

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

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

Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

---

**Der Einfluss von intranasal appliziertem Natrium-Citratpuffer auf die  
quantitative und qualitative olfaktorische Funktion bei Patienten mit einer  
postinfektiösen Riechstörung**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden von

Nadine Gunder

aus Altdöbern

Dresden 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: \_\_\_\_\_  
Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

**Gender-Erklärung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1	Einführung .....	11
1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens .....	12
1.2.1	Olfaktorisches Neuroepithel .....	12
1.2.2	Olfaktorische Rezeptoren .....	13
1.2.3	Kodierung olfaktorischer Informationen.....	13
1.2.4	Zentrale Verarbeitung olfaktorischer Informationen.....	14
1.2.5	Signaltransduktion .....	14
1.2.6	Adaptation .....	15
1.3	Olfaktorische Dysfunktionen .....	15
1.3.1	Terminologie und Definitionen .....	15
1.3.2	Epidemiologie .....	17
1.3.3	Ätiologie.....	18
1.4	Zielsetzung der Studie .....	27
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1	Studiendesign.....	28
2.2	Stichprobenbeschreibung .....	29
2.3	Methoden.....	33
2.3.1	„Sniffin‘ Sticks“ und SDI-Testung .....	33
2.3.2	Natrium-Citratpuffer .....	36
2.3.3	Wiedervorstellung .....	36
2.3.4	Telefoninterview.....	37
2.3.5	Statistische Auswertung.....	37
2.3.6	Analyse der Ergebnisse .....	37
2.3.7	Subgruppenanalyse .....	37

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
3.1	Änderungen der quantitativen Riechfunktion.....	39
3.1.1	Gesamtkohorte .....	39
3.1.2	Subgruppe „unter 70-Jährige“ .....	44
3.1.3	Subgruppe „Anosmie“ .....	48
3.1.4	Subgruppe „Hyposmie“ .....	52
3.1.5	Subgruppe „Normosmie“ .....	56
3.2	Änderungen der qualitativen Riechstörungen .....	57
3.2.1	Parosmie .....	57
3.2.2	Phantosmie.....	57
3.2.3	Zusammenfassung .....	58
3.3	Unerwünschte Wirkungen .....	59
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>61</b>
4.1	Quantitative olfaktorische Funktion .....	61
4.2	Qualitative olfaktorische Funktion .....	62
4.3	Literaturvergleich .....	64
<b>5</b>	<b>Schlussbemerkung und Ausblick</b> .....	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>92</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A) Anatomie und B) Aufbau des Riechepithels, modifiziert nach Buck, 2000 ...	12
Abbildung 2: Transduktion eines olfaktorischen Reizes in eine elektrische Zellantwort, modifiziert nach Hummel und Welge-Lüssen, 2008.....	15
Abbildung 3: Ursachen und Häufigkeiten von Riechstörungen nach Damm et al., 2019.....	18
Abbildung 4: „Kaiteki“-Position (Mori et al., 2015).....	29
Abbildung 5: Altersverteilung der Studienpopulation.....	30
Abbildung 6: Dauer der Riechstörung.....	30
Abbildung 7: Verteilung qualitativer Riechstörungen der Gesamtkohorte .....	31
Abbildung 8: Beispielhafte Berechnung der Riechschwelle. ....	34
Abbildung 9: SDI-Wert prä- und posttherapeutisch im Vergleich .....	39
Abbildung 10: Δ Schwelle Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	41
Abbildung 11: Δ Diskrimination Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	42
Abbildung 12: Δ Identifikation Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	42
Abbildung 13: Δ SDI Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	43
Abbildung 14: Δ Schwelle "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	45
Abbildung 15: Δ Diskrimination "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich ...	46
Abbildung 16: Δ Identifikation "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	47
Abbildung 17: Δ SDI "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	47
Abbildung 18: Δ Schwelle "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	50
Abbildung 19: Δ Diskrimination "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	50
Abbildung 20: Δ Identifikation "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	51
Abbildung 21: Δ SDI "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	52
Abbildung 22: Δ Schwelle "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	54
Abbildung 23: Δ Diskrimination "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	55
Abbildung 24: Δ Identifikation "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich.....	55
Abbildung 25: Δ SDI "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich .....	56

Abbildung 26: Änderung der Phantosmie .....	58
Abbildung 27: Änderung der qualitativen Riechstörungen .....	58
Abbildung 28: Unerwünschte Wirkungen des Citratpuffers .....	59

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation.....	32
Tabelle 2: Antwortmöglichkeiten für die Identifikationstestung.....	35
Tabelle 3: Interpretation der SDI-Testung nach Kobal et al. 2000.....	36
Tabelle 4: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gesamtkohorte.....	40
Tabelle 5: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gesamtkohorte.....	40
Tabelle 6: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "unter 70-Jährige".....	44
Tabelle 7: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "unter 70-Jährige".....	45
Tabelle 8: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "Anosmie".....	48
Tabelle 9: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "Anosmie".....	49
Tabelle 10: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "Hyposmie".....	53
Tabelle 11: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "Hyposmie".....	53
Tabelle 12: Vergleich der Studien mit Natrium-Citratpuffer.....	67

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium-Ionen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CNG-Kanäle	unspezifische Kationenkanäle = cyclic nucleotidegated cation channels
d.h.	das heißt
D	Diskrimination
I	Identifikation
I.E.	Internationale Einheit
k.A.	keine Angaben
M.	Morbus
max	Maximum
min	Minimum
ml	Milliliter
OR	olfaktorische Rezeptoren
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol
PIRS	postinfektiöse Riechstörung
post	posttherapeutisch
prä	prätherapeutisch
S	Schwelle
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
sog.	sogenannten
TCA	Traditionelle Chinesische Akupunktur
tgl.	täglich

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Der Geruchssinn findet im Allgemeinen weniger Beachtung als die anderen Sinnesfunktionen. Jedoch sind etwa ein Fünftel der Bevölkerung von Riechstörungen betroffen (Brämerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008) und ca. 5 % leiden unter einer sogenannten funktionellen Anosmie (Landis et al., 2004). Die Bedeutung der Olfaktion wird uns meist erst bewusst, wenn sie vermindert oder gänzlich erloschen ist. Betroffene haben ein erhöhtes Risiko für Lebensmittelvergiftungen oder sind nicht in der Lage Gefahrensituationen, wie einen Brand wahrzunehmen. Der Geruchssinn hilft uns nicht nur verdorbene Lebensmittel ausfindig zu machen, sondern hat allgemein einen großen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme. Da durch den Geschmackssinn nur die Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami unterschieden werden können, entsteht beim Essen der eigentliche „Geschmack“ durch die Transmission der Duftmoleküle aus der Mundhöhle über den Nasenrachen zum Riechepithel (Burdach and Doty, 1987), was als retronasales Riechen bezeichnet wird. Des Weiteren ist der Geruchssinn an sozialen Interaktionen beteiligt und hat Einfluss auf das Fortpflanzungsverhalten inklusive Partnerwahl und Inzuchtvermeidung (Stevenson, 2010). So führen Riechstörungen zu wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität und sind häufig mit Depressionen assoziiert (Croy et al., 2014; Philpott and Boak, 2014).

Sinunasale Erkrankungen (67 %) und Infekte (14 %) stellen die häufigsten Ursachen von olfaktorischen Dysfunktionen dar, gefolgt von idiopathischen (8 %) und posttraumatischen (6 %) Riechstörungen (Damm et al., 2019). Die Therapieoptionen sind jedoch begrenzt. Insbesondere was postinfektiöse Riechstörungen betrifft, kamen diverse Medikamente wie Kortikoide, Vitamin A und B, Zink, Alpha-Liponsäure, Caroverin und Insulin zum Einsatz (Aiba et al., 1998; Hummel et al., 2002; Quint et al., 2002; Heilmann et al., 2004; Schriever et al., 2012; Schöpf et al., 2015; Hummel et al., 2017 b). Jedoch gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für eine pharmakologische Therapie. Lediglich das Riechtraining stellt eine etablierte Therapieoption dar (Hummel et al., 2009; Sorokowska et al., 2017; Qiao et al., 2019).

Einen weiteren vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Riechstörungen stellt die intranasale Anwendung von Natrium-Citrat dar. 2005 wurde von Panagiotopoulos et al. die These aufgestellt, dass sich eine Hyposmie durch die Reduktion von freiem Kalzium in der Riechschleimhaut verbessern lässt (Panagiotopoulos et al., 2005). Infolgedessen wurden weitere Studien durchgeführt, in denen eine Natrium-Citratpuffer-Lösung zum Einsatz kam (Whitcroft, et al., 2016 b; Philpott et al., 2017; Whitcroft et al., 2017).

## 1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens

### 1.2.1 Olfaktorisches Neuroepithel

Das Riechepithel befindet sich im oberen Anteil der Nasenhaupthöhle im Bereich der Sieb-  
beinplatte (Lamina cribrosa) und der oberen Nasenmuschel, der sogenannten Riechspalte  
(Abbildung 1) und umfasst eine Fläche von ca. 5 cm<sup>2</sup> (Buck, 2000). Jedoch gibt es Hinweise,  
dass das olfaktorische Neuroepithel, insbesondere bei jüngeren Patienten (Holbrook et al.,  
2011), darüber hinaus bis zum Ansatz der mittleren Nasenmuschel reicht (Leopold et al.,  
2000; Lane et al., 2002).

Abbildung 1: A) Anatomie und B) Aufbau des Riechepithels, modifiziert nach Buck, 2000

1 - Riechepithel, 2 - Riechkolben, 3 - Sieb-  
beinplatte, 4 - olfaktorische Rezeptorzellen, 5 - Basalzellen,  
6 - Stützzellen, 7 - Mukus, 8 - Zilien, 9 - Dendrit, 10 - Axon

Bei der Riechschleimhaut handelt es sich um ein mehrschichtiges Epithel. Auf zellulärer  
Ebene lassen sich vier Zelltypen (Abbildung 1) unterscheiden: Basalzellen, Stützzellen,  
Riechsinneszellen sowie mikrovilläre Zellen (Moran et al., 1982; Morrison and Costanzo,  
1990). Die Basalzellen sind undifferenzierte Riechsinneszellen. Daher sind olfaktorische Sin-  
neszellen, wenn auch nur begrenzt, zur Regeneration befähigt (Schwob, 2002). Die „turn-  
over time“ im Menschen ist jedoch unbekannt (Brann and Firestein, 2014). Die olfaktorischen  
Rezeptorneurone (ORN) sind bipolare Neurone, die an der Oberfläche mit zahlreichen dend-  
ritischen Zilien bis in den olfaktorischen Mukus hineinreichen (Menco and Morrison, 2003).  
Somit wird eine Vergrößerung der Oberfläche zur Bindung der Duftmoleküle erreicht (Menco,  
1980). Basal reichen die gebündelten Axone als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa bis  
zum Riechkolben (Bulbus olfactorius) (Buck, 2000). Dort werden die Informationen der ORN  
mit den bulbären Glomerulumzellen verschaltet und an die Hirnrinde (Kortex) weitergeleitet  
(Hummel et al., 2017 a). Der Schleim, welcher von den Stützzellen und Bowman-Drüsen

gebildet wird, dient der Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts, das für die Wahrnehmung von Gerüchen notwendig ist (Vogalis et al., 2005). Des Weiteren umfasst das Riechepithel mikrovilläre Zellen, bei denen es sich möglicherweise ebenfalls um chemorezeptive Zellen handelt (Moran et al., 1982; Morrison and Costanzo, 1990; Asan and Drenckhahn, 2005). Dennoch ist die Funktion dieser Zellen beim Menschen unbekannt.

