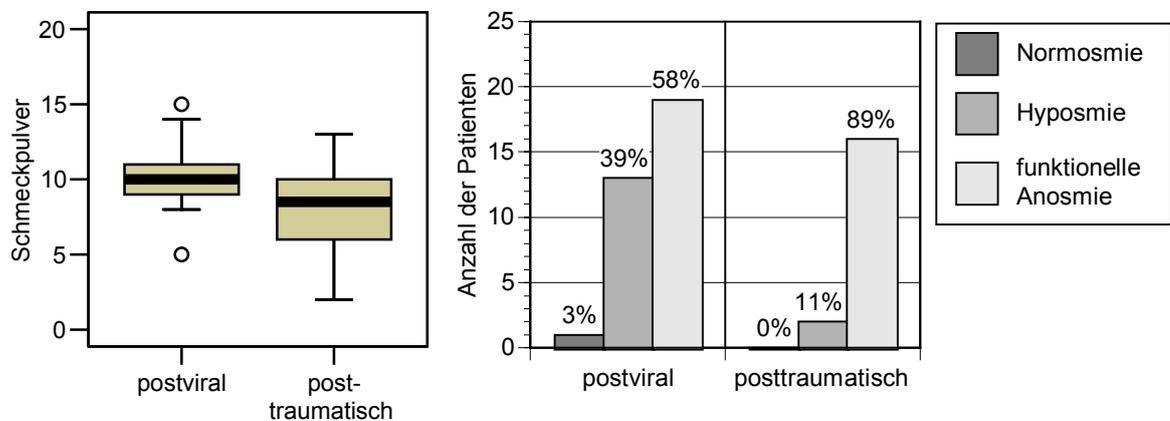


Abbildung 14: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich der Ursache der Erkrankung

Bei Betrachtung der Diagnose des retronasalen Riechvermögens hinsichtlich der Alters der Studienteilnehmer (Median: 54 Jahre) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($U=208,50$, $p=0,026$). Dabei ließ sich in der Altersgruppe der über 54jährigen eine funktionelle Anosmie häufiger diagnostizieren (Abbildung 16).

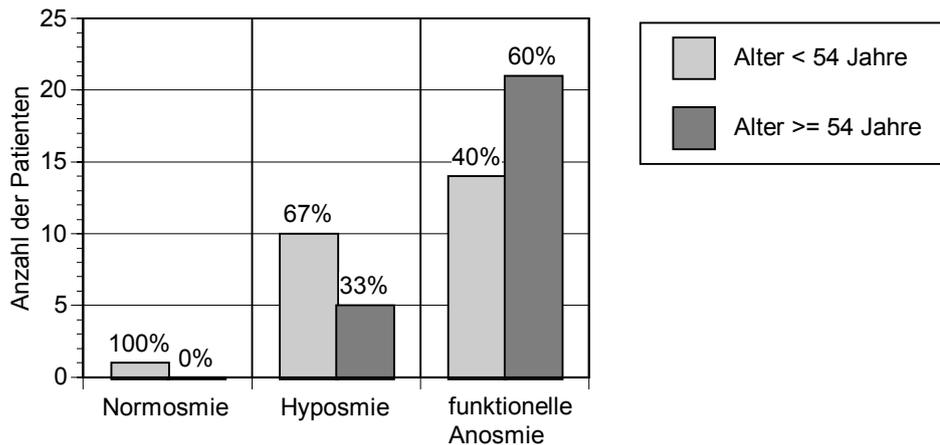


Abbildung 15: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich des Alters der Patienten (Median: 54 Jahre)

Am 2. Untersuchungstag konnten 14 Patienten (27,5%), 31,1% der Studienteilnehmer mit eingangs subjektiv eingeschränkter retronasaler Riechfunktion, eine subjektive Besserung bezüglich der Wahrnehmung von Aromen berichten. Auf die Frage „Wie würden Sie Ihr Vermögen zum Wahrnehmen von Aromen im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?“ antworteten diese Patienten mit „ein wenig besser“. Wenn eine Veränderung beschrieben wurde, so konnte diese im Mittel $1,5 \pm 1$ Monate nach Therapiebeginn ($23,9 \pm 12,3$ Monate nach Beginn der Riechstörung) vom Patienten beobachtet werden. Eine subjektive Verschlechterung oder eine komplette Ausheilung bis hin zum gesunden retronasalen Riechen wurde von keinem Studienteilnehmer beschrieben.

Zwar hatte sich das Ergebnis der Schmeckpulver im Vergleich zum ersten Besuch im Mittel leicht erhöht ($0,4 \pm 2,7$ Punkte; Median: 0,0; Minimum: -6; Maximum: 7), allerdings ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied ausmachen (vor_nach: $F[1;50]=0,96$, $p=0,33$).

Die Tabelle 21 zeigt die Änderungen der Diagnosen des retronasalen Riechvermögens.

Tabelle 21: Betrachtung der Diagnosen der retronasalen Riechstörung vor (senkrecht) und nach (waagrecht) Einnahme der Studienmedikamente

	nachher	funktionelle Anosmie	Hyposmie	Normosmie	gesamt
vorher					
funktionelle Anosmie	24 (47,1%)	9 (17,6%)	2 (3,9%)	35 (68,6%)	
Hyposmie	4 (7,8%)	11 (21,6%)	0	15 (29,4%)	
Normosmie	0	0	1 (2,0%)	1 (2,0%)	
gesamt	28 (54,9%)	20 (39,2%)	3 (5,9%)	51 (100,0%)	

Hinsichtlich der subjektiven Beurteilung, ob sich die Aromenwahrnehmung gebessert hatte oder unverändert geblieben war, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Schmeckpulver-Differenzen nachweisen. ($t[49]=0,20$, $p=0,84$).

Betrachtet man die Differenzen der Schmeckpulver-Werte des 1. und 2. Untersuchungstags, so ließ sich hinsichtlich der Faktoren Ursache und Dauer der Erkrankung, Eingangsd Diagnose (Normosmie, Hyposmie, fkt. Anosmie), sowie Geschlecht und Alter der Patienten kein signifikanter Effekt auf die Änderung des retronasalen Riechvermögens nachweisen (Anhang 10). Auch bei Unterteilung der Schmeckpulver-Differenzen hinsichtlich der Eingangsd Diagnose des retronasalen Riechvermögens ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die oben genannten Faktoren feststellen (Anhang 11).

4.4.2 Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente

Die Einnahme von Vitamin A oder Placebo hatte keinen signifikanten Effekt auf die Änderung des retronasalen Riechvermögens (Abbildung 17, $F[1;49]=0,06$, $p=0,81$).

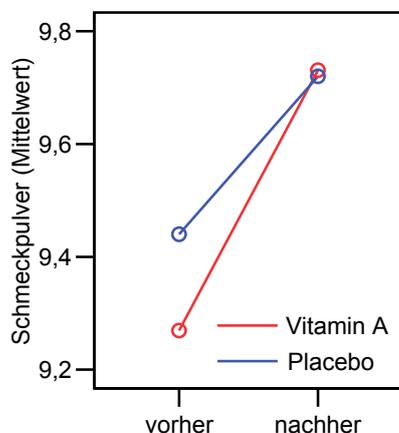


Abbildung 16: Betrachtung der Mittelwerte der retronasalen Riechfunktion vor und nach Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo

Bei Betrachtung hinsichtlich der Eingangsd Diagnose konnte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Vitamin A- oder Placebogruppe erkennen lassen ($\text{vor_nach*Retinol/Placebo*Normosmie/Hyposmie/fkt. Anosmie}$). Ebenso stellten sich die Ergebnisse bei Untersuchungen hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung, sowie Geschlecht und Alter der Patienten dar (Anhang 15).

4.5 Die qualitative Riechstörung – Parosmie und Phantosmie

4.5.1 Beurteilung der qualitativen Riechfunktion

Die Kriterien einer qualitativen Riechstörung im Sinne einer Parosmie beschrieben anamnestisch 22 Studienteilnehmer (43,1%) und ebenso viele Patienten schilderten eine Phantosmie. Am 2. Untersuchungstag wurden die Diagnose einer Parosmie in 23 (45,1%) und einer Phantosmie in 16 Fällen (31,4%) gestellt.

Die Ursache und Dauer der Riechstörung, sowie Geschlecht und Alter der Patienten, wurden hinsichtlich des Auftretens einer qualitativen Riechstörung untersucht. Ein statistisch signifikanter Effekt ließ sich nicht feststellen (Anhang 12).

Das Auftreten einer qualitativen Riechstörung wurde hinsichtlich der Ergebnisse im SDI 32 des 1. Untersuchungstags und der daraus resultierenden Diagnose (Hyposmie/funktionelle Anosmie) untersucht (Tabelle 22). Das Auftreten einer qualitativen Riechstörung hinsichtlich der SDI 32-Werte wies für die Parosmie einen statistisch signifikanten Unterschied auf. So wurden beim Vorhandensein einer Parosmie höhere SDI 32-Werte gemessen bzw. häufiger die Diagnose einer Hyposmie gestellt (Abbildung 18).

Tabelle 22: Betrachtung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich der orthonasalen Riechfunktion

	Parosmie	Phantosmie
SDI 32	$t[49]=2,36, p=0,022$	$t[49]= -0,51, p=0,61$
Hyposmie/fkt. Anosmie	$\chi^2[1]=4,42, p=0,036$	$\chi^2[1]=0,53, p=0,47$

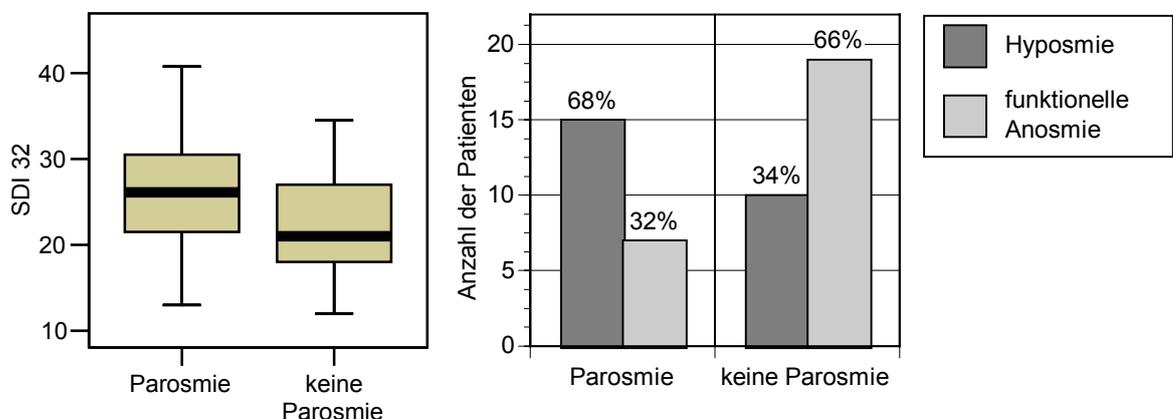


Abbildung 17: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich des Auftretens einer qualitativen Riechstörung

Bei der Kontrolluntersuchung nach Einnahme der Studienmedikamente konnten drei Patienten (5,9%), die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung anamnestisch eine Parosmie beschrieben, diese nicht mehr feststellen. Vier Studienteilnehmer (7,8%) berichteten zum Zeitpunkt der zweiten Testung eine neu aufgetretene qualitative Riechstörung im Sinne einer Parosmie. Im Mittel fiel die Veränderung $1,1 \pm 0,9$ Monate nach Therapiebeginn ($19,0 \pm 13,4$ Monate nach Beginn der Riechstörung) auf.

Zehn Patienten (19,6%), bei denen vorher eine Phantosmie diagnostiziert wurde, berichteten jetzt über das Verschwinden dieser. Ein Neuauftreten der Phantosmie beschrieben 4 Patienten (7,8%). Die Veränderung wurde im Mittel $1,1 \pm 1$ Monate nach Studienbeginn ($17,4 \pm 9,4$ Monate nach Beginn der Riechstörung) bemerkt.

Die Abbildung 19 gibt das Verhältnis der oben beschriebenen Änderungen zum qualitativ unveränderten Riechverhalten wieder.

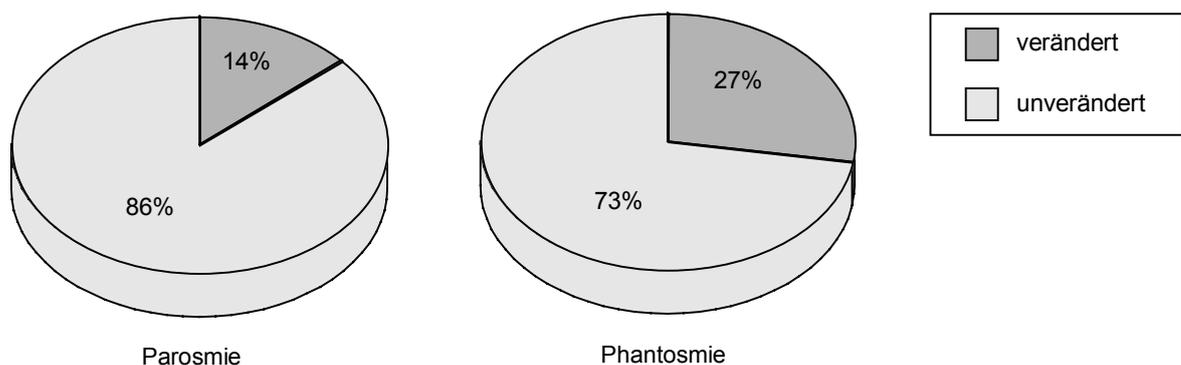


Abbildung 18: Änderung der qualitativen Riechstörung nach Einnahme der Studienmedikamente

Die Änderung des qualitativen Riechvermögens im Sinne der Parosmie hatte signifikanten Einfluss auf das subjektive Empfinden einer Besserung der Riechstörung ($p=0,037$). Sechs Patienten (11,8%), welche eine Änderung hinsichtlich der Parosmie beobachteten, gaben eine Besserung der Riechstörung an. Dies konnte jedoch auf Seite der Phantosmie nicht beobachtet werden ($\chi^2[1]=0,56$, $p=0,45$).

Prüfte man die Änderung des qualitativen Riechvermögens hinsichtlich der Ursache, so wurden alle Änderungen der Parosmie, d.h. entweder eine neu aufgetretene oder eine nicht mehr beobachtete Parosmie, auf Seite der postviralen Riechstörungen beobachtet ($p=0,042$). Hinsichtlich der Änderung im Sinne einer Phantosmie lag auch hier die Mehrzahl der Fälle auf Seite der postviralen Riechstörung ($n=10$), jedoch konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,74$).

Faktoren, wie Geschlecht und Alter der Patienten, Dauer der Riechstörung sowie eine Unterteilung nach der Eingangsdagnose (Hyposmie, funktionelle Anosmie) laut SDI 32 des 1. Untersuchungstages, hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss. Auch die Differenzen der SDI 32-Werte zwischen dem ersten und zweiten Untersuchungstag konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Änderung des qualitativen Riechvermögens erbringen (Anhang 13).

4.5.2 Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienmedikamente

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Änderung der qualitativen Riechstörung bezüglich der Gruppenzuordnung Vitamin A- oder Placeboeinnahme ließ sich nicht feststellen (Parosmie: $p=1,00$; Phantosmie: $\chi^2[1]=0,05$, $p=0,82$).

4.6 Die Beeinträchtigung durch die Riechstörung

Die Verteilung der Patienten hinsichtlich ihrer subjektiven Einschätzung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung wird in Abbildung 20 dargestellt. Dabei wird die Beeinträchtigung überwiegend als „stark“ (45,1%) bzw. „mittel“ (35,3%) angegeben.

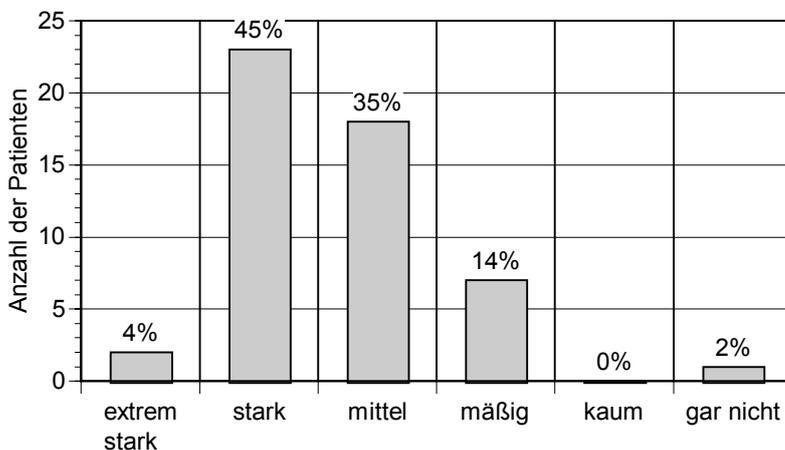


Abbildung 19: Subjektive Beeinträchtigung durch die Riechstörung

Auf die subjektive Beeinträchtigung durch die Riechstörungen hatten die Ursache der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten keinen statistisch signifikanten Einfluss (Anhang 14). Zunächst ließ eine Unterteilung hinsichtlich der Dauer der Riechstörung (Median: 22 Monate) einen signifikanten Einfluss auf die subjektive Beeinträchtigung vermuten. Allerdings konnte der post hoc-Test für diesen Effekt nicht

ausgeführt werden, da zwei Gruppen weniger als zwei Fälle aufwiesen. Daher wurde die Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung auf vier Grade zusammengefasst („stark“, „mittel“, „mäßig“, „gar nicht“), wodurch sich jedoch ein signifikanter Effekt der Dauer der Riechstörung nicht nachweisen ließ ($F[3;47]=2,13$, $p=0,11$).

Hinsichtlich der Beeinträchtigung ließ sich für die gemessenen SDI 32-Werte bzw. der daraus abgeleiteten Diagnose kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ($F[4;46]=0,85$; $p=0,50$; $U=259,00$, $p=0,18$). Auch in Bezug auf die Ergebnisse im Test der Schmeckpulver bzw. der daraus resultierenden Diagnose konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($F[4;46]=0,11$, $p=0,98$; $H[4]=1,51$, $p=0,83$). Ebenso hatte das Auftreten einer qualitativen Riechstörung für die Patienten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den subjektiven Grad der Beeinträchtigung (Parosmie: $U=318,00$, $p=0,98$; Phantosmie: $U=271,00$, $p=0,33$).

Die Studienteilnehmer beurteilten am 2. Untersuchungstag abermals ihre Beeinträchtigung durch die Riechstörung. Dabei fühlten sich 15 Patienten (29,4%) um einen Grad weniger beeinträchtigt, zwei (3,9%) gaben eine Verminderung der Beeinträchtigung um zwei Grade an, nur drei Patienten (5,9%) schätzten ihre Beeinträchtigung um einen Grad stärker als zu Studienbeginn ein. Die restlichen 31 Studienteilnehmer (60,8%) änderten die Beurteilung ihrer Beeinträchtigung nicht. Somit beurteilten 17 Studienteilnehmer (33,3%) ihrer subjektiven Beeinträchtigung durch die Riechstörung als weniger stark im Vergleich zum 1. Untersuchungstag (Tabelle 23).

Tabelle 23: Betrachtung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung vor (senkrecht) und nach (waagrecht) Einnahme der Studienmedikamente

	nachher	extrem stark	stark	mittel	mäßig	kaum	gar nicht	gesamt
vorher								
extrem stark		1 (2,0%)	0	1 (2,0%)	0	0	0	2 (3,9%)
stark		0	12 (23,5%)	10 (19,6%)	1 (2,0%)	0	0	23 (45,1%)
mittel		0	2 (3,9%)	14 (27,5%)	2 (3,9%)	0	0	18 (35,3%)
mäßig		0	0	1 (2,0%)	3 (5,9%)	3 (5,9%)	0	7 (13,7%)
kaum		0	0	0	0	0	0	0 (0%)
gar nicht		0	0	0	0	0	1 (2,0%)	1 (2,0%)
gesamt		1 (2,0%)	14 (27,5%)	26 (51,0%)	6 (11,8%)	3 (5,9%)	1 (2,0%)	51 (100%)

Untersucht man die subjektive Besserung der Riechstörung hinsichtlich der Änderung der subjektiven Beeinträchtigung durch diese, so konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($\chi^2[1]=5,24$, $p=0,022$). Patienten, die ihre Riechstörung als unverändert beobachteten, beurteilten auch ihre Beeinträchtigung als unverändert oder sogar stärker als zu Studienbeginn (Abbildung 21). Dies konnte jedoch für die subjektive Veränderung der Aromenwahrnehmung im Vergleich zur 1. Untersuchung nicht nachgewiesen werden ($p=0,18$).