### **1.2.2 Olfaktorische Rezeptoren**

Bei olfaktorischen Rezeptoren (OR) handelt es sich, wie auch in anderen Sinneszellen (Dixon et al., 1986), um G-Protein gekoppelte Rezeptoren (Buck and Axel, 1991). Um den Umfang der Genfamilie der OR abzuschätzen wurde das Genom der Ratte sequenziert. Dabei ließen sich ca. 500 bis 1000 OR-Gene nachweisen, die sehr divers sind, jedoch strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen (Buck and Axel, 1991; Buck, 1992). Das Genrepertoire variiert in Abhängigkeit von der Spezies. So ließen sich bei Mäusen ca. 850 OR-Gene nachweisen. Im Gegensatz dazu werden beim Menschen ca. 370 OR-Gene exprimiert (Gilad et al., 2003; Verbeurg et al., 2014). Daher lässt sich schlussfolgern, dass das Genrepertoire die spezifischen Anforderung an den Geruchssinn der jeweiligen Spezies widerspiegelt (Malnic et al., 2009).

### **1.2.3 Kodierung olfaktorischer Informationen**

Aus der Vielzahl der OR exprimiert jedes ORN lediglich einen Rezeptortyp (Vassar et al., 1993; Serizawa et al., 2000). Die Axone der jeweiligen ORN, die denselben OR exprimieren, projizieren alle auf zwei Glomeruli je Bulbus olfactorius (Ressler et al., 1994; Vassar et al., 1994; Mombaerts, 1999), was als Konvergenz bezeichnet wird. Somit werden die Informationen, die zu den Glomeruli gelangen, im Sinne einer „Landkarte“ im Riechkolben organisiert (Malnic et al., 2009).

Ein OR kann mehrere Duftstoffe „erkennen“. Andererseits kann ein Duftstoff an mehrere ORs binden und diese aktivieren. Dabei werden die unterschiedlichen Düfte anhand unterschiedlicher OR-Kombinationen erkannt (Malnic et al., 1999). Folglich führt dies für den einzelnen Duftstoff zu einem spezifischen Aktivierungsmuster auf Ebene der Glomeruli (Uchida et al., 2000) und stellt somit die Grundlage der Qualitätskodierung von Düften dar (Malnic et al., 1999).

Die Mitralzellen werden durch inhibitorische Synapsen der Körnerzellen und der periglomerulären Zellen gehemmt, sogenannte Interneurone. Diese interbulbäre Kommunikation begrenzt den Umfang der zentral weitergeleiteten Informationen und Riecheindrücke werden somit kontrastiert (Hummel and Welge-Lüssen, 2008).

### 1.2.4 Zentrale Verarbeitung olfaktorischer Informationen

Der chemische Reiz gelangt von den OR als elektrisches Signal über die Axone zu den Glomeruli im Bulbus olfactorius. Dort befindet sich die synaptische Schaltstelle zwischen den Axonen der ORNs und den Mitralzellen. Die Axone der Mitralzellen formen den Tractus olfactorius und projizieren in den primären olfaktorischen Kortex (Hummel and Welge-Lüssen, 2008). Dieser umfasst verschiedene Strukturen wie den Nucleus olfactorius anterior, den piriformen Kortex, Teile der Amygdala sowie den entorhinalen Cortex (Price and Powell, 1971). Eine Besonderheit bei der Verarbeitung der Riecheindrücke ist, dass die Fasern des Tractus olfactorius nicht direkt in den Thalamus projizieren und somit die Informationen ungefiltert zum primären olfaktorischen Kortex gelangen (Buck, 2000; Hummel and Welge-Lüssen, 2008).

### 1.2.5 Signaltransduktion

Die olfaktorischen Rezeptoren befinden sich in den Zilien der olfaktorischen Neuronen. Nach Bindung von Duftmolekülen findet dort die Umwandlung einer chemischen Information in ein elektrisches Signal (Signaltransduktion) statt. So gelangen olfaktorische Informationen der Außenwelt ins Gehirn (Schild and Restrepo, 1998).

Bei olfaktorischen Rezeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die Bindung von Duftstimuli führt zur G-Protein-vermittelten Aktivierung der Adenylatcyclase, was einen intrazellulären Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) zur Folge hat (Buck and Axel, 1991). Die Zunahme des intrazellulären cAMP führt zur Öffnung unspezifischer Kationenkanälen (cyclic nucleotide-gated cation channels, CNG-Kanäle) und folglich zum Einstrom von Kationen, unter anderem von Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (Kurahashi and Shibuya, 1990). Neben den CNG-Kanälen werden durch den Kalzium-Einstrom Kalzium-abhängige Chlorid-Kanäle aktiviert. Dies bewirkt einen Ausstrom vom Chlorid-Ionen entlang des Konzentrationsgefälles aus der Zelle (Kleene, 1993). Letztlich wird durch die daraus resultierende Depolarisation des Neurons ein Aktionspotential generiert und das Signal an den Riechkolben (Bulbus olfactorius) zur zentralen Verarbeitung weitergeleitet (Buck, 2000).

Abbildung 2: Transduktion eines olfaktorischen Reizes in eine elektrische Zellantwort, modifiziert nach Hummel und Welge-Lüssen, 2008

### **1.2.6 Adaptation**

Bei einer dauerhaften Duftexposition wird der olfaktorische Stimulus nach kurzer Zeit nicht mehr wahrgenommen. Für diesen Anpassungsprozess (Adaptation) sind zwei verschiedene Mechanismen bekannt. Es wird angenommen, dass die Kalzium-abhängige Rückkopplung der zugrundeliegende Mechanismus bei der Adaptation von Gerüchen ist (Kurahashi and Menini, 1997). So wird die Aktivität der cAMP-abhängigen CNG-Kanäle durch die Bindung eines Kalzium-Calmodulin-Komplexes herabgesetzt und folglich der Einstrom von Kationen reduziert (Bradley et al., 2004). Zudem gibt es Hinweise, dass durch die Kalzium-abhängige Phosphorylierung der Adenylatcyclase die Produktion von intrazellulärem cAMP vermindert wird und somit eine Reduktion der aktiven CNG-Kanäle zur Folge hat (Wayman et al. 1995; Wei et al. 1996, Wie et al. 1998; Pifferi et al. 2010).

## **1.3 Olfaktorische Dysfunktionen**

### **1.3.1 Terminologie und Definitionen**

Riechstörungen lassen sich anhand unterschiedlicher Attribute einteilen. Ein einheitlicher Ansatz konnte sich bisher noch nicht durchsetzen. Eine Option stellt die Einteilung in quantitative und qualitative olfaktorische Dysfunktionen dar. Weiterhin kann zwischen konduktiver (die Leitfähigkeit betreffend) und sensorineuraler Genese differenziert werden. Letztere umfassen Pathologien auf Ebene der olfaktorischen Rezeptoren und Neuronen oder der Riechbahn (Holbrook and Leopold, 2006). Bei konduktiven Dysfunktionen erreichen die Duftmole-

küle aufgrund einer physikalischen Barriere, wie Polypen und Raumforderungen, das Riechepithel nicht. Darüber hinaus können Riechstörungen kongenital oder erworben sein.

### **1.3.1.1 Quantitative Riechstörungen**

Die Normosmie beschreibt ein subjektiv uneingeschränktes Riechvermögen, eine Verminderung dessen wird als Hyposmie bezeichnet. Den Gegensatz zur Normosmie stellt die Anosmie dar, welche den vollständigen Verlust der olfaktorischen Funktion beschreibt. Dabei existieren neben der kompletten Anosmie auch spezielle Anosmien, bei denen nur bestimmte Düfte nicht wahrgenommen werden können, das Riechvermögen im Übrigen ist jedoch unbeeinträchtigt (Amoore, 1977). Des Weiteren lässt sich der Begriff der „funktionelle Anosmie“ abgrenzen. Einige, wenige Gerüche können noch wahrgenommen werden, jedoch ist diese olfaktorische Restfunktion für den Alltag von geringer Relevanz (Kobal et al., 2000). Die Hyperosmie ist sehr selten und beschreibt eine verstärkte Wahrnehmung von Gerüchen und kann mit einer Migräne assoziiert sein (Blau and Solomon, 1985).

### **1.3.1.2 Qualitative Riechstörungen**

Qualitative Riechstörung beschreiben einen veränderten Riecheindruck, diese umfassen die Parosmie und Phantosmie. Zu deren Bestimmung existieren weder objektive noch physiologische Testverfahren. Die Diagnosestellung basiert auf der Anamnese (Landis et al., 2010 a). Oftmals werden Parosmien und Phantosmien unangenehm empfunden, so dass die Lebensqualität der Betroffenen stärker beeinflusst wird (Frasnelli and Hummel, 2005). Qualitative Riechstörungen gehen häufig, jedoch nicht zwingend, mit einer quantitativen Riechstörung einher (Hummel et al., 2017 a).

#### **1.3.1.2.1 Parosmie**

Parosmien beschreiben eine veränderte Wahrnehmung von Düften und werden von Betroffenen oftmals als unangenehm empfunden. So können frische Früchte beispielsweise nach Fäkalien riechen. Oftmals können die Beschwerden mit einem Infekt oder einem Trauma in Verbindung gebracht werden (Yee and Costanzo, 1998; Christensen et al., 2001; Bonfils et al., 2005; Landis et al., 2010 a; Whitcroft et al., 2016 a). In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen bezüglich eines möglicherweise positive prädikativen Wertes einer beschriebenen Parosmie bei einer vorliegenden Riechstörung (Reden et al., 2007; Hummel and Lötsch, 2010).