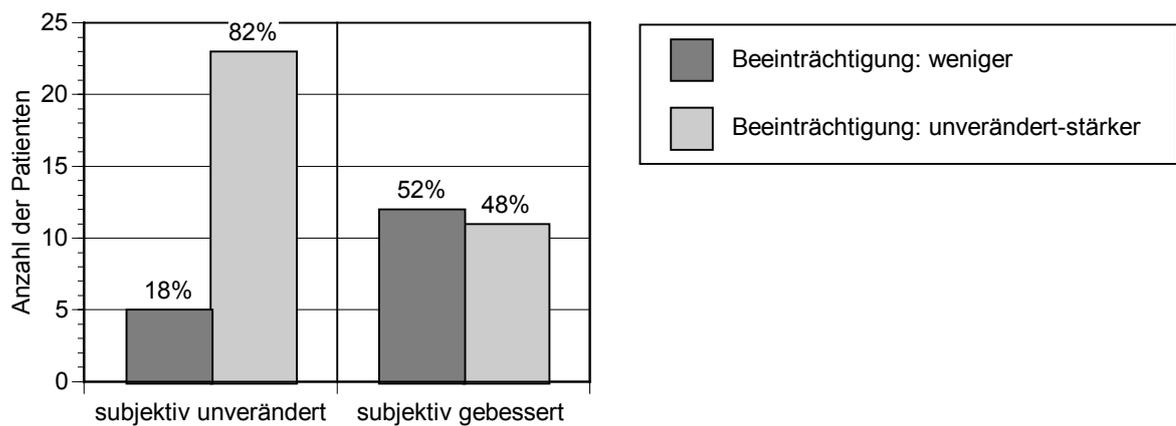


Abbildung 20: Betrachtung der Änderung des Grades der subjektiven Beeinträchtigung hinsichtlich der subjektiven Veränderung der Riechstörung

Wurden die Differenzen der orthonasalen und retronasalen Testung sowie die Änderung des qualitativen Riechvermögens hinsichtlich der Änderung der subjektiven Beeinträchtigung geprüft, ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt nachweisen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Betrachtung der Änderung des Grades der subjektiven Beeinträchtigung hinsichtlich der SDI 32-Differenzen, der Differenzen der Schmeckpulver-Werte sowie der Änderung der qualitativen Riechstörung

	Änderung der subjektiven Beeinträchtigung
SDI 32-Differenz	$t[49]=-1,90$, $p=0,06$
SDI 32-Differenz ≤ 8 Punkte.	$p=0,27$
Schmeckpulver-Differenz	$t[49]=0,47$, $p=0,64$
Parosmie-Änderung	$p=0,67$
Phantosmie-Änderung	$p=0,51$

4.7 Weitere Ergebnisse der Studie

4.7.1 Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich des Body Mass Index

Innerhalb der Vitamin A-Gruppe wurden die Differenzen der ortho- und retronasalen Testung sowie die Änderung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich des BMI der Patienten (Median: 25,8 kg/m²) betrachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht beobachtet (Tabelle 25).

Tabelle 25: Betrachtung der Vitamin A-Gruppe hinsichtlich des BMI (Median: 25,8 kg/m²)

	Vitamin A-Gruppe nach BMI
SDI 32-Differenz	t[24]= -0,90, p=0,38
SDI 32-Differenz \leq 8 Punkte.	p=1,00
Schmeckpulver-Differenz	t[24]= -0,16, p=0,88
Parosmie-Änderung	p=1,00
Phantosmie-Änderung	p=0,67

4.7.2 Erneute endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen

Durch die erneute endoskopische Untersuchung der Nase zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung ließ sich abermals eine entzündlich bedingte Ursache der Riechstörung bei allen Patienten ausschließen.

5 Diskussion

5.1 Betrachtung der Studiengruppe und bisheriger Therapieversuche

Die Teilnehmer dieser Studie könnten eine besondere Patientengruppe darstellen, da sie sich in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Dresden vorstellten. Hierbei bietet die Klinik eine spezielle Sprechstunde für Riech- und Schmeckstörungen an (Interdisziplinäres Zentrum Riechen und Schmecken). Es könnte dabei zum Trugschluss nach Berkson kommen, d.h. die hier untersuchten Patienten könnten nicht wirklich das wahre Erkrankungsspektrum der Umgebung repräsentieren (62). So sind Patienten, welche sich lediglich niedergelassenen Kollegen vorstellen oder auch gar nicht erst einen Arzt aufsuchen, nicht in dieser Studie einbezogen. Bei den an dieser Studie teilnehmenden Patienten könnte daher über einen besonderen Schweregrad der Riechstörung oder auch eine besonders starke subjektive Beeinträchtigung durch die Erkrankung spekuliert werden. Für die Studienteilnehmer könnten daraus größere Auswirkungen auf die Lebensqualität resultieren (134). Dennoch sollte diese Patientengruppe der Grundgesamtheit entsprechend gesehen werden, da ja genau diese Patienten von einer potentiellen Therapie profitieren sollen. So erfährt der Patient, der sich nie einem Arzt vorstellt, wahrscheinlich generell nichts von einer möglichen Behandlung. Darüber hinaus ist das Wissen der niedergelassenen Kollegen um die Erkrankung der Riechstörung und damit deren Behandlung teilweise begrenzt. Derzeit werden die standardisierte Diagnostik und damit möglicherweise effiziente Therapieversuche fast ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt.

Um dennoch eine Gleichverteilung der Studienpatienten in den beiden Gruppen der Studienmedikamente zu erzielen, wurden die Patienten hinsichtlich der Ursache ihrer Erkrankung und ihrem Geschlecht randomisiert. Darüber hinaus wurden mögliche weitere Einflussfaktoren auf die erfolgreiche Therapie hinsichtlich ihrer gleichen Verteilung zwischen der Placebo- und der Vitamin A-Gruppe hin untersucht. Um des Weiteren eine Beeinflussung durch den Untersucher bzw. durch den Patienten selbst auszuschließen, wurde die Studie entsprechend dem doppelblinden Design durchgeführt.

Ein Punkt der die Diagnostik aber auch die Effizienz unterstützender Therapiemaßnahmen erheblich erschwert, ist die bisherige Dauer der Riechstörung. Zwar suchen einige Patienten relativ zeitnah zum Beginn der Erkrankung das spezialisierte Zentrum auf, dennoch dauert es häufig einige Monate oder sogar Jahre bis sich die Erkrankten vorstellen. Zum einen liegt dies an der schon erwähnten Unwissenheit der Menschen bezüglich dieser Erkrankung. So taucht immer wieder die Meinung auf, dass eine Riech-

störung dauerhaft ist und sich nicht mehr bessern würde. Zum anderen vergeht eine gewisse Zeit des „Abwartens“ mit der Hoffnung auf Spontanregeneration, aber auch mit einer Vielzahl von Therapieversuchen durch zu Rate gezogene Ärzte oder auch Heilpraktikern.

In der hier vorliegenden Studie wurde unter allen Teilnehmern die alpha-Liponsäure als häufigste Therapieform (35%) gefolgt von der Steroidtherapie (19%) angegeben, wobei sich die lokale oder systemische Gabe die Waage hielt. Danach folgte das Riechtraining (17%), die Gabe von Vitamin B (9%) und als alternatives Verfahren die Akupunktur (3%). Unter „sonstige“ (17%) fielen Operationen der Nase, die Gabe von Zink oder Antibiotika und weitere alternative Verfahren wie z.B. die Traditionelle Chinesische Medizin.

Diese Verteilung stimmt nicht mit der von Damm et al. veröffentlichten Studie überein, welche im Jahr 2000 die angewendeten pharmakologischen und operativen Therapiemaßnahmen bei Riechstörungen an verschiedenen Zentren im deutschsprachigen Raum erfragte (37). Damals wurden Steroide am häufigsten verabreicht (lokal: 83%, systemisch: 65%), gefolgt von Antibiotika (57%) und Vitaminen (44%). Die Gabe von alpha-Liponsäure fiel unter sonstige (29%). Alternative Verfahren (Riechtraining, Akupunktur, Homöopathie) wurden nur in weniger als 6 % der gesamten Therapieformen beschrieben.

Der in dieser Studie hohe Anteil der vorherigen Verabreichung von alpha-Liponsäure lässt sich durch die sehr viel versprechende Therapieoption, in der später veröffentlichten Studie von Hummel et al. begründen (88). Aus neueren Überlegungen hinsichtlich eines Therapiekonzepts zur Verbesserung der Riechfunktion resultiert die hier häufiger beschriebene Methode des Riechtrainings (160). In einer prospektiven Studie wurden Patienten aufgefordert, über einen Zeitraum von 12 Wochen täglich an vier verschiedenen intensiv riechenden Duftstoffen zu schnuppern. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Besserung der Schwellenwerte für alle trainierten Duftstoffe.

Wurden die bisher durchgeführten Therapien hinsichtlich der Ursache der Riechstörung betrachtet, ließen sich ähnliche Verteilungen feststellen. Lediglich im Fall der posttraumatischen Riechstörung wurde am zweithäufigsten das Riechtraining durchgeführt (22%), die Steroidgabe (13%) folgte an dritter Stelle. Dies unterscheidet sich abermals von den Untersuchungsergebnissen von Damm et al., wobei sich die Therapiemaßnahmen der postviralen Riechstörung wie folgt verteilten: Steroide: 48%; Vitamine: 34% (Vitamin B12: 30%); Virusstatika: 18% und Zink: 15% (37). Die Therapieversuche der posttraumatischen Riechstörung wurden in folgender Verteilung angegeben:

Vitamine: 16% (Vitamin B12: 14%); systemische Steroide: 15% und Zink: 6%. Diese Abweichungen der hier vorgelegten Ergebnisse zu denen von Damm et al. lassen sich ebenso in der Anwendung neuerer, viel versprechender Therapieverfahren erklären.

Die Patienten wurden des Weiteren zur Erfassung der subjektiven Wirksamkeit dieser Therapiemaßnahmen befragt. Demnach stellte die Gabe von alpha-Liponsäure den größten Anteil dar. In 52% der Fälle beobachteten die Patienten einen subjektiven Erfolg. Die Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie stehen jedoch für diese Therapieoption noch aus. An zweiter Stelle beurteilten 33% der Patienten die Therapie mit Vitamin B als subjektiv teilweise wirksam. Dies konnte allerdings in Studien nicht nachgewiesen werden und lässt damit die häufige Gabe zunächst als nicht sinnvoll erscheinen (37, 75, 182). Das Riechtraining führte in 18% der Fälle zu einer subjektiven Besserung der Riechstörung. Allerdings steht eine weiterführende Aussage über dessen tatsächlichen Effekt durch eine doppelblind angelegte Studie noch aus. Dies wird derzeit im Rahmen einer multizentrischen Studie geplant (36).

Trotz der unternommenen Therapieversuche konnte keiner der in dieser Studie untersuchten Patienten eine vollständige Ausheilung der Riechstörung berichten. Auch sollte die subjektive Einschätzung hinsichtlich eines Therapieerfolgs sehr kritisch betrachtet werden, da Untersuchungen immer wieder das schlechte Einschätzungsvermögen der Patienten hinsichtlich der Besserung der Riechfunktion darlegten (47, 190).

Darüber hinaus können bisherige Untersuchungen derzeit lediglich der Steroidgabe und der operativen Maßnahme eine fundierte Therapiemöglichkeit der Riechstörung zusprechen, die jedoch auf die Reduktion der respiratorischen Ursache abzielt und damit Erfolge der sinusalen Erkrankung vorbehalten bleiben. Wahllose und teilweise sogar falsch eingesetzte Therapiemaßnahmen zeigen wiederum wie wichtig kontrollierte Studien sind.

5.2 Betrachtung der orthonasalen Riechstörung

5.2.1 Die eingeschränkte orthonasale Riechfunktion

Subjektive Beurteilung und Testung der orthonasalen Riechfunktion

Zu Studienbeginn berichteten die meisten Patienten (84%) einen plötzlichen Beginn ihrer Riechstörung, wobei nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 20 Monaten, 43% der Studienteilnehmer bereits eine subjektiv empfundene Besserung der Riechfunktion jedoch

keine komplette Ausheilung verspürten. Dabei hatten Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten keinen Einfluss auf die bisherigen Beobachtungen der Patienten.

Eine nur teilweise eingeschränkte Wahrnehmung von Duftstoffen (Hyposmie) berichteten zu Beginn der Studie 69% der Teilnehmer, wohingegen die restlichen Patienten eine subjektiv empfundene Anosmie beschrieben. Zwar stellte sich anhand des gemessenen SDI 32-Werts und der daraus resultierenden Diagnose der Grad einer funktionellen Anosmie als häufiger vorkommend heraus (51%), dennoch schätzen die Patienten ihr orthonasales Riechvermögen prinzipiell richtig ein. Entgegen der schlechten subjektiven Beurteilung der Quantität des Riechvermögens vieler sich als normosmisch einschätzender Menschen, konnte das gegenteilige Phänomen bei Anosmikern und Hyposmikern schon beobachtet werden (24, 93, 116, 117, 180, 191). Oft spielt die geringe Beachtung des eigenen Riechsinn eine Rolle bei der Fehleinschätzung sich als normosmisch betrachtender Menschen (134). Aber auch bei älteren Menschen sowie Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wurde die schlechte Selbsteinschätzung im Sinne der eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten schon diskutiert (143, 145). Bei der hier beobachteten korrekten Selbsteinschätzung des Riechvermögens sollte dennoch die Erkrankungsdauer der Patienten beachtet werden. So sind einige der Studienteilnehmer auch an anderer Stelle schon mit der Messung ihres Riechvermögens konfrontiert worden und wissen somit um den „wahren“ Zustand ihres Riechvermögens.

Ursache der Erkrankung

Die Ergebnisse der Testung des orthonasalen Riechvermögens wurden von der Ursache der Erkrankung beeinflusst. So lagen die ermittelten SDI 32-Werte von Patienten mit einer posttraumatischen Riechstörung signifikant niedriger als die von Studienteilnehmer mit einer viralen Ursache der Riechstörung. Dieses Phänomen ließ sich anhand der ermittelten Diagnose einer Hyposmie bzw. funktionellen Anosmie bestätigen. Die funktionelle Anosmie wurde bei der posttraumatischen Riechstörung häufiger beobachtet. Dieser Einfluss der viralen oder traumatischen Ursache der Erkrankung auf den Grad der Riechstörung wurde immer wieder in verschiedenen Studien beobachtet (41, 47, 77, 114, 140, 171, 180, 200, 211). Ein Grund für das häufigere Auftreten einer Hyposmie bei der postviralen Riechstörung könnte darin liegen, dass der Virus eine „mildere Störung“ der olfaktorischen Strukturen im Gegensatz zur posttraumatischen Riechstörung verursacht. So wird die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Schädigung und dem Grad der Riechstörung kontrovers diskutiert. Während sich bei der postviralen Riechstörung häufig eine Korrelation mit dem histologischen Bild finden lässt, scheint dies für die posttraumatische

Erkrankung nicht der Fall zu sein (105, 200-203). Im Falle des traumatisch bedingten Riechverlusts zeigte sich dennoch häufig eine stärkere Veränderung des olfaktorischen Epithels sowie, abhängig von der ursächlichen Gewalteinwirkung, die Beteiligung weiter zentral gelegener olfaktorischer Strukturen. Aber auch bereits eingesetzte Regenerationsvorgänge sollten bedacht werden. So könnte trotz Wiederherstellung des OE, die Wegfindung der Axone zum Bulbus durch das Auftreten von Narbengewebe im Bereich der Lamina cribrosa gestört sein, wodurch das Auftreten eines kompletten Riechverlusts wahrscheinlicher wäre (47, 105, 203).

Dauer der Erkrankung

Auch die Dauer der Erkrankung könnte auf den Grad der Riechstörung einen Einfluss haben. So könnten Regenerationsprozesse mit zunehmender Zeit aufgrund zu starker Schädigung unzureichend abgeschlossen sein und somit das häufigere Auftreten einer Hyposmie bedingen. So beobachteten Quint und Kollegen eine Zunahme des Anteils der Hyposmien drei bis sechs Monate nach Auftreten der Riechstörung (151). Andererseits könnte auch eine Zunahme der Häufigkeit einer funktionellen Anosmie eintreten. So stellen sich Patienten, die nach wie vor keine Veränderung der Riechstörung bei sich beobachten, erst sehr spät in speziellen Riech- und Schmeckzentren vor. Die bereits vergangene Zeit des „Abwartens“ oder auch einiger unternommener Therapieversuche könnten mit zunehmender Dauer der Erkrankung bei epidemiologischen Untersuchungen zum häufigeren Auftreten der funktionellen Anosmie führen. In einer Studie von Temmel et al. konnte jedoch eine signifikante Zunahme der Anosmie erst bei einer Dauer der Erkrankung von über 48 Monaten beobachtet werden (180). In der hier untersuchten Patientengruppe konnte kein Einfluss der Dauer der Erkrankung auf das Ergebnis der Testung der orthonasalen Riechstörung festgestellt werden. Auch Doty et al. konnten in einer Untersuchung posttraumatischer Riechstörungen diesen Zusammenhang nicht beobachten (47).

Geschlecht und Alter der Patienten

Das Geschlecht und Alter der Patienten hatten dabei in der hier vorgelegten wie auch schon in anderen Studien keinen Einfluss auf den Grad der orthonasalen Riechstörung (47, 49, 180).

5.2.2 Die Regeneration der orthonasalen Riechfunktion

Subjektive Beurteilung und Testung der orthonasalen Riechfunktion

Die erneute Untersuchung der Studienteilnehmer fand im Mittel nach fünf Monaten statt. Dabei lag der Termin im Mittel 3,5 Monate nach Beginn der Einnahme der Studienmedikamente. Zu diesem Zeitpunkt berichteten 45% der Studienteilnehmer über eine meist leichte Besserung ihrer orthonasalen Riechfunktion. Eine Verschlechterung aber auch eine vollständige Ausheilung konnte kein Patient beobachten. Die erneute Testung mit Hilfe der „Sniffin' Sticks“ zeigte eine signifikante Erhöhung der SDI 32-Werte um zwei Punkte. Für die einzelnen Subtests konnte jedoch lediglich bei der Schwellenbestimmung für PEA ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Hier hatten sich die Ergebnisse im Mittel um einen Punkt verbessert. Eine deutliche Verbesserung der Riechstörung, im Sinne von einer Erhöhung des SDI 32-Wertes um 8 Punkte oder mehr, konnte jedoch nur bei 20% der Studienteilnehmer beobachtet werden. Ähnlich anderer Untersuchungen verbesserten sich 12% der Patienten vom Grad der funktionellen Anosmie hin zur Hyposmie (49). Eine Besserung im Sinne einer Normosmie konnte anhand der Testung nicht ermittelt werden. Somit kann in keinem Fall von einer kompletten Ausheilung der orthonasalen Riechstörung ausgegangen werden.

Wie schon erwähnt, sollte die subjektiv wahrgenommene Verbesserung des Riechvermögens immer klinisch getestet werden (190). Im Gegensatz zu der eingangs richtigen Einschätzung ihrer Riechstörung, entsprach das Empfinden der Studienteilnehmer hinsichtlich der Besserung der Riechstörung nicht den Testergebnissen der orthonasalen Riechfunktion. Diese Beobachtung wurde auch in vorangegangenen Untersuchungen schon gemacht (47). Dennoch konnte eine Korrelation zwischen dem subjektiven Empfinden und der tatsächlichen Verbesserung in den Testwerten der Riechfunktion ebenso schon beobachtet werden (134).

Der hier beobachtete relative Anteil der deutlichen Besserung der orthonasalen Riechfunktion (20%) liegt etwas unter denen anderer Untersuchungen. Jedoch unterscheidet sich häufig der Beobachtungszeitraum. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie konnten Reden et al. bei 26% der Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung innerhalb eines Jahres eine deutliche Besserung der Riechfunktion beobachten (157). Hendriks berichtete in einer Zusammenfassung der Literatur bis 1988 über eine Verringerung der Riechstörung innerhalb der ersten 6 Monate bei 35% der Fälle sowie über eine sehr hohe Zahl an Regenerationen (90%) innerhalb eines Jahres (77). Ebenfalls bei ca. einem Drittel der untersuchten Patienten mit posttraumatischer Riechstörung (36%) konnten Doty et al. eine Besserung der Riechfunktion messen (47). Allerdings lag

der Zeitraum dabei zwischen fünf und sechs Jahren. Andere Studien präsentierten ebenso eine Regenerationsrate von 30 bis 35%, jedoch bereits innerhalb eines Beobachtungszeitraums von vier bis sechs Monaten (75, 88). Hummel beobachtete ebenfalls bei einem Drittel der Patienten mit postviraler Riechstörung eine Besserung (85). Dabei vermutete der Autor jedoch innerhalb der ersten sechs Monate eine wesentlich höhere Rate der Besserung, da die meisten Patienten erst nach diesem Zeitraum vorstellig werden.

Ursache der Erkrankung

In der hier untersuchten Patientengruppe konnte nachgewiesen werden, dass die Ursache der Erkrankung auf die Besserung des orthonasalen Riechvermögens einen signifikanten Einfluss hatte. So konnte im Vergleich bei Studienteilnehmern mit einer postviralen Riechstörung die größere positive SDI 32-Differenz erfasst werden. Dagegen konnte bei Patienten mit Erkrankung traumatischer Ursache im Mittel keine Veränderung der SDI 32-Werte beobachtet werden. Ein sehr ähnliches Ergebnis lieferte auch eine neuere Studie über den Verlauf postviraler und posttraumatischer Riechstörungen (157). So besserte sich das Testergebnis der Riechstörung infolge einer Infektion der oberen Atemwege signifikant, wohingegen sich bei Riechstörungen traumatischer Ursache im Mittel kein Unterschied zur ersten Untersuchung beobachten ließ.

Im Vergleich der deutlichen Besserungen (SDI 32-Differenzen ≥ 8 Punkte), ließ sich bei der hier untersuchten Patientengruppe dennoch kein signifikanter Effekt der Ursache nachweisen. Jedoch wurde der Einfluss der Ursache der Erkrankung auf die Regeneration der Riechfunktion immer wieder in anderen Studien nachgewiesen. So besserte sich innerhalb eines Jahres die Riechfunktion von 32% der Patienten mit postviraler Riechstörung, jedoch lediglich von 10% der Patienten mit posttraumatischer Krankheit (155, 157). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch in früheren Studien beobachten (123, 180). Die relativen Anteile lagen bei Mori et al. etwas höher (postviral: 58%, posttraumatisch: 25%), aber die Riechfunktion wurde hierbei lediglich durch das subjektive Empfinden der Patienten beurteilt (137). In einer vergleichenden Untersuchung von Duncan und Seiden konnte bei der Testung der Riechfunktion bei einer posttraumatischen Störung auch nach drei Jahren im Mittel keine signifikante Besserung festgestellt werden (49). Dennoch konnte in der Testung der Riechfunktion bei 35% dieser Patienten eine deutliche Besserung festgestellt werden. Für das Testergebnis der Studienteilnehmer mit postviraler Erkrankung konnte dagegen im Mittel ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. So verbesserte sich bei 67% der von Duncan und Seiden Untersuchten die Riechfunktion innerhalb von drei Jahren. Zusho beobachtete bei

der posttraumatischen Riechstörung eine Regenerationsrate von 14% innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten bis sieben Jahren, allerdings wurden hierbei für die deutliche Verbesserung der Riechfunktion keine Kriterien festgelegt (211). Schon 1964 untersuchte Sumner die posttraumatische Riechstörung (178). Er stellte bei einem Drittel der Patienten eine Regeneration der Riechfunktion innerhalb einiger Tage bis zu fünf Jahren fest. Dennoch wurde auch hier kein standardisiertes Verfahren zur Testung der Riechfunktion angewendet. Auch die von ihm beobachtete hohe Regenerationsrate von 74% innerhalb der ersten drei Monate sollte kritisch gesehen werden. So könnte dies lediglich eine respiratorische Störung der Riechfunktion durch das Trauma darstellen, die sich bspw. durch Abswellen der betroffenen Gebiete schnell regeneriert.

Generell lassen sich nur schwer Aussagen bezüglich der Regeneration der Riechfunktion treffen. Die Prognose der posttraumatischen Riechstörung scheint dabei schlechter als die der viral verursachten zu sein. Zusammenfassend scheint bei der postviralen Erkrankung die Remissionsrate bei ca. 40% und bei der posttraumatischen bei ca. 20% zu liegen (87, 114). Dabei scheinen die besten Erholungschancen jeweils innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der Riechstörung zu liegen, wobei sich die postvirale Störung offenbar langsamer als die posttraumatische regeneriert (77). Aber auch noch Jahre nach Beginn der Erkrankung ist die vollständige oder teilweise Regeneration der Riechfunktion möglich.

Dauer der Erkrankung

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lag der Beginn der Riechstörung im Mittel 20 Monate zurück. Die Dauer der Erkrankung wurde hinsichtlich der Besserung der Riechstörung betrachtet, jedoch konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Auch vorhergehende Studien berichteten dies (41, 75, 88). Somit scheint die Regenerationsfähigkeit der Riechfunktion über Jahre hinweg möglich zu sein (4, 137, 157). In einigen Studien wurde jedoch auch eine Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Besserung festgestellt (49, 158, 180). Mori et al. beobachteten alle Verbesserungen der Riechfunktion innerhalb von zwei Jahren, wobei ein Effekt der Dauer der Riechstörung lediglich auf den Verlauf der posttraumatischen Erkrankung nachgewiesen werden konnte (137). Daher wäre eine Abnahme der Regeneration mit zunehmender Dauer ebenfalls möglich und somit hätte der zurückliegende Zeitraum bis zum auslösenden Ereignis der Riechstörung Auswirkungen auf die Prognose der Krankheit.

Eingangsd Diagnose der orthonasalen Riechstörung

Bei der hier vorliegenden Studie hatte die Eingangsd Diagnose der Patienten einen Einfluss auf die Besserung der orthonasalen Riechfunktion. So konnte bei Patienten mit einer Hyposmie häufiger eine deutliche Verbesserung um 8 Punkte oder mehr beobachtet werden als bei Studienteilnehmern mit der Eingangsd Diagnose einer funktionellen Anosmie. So könnte die Prognose der Erkrankung abhängig von der initialen Schädigung der olfaktorischen Strukturen und damit der initialen Gradeinteilung der Riechstörung sein (105, 201, 202). Der Effekt der Eingangsd Diagnose auf die Veränderung der Riechfunktion konnte in diesem Maße schon früher beobachtet werden (170, 178). Bei weiteren Untersuchungen der posttraumatischen Riechstörung konnte dieser Einfluss allerdings nicht festgestellt werden (47, 49).

Geschlecht und Alter der Patienten

Das Geschlecht und Alter der hier untersuchten Patienten hatte keinen Einfluss auf die Veränderung der orthonasalen Riechfunktion. Dieser Effekt des Geschlechtsunterschieds wurde schon häufig diskutiert. Einerseits konnte dieser nicht beobachtet werden (47, 49, 157), andererseits beobachteten Mori et al. bei der posttraumatischen Riechstörung eine bessere Prognose für Frauen (137). Eine schlüssige Ursache für den potentiellen Einfluss des Geschlechts ist jedoch bisher nicht bekannt.

Im Gegensatz zur hier durchgeführten und auch anderen Studien (49, 137) scheint das Alter Einfluss auf das Regenerationsverhalten der Riechstörung zu nehmen. So scheint im zunehmenden Alter die Regenerationsfähigkeit nachzulassen (85, 88, 157). Dieses Phänomen lässt sich durch die Abnahme der ORNs und dem somit ungenügenden Ausgleich des Verlusts erklären (s. 2.4 Epidemiologie der Riechstörung – Geschlecht und Alter).

Eingangsd Diagnose und weitere potentielle Einflussfaktoren

Wurde die Eingangsd Diagnose der orthonasalen Riechstörung jeweils zusammen mit Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten betrachtet, konnte sich jedoch in der hier vorgelegten Studie kein zusätzlicher Effekt nachweisen lassen.

5.2.3 Wirksamkeit von Vitamin A bei der Regeneration der orthonasalen Riechfunktion

Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der Einnahme von Vitamin A oder Placebo

Bei Untersuchung der Ergebnisse hinsichtlich der Einnahme von Vitamin A oder einem Placebo mussten die Veränderungen des orthonasalen Riechvermögens allerdings im Sinne einer spontanen Regeneration interpretiert werden. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen. Weder die Betrachtung des SDI 32-Wertes noch der einzelnen Subtests der orthonasalen Riechtestung erbrachten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der beiden Studienmedikamente.

Studiendesign

Im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen wurde die hier durchgeführte Studie im doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Design gestaltet. Diesen Ansprüchen wurden bisher lediglich die von Yee und Rawson durchgeführten Untersuchungen am Tiermodell gerecht (205). Duncan und Briggs beschränkten sich lediglich auf vier Kontrollpersonen, die keine entsprechende Therapie mit Vitamin A sondern eine „Dummy-Injektion“ erhielten (50). Bei zunächst unveränderter Riechfunktion, verbesserten sich diese ebenfalls nach Therapie mit Vitamin A. Es lassen sich jedoch keine Schlüsse auf die Verblindung der Studienteilnehmer wie auch des Untersuchers ziehen. Die von Roydhouse beschriebenen Fallberichte sind ebenfalls nicht diesem Studiendesign zuzusprechen sondern eher anekdotischer Natur (166). Die hier ermittelten Studienergebnisse beweisen einmal mehr, wie wichtig die kontrollierte klinische Studie für Untersuchungen hinsichtlich der Therapie von Riechstörungen ist.

Standardisierte Testung der orthonasalen Riechfunktion

Eine weitere Voraussetzung für die sinnvolle Therapiestudie ist die standardisierte Testung des Riechvermögens, da sich nur so vergleichbare Ergebnisse erzielen lassen. Auch bei der hier untersuchten Patientengruppe ließen sich die Ergebnisse der subjektiv empfundenen Besserung der orthonasalen Riechfunktion (45%) nicht in der Testung mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“ (20%) nachvollziehen. So muss die hohe Zahl der Verbesserungen der Riechstörungen durch die Therapie mit Vitamin A bei Duncan und Briggs (89%) kritisch betrachtet werden (50). Es wurde zwar eine Riechtestung anhand 10 verschiedener Düfte angewandt, jedoch erfolgte die Beurteilung einer Besserung der Riechstörung als subjektive Einschätzung der Patienten. Die Gradeinteilung reichte von einer vollständigen oder brauchbaren Regeneration über eine wahrnehmbare Ver-

besserung ohne jedoch brauchbar oder zufrieden stellend zu sein (d.h. „unangenehme Gerüche traten zusammen mit oder ohne einigen angenehmen auf“) bis hin zu keiner Wiederkehr des Riechvermögens. Darüber hinaus erfolgte eine Wertung der Ergebnisse dieser Studie lediglich anhand der relativen Häufigkeiten. Daher sollten auch hier Überlegungen hinsichtlich der spontanen Regeneration der Riechstörung unabhängig von der angewandten Vitamin A-Therapie erfolgen, die Veröffentlichung von Duncan und Briggs lieferte jedoch dahingehend keine Aussagen.

Auch Roydhouse führte in beiden Fallberichten keine Erörterung bezüglich der angewandten Testung des Riechvermögens durch (166). Lediglich die von Yee und Rawson durchgeführte Studie bot eine wenn auch einfach gestaltete aber standardisierte Testung des Riechvermögens (205). So wurde bei den vorher darauf trainierten Mäusen die Riechfunktion anhand der Zeitmessung beim Finden von Futter bestimmt. Die Tiere sollten innerhalb des vorher trainierten Zeitfensters von 30 s, spätestens jedoch nach 180 s, das Futter finden. Diese Methode erscheint zwar sinnvoll aber auch etwas ungenau. So lassen sich nur schlecht Aussagen bezüglich des Grades der Riechstörung (Hyposmie oder funktionelle Anosmie) und dessen Veränderung während der Studie treffen.

Dosierung der Studienmedikamente und Dauer der Therapie

Ein Grund des fehlenden Vorteils von Vitamin A gegenüber dem Placebo ist in der Dosierung und Applikationsform des Präparates zu suchen. In der von Duncan und Briggs veröffentlichten Studie wurde Vitamin A zum einen sechsmal wöchentlich in einer Dosis von 100.000 I.E. (Vitamin A-Alkohol in 1 ml öliger Lösung) in den M. gluteus medius oder minimus injiziert (50). Im Anschluss wurden zur Aufrechterhaltung der Dosis für die Dauer von 3-12 Wochen Tabletten oder eine Emulsion (50.000 I.E./d) oral verabreicht. Einige Patienten erhielten zunächst nur eine orale Dosis von 50.000 I.E. bis 150.000 I.E. pro Tag in Form von Tabletten bzw. einer Emulsion, wobei sich hier die Riechfunktion nur weniger besserte. Zwar erreichten die meisten Patienten schon nach der dritten oder vierten Injektion einen Fortschritt, doch sollten die Injektionen auf insgesamt sechs Wochen angewendet werden. Falls sich zwischenzeitlich keine Besserung der Riechfunktion ergab, wurden nochmals vier Injektionen mit anschließender Weiterbehandlung mit 50.000 I.E./d per orale, für 4-8 Wochen verabreicht. Gegebenenfalls wurde eine Wiederholung des Injektionszyklus empfohlen. So wurden zwei Fälle beschrieben, welche zwei Jahre nach zunächst erfolgreicher Therapie erneut einen Riechverlust erlitten und durch eine weitere Serie von Injektionen ihre Wahrnehmung wiedererlangten.

Yee und Rawson verabreichten im Tiermodell am ersten Tag nach der Operation einmalig oral 0,1 ml all-*trans*-Retinsäure (75 mg/kg, in Sesamöl) als Vitamin A-Präparat (205). Der Placebogruppe wurde dagegen lediglich Sesamöl verabreicht. Die Art und Dosierung von Vitamin A wurde von den Autoren aufgrund früherer Studien gewählt (192). Dabei konnte bei ähnlicher Behandlung die Vitamin A-sensitive Genexpression im OE der erwachsenen Maus aktiviert werden.

Auch Roydhouse verabreichte seinen Patientinnen eine sehr hohe Dosis (166). Dreimal täglich wurden oral 10 mg Vitamin A in Tablettenform für die Dauer von drei Wochen bis zwei Monaten verabreicht. Hierbei trat eine Besserung schon innerhalb der ersten und zweiten Woche auf.

Dementsprechend wurde in vorhergehenden Studien oft eine wesentlich höhere Dosierung verwendet. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen und des bisher nicht eindeutig nachgewiesenen therapeutischen Nutzens bezüglich der Riechstörung wurde in der hier vorgelegten Studie eine Dosierung gewählt, wie sie bei anderen Erkrankungsbildern laut Hersteller angewandt wird (133). Vitamin A wurde pro Tag als 5,5 mg Retinylpalmitat (entspricht 10.000 I.E.) in Tablettenform über die Dauer von drei Monaten gegeben. Schon Roydhouse wies auf die starken Nebenwirkungen von Vitamin A in hoher Dosierung hin (166). So wurde starkes Schälten der Haut an Händen und Füßen, Trockenheit von Lippen und Nasopharynx, Haarausfall, aber auch eine Vigilanzbeeinflussung beschrieben, welche als Zeichen der Hypervitaminose zu interpretieren sind. Zwar verschwanden die Begleiterscheinungen nach Absetzen der Medikamente wieder, dennoch wurde ausdrücklich auf den bis zu zwei Jahre anhaltenden teratogenen Effekt von Vitamin A hingewiesen (166). So sind bei Schwangeren aufgrund der Gefahr der kindlichen Missbildung Dosen über 10.000 I.E./d kontraindiziert. Dies gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässigen Kontrazeptionsschutz. Prinzipiell sollten im gebärfähigen Alter generell keine Dosen über 25.000 I.E./d gegeben werden (133).

Zwar gingen Duncan und Briggs von einer Harmlosigkeit der 50.000 I.E./d Vitamin A aus, sahen jedoch auch keinen zusätzlichen Effekt in der höheren Dosierung. Bei der hier vorliegenden Studie war das Auftreten von Nebenwirkungen in der gewählten Dosierung generell nicht zu erwarten. Auf eine möglicherweise gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht sowie Zeichen der Überempfindlichkeit gegen das Präparat musste geachtet werden. Darüber hinaus sind einige Wechselwirkungen mit Medikamenten bekannt (s. Tabelle 5). Weitere Nebenwirkungen sind eher im Sinne der Hypervitaminose zu erwarten. So kann es im akuten Fall zum Anstieg des Liquordrucks mit entsprechenden Symptomen wie Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen bis hin zu

Benommenheit und Bewusstlosigkeit kommen. Auch ein Juckreiz, Sehstörungen durch ein mögliches Papillenödem, eine massive Hautschuppung sowie Veränderungen der Blutgerinnung werden beobachtet. Die Symptome bilden sich jedoch nach Absetzen der Medikamente zurück. Bei der chronischen Überdosierung sind die trockene, spröde und schuppige Haut sowie Veränderungen an Haaren und Nägeln die Leitsymptome. Dies kann jedoch bis hin zu morphologischen Veränderungen der Leber oder gar hepatotoxischen Symptomen führen. Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Frakturen bei der Einnahme von Vitamin A diskutiert (12, 35). In der hier durchgeführten Studie berichtete kein Patient der Verumgruppe über Nebenwirkungen des Therapieversuchs.

Auch die Dauer der angewandten Therapie könnte eine Rolle bei der erfolgreichen Behandlung der Riechstörung gespielt haben. Dennoch sollten drei Monate initial als zunächst ausreichende Therapie gesehen werden. Auch die Autoren der früheren Studien beschrieben keine längere initiale Einnahmedauer (50, 166, 205). Sogar die nur einmalige, wenn auch hoch dosierte, Gabe wurde beschrieben. Lediglich eine fortführende Therapie auf bis zu vier Monaten wurde von Duncan und Briggs beschrieben (50).

Wirkstoff und Applikationsform von Vitamin A

Der verwandte Wirkstoff von Vitamin A könnte möglicherweise zum Therapieerfolg bei Riechstörungen beitragen. So wurde in der hier erläuterten Studie der Wirkstoff Retinylpalmitat verwandt. Andere Studien lieferten nur wenig Aussagen über den zur Therapie eingesetzten Wirkstoff. Yee und Rawson verwandten im Tiermodell *all-trans*-Retinsäure (205), wohingegen schon Henkin und Laster zum Ausgleich des Vitamin A-Mangels und der daraus resultierenden Riechstörung erfolgreich Retinylpalmitat einsetzten (78). Trotz allem, aufgrund der Verstoffwechslung sind 5,5 mg Retinylpalmitat entsprechend 10.000 I.E. gleichzusetzen. Darüber hinaus ist Retinylpalmitat deutlich stabiler und damit haltbarer als andere Retinoide.

Auch die Applikationsform unterschied sich zwischen den Untersuchungen. In dieser Studie wurde als einfache Anwendung die Tablettenform gewählt. Zu überdenken ist allerdings auch die Verabreichung in parenteraler Form. Ein schnelleres Anfluten von Vitamin A durch die Verabreichung von Injektionen ist zwar denkbar, sollte jedoch bei einer Dauer von drei Monaten Therapie keine wesentliche Rolle spielen. Inwieweit Vorteile der einzelnen Applikationsformen bestehen, gilt nach wie vor abzuwägen. So erzielte die Gabe von Vitamin A in Form von Injektionen zwar das beste Ergebnis, aber auch die orale Verabreichung führte teilweise zu Erfolg (50). Andere Studien wählten, ebenfalls mit Erfolg, die orale Applikation. Dabei reichte die Darbietungsform von der

Tablette über eine Emulsion bis hin zum in Öl gelösten Wirkstoff (50, 166, 205). Des Weiteren ist die Verabreichung von Vitamin A zur Therapie von Riechstörungen in Form von Nasentropfen oder eines Nasensprays zu überdenken. Eventuell bringt die lokale Applikation einen Vorteil hinsichtlich der Effizienz der Behandlung. Die Darbietung von Vitamin A als Nasenöl wird schon unterstützend zur Behandlung von chronischen und atrophischen Zuständen der Nase empfohlen. Dabei kommt der fördernde Effekt von Vitamin A sowohl der Sekretion als auch der Regeneration der Nasenschleimhaut zugute. Auch Biesalski stützt die Überlegung dieser Applikationsform bei Riechstörungen (17).

Möglicherweise wäre die Bestimmung der Plasmaspiegel von Vitamin A und seinen Metaboliten (z.B. *all-trans*-Retinsäure) hilfreich, um Klarheit über all diese Faktoren zu gewinnen. Dennoch ist bei den hier untersuchten Patienten nicht von einem Vitamin A-Mangel auszugehen. Deshalb lässt die alleinige Bestimmung von Retinol und dessen Bindeproteinen im Plasma aufgrund der homoöstatischen Regulation nur schwer Aussagen bezüglich der Effizienz der Therapie zu.

Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich des BMI der Patienten

Um eventuelle Einflüsse des Gewichts der Patienten auf die Pharmakokinetik von Vitamin A auszuschließen, wurden innerhalb der Vitamin A-Gruppe die Differenzen der orthonasalen und retronasalen Testung sowie die Änderung des qualitativen Riechvermögens hinsichtlich des BMI der Patienten betrachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte dabei nicht beobachtet werden.

Beobachtungszeitraum

Eine weitere Überlegung bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie könnte hinsichtlich des Beobachtungszeitraums vorgenommen werden. Der zweite Untersuchungstermin erfolgte hier im Mittel 3,5 Monate nach Therapiebeginn. Bedenkt man den Regenerationszyklus der Riechsinneszellen ohne unterstützende Therapie von ca. 4 Wochen (64, 136), so müssten nach diesem Zeitraum schon erste Veränderungen zu beobachten sein. Zwar sind zu einem späteren Zeitpunkt positivere Ergebnisse hinsichtlich der Besserung der Riechfunktion im Sinne einer erst beginnenden Regeneration denkbar, doch würde sich immer noch die Frage stellen, ob Vitamin A gegenüber dem Placebo einen entscheidenden Vorteil liefert. Auch Duncan und Briggs empfahlen die Kontrolluntersuchung nach drei Monaten, direkt im Anschluss an die Injektionstherapie (50). Hier wurden erste Veränderungen der Riechfunktion nach ca. einem Monat berichtet. Roydhouse berichtete bei den Fallberichten von einer Besserung der Riechfunktion bereits innerhalb der 1. bzw. 2. Woche (166). Die Regeneration der

Riechfunktion nach Durchtrennung des olfaktorischen Nervs variierte bei der Studie von Yee und Rawson zwischen dem 4. und 15. Tag (205). Dabei schien die Regeneration der Riechfunktion bei den Mäusen der Verumgruppe eher einzusetzen.

Auch wenn davon ausgegangen wird, dass die Regenerationsvorgänge beim Menschen scheinbar langsamer sind, beobachteten 45% der hier untersuchten Patienten eine subjektiv empfundene Besserung ihrer Riechfunktion im Mittel bereits 1,5 Monate nach Therapiebeginn. So scheint die Kontrolluntersuchung nach 3,5 Monaten, dementsprechend zeitnah nach Therapieende, sinnvoll zu sein. Obwohl der zeitliche Rahmen der Regeneration sicherlich variabel ist, so sollten doch zumindest erste Veränderungen der Riechfunktion und damit Vorteile der Vitamin A-Therapie zu diesem Zeitpunkt zu sehen sein.

Dennoch wurde die Regeneration immer wieder als auch nach Jahren noch möglich beschrieben. So beobachteten Duncan und Seiden bei 19% der Patienten innerhalb von drei Jahren eine Besserung der postviralen Riechstörung hin zur Normosmie, Doty et al. dagegen die Ausheilung der posttraumatischen Riechstörung erst nach 10 Jahren (47, 49). Zwar könnte die spätere Kontrolluntersuchung der Patienten daher noch bessere Ergebnisse hervorbringen, doch stellt sich die Frage inwieweit die Vitamin A-Gabe darauf noch Einfluss ausübt.