Die tägliche Anwendung von 600 mg Alpha-Liponsäure erwies sich in Hinblick auf das Auftreten parosmischer Beschwerden als positiv (Hummel et al., 2002). In der Literatur lassen sich keine weiteren spezifischen Therapieansätze zur Behandlung der Parosmie finden.

### **1.3.1.2.2 Phantosmie**

Bei der Phantosmie handelt es sich um eine Riechstörung, bei der die Betroffenen einen Geruch wahrnehmen, obwohl keine Geruchsquelle präsent ist (olfaktorische Halluzination). Etwa ein Viertel der Patienten in spezialisierten Riechzentren geben an unter einer Phantosmie zu leiden (Landis et al., 2010 a). Insbesondere treten die Beschwerden postinfektiös oder posttraumatisch auf (Mueller et al., 2005; Nordin and Brämerson, 2008; Hong et al., 2012). Des Weiteren kann eine Phantosmie toxisch, idiopathisch oder iatrogen bedingt sein (Reden et al., 2007; Landis et al., 2010 a).

Weiterhin kann zwischen peripherer und zentraler Genese unterschieden werden. Die periphere Phantosmie stellt eine Dysfunktion der olfaktorischen Rezeptoren und Neuronen dar, welche durch Schädigungen des Riechepithels verursacht werden. Annehmbar resultiert die fehlerhafte Wahrnehmung aus einer abnormale Aktivität von Riechrezeptoren und -neuronen sowie einem Mangel an inhibitorischen Neuronen (Leopold, 2002). Zudem wird angenommen, dass eine gestörte Integration und Interpretation auf Ebene der Riechbahnen für die zentrale Phantosmie verantwortlich sind (Leopold, 2002).

Eine Studie von Landis und Kollegen ergab, dass die Beschwerdesymptomatik der Phantosmie bei mehr als 50 % der Betroffenen nach mehr als fünf Jahren verschwindet oder sich verbessert (Landis et al., 2010 b). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Reden et al. nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich zwölf Monaten (Reden et al., 2007).

Zur Behandlung der Phantosmie existieren weitreichende Ansätze, wobei sich bisher keine Therapie durchsetzen konnte. So erwiesen sich die Anwendung von Antipsychotika (Doty and Bromley, 2004), Antiepileptika (Majumdar et al., 2003), Antimigräne-Mitteln (Coleman et al., 2011) und Kokain (Leopold and Hornung, 2013) als positiv. Eine weitere Therapieoption stellt die chirurgische Resektion des Riechepithels dar (Leopold et al., 2002; Morrissey et al., 2016). Auch die wiederholte transkranielle magnetische Stimulation führte zu einer Reduktion der phantomsichen Beschwerdesymptomatik (Henkin et al., 2011). Ein kürzlich erschienenes systematisches Review konnte jedoch keine Empfehlung bezüglich einer konkreten Behandlungsstrategie der Phantosmie aussprechen (Saltagi et al., 2018).

### **1.3.2 Epidemiologie**

Die Krankheitshäufigkeit (Prävalenz) von Riechstörungen wird in der allgemeinen Bevölkerung auf ca. 20 % geschätzt (Brämerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008). Für die funktionelle Anosmie wird eine Prävalenz von ca. 5 % angenommen (Landis et al., 2004). Außerdem treten olfaktorische Dysfunktionen mit zunehmendem Alter häufiger auf und sind unab-

hängig vom Geschlecht (Lee et al., 2013; Bhattacharyya and Kepnes, 2015). Harris und Kollegen hingegen zeigten, dass bei der Beurteilung von Prävalenzen Alter und Geschlecht berücksichtigt werden sollten (Harris et al., 2006).

### 1.3.3 Ätiologie

Riechstörungen lassen sich nach der zugrundeliegenden Ursache kategorisieren. Nordin und Brämerson analysierten 2008 die Prävalenzen der jeweiligen Auslöser an HNO-Kliniken in den USA, Europa und Japan. Dabei variierten die Daten der jeweiligen Patientenkollektive stark, was sich aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien erklären lässt (Nordin and Brämerson, 2008). Die häufigsten Ursachen sind stattgehabte Infektionen (18 bis 45 %), sinunasale Erkrankungen (7 bis 56 %), idiopathisch (0 bis 37 %), Traumata (8 bis 20 %), toxische Expositionen (2 bis 6 %) und kongenitaler Riechverlust (0 bis 4 %) (Deems et al., 1991; Nordin et al., 1996; Sugiura et al., 1998; Seiden and Duncan, 2001; Brämerson et al., 2007; Reden et al., 2007). Eine epidemiologische Studie im deutschsprachigen Raum zeigte, dass sinunasale Erkrankungen (67 %), gefolgt von Infekten (14 %) die Hauptursachen von Riechstörungen darstellen. Des Weiteren können Beeinträchtigungen des Riechvermögens idiopathisch (8 %), nach Unfällen (6 %), iatrogen (3 %), durch Medikamente und Toxine ausgelöst (1 %) sowie kongenital (1 %) auftreten (Damm et al., 2019).

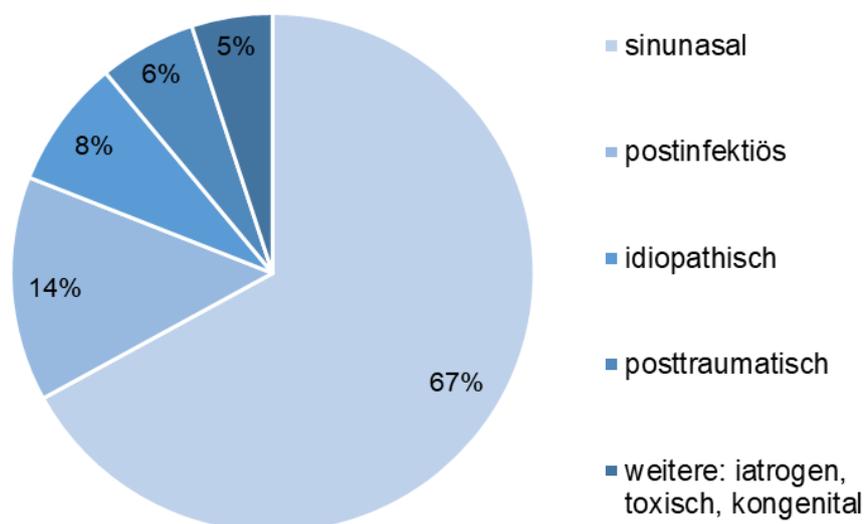


Abbildung 3: Ursachen und Häufigkeiten von Riechstörungen nach Damm et al., 2019

#### 1.3.3.1 Postinfektiöse olfaktorische Dysfunktionen

Eine der häufigsten Beeinträchtigungen der Riechfunktion sind postinfektiöse Riechstörungen (PIRS) (Deems et al., 1991; Temmel et al., 2002; Damm et al., 2004; Seiden, 2004).

Diese treten plötzlich nach einem Infekt der oberen Atemwege auf und persistieren nach Abklingen der sinunasalen Beschwerden (Seiden, 2004). Ältere und Frauen sind häufiger betroffen (Jafek et al., 1990; Sugiura et al., 1998). Für Ältere nimmt man als Auslöser eine verminderte Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems sowie die Akkumulation stattgehabter Infekte an (Hummel et al., 2017 a).

Oftmals berichten Betroffene neben quantitativen auch von qualitativen olfaktorischen Beeinträchtigungen, wie Parosmie oder Phantosmie (Hong et al., 2012; Whitcroft et al., 2016 a). Die Häufigkeit dieser Beschwerden variiert von 10 bis 65 % (Deems et al., 1991; Nordin et al., 1996; Quint et al., 2001; Seiden, 2004; Reden et al., 2007).

Die Auslöser einer Riechminderung umfassen Viren, Bakterien, Pilze und seltene Erreger (Doty, 2015). Daher empfiehlt sich die Bezeichnung einer „postinfektiösen“ Riechstörung anstelle einer „postviralen“ Riechstörung.

Der auslösende Pathomechanismus ist bisher nicht hinreichend geklärt. Es gibt Hinweise, dass neben Schädigungen des Riechepithels auch die zentrale Verarbeitung gestört sein kann, da die Pathogene über den Nervus olfactorius ins Gehirn gelangen können (Youngentob et al., 2001; Baker and Genter, 2003). Histologische Untersuchungen des Riechepithels von Patienten mit einer postinfektiösen olfaktorischen Dysfunktion zeigten eine schachbrettartige Anordnung von respiratorischem und olfaktorischem Epithel (Jafek et al., 2002). Außerdem ließ sich eine reduzierte Anzahl an olfaktorischen Rezeptoren darstellen. Die Dendriten der OR reichten nicht bis an die Oberfläche des Epithels (Moran et al., 1992; Yamagishi et al., 1994; Jafek et al., 2002). Darüber hinaus spricht bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust das verminderte Volumen des Riechkolbens, was mit der verbliebenen Riechfunktion korreliert, für eine zentrale Mitbeteiligung (Mueller et al., 2005; Buschhüter et al., 2008).

Im Vergleich zu anderen Riechstörungen kommt es bei PIRS häufiger zu einer Verbesserung der Symptomatik im Verlauf (Temmel et al., 2002). Zudem sind die Beschwerden wenig fluktuierend (Whitcroft et al., 2016 a). Es wurde mehrfach gezeigt, dass sich bei 27 bis 39 % der Patienten eine spontane Verbesserung des Riechvermögens einstellt (Hummel, 2000; Reden et al., 2006; Cavazzana et al., 2018), jedoch wird mit zunehmender Krankheitsdauer eine Regeneration des Riechvermögens immer unwahrscheinlicher (Reden et al., 2006).

## **Therapie**

Die Therapie ist abhängig von der zugrundeliegenden Riechstörung. Im Folgenden wird daher lediglich auf die Behandlungsmöglichkeiten der PIRS eingegangen. Es existieren zahlreiche Therapieansätze zur Behandlung des postinfektiösen Riechverlusts, diese werden im

folgenden Abschnitt näher erläutert. Nur wenige der Therapieoptionen erwiesen sich bisher als erfolgsversprechend.

### Akupunktur

Die Traditionelle Chinesische Akupunktur (TCA) ist eine der ältesten medizinischen Verfahren der Welt. Sie umfasst verschiedene Meridiane, Energielinien und Körperstellen, welche in einem bestimmten Gleichgewicht zueinanderstehen. Bei Krankheit sei dieses Gleichgewicht gestört und soll mithilfe der TCA wieder in Einklang mit den Energien von Yin und Yang gelangen.