Ursache der Erkrankung

Um eventuelle Unterschiede festzustellen, wurde in der hier vorgelegten Studie die Einnahme der verschiedenen Studienmedikamente auch hinsichtlich der Ursache und Dauer der Riechstörung, der Eingangsdignose (Hyposmie oder funktionelle Anosmie) sowie dem Geschlecht und Alter der Patienten untersucht.

Die sehr Erfolg versprechende Studie von Duncan und Briggs untersuchte Riechstörungen verschiedener Ursachen, wobei die virale Infektion der oberen Atemwege deutlich überwog und in allen Fällen nach Gabe von Vitamin A zur Besserung des Riechvermögens führte (50). Dabei waren Patienten mit nasal bedingter Ursache der Riechstörung (chronische Infektion, atrophische Rhinitis, Polypen, extensive Nasenoperationen, Obstruktion der Atemwege) ausgeschlossen. Die Injektion von Vitamin A wurde bei drei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung angewandt, wobei ein Therapieerfolg jedoch ausblieb. Des Weiteren wurden Einzelfälle der angeborenen Erkrankung sowie der durch Typhoidfieber bedingte Riechstörung ohne Erfolg mit Vitamin A behandelt. Jedoch konnten die meisten der Patienten mit Riechstörungen unbekannter oder anderer Ursache (z.B.: Streptomycin-Einnahme, toxische Stoffe) erfolgreich therapiert werden. In nur einem

Fall wurde eine Patientin erfolgreich mit der oralen Gabe einer Vitamin A-Emulsion therapiert. Hierbei war die Ursache der Riechstörung allerdings eher in einem generellen Vitamin-Defizit zu suchen. Die Patientin war Gefängnisinsassin auf der Insel Java. In diesem beschriebenen Fall, wie auch bei zahlreichen anderen Studien gilt es die erfolgreiche Therapie der Riechstörung mithilfe von Vitamin A jedoch als Ausgleich des erniedrigten Serumspiegels zu interpretieren (58, 78, 79, 118).

Ein Vitamin A-Defizit ist in den beiden von Roydhouse beschriebenen Fällen der Riechstörung, wie auch bei den Tieren der Untersuchung von Yee und Rawson nicht anzunehmen. Gestützt auf die Veröffentlichung von Duncan und Briggs dokumentierte Roydhouse ebenfalls Riechstörungen postviraler Natur, wohingegen Yee und Rawson die Vitamin A-Therapie der durch Trauma induzierten Riechstörung untersuchten (50, 166, 205).

Somit ließ sich auf einen Therapieerfolg mit Vitamin A bei postviralen wie auch posttraumatischen Riechstörungen hoffen. Dennoch konnte in der hier durchgeführten Studie die Hypothese für keine der beiden Ursachen gestützt werden. Bei einer Unterteilung der Studiengruppen hinsichtlich der Ursache der Erkrankung konnte kein signifikanter Effekt von Vitamin A bzw. Placebo auf die Veränderung der Riechstörung nachgewiesen werden.

Dauer der Erkrankung

Obwohl Duncan und Briggs Patienten mit einer seit mehr als fünf Jahren bestehenden Riechstörung ein geringeren Therapieerfolg durch Vitamin A zusprachen, befürworteten die Autoren unabhängig der Dauer der Erkrankung einen Behandlungsversuch (50). So profitierten einige Patienten noch nach 10-20 Jahren von der Vitamin A-Gabe und konnten teilweise eine komplette Regeneration des Riechvermögens feststellen. Dennoch sei die vollständige Ausheilung mit steigender Dauer der Riechstörung gemindert. Generell sprachen die Autoren die Empfehlung eines frühestmöglichen Therapiebeginns aus. Auch bei möglicher Spontanregeneration sollte der Therapiebeginn generell nicht länger als sechs Monate verzögert werden (50). Den Verlust des Riechvermögens berichteten die Patientinnen der Fallberichte von Roydhouse seit einem bzw. einem halben Jahr (166). Die unmittelbare Therapie, wie sie im Tierversuch direkt einen Tag nach Operation der Mäuse angewandt wurde, scheint dagegen unbestritten optimal zu sein (205). Doch gestaltet sich dies in der Behandlung von Patienten sehr schwierig. Gerade im Fall der posttraumatischen Riechstörung stehen andere gesundheitliche Folgen des Unfalls im Vordergrund der Therapie. Stellenweise schließt sich danach eine Behandlung in einer Rehabilitationsanstalt an. So wird sich der Riechstörung infolge eines

Traumas und damit deren Therapieversuch meist erst nach einer größeren Zeitspanne zugewandt. Darüber hinaus wenden sich die meisten Patienten zunächst an niedergelassene Fachärzte bzw. Heilpraktiker. Dabei erfolgen meist erste, jedoch nur teilweise erfolgreiche Therapieversuche. Auch wird oft die Empfehlung des Abwartens im Sinne einer Spontanheilung gegeben. Aber auch das grundsätzliche Gegenteil, der unveränderbare und endgültige Zustand einer neu aufgetretenen Riechstörung, taucht fälschlicherweise vereinzelt immer wieder auf. So erklärt sich die oft schon länger bestehende Riechstörung der hier untersuchten Studienteilnehmer, bevor aufgrund der Empfehlung oder eigener Recherche der Weg zur HNO-Klinik des Universitätsklinikums Dresden führte. In der Folge lag die Dauer der Riechstörung zum Untersuchungsbeginn der hier vorliegenden Studie im Mittel bei 20 Monaten. Zwar ist bisher eine erfolgreiche Therapie von Riechstörungen unter Zuhilfenahme von Vitamin A nicht aufgrund der Dauer der Erkrankung ausgeschlossen worden, dennoch sollte auch im Rahmen dieser Studie zur Unterstützung der Spontanregeneration der frühestmögliche Therapieversuch erfolgen. Anhand der hier dargestellten Ergebnisse spielte die Dauer der Riechstörung für das Anschlagen der Vitamin A-Therapie jedoch keine Rolle, denn ein signifikanter Effekt der beiden Studienmedikamente auf die Änderung der orthonasalen Wahrnehmung konnte auch bei Unterscheidung der Studiengruppe dahingegen nicht gezeigt werden.

Eingangsd Diagnose der orthonasalen Riechstörung

Ausgehend von der Vermutung, dass Patienten mit einer Hyposmie noch eher von einer Therapie mit Vitamin A profitieren könnten als diejenigen mit einer funktionellen Anosmie, wurde die Eingangsd Diagnose der Riechstörung betrachtet. Dennoch konnte auch bei einer Unterteilung der Studiengruppe dahingehend kein signifikanter Einfluss der Therapieart auf die Veränderung der orthonasalen Riechstörung erfasst werden.

Geschlecht und Alter der Patienten

Zwar lieferten Duncan und Briggs Daten bezüglich der Anzahl der untersuchten Frauen und Männer, jedoch keine Aussagen bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Besserung der Riechstörung durch Vitamin A (50). Dagegen waren die Tiere der Untersuchung von Yee und Rawson alle männlich und Roydhouse beschrieb ausschließlich Frauen mit Riechstörungen (166, 205). Auf Basis dieser Daten konnte deshalb keine Vermutung bezüglich einer unterschiedlich erfolgreichen Wirkung von Vitamin A in Abhängigkeit vom Geschlecht aufgestellt werden. Bei der Beurteilung der hier untersuchten Studiengruppe hinsichtlich des Geschlechts der Patienten konnte kein signifikanter Effekt von Vitamin A bzw. Placebo auf die Veränderung der Riechstörung nach-

gewiesen werden. Weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Studienteilnehmern ließ sich ein signifikanter Nachweis für die Wirkung von Vitamin A auf die Besserung der Riechstörung nachweisen.

Duncan und Briggs untersuchten Patienten im Alter von 22 bis 72 Jahren (mittleres Alter: 46,7 Jahre) (50). Hier stellten die Autoren, jedoch ohne Angabe statistischer Methoden, für jüngere Menschen keine größere Chance auf Regeneration der Riechfunktion durch Vitamin A fest. Dennoch wurden über 65-jährige Patienten als schwieriger zu therapieren eingeschätzt. Oft wurde eine Behandlung abgelehnt, da die Anosmie als Alterungserscheinung betrachtet wurde. Die erfolgreiche Therapie sollte trotzdem im höheren Alter nicht ausgeschlossen werden. So wurden die Patientinnen von Roydhouse auch im Alter von 73 und 74 Jahren erfolgreich mit Vitamin A behandelt (166).

Die hier beschriebene Studie untersuchte Patienten im Alter von 20 bis 70 Jahren. Patienten wurden aufgrund der abnehmenden Regenerationsprozesse lediglich bis zum Alter von 70 Jahren in die Studie eingeschlossen. Um dennoch mögliche Einflüsse des Alters auf die Besserung der Riechfunktion durch Vitamin A zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Studiengruppen (entsprechend des Altersmedians von 54 Jahren) unterteilt. Ein signifikanter Einfluss der Studienmedikamente auf die Änderung der orthonasalen Riechfunktion konnte allerdings auch hier nicht nachgewiesen werden.

5.3 Betrachtung der retronasalen Riechstörung

5.3.1 Die eingeschränkte retronasale Riechfunktion

Subjektive Beurteilung und Testung der retronasalen Riechfunktion

Die hohe Inzidenz der veränderten retronasalen Wahrnehmung von Duftstoffen in Zusammenhang mit postviralen und posttraumatischen Riechstörungen wurde schon nachgewiesen (57). Auch bei der hier vorliegenden Studie schätzten 88% der Patienten ihre Wahrnehmung von Aromen als gestört ein, wobei 22% dieser Studienteilnehmer subjektiv gar keine Aromen wahrnehmen konnten. Wie sich allerdings anhand der Schmeckpulver-Testung zeigte, lag die Verteilung der daraus gewonnenen Diagnose etwas anders. Bei 69% der Patienten wurde retronasal eine funktionelle Anosmie und bei 29% die Diagnose einer retronasalen Hyposmie festgestellt. Die Studienteilnehmer konnten ihr retronasales Riechvermögen nicht richtig einschätzen, was im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Untersuchung hinsichtlich des orthonasalen Riechvermögens steht. Trotz expliziten Nachfragens durch den Untersucher spiegelt dies deutlich das

ungenauem Bewusstsein der Patienten über ihre eingeschränkte Wahrnehmung von Aromen wieder. Die Patienten bemerken häufig nicht die retronasale Riechstörung oder deuten sie als Verlust der gustatorischen Fähigkeiten (41, 57, 180). Die Ergebnisse sind dennoch etwas verwunderlich, da ja viele Patienten schon längere Zeit mit ihrer Riechstörung konfrontiert sind. Dennoch wurde das retronasale Riechvermögen bisher bei den wenigsten Studienteilnehmern getestet, was ein weiterer Grund für die große Unsicherheit hinsichtlich der subjektiven Einschätzung der Aromenwahrnehmung sein könnte.

Zusammenhang zur orthonasalen Riechstörung

Die Ergebnisse der Testung mit Hilfe der Schmeckpulver korrelierten dabei mit denen des orthonasalen Riechvermögens. Jedoch waren zu Beginn der Studie 2% der Teilnehmer trotz eingeschränkter orthonasaler Riechfunktion laut der Schmeckpulver-Testung normosmisch. Die unterschiedliche Ausprägung der ortho- und retronasalen Riechstörung wird derzeit noch diskutiert. So werden immer wieder vereinzelt Fälle der orthonasalen Riechstörung bei völlig intakter retronasaler Wahrnehmung beschrieben (115). Dabei wurden eine sinunasale Erkrankung und damit eine respiratorische Ursache der Einschränkung ausgeschlossen. Auch Stevens und Cain berichteten dieses Phänomen, wobei die retronasale Wahrnehmung lediglich subjektiv eingeschätzt wurde (174). Ebenfalls bei subjektiver Einschätzung der Wahrnehmung von Aromen konnten Fujii et al. keine Korrelation mit der orthonasalen elektrophysiologischen Testung feststellen (57). Auch der umgekehrte Fall wurde beobachtet, wobei trotz intakter orthonasaler Riechfunktion eine eingeschränkte retronasale Wahrnehmung auftrat (48). Allerdings erfassten Duffy et al. trotzdem eine Korrelation von retronasaler und orthonasaler Riechfunktion.

Zwar sollten diese Fälle derzeit immer noch kritisch betrachtet werden, dennoch scheint sich das Verständnis der retronasalen Riechfunktion etwas zu ändern. Früher wurden diese Patienten, ausgehend von einem sehr engen Zusammenhang zwischen ortho- und retronasaler Wahrnehmung, häufig als Simulanten bezeichnet (43, 67). So sollte die eingeschränkte orthonasale Riechfunktion aufgrund gleicher Verarbeitungsprozesse immer auch mit der eingeschränkten retronasalen Wahrnehmung einhergehen. Diese Aussage sollte sich jedoch mit Hilfe neuerer, objektiverer Testmethoden entkräften lassen (115).

Auch am olfaktorisch gesunden Menschen lassen sich immer wieder Gründe für die Annahmen von Unterschieden finden. Warum beispielsweise schmeckt ein Käse ganz anders als er riecht (74)? Die olfaktorische Verarbeitung beim orthonasalen und retronasalen Riechen scheint vielleicht doch unterschiedlich zu sein. Güttlich geht, trotz seiner Feststellung dass der Wein oft viel gehaltvoller schmeckt als er riecht, von einer Gleichheit der beiden Systeme aus (67). Auch Pierce und Halpern konnten zwar initial orthonasal eine

signifikant bessere Wahrnehmung von Duftstoffen im retronasalen Vergleich beobachten, bei bestimmter Atemtechnik resultierten jedoch gleiche Ergebnisse (149).

Neuere Studien gehen jedoch eher von einer unabhängigen Verarbeitung von orthonasal und retronasal dargebotenen Duftstoffen aus. So wurde mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden ein Unterschied in Abhängigkeit vom Darbietungsweg gefunden (74). Duftstoffe gleicher Konzentration wurden retronasal, direkt im Epipharynx sowie orthonasal präsentiert. Dabei konnten retronasal angebotene Gerüche schlechter als über die orthonasale Route wahrgenommen werden. Die Autoren vermuteten dabei, aufbauend auf Erkenntnissen über die topographische Organisation des OE (159, 186), ein Ansprechen anderer ORN abhängig vom Duftstoff mitführenden Luftstrom und damit eine unterschiedliche Wahrnehmung.

Diese Organisation im OE könnte sich über den Bulbus bis hin in zerebrale olfaktorische Strukturen fortsetzen. Erste Hinweise darauf lieferten Small et al. mit Beobachtungen in der funktionellen MRT (172). Unterschiedliche neuronale Strukturen wurden abhängig von der ortho- und retronasalen Darbietung aktiviert. Zusätzlich wurde dies durch die Art des Duftstoffes (auf Nahrungsmittel bezogen oder nicht) beeinflusst. Beide Studien lieferten die neuen Erkenntnisse unabhängig von den eigentlichen in vivo-Bedingungen des retronasalen Riechens. Somit konnte die orale Stimulation (Schmecken, Konsistenz, Temperatur, Schlucken etc.) keinen Einfluss auf die Ergebnisse ausüben.

So scheint zwar ein sehr enger Zusammenhang zwischen ortho- und retronasaler Wahrnehmung zu existieren, dennoch könnten auch im Falle der postviralen und posttraumatischen Riechstörung starke Differenzen zwischen beiden bestehen. Immer wieder wurde beobachtet, dass bereits im histologischen Bild des OE eines einzelnen Patienten wesentliche Unterschiede zwischen den Graden der Schädigung auftreten können (70, 105, 200-203). Unter der Annahme, dass bestimmte ORN orthonasal dargebotene Duftstoffe verarbeiten (z.B. anterior im OE) und andere ORN retronasal dargebotene Duftstoffe wahrnehmen (z.B. posterior im OE), könnte die selektive Schädigung zur Differenz der Riechfunktion abhängig vom Ort der Darbietung führen. Sind lediglich anteriore Areale des OE von der Schädigung betroffen und posteriore Gebiete noch intakt, führt dies zur eingeschränkten orthonasalen Riechfunktion bei unbeeinträchtigter retronasaler Wahrnehmung von Aromen. So könnten posteriore Areale bei der initialen Schädigung generell besser geschützt sein oder aber auch Unterschiede hinsichtlich der Regenerationsvorgänge aufweisen (115). Diese hypothetische Annahme lässt sich auch für weiter zentral liegende olfaktorische Strukturen wie Bulbus und zerebrale Areale anwenden. So könnte durch ein Trauma die Schädigung nur einzelner axonaler bzw. neuronaler Gebiete hervorgerufen werden.

Ursache der Erkrankung

Bei diesem Gedankenkonstrukt sind außerdem Spekulationen über die Schwere der retronasalen Riechstörung in Abhängigkeit von der Ursache der Erkrankung zulässig. So waren in der hier durchgeführten Untersuchung, wie auch im Fall der orthonasalen Testung, Patienten mit einer posttraumatischen Riechstörung stärker von der Einschränkung der retronasalen Wahrnehmung betroffen. Die ermittelten Schmeckpulver-Werte lagen bei diesen Patienten niedriger und die Diagnose einer funktionellen Anosmie im Sinne der retronasalen Riechfunktion wurde häufiger als bei Studienteilnehmern mit einer Erkrankung viraler Ursache abgeleitet.

Alter der Patienten

Zusätzlich scheint der Grad der retronasalen Riechstörung durch das Alter der Patienten beeinflusst gewesen zu sein. So wurde in der Gruppe der über 54-jährigen Studienteilnehmer häufiger die Diagnose einer funktionellen Anosmie ermittelt. Die bereits physiologisch durch das Alter der Patienten vorgeschädigten olfaktorischen Strukturen könnten bei einem zusätzlichen Schaden ein gravierenderes Bild des retronasalen Riechverlusts bieten. Aber auch die mit dem Alter abnehmenden Regenerationsvorgänge könnten zu diesem Phänomen führen. So konnten schon vorhergehende Untersuchungen einen Einfluss des Alters auf das retronasale Riechvermögen beobachten (48, 174). Allerdings ist ein Unterschied zwischen den einzelnen Graden der retronasalen Riechstörung in der hier durchgeführten Studie schon bei 54 Jahren zu finden, was ein vergleichsweise niedriges Alter darstellt.

Dauer der Erkrankung und Geschlecht der Patienten

Die Dauer der Erkrankung sowie das Geschlecht der Patienten hatten keinen Einfluss auf den Grad der retronasalen Riechstörung.

5.3.2 Die Regeneration der retronasalen Riechfunktion

Subjektive Beurteilung und Testung der retronasalen Riechfunktion

Am zweiten Untersuchungstag gaben 31% der Patienten, die zu Studienbeginn eine eingeschränkte Wahrnehmung von Aromen im Sinne des retronasalen Riechens beschrieben, subjektiv eine leichte Besserung an. Eine vollständige Ausheilung der retronasalen Riechstörung aber auch eine Verschlechterung wurde von keinem Studien-

teilnehmer wahrgenommen. Die Veränderung wurde dabei wie bei der orthonasalen Riechfunktion im Mittel 1,5 Monate nach Therapiebeginn beobachtet.

Auch hier konnte einmal mehr die Notwendigkeit einer Testung der Riechfunktion aufgezeigt werden. Die subjektive Einschätzung der Änderung der retronasalen Riechfunktion korrelierte nicht mit den Testergebnissen. In der erneuten Prüfung mit Hilfe der Schmeckpulver ließen sich anhand der erzielten Werte im Mittel keine signifikanten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn nachvollziehen. Somit hat sich die retronasale Riechstörung im Vergleich zur orthonasalen innerhalb des 5-monatigen Beobachtungszeitraumes nicht signifikant verändert. Dennoch konnte bei 18% der Studienteilnehmer eine Besserung der retronasalen Riechstörung von der Diagnose der funktionellen Anosmie hin zur Hyposmie beobachtet werden. Bei 4% der Patienten erfolgte sogar die Verbesserung hin zur Normosmie.

Ursache und Dauer der Erkrankung, Eingangsdignose der retronasalen Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

Ein signifikanter Einfluss auf die Veränderung der retronasalen Riechfunktion ließ sich hinsichtlich der Eingangsdignose der retronasalen Riechstörung (Normosmie, Hyposmie bzw. funktionelle Anosmie), Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten nicht erkennen. Auch bei einer Unterteilung hinsichtlich der Eingangsdignose ließ sich kein Unterschied für die oben genannten Faktoren feststellen.

Zusammenhang zur Regeneration der orthonasalen Riechfunktion

Es bestanden Unterschiede hinsichtlich der Regenerationsvorgänge der ortho- und retronasalen Riechfunktion. Konnte in der hier vorliegenden Untersuchung eine signifikante Änderung der orthonasalen Wahrnehmung beobachtet werden, so blieb diese hinsichtlich der retronasalen Verarbeitung von Duftstoffen aus. Auch Fujii et al. konnten diesen Aspekt schon verzeichnen (57). Jedoch besserte sich die retronasale Wahrnehmung unabhängig davon, ob sich die orthonasale Riechfunktion im Test besserte oder nicht. Die Änderung der Wahrnehmung von Aromen wurde allerdings lediglich subjektiv eingeschätzt. In Annahme der Hypothese der unterschiedlichen anatomischen Verarbeitung zwischen der ortho- und retronasalen Verarbeitung von Duftstoffen könnte eine weitere Beobachtung die verschiedenen Regenerationsvorgänge unterstützen: Graziadei und Monti-Graziadei beobachteten bei Durchtrennung der Fila olfactoria als erstes die Degeneration von Axonen bestimmter Glomeruli wie auch als erstes die Reinnervation bestimmter Gebiete des Bulbus (rostr-ventral) (64). Allerdings kann dabei auch lediglich

das chirurgische Vorgehen verantwortlich gemacht werden. So erfolgte der Schnitt entlang der Lamina cribrosa scheinbar von oben nach unten.

Trotzdessen sollte sich bei der erfolgreichen Therapie der Riechstörung auch hinsichtlich der retronasalen Riechfunktion eine Besserung bewirken lassen (57).

5.3.3 Wirksamkeit von Vitamin A bei der Regeneration der retronasalen Riechfunktion

Ebenso wie bei der Betrachtung der orthonasalen Riechstörung, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Vitamin A- und Placebogruppe nachgewiesen werden. Selbst wenn die beiden Therapiegruppen in Abhängigkeit von Ursache und Dauer der Erkrankung, Eingangsdiagnose der retronasalen Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten miteinander verglichen wurden, ließ sich kein signifikanter Effekt von Vitamin A auf die Änderung der retronasalen Riechfunktion beobachten. So wurden die wenigen Einzelfälle der Verbesserung der retronasalen Wahrnehmung im Sinne der Spontanregeneration interpretiert.

5.4 Betrachtung der qualitativen Riechstörung

5.4.1 Parosmie und Phantosmie

Auftreten der qualitativen Riechstörung

Bei der hier untersuchten Studiengruppe erfolgte zusätzlich eine Beurteilung hinsichtlich der Qualität der Riechstörung. Zwar kann die qualitative Riechstörung auch bei Normosmikern auftreten (55, 77, 155, 208), jedoch wird diese meist in Kombination mit der quantitativen Erkrankung beobachtet (119, 120, 207). Deems et al. konnten in ihrer Studie eine qualitative Riechstörung bei 32% der Untersuchten feststellen, dahingegen beobachteten Nordin et al. eine Häufigkeit von 40% (41, 146). Die Prozentangaben variieren jedoch sehr stark, so trat eine qualitative Beeinträchtigung bei 10-60% der Patienten mit einer quantitativen Riechstörungen auf (56, 155).

In der hier vorliegenden Studie beschrieben 43% der Teilnehmer qualitative Veränderungen im Sinne einer Parosmie. Ebenfalls 43% beobachteten eine Phantosmie. Dabei liegen die Zahlen über denen anderer Untersuchungen. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie beobachteten Reden et al. bei 34% der quantitativ riechgestörten Patienten eine Parosmie und bei 12% eine Phantosmie (155). Etwas andere Verteilungen

beobachteten dabei Nordin et al. (Parosmie: 19%, Phantosmie: 26%) sowie Hummel et al. (Parosmie: 18%, Phantosmie: 7%) (91, 146). Landis et al. (117) machten dagegen wesentlich niedrigere Angaben (Parosmie: 2%, Phantosmie: 1%). Dies spiegelt einmal mehr die große Variation der relativen Anteile wieder. Das ausdrückliche Hinterfragen möglicher Symptome einer qualitativen Riechstörung spielt dabei eine entscheidene Rolle (55, 146). Generell scheint jedoch das Auftreten einer Parosmie gegenüber dem einer Phantosmie zu überwiegen (56, 119).

Ursache der Erkrankung

Generell scheint die qualitative Riechstörung häufiger durch eine Infektion der oberen Atemwege als durch ein Trauma bedingt zu sein (129). Die relativen Anteile liegen bei 45-90% für die postvirale Riechstörung und 20-41% für die posttraumatische Erkrankung (47, 49, 91, 119, 155, 171, 178). Dieser Einfluss der Ursache wurde insbesondere bei der Parosmie häufig beobachtet (23, 49, 77, 151, 155, 178). Gegenläufig dazu hatte die Ursache der Erkrankung bei der hier durchgeführten Studie weder auf das Auftreten einer Parosmie noch auf das einer Phantosmie einen signifikanten Einfluss. Solch eine ähnliche Verteilung hinsichtlich der Ursache ließ sich jedoch ebenfalls schon beobachten (146).

Dauer der Erkrankung

Auch die Dauer der quantitativen Riechstörung hatte hierbei keinen Effekt auf das Auftreten einer Parosmie oder Phantosmie. Wenn qualitative Riechstörungen im Zusammenhang mit einer quantitativen Einschränkung einhergehen, scheinen sie nie vor Beginn des quantitativen Verlusts aufzutreten (23). Dabei wurde z.B. die Parosmie häufig mit zeitlicher Nähe zum auslösenden Ereignis festgestellt (55). Bei Bonfils et al. lag der mittlere Beginn einer Parosmie 1,5 Monate nach Auftreten der quantitativen Riechstörung (23). So berichteten 57% der Untersuchten den gleichzeitigen Beginn mit der quantitativen Störung. Bei 34% trat die Parosmie innerhalb von drei Monaten auf und bei 9% der Patienten nach mehr als drei Monaten. Auch Hummel beobachtete den Beginn einer qualitativen Riechstörung zwei bis sechs Monate nach Auftreten einer Infektion der oberen Atemwege, aber teilweise auch unmittelbar im Anschluss daran (87).

Geschlecht und Alter der Patienten

Das Geschlecht und das Alter der Patienten hatten ebenfalls keinen Einfluss auf das Auftreten einer qualitativen Riechstörung. Lässt sich in anderen Untersuchungen noch ein vermehrtes Vorkommen von qualitativen Riechstörungen bei Frauen vermuten (41, 151), so scheint das Alter beim Auftreten einer solchen keine Rolle zu spielen (146). Bei

alleiniger Betrachtung der Phantosmie waren ebenfalls gehäuft Frauen betroffen (119, 207, 208). Die Ursachen für eventuelle geschlechts- oder altersabhängige Unterschiede scheinen jedoch eher in der Epidemiologie der quantitativen Riechstörungen zu liegen.

Zusammenhang zur orthonasalen Riechstörung

Darüber hinaus wurde das Auftreten einer qualitativen Riechstörung mit den Ergebnissen der orthonasalen Testung der Riechfunktion verglichen. Für das Vorhandensein einer Phantosmie wurde hierbei kein Einfluss auf die orthonasale Riechfunktion beobachtet. Dahingegen trat die Parosmie jedoch mit signifikant höheren SDI 32-Werten und in 68% der Fälle mit der Diagnose einer Hyposmie auf. So scheint die Parosmie eher im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Riechfunktion als beim kompletten Riechverlust vorzukommen (41). Die beobachteten relativen Anteile stimmen dabei weitestgehend mit anderen Untersuchungen überein. So waren 71-79% der Patienten mit der Diagnose einer Parosmie hyposmisch (23, 55, 155). Die Ursache dieser Verteilung lässt sich dabei schon in der Definition der Parosmie als „veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle“ suchen. So scheinen beim kompletten Riechverlust die Wahrnehmung von Gerüchen und damit auch eine qualitativ veränderte Riechfunktion vollständig abhanden. Dennoch auch bei Patienten mit funktioneller Anosmie kann eine zwar praktisch nicht ausreichende, aber dennoch geringe Restwahrnehmung vorhanden sein und daher das Auftreten einer Parosmie begründen. Den Ergebnissen anderer Untersuchungen entsprechend scheint im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie die Phantosmie ebenfalls im Zusammenhang mit einer verminderten Riechfunktion als beim vollständigen Ausfall dieser aufzutreten (49, 155, 170).

Die Ursache für den Zusammenhang zwischen dem Grad der orthonasalen Einschränkung und dem Auftreten einer qualitativen Riechstörung ist dabei im histopathologischen Bild der Erkrankung zu vermuten. So sahen auch Yamagishi et al. eine qualitative Riechstörung häufiger bei Patienten mit moderat geschädigtem OE (200).

Ätiologie der Parosmie und Phantosmie

Grundsätzlich ist die Ätiologie der qualitativen Riechstörung nicht endgültig geklärt. Verschiedene auslösende Faktoren bedingen Veränderungen in den olfaktorischen Strukturen (s. 2.3 Ätiologie der Riechstörung). So könnte die Parosmie durch eine Abnahme der ORN im OE zum inkompletten Bild eines Geruchs führen (119). Die topographische Organisation der ORN verschiedener Rezeptortypen im OE sowie deren Fortführung auf Glomeruli im Bulbus sprechen ebenfalls für diese Vermutung (3, 126, 135, 159, 176, 183, 186). Ein aus verschiedenen Komponenten bestehender Duft spricht dabei

bestimmte Rezeptortypen und somit auch bestimmte Areale der höher liegenden olfaktorischen Strukturen an. Ist dieses Aktivitätsmuster durch den Ausfall einiger bestimmter ORN gestört, könnte sich die qualitative Wahrnehmung ändern.

So wird im Fall der Parosmie zwar noch ein Geruch wahrgenommen, aber durch den Ausfall einiger Duftstoffkomponenten als andersartig empfunden. Die meisten Patienten beschreiben dabei unangenehme, oft für sie bis dahin unbekannte Gerüche (23, 41, 82, 119, 120, 129, 207). Dabei häufen sich diese Aussagen immer wieder in Bezug auf bestimmte Alltagsgerüche (z.B. Kaffee).

Die Annahme lässt sich ebenso auf die Schädigung zentraler Areale der olfaktorischen Verarbeitung übertragen (119). So könnte z.B. beim Trauma durch die fehlende Verbindung einiger Axone zum Bulbus oder durch die direkte Schädigung bestimmter Areale im Bulbus bzw. anderer zerebraler Strukturen, eine vollständige Verarbeitung der Duftinformation nicht mehr möglich sein. Neuere Untersuchungen könnten diese Hypothese bestätigen. So wurde bei Auftreten einer Parosmie ein verringertes Bulbusvolumen (142, 162) und darüber hinaus im Fall der posttraumatischen Riechstörung zerebrale Schäden beobachtet (163).

Dagegen wird die Phantosmie eher als falsch gesendete oder fehlerhaft verarbeitete Information betrachtet. So nahmen Leopold et al. bei Darbietung eines Reizes ein abnormales Signal der ORN an. Auch der Verlust von inhibitorischen Neuronen und damit eine Überaktivität der zentralen Strukturen war für die Autoren denkbar (119, 121). Weiterhin formulierten sie die These der fälschlichen Verarbeitung anderer z.B. trigeminaler Reize. So konnten sie beim Zuhalten der Nasenlöcher ein Stoppen der Symptome beobachten (119).

Diese Hypothesen stehen allerdings im Kontrast zur eigentlichen Definition der Phantosmie: die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle. So könnte die abnorme Aktivität olfaktorischer Strukturen auch unabhängig von einer Reizquelle ähnlich dem Stumpf- oder auch Phantomschmerz entstehen. Wie bei der Parosmie sind dies ebenfalls meist Geruchsempfindungen unangenehmer Natur, wie Zarniko bereits 1896 beobachtete (206).

Das histologische Bild des OE stellt sich beim zusätzlichen Auftreten einer Phantosmie generell stärker verändert dar (84). Zusätzlich zu schon bekannten Korrelaten einer Riechstörung wurde das Auftreten von Neuomen gezeigt. Diese sind zwar auch bei Riechstörungen ohne qualitative Veränderungen zu beobachten, jedoch ließen sich diese bei einer Phantosmie immer finden (84). Die Neuome stellen dabei ein Durcheinander von Axonen dar, wobei Leopold et al. den neben den Neuomen liegenden ORN eine

veränderte Aktivität zugeschrieben (120, 121). Auch könnten diese Neurome selbst, ähnlich dem Stumpfschmerz, eine Phantasmie bedingen. Darüber hinaus fanden Leopold und Holbrook vermehrt unreife Axone, die als Zeichen von bereits stattgefundenener Regeneration interpretiert wurden, jedoch durch fehlenden Kontakt zum Bulbus persistierten (84, 119, 121). Weiterhin konnten die Autoren häufig leere oder fibrosierte Nervenfaszikel bzw. den Verlust ganzer Faszikel ausmachen. Das gehäufte Auftreten dieser histologischen Korrelate bei der Phantasmie unterstreicht den Zusammenhang zum quantitativen Riechverlust.

Das Auftreten einer Phantasmie könnte darüber hinaus mit Reizen durch lokale Entzündungsprozesse in Verbindung gebracht werden, jedoch sollten diese bei jeglicher Riechstörung auftreten und lassen damit das nur vereinzelte Vorkommen der qualitativen Störung nur schwer erklären. Eine weitere Hypothese der Phantasmie bietet sich beim Vergleich mit dem Phantomschmerz an. Durch den Verlust der afferenten Informationen hin zu zerebralen Strukturen könnte es hierbei ebenso zur kortikalen Reorganisation kommen und sich dadurch eine veränderte Aktivität bedingen. Wenn man von einer gravierenderen Schädigung der olfaktorischen Strukturen bei der posttraumatischen Riechstörung ausgehen würde, könnte sich das vermehrte Auftreten einer Phantasmie anhand unvollständigerer Regenerationsmechanismen erklären lassen (56). Aber auch Fälle von beschriebener einseitiger Phantasmie sind eher erklärbar (82, 121).

5.4.2 Veränderungen der qualitativen Riechstörung

Parosmie und Phantasmie als Zeichen der Degeneration oder Regeneration der orthonasalen Riechfunktion

Ob die histologischen Veränderungen jedoch eher im Sinne der initialen Degeneration oder der einsetzenden Regeneration zu sehen sind, ist derzeit noch ungeklärt (119, 207). Spricht der unmittelbare Beginn der qualitativen Riechstörung mit dem auslösenden Ereignis eher für den initialen Neuronenuntergang, so könnten im späteren Auftreten bereits statt gefundene Regenerationsprozesse gesehen werden. Hofmann, der 1921 bereits ausführlich am eigenen Beispiel die postvirale Parosmie schilderte, interpretierte diese als Zeichen der Regeneration, bei der sich bestimmte Nerven schon wieder erholt haben und andere noch ausgefallen sind (82). Auch Bednár interpretierte 1930 die qualitativen Riechstörungen als kolloidchemische Veränderungen im Bereich der Nerven im Zeichen der Regeneration, da sie immer nur dann auftraten, wenn der Nerv begann seine Funktion wieder aufzunehmen (13). Aber auch die Verbindung sich regenerierender Axone von ORN bestimmten Rezeptortyps mit anderen Glomeruli könnte für ein Auftreten

der Parosmie im Sinne der Regeneration sprechen. Doty et al. sahen die Parosmie bei der posttraumatischen Riechstörung jedoch eher als degenerativen Prozess (47). Auch Nordin et al. fanden beim Auftreten einer Parosmie eine quantitativ niedrigere Riechfunktion als bei einer Phantosmie oder keiner qualitativen Störung (146).

In der hier durchgeführten Studie stellten 14% der Patienten nach fünf Monaten eine Veränderung der qualitativen Riechstörung im Sinne einer Parosmie fest. So konnten 6% das Verschwinden und 8% das Neuauftreten einer Parosmie beschreiben. Die Zahlen unterscheiden sich dabei von denen anderer Studien. Reden et al. berichteten bei 29% der Patienten ein Verschwinden der Parosmie, wohingegen andere Untersuchungen diese Angaben zwar bereits nach fünf Monaten aber auch erst nach acht Jahren machten (47, 88, 155). Bonfils et al. beobachteten eine mittlere Dauer der Parosmie von mehr als fünf Jahren, wobei die hier untersuchten Patienten 19 Monate nach Beginn der Erkrankung die Veränderungen beobachten konnten (23).

Dagegen berichteten 27% der Teilnehmer der hier vorliegenden Studie eine Veränderung im Sinne der Phantosmie. Der überwiegende Teil (19%) konnte eine Phantosmie nicht erneut wahrnehmen und 8% der Patienten stellten erstmalig diese qualitative Störung fest. Schon Zilstroff beobachtete die Phantosmie als temporäre Irritation (207, 208). Doch auch hier konnten Reden et al. wesentlich höhere Zahlen darlegen (155). So verschwanden 53% der Phantosmien innerhalb eines Jahres.

Insgesamt betrachtet, nahm in der hier untersuchten Patientengruppe die relative Häufigkeit der Parosmie im Vergleich zum ersten Untersuchungstag leicht zu, wohingegen die der Phantosmie abnahm.

Dennoch lassen sich aus diesen Zahlen nur schwer allgemeingültige Schlüsse ziehen. Es könnte davon ausgegangen werden, dass die Änderung der qualitativen Riechstörung (das Neuauftreten, wie auch das Verschwinden) als positives Zeichen im Sinne einer Veränderung der olfaktorischen Strukturen und damit der Regeneration zu interpretieren wäre. So könnte man die Veränderungen im Zuge einer Besserung der orthonasalen Riechfunktion beurteilen, was sich in der hier durchgeführten Untersuchung jedoch nicht bestätigen ließ. Auch andere Studien konnten die qualitative Riechstörung nicht an die Änderung der Quantität der Riechfunktion koppeln (47, 49, 155).

Auch wenn sich die Besserung der orthonasalen Riechfunktion nicht bestätigen ließ, scheint das Neuauftreten oder Verschwinden einer Parosmie einen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der Riechfunktion zu haben. Patienten, die eine Veränderung im Sinne einer Parosmie beobachteten, schätzten ihre Riechstörung insgesamt eher als verbessert ein. Gerade beim Vorhandensein eines kompletten Riechverlusts wird dieses

Phänomen des „überhaupt etwas Riechens“, auch wenn es einer „falschen“ Wahrnehmung entspricht, positiv bewertet. Auch ein Verschwinden der Parosmie wurde häufig gleichzeitig als Besserung der Riechfunktion beurteilt, da sich die Geruchswahrnehmung subjektiv zunächst verändert hatte. Dieses Phänomen konnte jedoch bei Neuauftreten oder Verschwinden einer Phantosmie nicht signifikant beobachtet werden.

Das Auftreten einer Phantosmie oder Parosmie könnte jedoch auch als ungünstiges Zeichen beurteilt werden. So könnte eine sehr lange Dauer der qualitativen Riechstörung als ein Stagnieren der Regenerationsvorgänge gedeutet werden. Dennoch diese können, wenn auch nach Jahren, wieder verschwinden. Allerdings könnte im Falle der Phantosmie die Gewöhnung an den Geruch und damit ein subjektiv empfundenes Verschwinden ebenfalls eine Rolle spielen (155). Aber auch für die Parosmie könnte das „Neuerlernen“ der Gerüche die subjektive Abnahme der Parosmie erklären. Dabei beginnen die Patienten die veränderten Geruchsqualitäten entsprechenden Dingen zuzuordnen und lernen dabei sozusagen „neue Düfte“.

So lassen sich auch anhand der hier erhobenen Daten keine endgültigen Schlüsse über die Prognose der Erkrankung anhand einer Veränderung der qualitativen Riechstörung ziehen. Auch die Frage, ob die Parosmie oder die Phantosmie selbst als positives oder negatives Zeichen zu interpretieren sind, bleibt offen (55, 91, 155). Schwierig einzuschätzen ist weiterhin das subjektive Urteilsvermögen der Patienten im Hinblick auf ihre Riechstörung. So fehlen für die Erfassung der qualitativen Riechstörung jegliche standardisierte Testungen. Lediglich das präzise Nachfragen durch den Untersucher führt zur Diagnose. Dabei sollten auch Fragen hinsichtlich zusätzlicher Faktoren der qualitativen Riechstörung (z.B. Intensität) bedacht werden (155).

Ursache der Erkrankung

Bei Betrachtung der Ursache der Erkrankung konnte anhand der hier erhobenen Daten ein signifikanter Einfluss auf die Änderung der qualitativen Riechstörung im Sinne der Parosmie beobachtet werden. So waren Veränderungen lediglich auf Seiten der post-viralen Riechstörung zu beobachten. Dies könnte für einen geringeren Schaden der olfaktorischen Strukturen oder aber eine bessere bzw. schnellere Regeneration als bei der posttraumatischen Erkrankung sprechen. Für die Phantosmie ließ sich dieser Einfluss der Ursache jedoch nicht nachweisen.

Dauer der Erkrankung, Eingangsdiagnose der orthonasalen Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

Die Eingangsdiagnose der orthonasalen Riechstörung (Hyposmie, funktionelle Anosmie) sowie die Dauer der Erkrankung hatten dabei keinen Einfluss auf die Änderung der qualitativen Riechstörung. Auch für das Geschlecht und Alter der Patienten konnte sich hierbei kein Effekt nachweisen lassen.

5.4.3 Wirksamkeit von Vitamin A bei der qualitativen Riechstörung

Die bisherigen Therapieversuche der qualitativen Riechstörung lagen primär in der Verabreichung diverser Medikamente (Antiepileptika, Antidepressiva, Lokalanästhetika), der chirurgischen Entfernung des OE sowie der Bulbektomie (104, 119-121, 129, 207). Dennoch sollte auch die Therapie der quantitativen Riechstörung einen Einfluss auf die Qualität der Riechfunktion haben (56). So lässt sich aus der von Duncan und Briggs durchgeführten Untersuchung für Vitamin A ebenfalls ein Effekt auf die qualitative Riechstörung interpretieren (50). Die Autoren schilderten dabei das Auftreten von Gerüchen, die von den Patienten als unangenehm empfundenen wurden. Diese wurden bereits vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn, jedoch noch vor der eigentlichen Besserung der Riechstörung wahrgenommen.

In der hier beschriebenen Untersuchung konnte ein signifikanter Effekt der Vitamin A- oder Placebo-Einnahme auf die Änderung der qualitativen Riechstörung jedoch nicht beobachtet werden. Somit sind auch hier alle Änderungen im Sinne des spontanen Verlaufs, ohne jeglichen Einfluss der Therapie, zu betrachten.