2010 verglichen Vent und Kollegen den Effekt von TCA mit der oralen Einnahme von Vitamin B auf die olfaktorische Funktion bei postinfektiösen Riechstörungen. Nach zehnwöchiger Behandlung mit Akupunktur konnte eine signifikante Verbesserung der Riechleistung verglichen mit der Vitamin-B-Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Vent et al., 2010). In einer weiteren Studie ließ sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach einer dreimonatigen Therapie mit TCA darstellen (Dai et al., 2016).

### Kortikoide

Sowohl die systemische als auch die lokale Anwendung von Kortikoiden können einen positiven Effekt auf die Riechleistung bewirken (Fukazawa, 2005; Schriever et al., 2012). Dieser lässt sich sogar durch die gleichzeitige Applikation eines topischen Antibiotikums verstärken (Stenner et al., 2008). Jedoch ergab eine Studie von Heilmann und Kollegen, dass die systemische Therapie mit Kortikoiden scheinbar effektiver als die topische Anwendung ist (Heilmann et al., 2004). Eine Empfehlung zur Behandlung PIRS mit Kortikoiden gibt es aufgrund der eingeschränkten Evidenz jedoch nicht (Hummel et al., 2017 a).

### Vitamin B

Der Begriff „Vitamin B“ umfasst eine Gruppe von Substanzen, wie Thiamin (Vitamin B1), Pyridoxin (Vitamin B6) und Folsäure (Vitamin B12), die als Nerven-stimulierend (neurotrop) gelten.

In einer Studie von Heilmann et al. erhielten 31 Probanden (davon 16 Patienten mit PIRS) einen Vitamin-B-Komplex (3 x 2 Kapseln) über einen Zeitraum von fünf bis sieben Monaten. Während der Einnahme war lediglich eine Besserungstendenz zu verzeichnen. Nach sechs Monaten konnte eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens nachgewiesen werden (Heilmann et al., 2004).

### Vitamin A

Ausgehend von der Hypothese, dass Vitamin A die Regeneration von olfaktorischem Neuroepithel stimuliert (Rawson and LaMantia, 2007), untersuchten Reden und Kollegen diesen möglichen Effekt auf das Riechvermögen von Patienten mit einer postviralen oder posttraumatischen Riechstörung. Die Probanden erhielten einmal täglich eine Kapsel mit 10.000 I.E. Vitamin A über einen Zeitraum von drei Monaten. Allerdings konnte verglichen mit dem Placebo kein Vorteil bezüglich der Riechleistung durch die Anwendung von Vitamin A eruiert werden (Reden et al., 2012). Dem entgegen konnten Hummel et al. eine signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion durch topisch appliziertes Vitamin A nachweisen. Die Probanden wurden neben dem Riechtraining zusätzlich über acht Wochen einmal täglich mit 10.000 I.E. Vitamin A therapiert. Verglichen mit der Monotherapie aus Riechtraining zeigte sich in der Vitamin-A-Gruppe ein signifikant größerer Effekt auf die olfaktorische Funktion (Hummel et al., 2017 b).

### Zink

In einer Fallstudie von 1994 konnten Stoll und Oepen einen positiven Effekt nach Substitution von Zink auf die olfaktorische sowie gustatorische Funktion bei fünf Patienten mit einer psychiatrischen Störung nachweisen (Stoll and Oepen, 1994). Weitere Untersuchungen konnten einen Vorteil auf die Riechfunktion nach Einnahme von Zink nicht bestätigen (Henkin et al., 1976; Aiba et al., 1998).

### Alpha-Liponsäure

Bei Alpha-Liponsäure handelt es sich um ein Antioxidans, welches zur Behandlung diabetischer Polyneuropathien eingesetzt wird (Reljanovic et al., 1999).

Hummel et al. konnten 2002 eine signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion durch die orale Einnahme von 600 mg Alpha-Liponsäure für vier bis sieben Monate nachweisen. Zudem wurde eine Reduktion der parosmischen Beschwerden registriert (Hummel et al., 2002).

### Caroverin

Caroverin ist ein Chinoxalinderivat und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonist, welcher glutamaterge Nervenschädigungen verhindert und Reparaturmechanismen in geschädigten Dendriten und Synapsen triggert (Ehrenberger and Felix, 1992; Pujol and Puel, 1999). Bisher kam es in der Therapie von Tinnitus zum Einsatz.

Nach der Einnahme von 120 mg Caroverin für vier Wochen verzeichneten Quint et al. eine statistisch signifikante Verbesserung der Riechleistung, welche sich durch die Einnahme von Zink nicht darstellen ließ (Quint et al., 2002).

### Minocyclin

Minocyclin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline. In der Annahme, dass die vermehrte Apoptose olfaktorischer Rezeptorneurone ursächlich für den Riechverlust nach Infektionen der oberen Atemwege ist, wurde Minocyclin als mögliches Therapeutikum gehandelt. Tierversuche zeigten eine verminderte Apoptoserate der olfaktorischen Rezeptorneurone nach systemischer Anwendung von Minocyclin (Kern et al., 2004). Diese Erkenntnisse versuchten Reden und Kollegen auf die Behandlung postinfektiöser Riechstörungen zu übertragen, schließlich konnte in der Studie kein signifikanter Effekt auf die olfaktorische Funktion nachgewiesen werden (Reden et al., 2011).

### Insulin

Basierend auf den Beobachtungen, dass intranasal appliziertes Insulin bei gesunden Probanden zu einem verbesserten Erinnerungsvermögen, einer verminderten Nahrungsaufnahme sowie einem Anstieg der Riechschwelle führt, verabreichten Schöpf et al. Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung 40 I.E. Insulin intranasal. Verglichen mit der Placebo-Gruppe ließ sich in der Insulin-Gruppe eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion darstellen (Schöpf et al., 2015).

### Riechtraining

Riechtraining wird in der Regel über mehrere Wochen (12 bis 16, z.T. bis zu 56 Wochen) angewendet. Dafür erhalten die Probanden vier unterschiedliche Düfte. Es handelt sich dabei um Phenylethylalkohol (PEA) – Rose, Eucalyptol – Eukalyptus, Citronella – Zitrone sowie Eugenol – Nelke (Hummel et al., 2009). Diese Auswahl wurde auf Grundlage der Duftkategorien des „Geruchsprisma“ von Henning getroffen. Dieses umfasst folgende Kategorien: blumig, harzig, fruchtig, würzig, faulig und brenzlich (Henning, 1916). Die Teilnehmenden werden instruiert, zweimal täglich (morgens und abends) für jeweils zehn Sekunden an den Duftproben zu riechen.

Mehrere Studien konnten einen positiven Effekt von Riechtraining auf die olfaktorische Leistung bei Patienten mit einer PIRS nachweisen (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016; Sorokowska et al., 2017; Qiao et al., 2019). 2016 untersuchten Konstantinidis und Kollegen die Langzeiteffekte des Riechtrainings und stellten fest, dass bereits nach zwölf Wochen Riechtraining eine nachhaltige Verbesse-

rung der olfaktorischen Funktion eintritt und weitere 40 Wochen anhält. Des Weiteren führte eine prolongierte Anwendung des Riechtrainings über 56 Wochen zu einer weiteren Verbesserung der Riechfunktion (Konstantinidis et al., 2016). Eine Studie von Altundag et al. ergab, dass die Wirksamkeit des Riechtrainings durch die Erweiterung des "klassischen" Riechtrainings (Rose, Zitrone, Eukalyptus und Nelke umfassend) um zwei weitere Duft-Quartetts zu einer weiteren Verbesserung der Diskriminations- und Identifikationswerte führt. Die Sets umfassten die Düfte Menthol, Thymian, Mandarine und Jasmin sowie grüner Tee, Bergamotte, Rosmarin und Gardenie (Altundag et al., 2015).

### Intranasales Natrium-Citrat

Freies intranasales Kalzium spielt eine Rolle in der negativen Feedback-Hemmung auf Rezeptorebene bei der Signaltransduktion olfaktorischer Reize (Kurahashi and Shibuya, 1990; Zufall et al., 1991). Es besteht die Theorie, dass eine Reduktion des freien Kalziums in einer Verstärkung des olfaktorischen Signals und folglich in einer Verbesserung des Riechvermögens resultiert (Panagiotopoulos et al., 2005). Die Reduktion soll mithilfe eines Natrium-Citrat-Puffers erreicht werden.

Erstmals wiesen 2005 Panagiotopoulos et al. einen statistisch signifikanten Effekt ( $p < 0,001$ ) von intranasal applizierten Natrium-Citrat auf das Riechvermögen in einer Studie mit 31 hyposmischen Patienten nach. Bei 30 Probanden (96,7 %) verbesserten sich die Testergebnisse des 12-Sniffin' Stick Identifikationstests nach weniger als einer Stunde. Außerdem berichteten 74,2 % über eine subjektive, kurzzeitige Verbesserung der Riechleistung. Bei mehr als der Hälfte des Patientenkollektivs ( $n = 18$ ) handelte es sich um Hyposmiker mit einer PIRS. Zudem wurden Riechstörungen nach Operationen ( $n = 7$ ), nach Traumata ( $n = 1$ ) und idiopathische Riechstörungen ( $n = 5$ ) untersucht. Eine Subgruppenanalyse erfolgte jedoch nicht. Neben dem Natrium-Citrat wurden an „Tag 1“ und „Tag 2“ isotonisches Kochsalz bzw. Adrenalin (1,8 mg/ml) intranasal appliziert. Die Probanden nahmen die „nach Mekka beten“-Position für eine Minute ein und verabreichten sich die Substanzen mithilfe einer Spritze. Die Riechtestung erfolgte viertelstündlich mittels des 12-Sniffin' Stick Identifikationstests. Nach einem Monat zeigten 27 Probanden in der Re-Evaluation die Ausgangswerte im Identifikationstest, demzufolge blieb eine langfristige Wirksamkeit der Natrium-Citratpuffer-Lösung aus (Panagiotopoulos et al., 2005).

Whitcroft et al. publizierten 2016 eine Studie, an der 57 Probanden mit einer olfaktorischen Dysfunktion unterschiedlicher Genese partizipierten. Die Natrium-Citrat-Lösung wurde endoskopisch in eine Riechspalte appliziert. In die gegenüberliegende Seite erfolgte die Applikation einer Kochsalzlösung, im Sinne einer Placebokontrolle. Die Seite der Natrium-Citrat-

Applikation wurde randomisiert und die Teilnehmenden verblindet. Vor und nach der Anwendung wurde eine monorhinale Riechtestung von Riechschwelle und Identifikation mittels Sniffin' Sticks durchgeführt. In der Subgruppenanalyse konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Identifikationswerts ( $p = 0,02$ ) bei den Teilnehmern mit einer PIRS ( $n = 7$ ) nachgewiesen werden. Daraus ergab sich die Hypothese, dass diese Patienten von einer Behandlung mit Natrium-Citrat profitieren. Ein positiver Effekt auf die olfaktorische Funktion konnte in anderen Subgruppen nicht nachgewiesen werden (Whitcroft et al., 2016 b).