5.5 Betrachtung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung

Die Patienten fühlten sich durch die Riechstörung als überwiegend „stark“ bzw. „mittel“ beeinträchtigt. Dies spiegelt einmal mehr die Einschränkung der Lebensqualität durch diese Erkrankung wieder (41, 93, 134). Es sollte jedoch bedacht werden, dass sich die hier untersuchten Patienten im Vergleich zu anderen besonders stark beeinträchtigt fühlen könnten und sich daher zur Teilnahme an der Studie entschlossen hatten.

Die Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Geschlecht und Alter der Patienten hatten dabei keinen Einfluss auf den Grad der Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Dieses Ergebnis steht jedoch teilweise den Resultaten anderer Studien gegenüber. So konnten zwar ähnliche Beobachtungen hinsichtlich der Ursache und Dauer der

Erkrankung schon gemacht werden (55, 180), dennoch scheinen Patienten mit einer post-traumatischen Riechstörung stärker beeinträchtigt zu sein (47). Dies könnte in dem plötzlichen Auftreten des Traumas und der damit besonders belastenden Situation begründet liegen (87). Auch das Geschlecht und Alter der Patienten hatte in vorhergehenden Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss (47, 134, 180). Dennoch fühlen sich jüngere Patienten, wie auch Frauen, tendenziell stärker in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (55, 180). Dabei könnte in Gesundheit eine eventuell generell bessere Riechfunktion oder aber auch eine stärkere Aufmerksamkeit bezüglich diesen Sinns eine Rolle spielen.

Bei Untersuchung der Ergebnisse der orthonasalen und retronasalen Riechtestung wie auch der daraus resultierende Diagnosen stellte sich im Gegensatz zu anderen Studien keinen Einfluss auf den Grad der Beeinträchtigung heraus. Generell korrelieren die Testergebnisse jedoch mit der Lebensqualität der Patienten (55, 134, 180, 191). Je größer der Riechverlust ist, desto größer ist die Beeinträchtigung. Der Unterschied zur hier vorliegenden Studie lässt sich in der Einfachheit der Befragung vermuten. So wurde lediglich eine Einschätzung anhand einer Skala vorgenommen statt weit umfassende Fragebögen beantworten zu lassen.

An dieser Stelle soll auf zwei Studienteilnehmer aufmerksam gemacht werden, bei denen es als Folge der Riechstörung zur Gewichtszunahme kam. In beiden Fällen war zusätzlich die retronasale Riechfunktion betroffen und die Patienten fühlten sich subjektiv durch die Riechstörung generell „stark“ beeinträchtigt. Dieses Phänomen ließ sich schon in anderen Untersuchungen feststellen und begründet sich durch die alleinige Wahrnehmung gustatorischer Reize (130). So werden bspw. vermehrt süße (z.B. Cola, Süßigkeiten) aber auch besonders stark gewürzte Nahrungsmittel (z.B. Pommes frites, Kartoffelchips) zu sich genommen. Inwieweit die subjektive Beeinträchtigung der Patienten zusätzlich eine Rolle spielt, lässt sich nur mutmaßen.

Für das Auftreten einer qualitativen Riechstörung konnte in dieser Studie kein Effekt hinsichtlich der Beeinträchtigung durch die Erkrankung erbracht werden. Dennoch wird mit zusätzlichem Auftreten einer Parosmie eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität beobachtet (55). So fühlen sich Patienten mit qualitativen Riechstörungen häufiger depressiv als beim alleinigen Vorhandensein einer quantitativen Riechstörung (41, 119).

Am zweiten Untersuchungstag schätzten sich 33% der Patienten als weniger stark durch die Riechstörung beeinträchtigt als zu Beginn der Studie ein. Dabei hatte die subjektive Beurteilung der Veränderung ihrer Riechstörung, jedoch nicht die ihrer subjektiven Aromenwahrnehmung, einen Einfluss auf die Veränderung der Beeinträchtigung. Auch die

Patienten der Untersuchung von Miwa et al. nahmen eine Besserung hinsichtlich der Lebensqualität wahr, wenn sie eine Verbesserung ihrer Riechfunktion verspürten (134). Wurden dagegen die getesteten Differenzen des ortho- bzw. retronasalen Riechvermögens sowie die Änderung des qualitativen Riechvermögens hinsichtlich des Wandels der Beeinträchtigung geprüft, ließ sich anhand der hier vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Effekt nachweisen. Ähnliche Resultate erreichten auch Doty et al. (47). Diese Ergebnisse zeigen einmal mehr die häufigen Unterschiede zwischen der subjektiv wahrgenommenen und der getesteten Riechfunktion.

6 Zusammenfassung

Wie auch die hier vorliegende Studie zeigte, beeinträchtigt die Riechstörung stark die Lebensqualität der Patienten. Da nach wie vor keine effizienten Therapiemaßnahmen für die postviralen und posttraumatischen Erkrankungen vorhanden sind, resultiert dahingehend ein großer Bedarf an klinischen Studien.

Die wichtige Rolle von Vitamin A bei verschiedenen Prozessen der Regeneration und Reparatur des erwachsenen olfaktorischen Systems scheint unbestritten zu sein. Auch ließ sich der erfolgreiche Einsatz als Therapie der Riechstörung in zahlreichen Studien nachvollziehen. Dennoch stand die randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie am Menschen noch aus.

Die hier vorgenommene Untersuchung konnte allerdings innerhalb der verwendeten Bedingungen keinen Unterschied zwischen der Vitamin A- oder Placeboeinnahme feststellen, wodurch die Ergebnisse insgesamt eher im Sinne der Spontanregeneration zu interpretieren sind. Auch bei weiterer Betrachtung der Resultate wurden für Ursache und Dauer der Erkrankung, Geschlecht und Alter der Patienten sowie Eingangsdiagnose der Riechstörung keine signifikanten Einflüsse von Vitamin A auf die Regeneration ermittelt.

Somit konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Gabe von Vitamin A in einer Dosis von 10.000 I.E./d p.o. (5,5 mg Retinylpalmitat) über die Dauer von drei Monaten bei der Therapie der postviralen oder der posttraumatischen Riechstörung wirksam ist. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Dosierung von Vitamin A scheinen jedoch sinnvoll zu sein. So wäre in Abwägung der Nebenwirkungen von Vitamin A die höher dosierte Verabreichung zu überdenken. Auch die veränderte Applikationsform, z.B. die lokale Gabe in Form von Nasentropfen, könnte eine andere Wirkung erzielen.

Die in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten könnten außerdem einer längeren Beobachtung unterzogen werden. Zwar sollten bereits unmittelbar nach Therapieende erste Veränderungen der Riechfunktion festgestellt werden, doch können bei weiteren Untersuchungen zu späteren Zeitpunkten gegebenenfalls höhere Raten der Verbesserung festgestellt werden. Dabei gilt es jedoch nach wie vor zu beachten, dass die Ergebnisse möglicherweise als Spontanregeneration zu interpretieren wären.

Generell stellt die schon fortgeschrittene Dauer der Erkrankung, mit der sich Patienten in speziellen Zentren vorstellen, eines der größten Probleme dar. So schränkt dieser Umstand die diagnostischen Möglichkeiten und damit die Aussagen zur Prognose der Riechstörung erheblich ein. Die subjektive Beurteilung der Riechstörung wie auch ihrer Besserung durch die Patienten spiegelt häufig nicht den wahren Verlauf der Erkrankung

wieder. Der momentane Grad der Erkrankung sowie dessen Veränderung lässt sich meist nur anhand der durchgeführten Riechtestungen nachvollziehen. Neuere diagnostische Möglichkeiten, wie die Entnahme und histologische Beurteilung von Biopsien des olfaktorischen Epithels oder auch die Bestimmung des Bulbusvolumens, könnten dabei weitere prognostische Aussagen über den Verlauf und damit über mögliche Therapien liefern. Dennoch scheinen diese Untersuchungen und damit ein Therapiebeginn unmittelbar nach Auftreten der Erkrankung am sinnvollsten zu sein. Das Ergreifen unterstützender Maßnahmen zur Regeneration der olfaktorischen Strukturen wäre zu diesem Zeitpunkt sicherlich am effektivsten.

Eine subjektiv empfundene Besserung ihrer orthonasalen Riechfunktion berichteten 45% der Studienteilnehmer. Dennoch konnte nach fünf Monaten eine spontane Regeneration nur bei 20% der untersuchten Patienten beobachtet werden. Zusätzlich waren 88% der Studienteilnehmer in ihrer retronasalen Wahrnehmung von Aromen gestört. Eine subjektiv wahrgenommene Besserung der retronasalen Riechfunktion gaben dabei 28% der Patienten (31% der Betroffenen) an, wobei sich jedoch in der Testung kein signifikanter Anstieg verzeichnen ließ.

Dabei korrelierten die Werte zwar mit denen der orthonasalen Riechfunktion, dennoch wurden in der vorliegenden Studie auch Unterschiede zwischen den Vorkommen und den Graden der beiden Riechstörungen festgestellt. Inwieweit wirklich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ortho- und einer retronasalen Riechstörung besteht, muss daher weiter untersucht werden. Auch hinsichtlich der Regenerationsvorgänge scheinen somit Unterschiede zwischen der ortho- und retronasalen Wahrnehmung zu existieren.

Hinsichtlich des Auftretens einer qualitativen Riechstörung berichteten 43% der Patienten eine Parosmie und ebenfalls 43% eine Phantosmie. Von den Studienteilnehmern mit Parosmie gaben 14% und von denjenigen mit einer Phantosmie 27% eine Veränderung an (Neuauftreten oder Verschwinden). Auch hier bleibt die Frage offen, ob die qualitative Riechstörung dabei im Sinne einer Degeneration oder Regeneration zu interpretieren ist und inwieweit sich positive oder negative Aussagen für die Prognose der Erkrankung treffen lassen.

Die hier vorliegende Arbeit zeigt einmal mehr, wie wichtig die Durchführung klinisch kontrollierter Therapiestudien ist. So liefern Arbeiten, die nicht dem randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studiendesign entsprechen, zwar häufig viel versprechende Ergebnisse. Diese können jedoch oft im Sinne der Spontanregeneration interpretiert werden. Gerade im Fall der postviralen und posttraumatischen Riechstörung sind deshalb weitere Untersuchungen hinsichtlich potentieller Therapien dringend

erforderlich, um nicht zielführende Therapiemaßnahmen zu unterbinden und den Patienten stattdessen sinnvolle Optionen anbieten zu können.

Quellenverzeichnis

1. Aiba T, Sugiura M, Mori J, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Nakai Y. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)* 538: 202-204, 1998.
2. Anchan RM, Drake DP, Haines CF, Gerwe EA, LaMantia A-S. Disruption of local retinoid-mediated gene expression accompanies abnormal development in the mammalian olfactory pathway. *The Journal of Comparative Neurology* 379 (2): 171-184, 1997.
3. Araneda RC, Kini AD, Firestein S. The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci* 3 (12): 1248-55., 2000.
4. Archer SM. The evaluation and management of olfactory disorder following upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126 (6): 800-2; discussion 802-3., 2000.
5. Arnhold T, Tzimas G, Wittfoht W, Plontain S, Nau H. Identification of 9-*cis*-retinoic acid, 9,13-di-*cis*-retinoic acid, and 14-hydroxy-4,14-*retro*-retinol in human plasma after liver consumption. *Life Science* 59 (12): PL 169-177, 1996.
6. Asson- Batres MA, Smith WB. Localization of retinaldehyde dehydrogenases and retinoid binding proteins to sustentacular cells, glia, Bowman's gland cells, and stroma: potential sites of retinoic acid synthesis in the postnatal rat olfactory organ. *J Comp Neurol* 496 (2): 149-171, 2006.
7. Asson-Batres MA, Smith WB, Davis GB. Supplementation with retinoic acid leads to rectinoic acid leads to recovery of OMP+neuron population in VAD OE. In: *ACChemS, Sarasota, 2005.*
8. Asson-Batres MA, Zeng M-S, Savchenko V, Aderoju A, McKanna J. Vitamin A deficiency leads to increased cell proliferation in olfactory epithelium of mature rats. *Journal of Neurobiology* 54 (4): 539-554, 2003.
9. Axel R. Die Entschlüsselung des Riechens. *Spektrum der Wissenschaft* 12: 72-78, 1995.
10. Balmer CW, LaMantia A-S. Noses and neurons: Induction, morphogenesis, and neuronal differentiation in the peripheral olfactory pathway. *Developmental Dynamics* 234 (3): 464-481, 2005.
11. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res* 43: 1773-1808, 2002.
12. Barker ME, McCloskey E, Saha S, Gossiel F, Charlesworth D, Powers HJ, Blumsohn A. Serum retinoids and beta-carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 20 (6): 913-920, 2005.
13. Bednár M. Anosmie und Influenza (Ein rhinologischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Erkältungskrankheiten). *Medizinische Klinik* 48: 1787-1789, 1930.
14. Biesalski HK. Aspects of vitamin A metabolism in sensory epithelia (inner ear, olfactory bulb, pineal gland). *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 27: 225-245, 1985.

15. Biesalski HK, Grimm P. Taschenatlas der Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.
16. Biesalski HK, Nohr D. New Aspects in Vitamin A Metabolism: the Role of Retinyl Esters as Systemic and Local Sources for Retinol in Mucous Epithelia. *J Nutr* 134: 3453S-3457S, 2004.
17. Biesalski HK, Scherzenmeier J, Weber P, Weiß H. Vitamine - Physiologie, Pathophysiologie, Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997.
18. Biesalski HK, Wellner U, Stofft E, Bassler KH. Vitamin A deficiency and sensory function. *Acta Vitaminol Enzymol* 7 Suppl: 45-54, 1985.
19. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 66 (7): 606-630, 2006.
20. Blomquist EH, Bramerson A, Stjarne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 42 (4): 189-194, 2004.
21. Blomquist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 107 (2): 224-228, 2001.
22. Blomquist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjarne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 123: 862-868, 2003.
23. Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. Distorted odorant perception. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 107-112, 2005.
24. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope* 114 (4): 733-7, 2004.
25. Brosius F. SPSS 12. Vol. 1. Bonn: mitp-Verlag, p. 1034, 2004.
26. Buck J, Ritter G, Dannecker L, Katta V, Cohen SL, Chait BT, Hämmerling U. Retinol is essential for growth of activated human B cells. *J. Exp. Med.* 171: 1613-1624, 1990.
27. Buck L. Smell and Taste: The Chemical Senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural sciences*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, pp. 625-647, 2000.
28. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65 (1): 175-87., 1991.
29. Burdach KJ, Doty RL. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol. Behav.* 41: 353-356, 1987.
30. Burghart. Bedienungsanleitung Riechstifte "Sniffin' Sticks". Burghart Medizintechnik, Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Germany, www.burghart.net.

31. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *Faseb J.* 109: 940-954, 1996.
32. Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* 44 (1): 78-82, 2006.
33. Clagett-Dame M, McNeill EM, Muley PD. Role of all-*trans* retinoic acid in neurite outgrowth and axonal elongation. *J Neurobiol* 66 (7): 739-756, 2006.
34. Costanzo RM. Regeneration and rewiring the olfactory bulb. *Chem Senses* 30 Suppl 1: i133-i134, 2005.
35. Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. *Journal of Woman's Health* 13 (8): 939-953, 2004.
36. Damm M. Bericht zum Stand der geplanten multizentrischen Untersuchung zur Wirksamkeit des Riechtrainings. In: Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Mannheim, 2006.
37. Damm M, Temmel A, Welge-Luessen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz.* *HNO* 52 (2): 112-120, 2004.
38. De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. Olfactory function after mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 17 (1): 73-8., 2003.
39. De Luca L, Wolf G. Vitamin A and protein synthesis in mucous membranes. *Am J Clin Nutr* 22 (8): 1059-1062, 1969.
40. Deems DA, Doty RL. Age-related changes in the phenyl ethyl alcohol odor detection threshold. *Trans. Penn. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol* 39: 646-650, 1987.
41. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB, Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117 (5): 519-28, 1991.
42. Delank KW, Fechner G. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 75: 154-159, 1996.
43. Delank KW, Nieschalk M, Schmäl F, Stoll W. Besonderheiten in der Begutachtung von Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 78 (7): 365-372, 1999.
44. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Die Referenzwerte für Nährstoffzufuhr für Deutschland, Österreich und Schweiz: Vitamin A (Retinol), Beta-Carotin. www.dge.de, 2000.
45. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie. Riechstörung - Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/017-050.htm>, 2004.
46. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226 (4681): 1441-1443, 1984.

47. Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 54 (9): 1131-1140, 1997.
48. Duffy VB, Cain WS, Ferris AM. Measurement of sensitivity to olfactory flavor: application in a study of aging and dentures. *Chem. Senses* 24 (6): 671-677, 1999.
49. Duncan HJ, Seiden AM. Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121 (10): 1183-1187, 1995.
50. Duncan RB, Briggs M. Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A. *75*: 116-124, 1962.
51. Edelstein DR. Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope* 106 (9 Pt 2): 1-25., 1996.
52. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240: 889-895, 1988.
53. Farbman AI. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? *Trends Neurosci.* 13 (9): 362-5, 1990.
54. Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Luessen A. Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52 (8): 679-684, 2004.
55. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 231-235, 2005.
56. Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Huttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261 (7): 411-5, 2004.
57. Fujii M, Fukazawa K, Hashimoto Y, Takayasu S, Umemoto M, Negoro A, Sakagami M. Clinical study of flavor disturbance. *Acta Oto-Laryngologica* 124 (0): 109-112, 2004.
58. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 38: 203-214, 1984.
59. Giguere V, Ong ES, Segui P, Evans RM. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature* 330: 624-629, 1987.
60. Gilad Y, Man O, Paabo S, Lancet D. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 28: 28, 2003.
61. Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Murphy C. The effect of normal aging on source memory for odors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 61 (1): P58-60, 2006.
62. Glantz SA. *Biostatistik*. Vol. 4. London [u.a]: McGraw-Hill International, p. 451, 1998.

63. Graziadei PP, Graziadei GA. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I.) Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. 8: 1-18, 1979.
64. Graziadei PP, Monti-Graziadei GA. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol* 9: 145-162, 1980.
65. Gudziol H, Rößler B. Das Identifikationsvermögen von Normalpersonen. In: mündliche Präsentation zur Dezembertagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie, Dessau, 2005.
66. Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 116 (10): 1858-1863, 2006.
67. Güttich H. Gustatorische Riechprüfung mit Riechstoffen und Mischreizschmeckstoffen. *Arch Ohr Nas Kehlk Heilk* 178: 327-330, 1961.
68. Hägglund M, Berghard A, Strotmann J, Böhm S. Retinoic acid receptor-dependent survival of olfactory sensory neurons in postnatal and adult mice. *J Neurosci* 26 (12): 3281-3291, 2006.
69. Hahn C-G, Han L-Y, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, Arnold SE. In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 483 (2): 154-163, 2005.
70. Hasegawa S, Yamagishi M, Nakano Y. Microscopic studies of human olfactory epithelia following traumatic anosmia. 243: 112-116, 1986.
71. Hatt H. Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G, eds. *Physiologie des Menschen, mit Pathophysiologie*. Vol. 29. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, pp. 408-422, 2005.
72. Hatt H. Molekulare Grundlage des Riechens. *Rubin, Wissenschaftsmagazin der Ruhr-Universität Bochum* 1: 33-37, 1996.
73. Hauswald B, Hüttenbrink KB. Die Behandlung der Hyp- und Anosmie mit Nadelakupunktur. In: Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Basel, 1998.
74. Heilmann S, Hummel T. A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behav Neurosci* 118 (2): 412-419, 2004.
75. Heilmann S, Just T, Goktas O, Hauswald B, Huttenbrink KB, Hummel T. [Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss]. *Laryngorhinootologie* 83 (11): 729-34, 2004.
76. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. Clinical Assessment of Retronasal Olfactory Function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (4): 414-418, 2002.
77. Hendriks APJ. Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26: 229-251, 1988.

78. Henkin RI, Laster L. Relationship between Vitamin A Metabolism and Decreased Olfactory Detection Sensitivity in Patients with Abetalipoproteinemia and Other Types of Malabsorption. *J. Clin. Invest.* 46: 1069, 1967.
79. Henkin RI, Smith FR. Hyposmia in acute viral hepatitis. *Lancet* 297 (7704): 823-826, 1971.
80. Henkin RJ, Schecter PJ, Friedewald WT, Dements DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *272*: 285-299, 1976.
81. Hoffman HJ, Ishii EK, MacTurk RH. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci* 855: 716-22, 1998.
82. Hofmann FB. Zur Theorie des Geruchsinnes. I. Parosmie-Studien. *Z. f. Biologie* 73: 29-66, 1921.
83. Holbrook EH, Leopold DA. An update review of clinical olfaction. *Curr. Opin. Otol. Head Neck Surg.* 14: 23-28, 2006.
84. Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 115: 2144-2154, 2005.
85. Hummel T. Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126: 802-803, 2000.
86. Hummel T. Sniffin' Sticks, Riechstifte - Bedienungsanleitung. www.tu-dresden.de/medkhno/download.htm, 2004.
87. Hummel T. [Therapy of olfactory loss]. *Laryngorhinootologie* 82 (8): 552-554, 2003.
88. Hummel T, Heilmann S, Huttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 112 (11): 2076-80, 2002.
89. Hummel T, Heilmann S, Murphy C. Age-related changes of chemosensory functions. In: Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A, eds. *Olfaction, taste and cognition*. New York: Cambridge University Press, pp. 441-456, 2002.
90. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 110: 976-981, 2001.
91. Hummel T, Maroldt H, Frasnelli J, Landis B, Hüttenbrink KB, Heilmann S. Häufigkeit und mögliche prognostische Bedeutung qualitativer Riechstörungen. *HNO-Informationen* 29: 122, 2004.
92. Hummel T, Mayer A. Extensions of the odor identification and odor discrimination test of the "Sniffin`Sticks". In: oral presentation at the meeting of the german working group "Olfaction and Gustation", Dresden, 2003.
93. Hummel T, Nordin S. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 125 (2): 116-121, 2005.