Basierend auf diesen Ergebnissen veröffentlichten Whitcroft und Kollegen 2017 eine weitere Studie, die im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund ( $p = 0,04$ ) bei 49 Patienten mit einer PIRS nach einmaliger Anwendung des Natrium-Citratpuffers demonstrierte. Die Patienten wurden linksseitig mit 1 ml Natrium-Citrat behandelt, in die rechte Nasenseite erfolgte die Applikation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung (Placebo). Die intranasale Applikation erfolgte mithilfe einer Spritzenvorrichtung und der Proband befand sich währenddessen in Rückenlage, den Kopf leicht überstreckt. Eine Verblindung der Patienten hat stattgefunden, jedoch keine Randomisierung der Applikationsseite. Zur Messung von Schwellen- und Identifikationswert wurden die Sniffin' Sticks verwendet (Whitcroft et al., 2017).

Auch Philpott und Kollegen führten Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit von Natrium-Citratpuffer auf das Riechvermögen durch und veröffentlichten 2017 eine randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte Studie mit 55 Probanden mit einer Riechstörung durch. Die Mehrheit der Teilnehmenden litt unter einem postinfektiösen Riechverlust (46 %,  $n = 26$ ), weitere Ursachen waren posttraumatische ( $n = 9$ ) und idiopathische Riechstörungen ( $n = 20$ ). Den Patienten der Therapiegruppe wurden jeweils rechts und links 0,5 ml einer neunprozentigen Natrium-Citrat-Lösung in die Nase gesprüht. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten stattdessen steriles Wasser. Die olfaktorische Leistung wurde mit einer Reihe von Schwellentests bestimmt, dabei kamen die Duftstoffe Phenylethylalkohol (PEA, Rose), 1-Butanol (Birne), Essigsäure (Essig) und Eucalyptol (Menthol) jeweils in aufsteigender Konzentration zum Einsatz. Nach Applikation der Testlösung wurden die Riechschwellentestungen alle 15 Minuten durchgeführt, für maximal 120 Minuten, bis sich für 60 Minuten keine Verbesserung der Schwellentestung darstellen ließ. Für die Riechschwellen von PEA, 1-Butanol und Eucalyptol ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung (jeweils  $p < 0,02$ ) im Behandlungsarm verglichen mit der Kontrolle (Philpott et al., 2017).

### **1.3.3.2 Sinunasale Riechstörungen**

Eine weitere Hauptursache von Riechstörungen sind sinunasale Erkrankungen (Philpott, 2014; Damm et al., 2019). Dieser Begriff umfasst mehrere Krankheitsbilder wie die akute und chronische Rhinosinusitis, welche mit und ohne den Nachweis von Polypen einhergehen kann, sowie die allergische und atrophe Rhinitis. Die quantitative Einschränkung der Riechfunktion stellt sogar eines der diagnostischen Hauptsymptome dar (Fokkens et al., 2012; Rosenfeld et al., 2015). Ursächlich für die Beschwerden sind die nasale Obstruktion durch Polypen, Ödeme sowie funktionelle Störungen infolge entzündlicher Prozesse (Lane et al., 2010; Pozharskaya et al., 2013).

### **1.3.3.3 Posttraumatische Riechstörungen**

Nach einem Trauma im Kopfbereich kann es ebenfalls zu Beeinträchtigungen der olfaktorischen Funktion kommen, so stellt dies einen häufigen Vorstellungsgrund in der Praxis dar. Auch wenn die Symptome unmittelbar nach dem Trauma auftreten, wird diesen, in Anbetracht der Verletzungsmuster polytraumatisierter Patienten, wenig Beachtung geschenkt.

Es lassen sich verschiedene Mechanismen voneinander unterscheiden, die einzeln oder im Zusammenspiel zu olfaktorischen Beeinträchtigungen führen können. Zum einen kann eine Verletzung der Nase bedingt durch Frakturen, Verletzungen des Riechepithels, Schwellungen, Hämatome oder Veränderungen an der Mukosa zu einer verminderten Geruchswahrnehmung führen (Coelho and Costanzo, 2016). Zum anderen kann es aufgrund von Scherkräften zum Abriss der Filae olfactoriae oder Einblutungen in den Bulbus bzw. Tractus olfactorius kommen (Delank and Fechner, 1996). Oftmals gehen posttraumatische Riechstörungen mit einer dauerhaften Beeinträchtigung der Riechleistung einher (Temmel et al., 2002; Reden et al., 2006).

### **1.3.3.4 Neurodegenerative Ursachen**

Neurologische Erkrankungen wie Morbus (M.) Parkinson, M. Alzheimer, ein Apoplex, etc. können mit einem Riechverlust assoziiert sein (Doty, 2012; Attems et al., 2014; Wehling et al., 2015). Studien belegen, dass die Beeinträchtigung der Riechfunktion bei Patienten mit M. Parkinson viele Jahre vor den motorischen Symptomen wie Tremor, Rigor und posturaler Instabilität auftritt (Alves et al., 2008; Ross et al., 2008; Haehner et al., 2009). Dabei kommt es selten zu einer Verbesserung der olfaktorischen Leistung (Whitcroft et al., 2016 a).

### 1.3.3.5 Idiopathische Riechstörungen

Acht bis 16 % der olfaktorischen Dysfunktionen lassen sich keiner spezifischen Ursache zuordnen und werden daher als idiopathische Riechstörungen deklariert (Fonteyn et al., 2014; Damm et al., 2019). Neben den olfaktorischen Einschränkungen werden kognitive Beeinträchtigungen und bildmorphologische Veränderung im Zusammenhang mit idiopathischen Riechstörungen beschrieben (Rombaux et al., 2010; Yao et al., 2014). Verglichen mit gesunden Kontrollen weisen Patienten anatomische Veränderungen sowie neurophysiologische Defizite auf (Liu et al., 2018). Idiopathische Riechstörungen sind jedoch wenig erforscht und erfordern weitere Untersuchungen.

### 1.3.3.6 Weitere seltene Ursachen

#### Kongenitale Riechstörungen

Verschiedene Syndrome sind dafür bekannt mit einer angeborenen olfaktorischen Beeinträchtigung einherzugehen. Dabei sind das Kallmann-Syndrom (Boehm et al., 2015), das Ullrich-Turner-Syndrom (Ros et al., 2012) sowie das Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom (Iannaccone et al., 2005) zu erwähnen. Die häufigste Ursache für eine kongenitale Anosmie ist die isolierte, nicht-syndromale Hypo- oder Aplasie des Bulbus olfactorius mit reduziertem Sulcus olfactorius, welche sich mithilfe einer MRT-Untersuchung darstellen lassen (Abolmaali et al., 2002; Huart et al., 2011). Nach Stellung dieser Diagnose sollten weiterführende genetische, endokrinologische und ggf. pädiatrische Untersuchungen folgen (Hummel et al., 2017 a).

#### Toxisch verursachte Riechstörungen

Eine Vielzahl verschiedener Stoffe ist bekannt, deren dauerhafte, jedoch auch einmalige Exposition in einer Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion resultieren kann. Dazu zählen Metalle wie Cadmium, Chrom, Blei und Quecksilber, Ammoniak- und Schwefeldioxid-haltige Reizgase und verschiedene Lösungsmittel wie Ester, Schwefelkohlenstoff und Trichloräthylen (Hummel and Welge-Lüssen, 2008).

#### Latrogen verursachte Riechstörungen

Eine Vielzahl von Medikamenten können Riechstörungen verursachen und sind häufig reversibel (Hummel and Welge-Lüssen, 2008). Dabei sind verschiedene Substanzklassen wie Antibiotika, Antiarrhythmika, Lipidsenker, Thyreostatika und auch Anti-Parkinson-Medikamente zu erwähnen (Henkin, 1994; Ackerman and Kasbekar, 1997; Doty et al., 2003). Eine olfaktorische Dysfunktion kann ebenso Folge verschiedener HNO- sowie neurochirurgischer Eingriffe sein (Fujiwara et al., 1996; Damm et al., 2003; Suzuki et al., 2019;

Jang et al., 2020). Des Weiteren können Chemotherapeutika das Riech- und Schmeckvermögen negativ beeinflussen und somit Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust während der Chemotherapie verursachen (Steinbach et al., 2009; Amézaga et al., 2018).

#### **1.4 Zielsetzung der Studie**

Zur Behandlung postinfektiöser Riechstörungen gibt es bisher keine Maßnahmen mit nennenswerten therapeutischen Nutzen. In vorhergehenden Studien (siehe Kapitel 1.3.3.1) erwies sich die intranasale Applikation von Natrium-Citratpuffer als vielversprechende Therapieoption, insbesondere bei Patienten mit postinfektiösen Riechstörungen (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016 b; Philpott et al., 2017; Whitcroft et al., 2017). Der Effekt des Citratpuffers basiert auf den in Kapitel 1.2 erläuterten physiologischen Grundlagen bei der Wahrnehmung von olfaktorischen Reizen. Einerseits spielt Kalzium eine wesentliche Rolle in der Signaltransduktion, also der Entstehung einer Reizantwort. Andererseits ist es an der Adaptation von Riecheindrücken beteiligt. So kann eine veränderte Zusammensetzung des Riechschleims zu einer gestörten Wahrnehmung von Gerüchen führen. Die Natrium-Citrat-Lösung soll freie Kalzium-Ionen in der Nasenschleimhaut binden und somit den hemmenden Einfluss auf den Riechprozess minimieren. Dieser Effekt sollte in der vorliegenden Studie weiterführend untersucht werden, dabei sind die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Citratpuffers nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Das Riechvermögen stellt somit den untersuchten Parameter dar. Zudem wurde in dieser Studie, aufgrund der eingeschränkten Therapieoptionen bei qualitativen Riechstörungen, der Einfluss von intranasal applizierten Natrium-Citrat auf diese untersucht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine offene, prospektive Studie, in der Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung eingeschlossen wurden. Die Datenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von Januar 2018 bis August 2018.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über die Sprechstunde im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden. Dabei handelte es sich um Neu- und Wiedervorstellungen von Patienten mit einer Riechstörung. Nach Erhebung der Anamnese wurde den Probanden die Teilnahme an der Studie angeboten. Die Teilnehmenden erhielten entsprechendes Informationsmaterial und wurden über den Ablauf, die freiwillige Teilnahme sowie mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe einer Begründung von der Studie zurücktreten. Jeder Proband willigte der Studie schriftlich ein. Neben der Volljährigkeit gab es keine Altersbeschränkung.

Die Bestimmung des Riechvermögens erfolgte zu zwei Zeitpunkten, welche zwischen 14 und 133 Tagen auseinanderlagen. Dabei wurden die sog. „Sniffin‘ Sticks“ eingesetzt (Hummel et al., 1997). Bei der seitengetrenten Testung wurde in der Regel erst das rechte, dann das linke Nasenloch getestet. Zum ersten Messzeitpunkt wurde außerdem eine ausführliche Anamnese erhoben und die Probanden wurden vor und nach Anwendung der Studienmedikation bezüglich des Auftretens von Parosmie und Phantosmie befragt.

Die nasale Applikation des Citratpuffers erfolgte über einen Zeitraum von 14 Tagen vor der Wiedervorstellung. Die Tropfen wurden zweimal täglich ausschließlich in das rechte Nasenloch durch den Patienten selbst verabreicht. Die Applikation von ca. 15 Tropfen erfolgte mithilfe einer Glaspipette. Um den Versuchsaufbau zu vereinfachen, wurde auf die Anwendung eines Placebos auf der Gegenseite verzichtet. Während der Applikation der Tropfen sollten die Probanden die sog. „Kaiteki“-Position (Abbildung 4) für ein bis zwei Minuten einnehmen. Dies erleichtert die Anwendung und soll zu einen besseren therapeutischen Effekt der Nasentropfen führen, da diese besser in die Riechspalte gelangen (Mori et al., 2015).

Abbildung 4: „Kaiteki“-Position (Mori et al., 2015)

Als Einschlusskriterien dienten das Alter von mindestens 18 Jahren sowie eine postinfektiöse Riechstörung. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können, wie M. Parkinson, Niereninsuffizienz, schwere Depressionen oder eine chronische Hypothyreose. Außerdem wurden Personen mit Blutungsneigung (insbesondere bei Einnahme von Antikoagulantien), besonders empfindlicher Nasenschleimhaut, häufigem Nasenbluten und Patientinnen während Schwangerschaft und Stillzeit nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki zu *Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen* der World Medical Association. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden geprüft und als ethisch unbedenklich beurteilt (EK 118042013).

## **2.2 Stichprobenbeschreibung**

### Alter und Geschlecht

An der Studie nahmen 38 Frauen und 22 Männer teil. Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2:1. Das Durchschnittsalter betrug 61,4 Jahre ( $SD \pm 10,5$ ). Dabei waren der jüngste Proband 25 und der älteste 85 Jahre alt. In Abbildung 5 ist die Altersverteilung der Studienpopulation dargestellt.

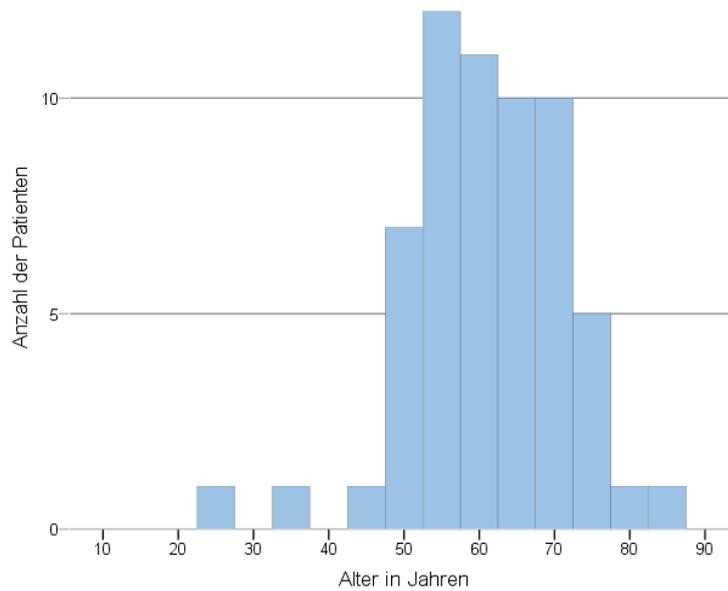


Abbildung 5: Altersverteilung der Studienpopulation

### Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer der Riechminderung vor der initialen Testung betrug durchschnittlich 281,5 Tage (SD  $\pm$  269,0), dabei lagen mindestens 58 Tage und maximal 3 Jahre und 11 Monate zwischen dem Beginn der Symptomatik und dem Einschluss in diese Studie. Bei nahezu Dreiviertel der Probanden betrug die Krankheitsdauer des Riechverlusts drei bis 24 Monate (Abbildung 6).

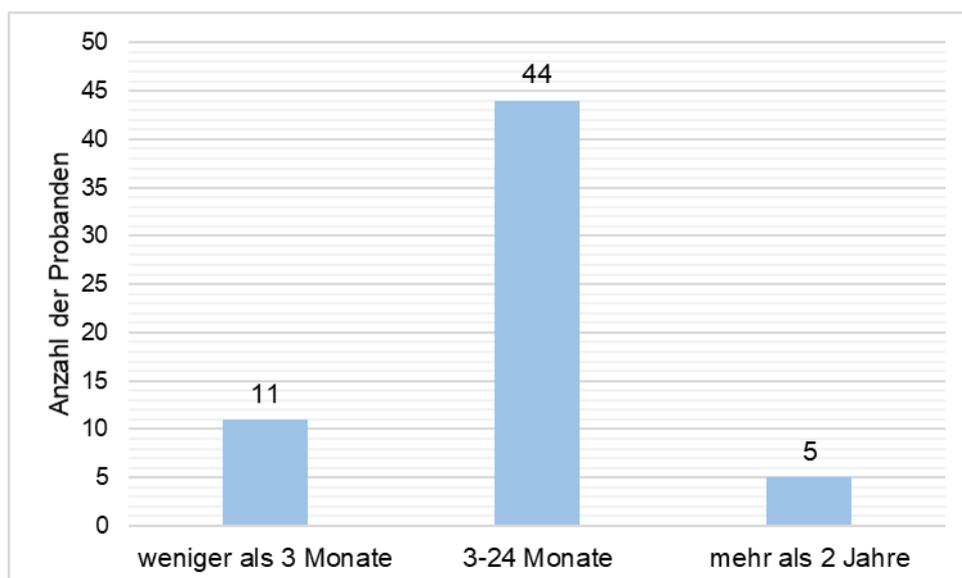


Abbildung 6: Dauer der Riechstörung

### SDI-Wert

Der durchschnittliche SDI-Wert lag prätherapeutisch bei 17,44 Punkten ( $SD \pm 6,30$ ) rechts und 16,66 Punkten ( $SD \pm 6,45$ ) links. Initial umfasste die Studienpopulation 37 Hyposmiker und 18 Anosmiker. Außerdem wurden fünf normosmische Probanden in die Studie eingeschlossen, da sie unter einer qualitativen Riechstörung litten.

### Qualitative Riechstörungen

In Hinblick auf qualitative, olfaktorische Dysfunktionen gaben 38 % der Probanden ( $n = 23$ ) zum ersten Zeitpunkt der Datenerhebung an, dass sie unter einer Parosmie leiden würden. Über eine Phantosmie klagten 17 Patienten bei der Erstbefragung. Davon litten neun Teilnehmer unter einer kombinierten Riechstörung, welche das simultane Auftreten von Phantosmie und Parosmie umfasst.

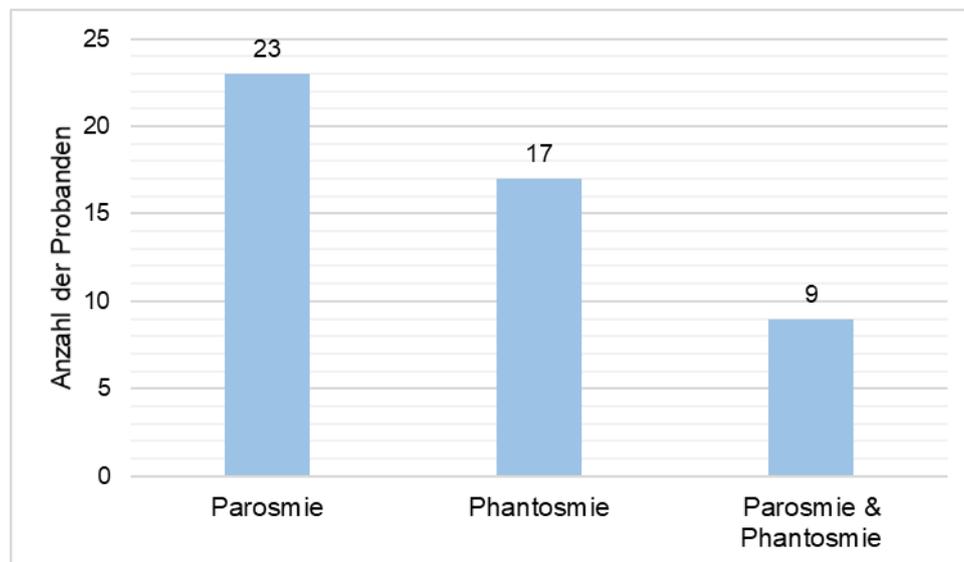


Abbildung 7: Verteilung qualitativer Riechstörungen der Gesamtkohorte

### Komorbiditäten

80 % ( $n = 48$ ) der Probanden gaben an dauerhaft Medikamente einzunehmen. Als häufigste Dauerdiagnosen wurden arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Dyslipidämie, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus Typ 2 gestellt. Anamnestisch ließen sich bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer eine oder mehrere Operationen im Bereich des Kopfes erheben, dabei handelte es sich unter anderem um Nasennebenhöhlen-Operationen, Septum-Korrekturen, Entfernung von Nasenpolypen, Verkleinerungen der Nasenmuschel, Tonsillektomien, Adenotomien und Mittelohr-Operationen.

### Gesundheitsverhalten

Der Body Mass Index (BMI) der Teilnehmer betrug durchschnittlich 27,1 kg/cm<sup>2</sup> (SD ± 6,6) und reichte von 17,8 kg/cm<sup>2</sup> bis 56,2 kg/cm<sup>2</sup>.

Darüber hinaus gaben 49 von 60 Patienten an Alkohol zu konsumieren. Hierbei variierte die Häufigkeit von sehr selten bis regelmäßig. Lediglich 8 % (n = 5) des Probandenkollektivs gaben an Raucher zu sein. 21 Teilnehmer haben in der Vergangenheit eine Gripeschutzimpfung erhalten.