94. Hummel T, Rosenheim K, Knecht M, Heilmann S, Murbe D, Huttenbrink KB. Der gustatorische Riechtest in der Technik nach Güttich: Eine Überprüfung der klinischen Brauchbarkeit. *Laryngorhinootologie* 78 (11): 627-31, 1999.
95. Hummel T, Rothbauer, C., Barz S, Grosser K, Pauli E, Kobald G. Olfactory Function in Acute Rhinitis. *Ann NY Acad Sci* 855 (1): 616-624, 1998.
96. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 22: 39-52, 1997.
97. Huttenbrink KB. [Disorders of the sense of smell and taste]. *Ther Umsch* 52 (11): 732-7, 1995.
98. Hüttenbrink KB. Riech- und Schmeckstörungen - Bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie. *Laryngo-Rhino-Otol.* 76: 506-514, 1997.
99. Hüttenbrink KB, Berberich A, Hummel T. Begutachtung von Riech- und Schmeckstörungen. In: Stoll W, ed. *Das neurootologische Gutachten*. Stuttgart: Thieme, pp. 71-80, 2002.
100. Illing N, Boolay S, Siwoski JS, Casper D, Lucero MT, Roskams AJ. Conditionally immortalized clonal cell lines from the mouse olfactory placode differentiate into olfactory receptor neurons. *Mol Cell Neurosci* 20 (2): 225-243, 2002.
101. Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet* 30 (2): 175-9., 2002.
102. Jacobson L, Trotier D, Døving KB. Anatomical description of a new organ in the nose of domesticated animals by Ludvig Jacobson (1813). *Chem. Senses* 23 (6): 743-754, 1998.
103. Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley JC, Jafek TB. Steroid-Dependant Anosmia. 113: 547-549, 1987.
104. Jafek BW, Murrow B, Linschoten M. Evaluation and treatment of anosmia. *Curr. Opin. Otol. Head Neck Surg.* 8: 63-67, 2000.
105. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem. Senses* 27: 623-628, 2002.
106. Karlson P, Lüscher M. 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183: 55-56, 1959.
107. Kern RC, Conley DB, Haines GK, 3rd, Robinson AM. Pathology of the olfactory mucosa: implications for the treatment of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114 (2): 279-85, 2004.
108. Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweiz Med. Wochenschr.* 129 (27-28): 1039-1046, 1999.
109. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34 (4): 222-226, 1996.
110. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a

- standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 257 (4): 205-211, 2000.
111. Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 44 (2): 135-139, 2006.
 112. LaMantia A-S, Colbert MC, Linney E. Retinoic acid induction and regional differentiation prefigure olfactory pathway formation in the mammalian forebrain. *Neuron* 10: 1035-1048, 1993.
 113. Landis B, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med* 119 (1): 91-92, 2006.
 114. Landis B, Hummel T, Lacroix JS. Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 30: 69-105, 2005.
 115. Landis BN, Frasnelli J, J. R, Lacroix JS, Hummel T. Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 977-981, 2005.
 116. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28 (8): 691-4, 2003.
 117. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114 (10): 1764-9, 2004.
 118. Le Magnen J, Rapaport A. Essai de détermination du rôle de la vitamine A dans le mécanisme de l'olfaction chez le rat blanc. *C R Seances Soc Biol Fil.* 145 (11-12): 800-803, 1951.
 119. Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem. Senses* 27: 611-615, 2002.
 120. Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. Long-term follow-up of surgically treated phantosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (6): 642-7., 2002.
 121. Leopold DA, Schwob JE, Youngentob SL, Hornung DE, Wright HN, Mozell MM. Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117 (12): 1402-1406, 1991.
 122. Levin HS, High WM, Eisenberg HM. Impairment of olfactory recognition after closed head injury. *Brain* 108: 579-591, 1985.
 123. London BT, White B, Fisher A, Nabet B, Klaitz D, Kerr KL, Iqbal Z, Tourbier IA, Neff JK, Doty RL. Long-term changes in olfactory function in patients with chemosensory disturbances evaluated at the University of Pennsylvania Smell and Taste Center from 1980 to 2004. In: *AchemS 27th Annual Meeting, Sarasota, 2005.*
 124. Mackay-Sim A, Johnston AN, Owen C, Burne TH. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Sens* 31 (8): 763-771, 2006.
 125. Maden M, Hind M. Retinoic acid, a regeneration-inducing molecule. *Developmental Dynamics* 226 (2): 237-244, 2003.

126. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96 (5): 713-23., 1999.
127. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 345: 224-229, 1990.
128. Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. The retinoid receptors. In: Sporn M, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids. Biology, Chemistry and Medicine*, 2nd Ed. New York: Raven Press, 1994.
129. Markert JM, Hartshorn DO, Farhat SM. Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs. *Surg. Neurol.* 40 (2): 160-163, 1993.
130. Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnhold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr* 51: 233-240, 1990.
131. Meredith M. Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. *Chem. Senses* 26: 433-445, 2001.
132. Milas NA, Postmann WM, Heggie R. Evidence for the presence of vitamin A and carotenoids in the olfactory area of the steer. *J Amer Chem Soc* 61 (7): 1929-1930, 1939.
133. MIP Pharma GmbH. Fachinformation Vitamin-A-saar: Retinolpalmitat. 2003.
134. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 127: 497-503, 2001.
135. Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87 (4): 675-686., 1996.
136. Monti-Graziadei GA, Graziadei PP. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *J Neurosci* 8: 197-213, 1979.
137. Mori J, Aiba T, Sugiura M, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Okigaki S, Nakai Y. Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 538: 197-201, 1998.
138. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286 (5440): 711-5., 1999.
139. Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123: 367-372, 1997.
140. Mott AE, Leopold DA. Disorders in taste and smell. *Med. Clin. North Am.* 75: 1321-53, 1991.
141. Moulton DG. Pigment and the olfactory mechanism. *Nature (London)* 195: 1312-1313, 1962.

142. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16 (5): 475-8, 2005.
143. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 288 (18): 2307-12., 2002.
144. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). Statistics on Smell. www.nidcd.nih.gov/health/statistics/smell.asp, 2006.
145. Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J. Gerontol.* 50: P187-192, 1995.
146. Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jallowayski AA, Ellison DW. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope* 106 (6): 739-744, 1996.
147. Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 330: 444-450, 1987.
148. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Sens* 31: 27-31, 2006.
149. Pierce J, Halpern BP. Orthonasal and retronasal odorant identification based upon vapor phase input from common substances. *Chem. Senses* 21 (5): 529-543, 1996.
150. Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 122 (8): 877-81., 2002.
151. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien. Klin. Wochenschr.* 113: 52-57, 2001.
152. Radomska-Pandya A, Chen G, Czernik PJ, Little JM, Samokyszczyn VM, Carter CA, Nowak G. Direct interaction of all-*trans*-retinoic acid with protein kinase C (PKC). Implications for PKC signaling and cancer therapy. *J Biol Chem* 275 (29): 22324-22330, 2000.
153. Rawson NE, LaMantia A-S. Once and again: Retinoic acid signaling in the developing and regenerating olfactory pathway. *Journal of Neurobiology* 66 (7): 653-676, 2006.
154. Rawson NE, LaMantia A-S. A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol In Press*, 2006.
155. Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*: Epub ahead of print, 2006.

156. Reden J, Mayer A, Hummel T. An extended version of the "Sniffin' Sticks". In: AChemS 28th Annual Meeting, Sarasota, 2006.
157. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (3): 265-9, 2006.
158. Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37 (6): 1167-84, 2004.
159. Ressler KJ, Sullivan SL, Buck L. Information coding in the olfactory system: Evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory map. *Cell* 79 (7): 1245-1255, 1994.
160. Rissom K, Müller A, Reden J, Weidenbecher M, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T. "Riechtraining" bei Patienten mit Riechstörungen - Vorläufige Ergebnisse. In: Dezentertagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie, Basel, 2004.
161. Robinson AM, Conley DB, Shinnars MJ, Kern RC. Apoptosis in the aging olfactory epithelium. *Laryngoscope* 112 (8 Pt 1): 1431-5, 2002.
162. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116 (3): 436-439, 2006.
163. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* 116 (6): 901-905, 2006.
164. Ross AC, Hämmerling U. Retinoids and the immune system. In: Sporn M, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids. Biology, Chemistry and Medicine*, 2nd Ed. New York: Raven Press, 1994.
165. Ross AC, Stephensen CB. Vitamin A and retinoids in antiviral response. *Faseb J*. 10: 979-985, 1996.
166. Roydhouse N. Retinoid therapy and anosmia. *N Z Med J* 101 (849): 465, 1988.
167. Santos AV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (317-319), 2004.
168. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat. Rec.* 269: 33-49, 2002.
169. Schwob JE. Restoring olfaction: a view from the olfactory epithelium. *Chem Sens* 30 (suppl 1): i131-i132, 2005.
170. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am* 37 (6): 1159-66, 2004.
171. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 111: 9-14, 2001.

172. Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. Differential neural response evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron* 47: 593-605, 2005.
173. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffel JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis. *Science* 299: 2054-2058, 2003.
174. Stevens JC, Cain WS. Smelling via the mouth: effect of aging. *Percept. Psychophys.* 40 (3): 142-146, 1986.
175. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 111 (2): 200-203, 2001.
176. Strotmann J. Targeting of olfaction neurons. *Cell Mol Life Sci* 58: 531-537, 2001.
177. Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)* 538: 191-6, 1998.
178. Sumner D. Post-traumatic anosmia. *Brain* 87: 107-120, 1964.
179. Suzuki Y. Fine structural aspects of apoptosis in the olfactory epithelium. *J Neurocytol* 33 (6): 693-702, 2004.
180. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (6): 635-641, 2002.
181. Thompson Haskell G, LaMantia A-S. Retinoic acid signaling identifies a distinct precursor population in the developing and adult forebrain. *J Neurosci* 25 (33): 7636-7647, 2005.
182. Toth J, Temmel AF. [Drug therapy for disturbances of smelling]. *Laryngorhinootologie* 83 (2): 124-34, 2004.
183. Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M, Mori K. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci* 3 (10): 1035-43., 2000.
184. Ulven SM, Gundersen TE, Sakhi AK, Glover JC, Blomhoff R. Quantitative axial profiles of retinoic acid in the embryonic mouse spinal cord: 9-*cis*-retinoic acid only detected after all-*trans*-retinoic acid levels are super-elevated experimentally. *Dev Dyn* 222 (3): 341-353, 2001.
185. van Damme PA, Freihofer HPM. Disturbance of smell and taste after high central midface fractures. *J Craniomaxillofac Surgery* 20 (6): 248-250, 1992.
186. Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 79: 981-991, 1994.
187. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune response and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev.* 18 (3): 446-464, 2005.
188. Wang T-W, Zhang H, Parent JM. Retinoic acid regulates postnatal neurogenesis in the murine subventricular zone-olfactory bulb pathway. *Development* 132 (12): 2721-2732, 2005.

189. Wedekind C, Furi S. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? *Proc R Soc Lond B* 264: 1471-1479, 1997.
190. Welge-Luessen A. Gestörte Riech- und Schmeckfunktion, Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 84 (S1): 92-100, 2005.
191. Welge-Luessen A, Hummel T, Stojan T, Wolfensberger M. What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss. *Am J Rhinol* 19 (567-571), 2005.
192. Whitesides J, Hall M, Anchan R, LaMantia A-S. Retinoid signaling distinguishes a subpopulation of olfactory receptor neurons in the developing and adult mouse. *The Journal of Comparative Neurology* 394 (4): 445-461, 1998.
193. Whitesides JG, LaMantia A-S. Differential adhesion and the initial assembly of the mammalian olfactory nerve. *J Comp Neurol* 373 (2): 240-254, 1996.
194. WMA. World Medical Association: Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. www.wma.net. Tokyo, 2004.
195. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. *J. Exp. Med.* 42: 753-777, 1925.
196. Wolfensberger M, Hummel T. Anti-inflammatory and surgical therapy of olfactory disorders related to sino-nasal disease. *Chem. Senses* 27: 617-622, 2002.
197. Wolfensberger M, Schnieper I. Sniffin' Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO* 47: 629-636, 1999.
198. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. www.who.org, 2004.
199. Wysocki CJ, Gilbert AN. National Geographic Smell Survey: effects of age are heterogenous. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 561: 12-28, 1989.
200. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 32: 113-118, 1994.
201. Yamagishi M, Hasegawa S, Nakano Y. Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances. *Arch. Otorhinolaryngol.* 245: 316-320, 1988.
202. Yamagishi M, Nakano Y. A re-evaluation of the classification of olfactory epithelia in patients with olfactory disorders. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 249: 393-399, 1992.
203. Yamagishi M, Okazoe R, Ishizuka Y. Olfactory mucosa of patients with olfactory disturbance following head trauma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 103: 279-284, 1994.
204. Yee KK, Rawson NE. Immunolocalization of retinoic acid receptors in the mammalian olfactory system and the effects of olfactory denervation on receptor distribution. *Neuroscience* 131 (3): 733-43, 2005.

205. Yee KK, Rawson NE. Retinoic acid enhances the rate of olfactory recovery after olfactory nerve transection. *Brain Res Dev Brain Res* 124 (1-2): 129-32, 2000.
206. Zarniko K. Ueber Kakosmia subjectiva. *Festschrift d. ärztl. Vereins zu Hamburg (zur Feier des 80-jährigen Stiftungsfestes)*: 339-342, 1896.
207. Zilstorff K. Parosmia. *J Laryngol Otol* 80: 1102-1104, 1966.
208. Zilstorff K, Herbild O. Parosmia. *Acta Otolaryngol Suppl* 360: 40-41, 1979.
209. Zu Waldeck C, Frings S. Wie wir riechen, was wir riechen - Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. *Biol. Unserer Zeit* 35 (5): 302-310, 2005.
210. Zufall F, Leinders-Zufall T. The Cellular and Molecular Basis of Odor Adaptation. *Chem. Senses* 25: 473-481, 2000.
211. Zusho H. Posttraumatic anosmia. *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 108 (2): 90-92, 1982.

Anhang

Anhang 1: Patienteninformation

Patienteninformation zur Studie „Die Anwendung von Vitamin A bei Riechstörungen“

Diese Studie wird durchgeführt nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki, in der der Weltärztebund eine Erklärung ethischer Grundsätze als Leitlinie für Ärzte entwickelt hat, die in der medizinischen Forschung am Menschen tätig sind.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die geplante Studie „ Die Anwendung von Vitamin A bei Riechstörungen " informieren.

Die gesamte Studie wird unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hummel durchgeführt. Die klinische Untersuchung und die Riechprüfung wird im Rahmen ihrer Konsultation in der Universitäts-HNO Klinik Dresden in der Ambulanz von dem zuständigen Arzt durchgeführt, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Hummel und Herrn PD Dr. med. Zahnert.

ZIEL DER STUDIE

In dieser Studie sollen die Wirksamkeit des Vitamin A bei der Behandlung von Riechstörungen untersucht werden.

STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine Studie mit Medikamenten, die bereits täglich angewandt werden.

Zunächst wird durch Ihren behandelnden Arzt die Nase untersucht und eine Endoskopie (Betrachtung des Naseninneren mit einer Optik) der Nase gemacht. Gleichzeitig müssen Sie einen Anamnesebogen ausfüllen, auf dem verschiedenen Fragen bezüglich Ihrer Geruchsstörung gestellt werden. Dann wird ein Geruchstest mit den sogenannten Sniffin'Sticks (siehe unten) durchgeführt. Zusätzlich müssen Sie Ihr eigenes Riechvermögen und die Fähigkeit, durch die Nase atmen zu können, anhand eines Fragebogens einschätzen.

Um eine Wirkung des Medikamentes sicher von einer selbständigen Besserung der Beschwerden trennen zu können, soll die Studie als sogenannte Doppelblindstudie durchgeführt werden. Das heißt, daß weder der Arzt, noch der Patient wissen, ob das Medikament selbst oder nur ein harmloser und wirkungsloser Stoff, ein sog. Placebo, gegeben werden. Eine Entblindung, d.h. eine offene Darlegung der Zugehörigkeit der Therapiegruppen findet nur im Notfall statt, um ggf. gezielte Maßnahmen einleiten zu können. Sie nehmen bitte über 3 Monate eine Tablette am Tag ein. Nach der Behandlung erfahren Sie, welche Substanz Sie eingenommen haben. Eine Untersuchung wird durchgeführt und die Geruchstestung mit den Sniffin'Sticks wiederholt.

GERUCHSPRÜFUNG

„Sniffin'Sticks“: Zuerst wird nach Untersuchung der Nase das Riechvermögen anhand der „Sniffin' Sticks“ festgehalten. Dies sind Stifte, ähnlich wie Filzstifte, nur daß sie statt Farbe Riechstoffe enthalten. Sie werden Ihnen vor die Nase gehalten und Sie müssen dann entweder die Stifte erkennen oder unterscheiden. Diese Stifte werden inzwischen in vielen Kliniken zur Geruchsuntersuchung eingesetzt und sind völlig harmlos. Nebenwirkungen sind keine bekannt.

THERAPIE

Der Therapie wird eine klinische Untersuchung und eine ausführliche Anamnese vorangestellt, anhand derer beurteilt werden, ob Sie in die Studie aufgenommen werden können. Dabei werden auch die Einzelheiten und Details des Behandlungsplans genauestens erläutert.

Anhand der Untersuchung und Anamnese soll ausgeschlossen werden, dass Sie aufgrund von vorbestehenden anderen Erkrankungen oder Anfälligkeiten durch die Studie einem erhöhten Gesundheitsrisiko ausgesetzt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden natürlich entsprechend den Regeln der ärztlichen Schweigepflicht behandelt.

Vitamin A wird normalerweise in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen und spielt u.a. eine wichtige Rolle in den Vorgängen in der Netzhaut des Auges. Auch andere Organe sind auf das Vorhandensein dieses Vitamins angewiesen; so kommt es bei Mangelzuständen z.B. zu Störungen des Wachstums und des Knochenbaus und zu Schädigungen der Haut und Schleimhäute. Befindet sich zu viel Vitamin A im Körper, kann es zu Schwindel, Erbrechen und Schmerzzuständen kommen. Solche sogenannten Hypervitaminosen treten jedoch nur bei falscher und zu hoch dosierter Einnahme eines Vitaminpräparats auf.

Bei dieser vorliegenden Studie wird jedoch eine sichere Dosierung und Anwendungsdauer gewählt, so dass keine negativen Effekte für Sie zu erwarten sind.

ANFORDERUNG AN DIE PATIENTEN:

An der Studie teilnehmen dürfen Männer und Frauen mit postviralen/posttraumatischen Geruchsstörungen im Sinne einer Anosmie/Hyposmie im Alter zwischen 18 und 70 Jahren. In die Studie sollen insgesamt 60 Probanden eingeschlossen werden.

Für die Zeit vor der Teilnahme an der Studie gelten folgende Beschränkungen: es darf keine Allergie gegen Vitamin A vorliegen, und es darf kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch vorliegen. Die Patienten müssen bereit sein, nach Therapieende zu einer Kontrolluntersuchung zu erscheinen. Die im Rahmen der Medikamente aufgeführten Ausschlusskriterien müssen erfüllt werden.

Sollten Sie während der Studie anderweitig erkranken oder aus sonstigen Gründen die Verabreichung von Arzneimitteln bzw. Inanspruchnahme einer medizinischen Institution erforderlich sein, so muss dies dem Versuchsleiter mitgeteilt und ggf. die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden.

VERSICHERUNGSSCHUTZ:

Sie nehmen an einer medizinischen Untersuchung teil. Aufgrund von gesetzlichen Bestimmungen ist es daher notwendig, daß Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erteilen.

Ob Sie an der Studie teilnehmen wollen, ist ausschließlich Ihre freie Entscheidung. Sollten Sie von einer Teilnahme absehen, oder zwischenzeitlich Ihr Einverständnis widerrufen wollen, so sind Sie dazu ohne Angabe von Gründen berechtigt. Auch der Studienleiter ist aus medizinischer Sicht oder organisatorischen Gründen jederzeit berechtigt, ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Für die Studie wurde eine Probandenversicherung nach Arzneimittelgesetz abgeschlossen. Es besteht ein Versicherungsschutz durch die Gerling Konzern, Vertrag Nr. 70-005652350-5, 220.04 bis zu einer Höhe von 500.000 Euro. Die Telefonnummer der Versicherungsgesellschaft in Hamburg lautet 040 44199-290. Im Schadensfall wenden Sie sich bitte direkt an die Versicherung. Des Weiteren informieren Sie in diesem Fall bitte unverzüglich den entsprechenden Prüfarzt.

DATENSCHUTZ:

Im Rahmen der Untersuchung werden Ihre Daten einschließlich der Angaben über Geschlecht und Alter, anonymisiert aufgezeichnet (ohne Namensnennung, nur die Initialen) und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung verwendet.

Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Untersuchung können die inländischen Überwachungsbehörden nach den gesetzlichen Bestimmungen in Ausnahmefällen auch eine Weitergabe der personenbezogenen Daten fordern.

Im Fall der Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten der Patienten ebenfalls gewährleistet. Die Beachtung des Datenschutzgesetzes bleibt in vollem Umfang sichergestellt.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Die schriftlich gegebene Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen vom Patienten zurückgenommen und damit die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden.

Im Falle des Studienabbruchs entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Wir bitten Sie, die Prüfbedingungen zu befolgen, da nur bei einer korrekt durchgeführten Studie verwertbare, aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen sind.

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, denn ohne Ihre Mitarbeit wäre ein Fortschritt in der medizinischen Forschung nicht möglich.

Im Falle von Fragen zu Ihren Rechten als Patient und im Falle von aufgetretenen unerwünschten Folgen der Studie wenden Sie sich bitte an den Leiter der Studie, Prof. Dr. med. T. Hummel oder Herr J. Reden, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351-458-4189.

Anhang 2: Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

STUDIENTITEL: Veränderungen der Riechfunktion bei postviralen und posttraumatischen Riechstörungen durch Vitamin A: eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie
Patienten-Nummer: _____

Hiermit erkläre ich, den Aufklärungsbogen „Patienteninformation zur Studie“ gelesen und verstanden zu haben. Mögliche aufgetretene Unklarheiten wurden mir ausführlich und klar verständlich erläutert. Ich wurde darauf hingewiesen, daß ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden kann. Über Nutzen und Risiken der an mir vorgenommenen Untersuchung/Therapie bin ich aufgeklärt worden und erkläre mich mit den Prüfbedingungen einverstanden. Ich erkläre meine freiwillige Teilnahme an der vorgesehenen Untersuchung.

Ich erkläre mich weiterhin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben über Geschlecht, Alter und meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) weitergegeben werden an die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (Landesamt oder Bezirksregierung) Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse oder zur Beantragung der Zulassung.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses Widerrufs erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Nachname, Vorname: _____

Ort, Datum, Unterschrift des Probanden: _____

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am: _____

durch Name, Vorname, Funktion der aufklärenden Person: _____

Ort, Datum, Unterschrift der aufklärenden Person: _____

Im Falle von Fragen zu Ihren Rechten als Patient und im Falle von aufgetretenen unerwünschten Folgen der Studie wenden Sie sich bitte an den Leiter der Studie, Prof. Dr. med. T. Hummel oder Herr J. Reden, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351-458-4189.

Anhang 3: Duftstoffe der erweiterten Identifikation

Nr.	Duftstoff	Besonderheit	Hersteller
17	Birne		Bell Flavour & Fragrances Duft- und Aroma GmbH Miltitz, Deutschland
18	Cola		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
19	Flieder		Frey+Lau GmbH Henstedt-Ulzburg, Deutschland
20	Grapefruit		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
21	Gras	cis-3-Hexen-1-ol verdünnt 1:4	Fluka, Buchs, Schweiz Sigma-Aldrich Chemie GmbH Steinheim, Deutschland
22	Himbeere	verdünnt 1:4	Bell Flavour & Fragrances Duft- und Aroma GmbH Miltitz, Deutschland
23	Honig		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
24	Ingwer		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
25	Kokos		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
26	Lavendel		Frey+Lau GmbH Henstedt-Ulzburg, Deutschland
27	Melone	verdünnt 1:4	Bell Flavour & Fragrances Duft- und Aroma GmbH Miltitz, Deutschland
28	Pfirsich		Frey+Lau GmbH Henstedt-Ulzburg, Deutschland
29	Pilz	1-Octen-3-ol, 98% verdünnt 1:4	Aldrich Chemical Company, Inc. Milwaukee, USA
30	Geräuchertes	Rauchgewürz	Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland
31	Schokolade	verdünnt 1:1	Bell Flavour & Fragrances Duft- und Aroma GmbH Miltitz, Deutschland
32	Zwiebel		Destilla GmbH Flavours & Extracts Nördlingen, Deutschland

Anhang 4: Aromastoffe der Schmeckpulver

Nr.	Aroma	Produkt	Hersteller
1	Kaffee	Nescafé Gold Instant Coffee	Nestlé Deutschland AG Frankfurt am Main, Deutschland
2	Vanille	RUF Vanillin-Zucker	RUF Lebensmittelwerk KG Quakenbrück, Deutschland
3	Zimt	OPAL Zimt gemahlen	FLORA hergestellt für Netto-Marken-Discout Dissen, Deutschland
4	Kakao	Schmidt Kakao	Wilhelm Reuss GmbH & Co. KG Lebensmittelwerk; Berlin, Deutschland
5	Himbeere	Tiffany Quick Getränkepulver Geschmackstyp:Himbeere	Marco Polo GmbH Norden, Deutschland
6	Orange	Tiffany Quick Getränkepulver Geschmackstyp: Orange	Marco Polo GmbH Norden, Deutschland
7	Knoblauch	OPAL Knoblauch granuliert	FLORA hergestellt für Netto-Marken-Discout Dissen, Deutschland
8	Erdbeere	RUF Kaltschale Erdbeere	RUF Lebensmittelwerk KG Quakenbrück, Deutschland
9	Gewürznelke	Ostmann Nelken gemahlen	Ostmann Gewürze Bielefeld, Deutschland
10	Muskat	Ostmann Muskatnuss gemahlen	Ostmann Gewürze Bielefeld, Deutschland
11	Milch	Krüger Kaffee Weißer	Krüger GmbH & Co. KG Bergisch Gladbach, Deutschland
12	Geräuchertes	Ubena Rauchsatz Aroma	Ubena Gewürze GmbH Melle, Deutschland
13	Curry	OPAL Curry indian	FLORA hergestellt für Netto-Marken-Discout Dissen, Deutschland
14	Zwiebel	Ostmann Zwiebeln granuliert	Ostmann Gewürze Bielefeld, Deutschland
15	Gewürzbrot	Sonnentor Brotgewürz gemahlen	Sonnentor GmbH Sprögnitz, Österreich
16	Pilze	Green Forest Steinpilzpulver	Wagner-Pilze® Quality Schwäbisch Gmünd Reitprechts, Deutschland
17	Ingwer	Fuchs Ingwer gemahlen	Fuchs Edle Gewürze Dissen, Deutschland
18	Grapefruit	Givaudau Grapefruit Flavour und Zucker 1:3	Givaudau Schweiz AG Dübendorf, Schweiz
19	Paprika	OPAL Paprika edelsüß	FLORA hergestellt für Netto-Marken-Discout Dissen, Deutschland
20	Sellerie	Ubena Selleriesalz	Ubena Gewürze GmbH Melle, Deutschland
	Reis zur Trocken- haltung	Imex Kochbeutel-Reis Langkorn-Spitzenqualität	IMEX Handelsgesellschaft mbH Regensburg, Deutschland

Anhang 5: Betrachtung der Ergebnisse der Untersuchung auf Gleichheit der Vitamin A- und Placebogruppe

	Vitamin A-/Placebogruppe
Alter	$f[49]=1,01, p=0,32$
Alter (Median: 54 Jahre)	$\chi^2[1]=0,02, p=0,89$
Dauer	$f[49]=0,21, p=0,83$
Dauer (Median: 22 Monate)	$\chi^2[1]=0,02, p=0,89$
subjektiv Hyposmie/Anosmie	$\chi^2[1]=0,16, p=0,69$
„Wie begann dieses Problem?“	$p=1,00$
„Wie hat sich Ihre Störung seither verändert?“	$\chi^2[1]=0,53, p=0,47$
„Wie würden Sie Ihr Vermögen zum Wahrnehmen von Aromen im Vergleich zu anderen Menschen beschreiben?“	$U=287,50, p=0,44$
Beeinträchtigung	$U=321,00, p=0,94$
BMI	$f[49]=1,14, p=0,26$
BMI (Median: 25,8)	$\chi^2[1]=0,00, p=1,00$
Nikotin	$\chi^2[1]=0,37, p=0,54$
Alkohol	$p=1,00$
Berufliche Exposition	$p=0,70$
Medikamenteneinnahme	$\chi^2[1]=2,00, p=0,16$
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	$\chi^2[1]=0,00, p=1,00$
Allergie	$\chi^2[1]=3,33, p=0,07$
Rieschspalte endoskop. beidseits einsehbar	$\chi^2[1]=0,01, p=0,94$
OP im Kopfbereich	$\chi^2[1]=0,97, p=0,33$
bisherige Therapie: alpha-Liponsäure	$\chi^2[1]=0,19, p=0,66$
bisherige Therapie: Vitamin B	$p=1,00$
bisherige Therapie: Akupunktur	$p=1,00$
bisherige Therapie: Riechtraining	$\chi^2[1]=0,37, p=0,54$
bisherige Therapie: Prednisolonstoss	$p=0,42$
bisherige Therapie: Cortisonspray	$p=0,67$
Parosmie	$\chi^2[1]=0,53, p=0,47$
Phantosmie	$\chi^2[1]=0,16, p=0,69$
Zeitabstand der 2. zur 1. Untersuchung	$f[49]=1,25, p=0,22$
Zeitabstand der 2. Untersuchung zum Therapiebeginn	$f[49]=1,11, p=0,28$
Dauer der Medikamenteneinnahme	$f[49]= -1,02, p=0,31$

Anhang 6: Betrachtung der orthonasalen Riechfunktion hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	SDI 32	Hyposmie/fkt. Anosmie
Ursache	$\bar{f}[49]=4,71, p<0,001$	$\chi^2[1]=9,74, p=0,002$
Dauer	$r_{51} = -0,14, p=0,31$	$\bar{f}[49]=0,86, p=0,39$
Dauer (Median: 22 Monate)	$\bar{f}[49]=0,36, p=0,72$	$\chi^2[1]=0,18, p=0,67$
Geschlecht	$\bar{f}[49]=1,39, p=0,17$	$\chi^2[1]=0,53, p=0,47$
Alter	$r_{51} = -0,09, p=0,54$	$\bar{f}[49]= -0,00, p=1,00$
Alter (Median: 54 Jahre)	$\bar{f}[49]=0,24, p=0,81$	$\chi^2[1]=0,00, p=1,00$

Anhang 7: Betrachtung der Differenzen des SDI 32 hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung, Eingangsdiagnose (Hyposmie/fkt. Anosmie) sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	SDI 32-Differenz	SDI 32-Differenz \leq 8 Punkte
Ursache	$\bar{f}[49]=2,45, p=0,018$	$p=1,00$
Dauer	$r_{51} = -0,19, p=0,17$	$\bar{f}[49]=1,90, p=0,06$
Dauer (Median: 22 Monate)	$\bar{f}[49]=1,68, p=0,10$	$p=0,29$
Hyposmie/fkt. Anosmie	$\bar{f}[49]= -1,67, p=0,10$	$p=0,038$
Geschlecht	$\bar{f}[49]= -0,77, p=0,44$	$p=0,10$
Alter	$r_{51}=0,07, p=0,63$	$\bar{f}[49]= -0,26, p=0,80$
Alter (Median: 54 Jahre)	$\bar{f}[49]=0,04, p=0,97$	$p=0,73$

Anhang 8: Betrachtung der SDI 32-Differenzen hinsichtlich der Eingangsdiagnose (Hyposmie/fkt. Anosmie) und weiterer Einflussfaktoren

	SDI 32-Differenzen
Hyposmie/fkt. Anosmie *Ursache	$F[1;47]=0,64, p=0,43$
Hyposmie/fkt. Anosmie *Dauer (Median: 22 Monate)	$F[1;47]=1,55, p=0,22$
Hyposmie/fkt. Anosmie *Geschlecht	$F[1;47]=1,68, p=0,20$
Hyposmie/fkt. Anosmie *Alter (Median: 54 Jahre)	$F[1;47]=0,06, p=0,81$

Anhang 9: Betrachtung der retronasalen Riechfunktion hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	Schmeckpulver	fkt. Anosmie/Hyposmie/Normosmie
Ursache	$\bar{f}[49]=2,94, p=0,005$	$U=170,50, p=0,012$
Dauer	$r_{51} = -0,26, p=0,07$	$F[2;48]=2,69, p=0,08$
Dauer (Median: 22 Monate)	$\bar{f}[49]=1,52, p=0,13$	$U=229,00, p=0,07$
Geschlecht	$\bar{f}[49]= -1,16, p=0,25$	$U=206,50, p=0,38$
Alter	$r_{51} = -0,17, p=0,24$	$F[2;48]=1,56, p=0,22$
Alter (Median: 54 Jahre)	$\bar{f}[49]=1,82, p=0,08$	$U=208,50, p=0,026$

Anhang 10: Betrachtung der Differenzen der Schmeckpulver-Werte hinsichtlich Ursache und Dauer der Riechstörung, Eingangsdiagnose (Normosmie/Hyposmie/fkt. Anosmie) sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	Schmeckpulver-Differenz
Ursache	$t[49]=1,05, p=0,30$
Dauer	$r_{51}=0,03, p=0,86$
Dauer (Median: 22 Monate)	$t[49]=0,44, p=0,66$
Normosmie/Hyposmie/funktionelle Anosmie	$F[2;48]=0,89, p=0,42$
Geschlecht	$t[49]=0,37, p=0,71$
Alter	$r_{51}= -0,04, p=0,78$
Alter (Median: 54 Jahre)	$t[49]=0,69, p=0,50$

Anhang 11: Betrachtung der Differenzen der Schmeckpulver-Werte hinsichtlich der Eingangsdiagnose (Hyposmie/fkt. Anosmie) und weiterer Einflussfaktoren

	Schmeckpulver-Differenzen
Hyposmie/fkt. Anosmie/Normosmie *Ursache	$F[1;46]=0,91, p=0,35$
Hyposmie/fkt. Anosmie/Normosmie *Dauer (Median: 22 Monate)	$F[1;46]=0,23, p=0,64$
Hyposmie/Anosmie/fkt. Anosmie/Normosmie *Geschlecht	$F[1;46]=0,03, p=0,86$
Hyposmie/fkt. Anosmie/Normosmie *Alter (Median: 54 Jahre)	$F[1;46]=0,19, p=0,67$

Anhang 12: Betrachtung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	Parosmie	Phantosmie
Ursache	$\chi^2[1]=3,73, p=0,053$	$\chi^2[1]=0,03, p=0,88$
Dauer	$t[49]= -0,64, p=0,53$	$t[49]= -1,20, p=0,24$
Dauer (Median: 22 Monate)	$\chi^2[1]=0,53, p=0,47$	$\chi^2[1]=0,03, p=0,87$
Geschlecht	$\chi^2[1]=0,00, p=1,00$	$\chi^2[1]=0,52, p=0,47$
Alter	$t[49]=0,22, p=0,83$	$t[49]= -0,04, p=0,97$
Alter (Median: 54 Jahre)	$\chi^2[1]=0,16, p=0,69$	$\chi^2[1]=2,36, p=0,13$

Anhang 13: Betrachtung der Änderung der qualitativen Riechstörung hinsichtlich Dauer der Erkrankung, Eingangsdiagnose laut SDI 32 (Hyposmie/fkt. Anosmie), Geschlecht und Alter der Patienten, sowie der SDI 32-Differenzen

	Parosmie	Phantosmie
Dauer	$t[49]= -0,57, p=0,57$	$t[49]= -1,47, p=0,12$
Dauer (Median: 22 Monate)	$p=0,42$	$\chi^2[1]=0,73, p=0,39$
Hyposmie/funktionelle Anosmie	$p=1,00$	$\chi^2[1]=0,00, p=1,00$
Geschlecht	$p=0,66$	$p=0,73$
Alter	$t[49]= -0,22, p=0,82$	$t[49]= -0,50, p=0,62$
Alter (Median: 54 Jahre)	$p=0,70$	$p=0,06$
SDI 32-Differenz	$t[49]=1,00, p=0,32$	$t[49]=1,34, p=0,19$
SDI 32-Differenz ≤ 8 Punkte.	$p=1,00$	$p=0,43$

Anhang 14: Betrachtung der subjektiven Beeinträchtigung durch die Riechstörung hinsichtlich Ursache und Dauer der Erkrankung sowie Geschlecht und Alter der Patienten

	Beeinträchtigung durch Riechstörung
Ursache	U=282,50; p=0,76
Dauer	F[4;46]=2,79, p=0,037
Dauer (Median: 22 Monate)	U=292,00, p=0,50
Geschlecht	U=193,50; p=0,21
Alter	F[4;46]=0,29, p=0,89
Alter (Median: 54 Jahre)	U=296,00, p=0,56

Anhang 15: Änderung des Riechvermögens nach der Einnahme von Vitamin A bzw. Placebo in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

	S	D
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Ursache	F[1;47]=0,19, p=0,67	F[1;47]=0,13, p=0,72
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Dauer (Median: 22 Monate)	F[1;47]=7,05, p=0,011 post hoc Bonferroni: F[1;47]=0,15, p=0,70	F[1;47]=2,43, p=0,13
vor_nach*Vitamin A/Placebo* Hyposmie/fkt. Anosmie	F[1;47]=0,97, p=0,33	F[1;47]=0,09, p=0,77
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Geschlecht	F[1;47]=0,10, p=0,76	F[1;47]=0,11, p=0,75
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Alter (Median: 54 Jahre)	F[1;47]=1,03, p=0,32	F[1;47]=0,69, p=0,41

	I 16	I 16 erweitert
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Ursache	F[1;47]=0,21, p=0,65	F[1;47]=0,17, p=0,68
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Dauer (Median: 22 Monate)	F[1;47]=1,83, p=0,18	F[1;47]=0,73, p=0,40
vor_nach*Vitamin A/Placebo* Hyposmie/fkt. Anosmie	F[1;47]=0,92, p=0,34	F[1;47]=0,01, p=0,94
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Geschlecht	F[1;47]=1,56, p=0,22	F[1;47]=0,50, p=0,48
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Alter (Median: 54 Jahre).	F[1;47]=0,001, p=0,97	F[1;47]=0,88, p=0,35

	SDI 32
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Ursache	F[1;47]=0,13, p=0,72
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Dauer (Median: 22 Monate)	F[1;47]=6,89, p=0,012 post hoc Bonferroni: F[1;47]=0,90, p=0,35
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Hyposmie/fkt. Anosmie	F[1;47]=0,47, p=0,50
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Geschlecht	F[1;47]=0,59, p=0,45
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Alter (Median: 54 Jahre).	F[1;47]=0,11, p=0,74

	Schmeckpulver
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Urs	F[1;47]=0,48, p=0,49
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Dauer (Median: 22 Monate)	F[1;47]=0,87, p=0,36
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Hyposmie/fkt. Anosmie/Normosmie	F[1;46]=0,001, p=0,97
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Geschlecht	F[1;47]=0,29, p=0,59
vor_nach*Vitamin A/Placebo*Alter (Median: 54 Jahre).	F[1;47]=0,66, p=0,42

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig verfasst wurde und andere als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt wurden.

Die Dissertation wurde an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden angefertigt. Die wissenschaftliche Betreuung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Thomas Hummel am Interdisziplinären Zentrum Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums.

Weiterhin erkläre ich, dass die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht wurde. Darüber hinaus erkläre ich, dass bisher keine erfolglosen Promotionsversuche stattgefunden haben.

Dresden, 18.03.2007

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die zur Umsetzung und zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Insbesondere gilt der Dank meinem Doktorvater Thomas Hummel, der mich stets bei meiner Arbeit unkompliziert und mit enormem Wissen betreut und unterstützt hat. Er ermöglichte mir, die Begeisterung für das Gebiet der Olfaktologie und Gustologie zu entwickeln und ihm verdanke ich das Erlernen von wissenschaftlichen Denken und Handeln. Darüber hinaus danke ich ihm für die stets positiv menschliche und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern und Gästen des Interdisziplinären Zentrums Riechen und Schmecken für den konstruktiven Gedankenaustausch, die Unterstützung und die viele Freude.

Ein ganz besonders großes Dankeschön richtet sich an meine lieben Eltern, Familie und Freunde, die mich stets liebevoll begleitet, aber auch praktisch und finanziell unterstützt und motiviert haben.

Thesen

zur Dissertation:

Therapie von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen durch Vitamin A

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von Katja Lill, 2007

1. Die hier vorgelegte Studie konnte nicht nachweisen, dass die Gabe von Vitamin A in einer Dosis von 10.000 I.E./d p.o. (5,5 mg Retinylpalmitat) über die Dauer von drei Monaten bei der Therapie von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen wirksam ist.
2. Innerhalb der hier verwendeten Bedingungen konnte weder für den Verlauf der quantitativen orthonasalen, der quantitativen retronasalen, noch der qualitativen Riechstörung ein Unterschied zwischen der Vitamin A- oder Placeboeinnahme festgestellt werden.
3. Auch bei Betrachtung von Ursache und Dauer der Riechstörung, Geschlecht und Alter der Patienten sowie Eingangsdiagnose der ortho- bzw. retronasalen Riechfunktion konnte hier für die Einnahme von Vitamin A kein Einfluss auf die Regeneration der Riechfunktion ermittelt werden.
4. Inwieweit Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer ortho- und einer retronasalen Riechstörung bestehen und ob Unterschiede hinsichtlich der Regenerationsvorgänge dieser Wahrnehmungen existieren, muss weiterhin untersucht werden.
5. Die Frage, ob qualitative Riechstörungen im Sinne der Degeneration oder Regeneration der Riechfunktion zu interpretieren und somit als positive oder negative Prognose der Erkrankung zu deuten sind, bedarf ebenfalls weiterer klinischer Untersuchungen.
6. Die Studie zeigt einmal mehr, wie stark sich Patienten durch eine Riechstörung beeinträchtigt fühlen. Dennoch scheint die subjektive Beurteilung der Riechfunktion häufig nicht den wahren Verlauf der Erkrankung wiederzugeben, was die Notwendigkeit einer standardisierten Diagnostik unterstreicht, um sinnvolle Therapieoptionen anbieten zu können.