### Familienanamnese

Neun Patienten berichteten von neurodegenerativen Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades (dreimal Alzheimer-Demenz und siebenmal M. Parkinson).

### Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung der Stichprobenmerkmale ist in Tabelle 1 dargestellt.

<b>MERKMAL</b>	<b>AUSPRÄGUNG</b>
<b>GESCHLECHT</b>	
<b>WEIBLICH</b>	38 (63,3 %)
<b>MÄNNLICH</b>	22 (36,7 %)
<b>ALTER IN JAHREN</b>	61,4 (SD ± 10,5) 25 – 85 (Min – Max)
<b>ERKRANKUNGSDAUER IN TAGEN</b>	281,5 (SD ± 269,0) 58 – 1415 (Min – Max)
<b>PAROSMIE</b>	23 (38,3 %)
<b>PHANTOSMIE</b>	15 (25 %)
<b>MEDIKAMENTE</b>	48 (80 %)
<b>OP IM KOPFBEREICH</b>	29 (48,3 %)
<b>ALKOHOL</b>	49 (81,7 %)
<b>NIKOTIN</b>	5 (8,3 %)
<b>GRIPPESCHUTZZIMPFUNG</b>	21 (35 %)
<b>ALZHEIMER-DEMENZ*</b>	3 (5 %)
<b>M. PARKINSON*</b>	7 (11,7 %)

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation

\* in der Verwandtschaft ersten Grades

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 „Sniffin‘ Sticks“ und SDI-Testung**

Bei den „Sniffin‘ Sticks“ handelt es sich um Faserstifte, welche nicht mit Farbe, sondern mit flüssigem Duftstoff oder in Propylenglycol gelösten Düften befüllt sind. Sie sind rund 14 cm lang und besitzen einen Durchmesser von ca. 1,3 cm. Mithilfe der 112 Riechstifte werden Schwelle (S), Diskriminierung (D) und Identifikation (I) (SDI) von Düften bestimmt, diese dienen somit der Beurteilung der olfaktorischen Funktion. Sie wurden 1997 durch Hummel et al. entwickelt, um eine wiederverwendbare, transportable und standardisierte Riechtestung zu ermöglichen. Schließlich können reproduzierbare, klinisch verwertbare Testergebnisse erhoben werden. Während der Testung werden den Probanden die Stifte für ungefähr drei Sekunden mit einem Abstand von etwa 2 cm vor die Nase gehalten, so wird eine bakterielle Kontamination verhindert (Hummel et al., 1997).

In dieser Studie erfolgte die SDI-Testung monorhinal, d. h. ein Nasenloch wurde mithilfe eines Pflasters abgeklebt und somit der SDI-Wert beider Nasenlöcher getrennt voneinander erhoben. In der Regel wurde zuerst das rechte und anschließend das linke Nasenloch getestet. Eine klinisch signifikante Verbesserung des Riechvermögen wird bei einer Verbesserung der Schwellentestung um mindestens 2,5 Punkte bzw. 3 Punkte für Diskriminations- und Identifikationstestung erreicht (Gudziol et al., 2006). Folglich sollte die Zunahme des SDI-Werts für eine vom Patienten als verbessert empfundene olfaktorische Funktion mindestens 5,5 Punkte betragen.

#### **2.3.1.1 Schwellentestung**

Zur Bestimmung der Riechschwelle wurden den Patienten 16 Stift-Triplets präsentiert. Dabei wurden ihnen die Augen verdeckt, um eine visuelle Identifikation zu verhindern. Einer der drei Stifte enthielt den Duftstoff PEA (Rose) in unterschiedlicher Konzentration. Dieser wird von normosmischen Menschen als „blumig-rosig“ beschrieben. Die beiden übrigen Sticks enthielten lediglich das geruchlose Lösungsmittel Propylenglycol. Aufgabe war es den mit Duftstoff befüllten Stift zu identifizieren. Auch bei Unsicherheiten musste zu jedem Zeitpunkt eine Entscheidung getroffen werden (sog. „three alternative forced choice“-Methode), eine wiederholte Präsentation der Stifte war nicht möglich. Um ein zufällig richtiges Ergebnis zu vermeiden, wurde bei korrekter Angabe die jeweilige Verdünnung ein weiteres Mal dargeboten. Die Konzentration des Duftstoffs wurde zu Beginn mit jeder Stiftreihe gesteigert, bis eine Verdünnungsstufe zweimalig erkannt wurde. Dabei handelte es sich um einen sog. „Wendepunkt“. In der nächsten Reihe wurden dem Probanden die Stifte in absteigender Duftkonzentration präsentiert. Ein erneuter „Wendepunkt“ wurde erreicht, sobald der duftende Stick

nicht identifiziert wurde und erneut wurden die Düfte in aufsteigender Konzentration präsentiert bis diese zweimal richtig erkannt wurden. Nach diesem Prinzip wurde insgesamt sieben Mal verfahren. Abschließend errechnete sich die Riechschwelle aus dem Durchschnittswert der letzten vier Reihen (Abbildung 8). Eine höhere Punktzahl geht mit einer niedrigeren Riechschwelle und folglich mit einem besseren Riechvermögen einher.

	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4	xx		xx				xx
5		—		xx	xx		—
6	x—			—		—	
7							
8	—						
9							
10	x—						
11							
12	—						
13							
14	—						
15							
16	—						

↑ Vom schwächsten zum intensivsten Duft

Abbildung 8: Beispielhafte Berechnung der Riechschwelle.

Es ergibt sich ein Schwellenwert von 5,25 Punkte, dieser lässt sich aus den Ergebnissen der letzten vier Reihen (blau markiert;  $21:4 = 5,25$ ) berechnen.

### 2.3.1.2 Diskriminationstestung

Die Bestimmung der Diskriminationsfähigkeit erfolgte auf ähnliche Weise. Mehrfach wurden den Probanden drei Riechstifte nacheinander angeboten, von denen jeweils zwei denselben und der dritte einen anderen, überschwelligigen Duftstoff enthielten (erneut waren die Augen verdeckt). Die Aufgabe bestand darin den Stift zu identifizieren, welcher anders roch als die übrigen zwei. Das „three alternative forced choice“-Verfahren kam wiederholt zum Einsatz, d. h. auch bei Unsicherheiten musste der Patient sich für einen der drei dargebotenen Stifte entscheiden. Bei diesem Test kamen folgende Duftstoffe zum Einsatz: Butanol, 2-Phenylethanol, Isoamylacetat, Anethol, Eugenol, Limonene, Fenchon, (-) Carvon, (+) Carvon, Zimtaldehyd, Dihydrososenoxid, Menthol, Acetaldehyd, Isoamylacetat, Citronella, Lina-

loul, Pyridin, Eukalyptol, Dipyridyl, Cyclopentadecanoat und Octylacetat. Für jede korrekte Antwort wurde ein Punkt vergeben.

### 2.3.1.3 Identifikationstestung

Die Identifikation von Düften wurde mit Hilfe von 16 einzelnen Sniffin' Sticks ermittelt. Dabei kam das „multiple forced choice“-Verfahren zum Einsatz. Die Teilnehmenden erhielten jeweils eine Karte mit vier Begriffen (Tabelle 2) in visueller und schriftlicher Darstellung, mit deren Hilfe sie den richtigen, überschwelligigen Duft identifizieren sollten. Hierbei bestand die Möglichkeit, die Stifte wiederholt zu präsentieren. Ebenfalls wurde hierbei für jede korrekte Antwort ein Punkt vergeben.

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

Tabelle 2: Antwortmöglichkeiten für die Identifikationstestung. (korrekte Antwort fett gedruckt)

### 2.3.1.4 Interpretation der SDI-Testung

Mithilfe der SDI-Testung kann eine Aussage über das Riechvermögen getroffen werden. Die Punktzahlen der jeweiligen Testabschnitte (Schwelle, Diskriminierung und Identifikation) wurden abschließend addiert und altersabhängig interpretiert (Tabelle 3), um die physiologische Minderung der Riechfunktion im Alter zu berücksichtigen (Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007; Sorokowska et al., 2015). Je höher die Punktzahl, desto besser ist die Riechleistung zu bewerten.

	< 16 JAHRE	16-35 JAHRE	36-53 JAHRE	> 53 JAHRE
<b>NORMOSMIE</b>	> 25	> 32	> 29	> 28
<b>HYPOSMIE</b>	16 – 25	16 – 32	16 - 29	16 – 28
<b>ANOSMIE</b>	< 16	< 16	< 16	< 16

Tabelle 3: Interpretation der SDI-Testung nach Kobal et al. 2000

### 2.3.2 Natrium-Citratpuffer

Die Patienten erhielten eine kleine Glasflasche mit 50 ml Natrium-Citratpuffer-Lösung. Das Studienmedikament wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen zweimal täglich angewendet. Dabei erfolgte die Applikation von ca. 15 Tropfen mithilfe einer Pipette nur in das rechte Nasenloch.

Bei den verwendeten Nasentropfen handelt es sich um eine 2,5-prozentige Natrium-Citratpuffer-Lösung (1ml, 3.5g/140ml, pH 7.4, 298mOsmol/L), welche durch die Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus hergestellt wurde. Diese Konzentration erwies sich in den vorherigen Untersuchungen als wirkungsvoll und wurde daher auch in der vorliegenden Arbeit verwendet (Whitcroft et al., 2016 b; Whitcroft et al., 2017).

Gegenstand dieser Studie war nicht die biochemische Wirkung des Natrium-Citratpuffers, sondern lediglich dessen Wirksamkeit auf die olfaktorische Funktion.

### 2.3.3 Wiedervorstellung

Eine Wiedervorstellung zur erneuten SDI-Testung wurde nach 14-tägiger Applikation der Natrium-Citrat-Nasentropfen vereinbart. Der Abstand zwischen dem ersten (Zeitpunkt 1) und dem zweiten Messzeitpunkt (Zeitpunkt 2) lag bei durchschnittlich 27,7 Tagen (SD  $\pm$  20,14). Dieser Zeitraum betrug mindestens 14 und maximal 133 Tage. Im Rahmen der Wiedervorstellung wurden die Patienten über die subjektive Veränderung ihrer Riechstörung befragt. Dabei sollten die Teilnehmenden eine Aussage über die Nasendurchgängigkeit, das Riechvermögen und die Wahrnehmung von Aromen im Vergleich zum letzten Besuch treffen. Außerdem wurden die Probanden über eventuelle Nebenwirkungen und Effekte in Verbindung mit der Applikation der Tropfen befragt. Insbesondere wurden Veränderungen von parosmischen und phantosmischen Beschwerden eruiert.

### 2.3.4 Telefoninterview

Zum „Zeitpunkt 3“ erfolgte eine telefonische Befragung der Probanden, die zur Wiedervorstellung (Zeitpunkt 2) von einer Verbesserung der Phantasmie berichteten. Mindestens 103 Tage und maximal 271 Tage lagen zwischen der Wiedervorstellung und dem Telefoninterview. Die durchschnittliche Dauer betrug 159,3 Tage (SD  $\pm$  45,55). Dabei wurden selteneres Auftreten, eine verminderte Intensität oder gar ein Ausbleiben der Beschwerdesymptomatik als Verbesserung gewertet.

### 2.3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) der Firma IBM (International Business Machines Corporation, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Daten wurden bezüglich der Normalverteilung untersucht. Zudem wurden parametrische und nicht-parametrische Tests durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Die Ergebnisse werden als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung, SD) angegeben, sofern nicht anders beschrieben.

### 2.3.6 Analyse der Ergebnisse

Die Änderung der Riechleistung der jeweiligen Nasenseite wurde anhand der Differenz der einzelnen Parameter prä- und posttherapeutisch berechnet (beispielhaft am SDI-Wert):

$$\Delta\text{SDI}_{\text{Seite}} = \text{SDI}_{\text{Seite, posttherapeutisch}} - \text{SDI}_{\text{Seite, prätherapeutisch}}$$

Nach diesem Schema wurden ebenfalls die Änderungen von Schwelle, Diskrimination und Identifikation jeweils für die rechte und linke Nasenhöhle berechnet.

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Studienmedikament und Kontrolle auf das Riechvermögen wurde die mittlere Differenz wie folgt errechnet (beispielhaft am SDI-Wert):

$$\Delta\text{SDI} = \Delta\text{SDI}_{\text{rechts}} - \Delta\text{SDI}_{\text{links}}$$

Nach diesem Schema wurde ebenfalls die mittlere Differenz von Schwelle, Diskrimination und Identifikation jeweils für rechts und links berechnet.

### 2.3.7 Subgruppenanalyse

Aufgrund der physiologisch bedingten Verschlechterung der Riechfunktion im Alter (Hummel et al., 2007; Sorokowska et al., 2015) und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Regeneration des Riechvermögens mit zunehmender Krankheitsdauer (Reden et al., 2006) erfolgte

eine Subgruppenanalyse der unter 70-Jährigen, die weniger als zwei Jahre unter der olfaktorischen Dysfunktion litten. Außerdem wurden die Probanden unter Berücksichtigung des initial erreichten SDI-Werts in die Gruppen „Anosmie“, „Hyposmie“ und „Normosmie“ eingeteilt und gesondert analysiert.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 60 Probanden erfasst und ausgewertet. Initial erfolgte eine SDI-Testung. Die Probanden applizierten sich den Natrium-Citratpuffer über einen 14-tägigen Zeitraum in das rechte Nasenloch, anschließend wurde erneut eine SDI-Testung durchgeführt. Vorab muss erwähnt werden, dass bei drei Probanden initial keine monorhinale, sondern lediglich eine birhinale SDI-Testung stattfand.

#### 3.1 Änderungen der quantitativen Riechfunktion

Bei Betrachtung des besten der jeweils zwei monorhinalen SDI-Werte (rechts: Therapiegruppe, links: Kontrollgruppe) zeigt sich prätherapeutisch ein durchschnittlicher SDI-Wert von 19,15 Punkten ( $SD \pm 6,34$ ) sowie posttherapeutisch von 21,17 Punkten ( $SD \pm 6,24$ ). Es resultiert ein  $\Delta$ SDI von 2,02 Punkten ( $SD \pm 3,8$ ) und somit eine statistisch signifikante Verbesserung des SDI-Werts ( $p < 0,001$ ) nach Anwendung des Citratpuffers. Diese Veränderung erreicht jedoch keine klinische Signifikanz.

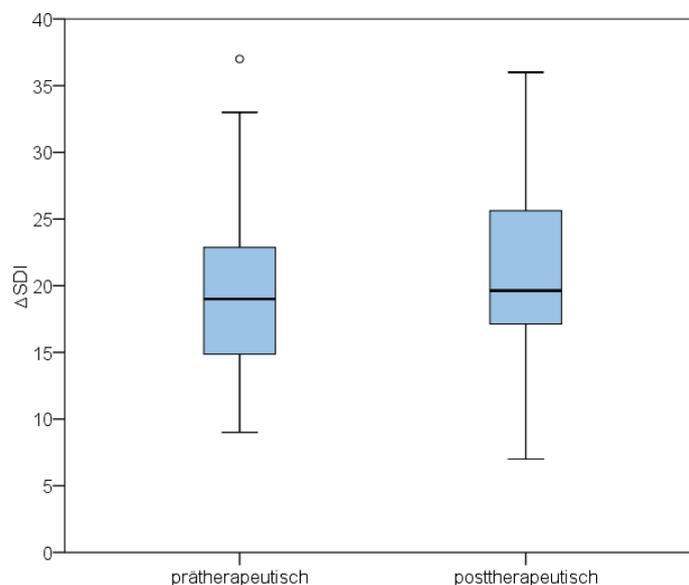


Abbildung 9: SDI-Wert prä- und posttherapeutisch im Vergleich

#### 3.1.1 Gesamtkohorte

##### 3.1.1.1 Therapierte Nasenhöhle

Der mittlere SDI-Wert der therapierten Nasenhöhle (rechts) der Gesamtkohorte lag vor Applikation des Citratpuffers bei 17,44 Punkten ( $SD \pm 6,3$ ). Zum zweiten Messzeitpunkt, folglich nach Anwendung der Citratpuffer-Nasentropfen, betrug der durchschnittliche rechtsseitige SDI-Wert 19,68 Punkte ( $SD \pm 6,41$ ). Die prätherapeutischen (prä) und posttherapeutischen

(post) Ergebnisse der rechtsseitigen SDI-Testung sowie deren durchschnittliche Änderung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

	PRÄ (± SD)	POST (± SD)	DIFFERENZ (± SD)
<b>SCHWELLE</b>	2,16 (1,69)	2,48 (2,10)	0,32 (1,38)
<b>DISKRIMINATION</b>	7,92 (2,75)	8,65 (2,34)	0,84 (1,87)
<b>IDENTIFIKATION</b>	7,37 (3,36)	8,55 (3,33)	1,26 (2,65)
<b>SDI</b>	17,44 (6,30)	19,68 (6,41)	2,43 (4,01)

Tabelle 4: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gesamtkohorte

Es wurden statistisch signifikante Änderungen der Diskrimination ( $p = 0,005$ ), der Identifikation ( $p = 0,001$ ) und des SDI-Werts ( $p < 0,001$ ) der rechten Nasenhöhle ermittelt, jedoch erreichen diese Werte keine klinische Signifikanz.

### 3.1.1.2 Nicht therapierte Nasenhöhle

Der durchschnittliche SDI-Wert der nicht therapierten Nasenhöhle (links) lag prätherapeutisch bei 16,66 Punkten ( $SD \pm 6,45$ ) und posttherapeutisch bei 18,98 Punkten ( $SD \pm 6,12$ ). Die prä- und posttherapeutischen Ergebnisse der linksseitigen Testung sowie deren durchschnittliche Änderung finden sich in Tabelle 5.

	PRÄ (± SD)	POST (± SD)	DIFFERENZ (± SD)
<b>SCHWELLE</b>	1,97 (1,78)	2,32 (1,88)	0,35 (1,40)
<b>DISKRIMINATION</b>	7,96 (2,69)	8,53 (2,74)	0,56 (2,89)
<b>IDENTIFIKATION</b>	6,90 (3,35)	8,07 (3,06)	1,17 (2,37)
<b>SDI</b>	16,66 (6,45)	18,98 (6,12)	2,32 (2,10)

Tabelle 5: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gesamtkohorte

Sowohl für den SDI- als auch den Identifikationswert der linken Nasenhöhle wurden nach Anwendung des Studienmedikaments statistisch signifikante Änderungen ermittelt (jeweils  $p < 0,001$ ). Jedoch stellen diese Änderungen keine klinisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens dar.

### 3.1.1.3 Gegenüberstellung

#### Schwelle

Es wurden mittlere Änderungen der Riechschwelle ( $\Delta S$ ) von rechtsseitig 0,32 Punkten ( $SD \pm 1,38$ ) und linksseitig 0,35 Punkten ( $SD \pm 1,4$ ) ermittelt. Die Differenz von -0,03 Punkten ( $SD \pm 1,75$ ) stellt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,895$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe dar (Abbildung 10).

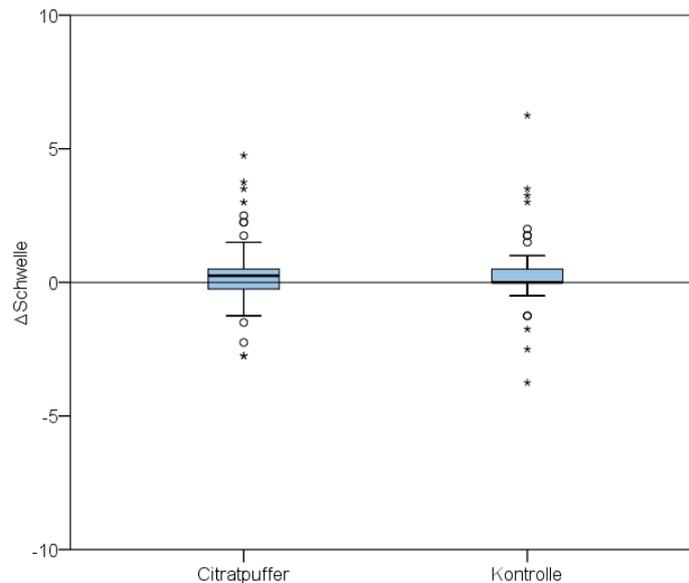


Abbildung 10:  $\Delta$  Schwelle Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

#### Diskrimination

Die durchschnittliche Änderung der Diskrimination ( $\Delta D$ ) betrug rechts infolge der Anwendung des Citratpuffers 0,84 Punkte ( $SD \pm 1,87$ ) und links, ohne Therapie, 0,56 Punkte ( $SD \pm 2,89$ ). Die daraus resultierende, mittlere Differenz von 0,28 Punkten ( $SD \pm 2,76$ ) für die Gesamtkohorte stellt ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,445$ ) dar.

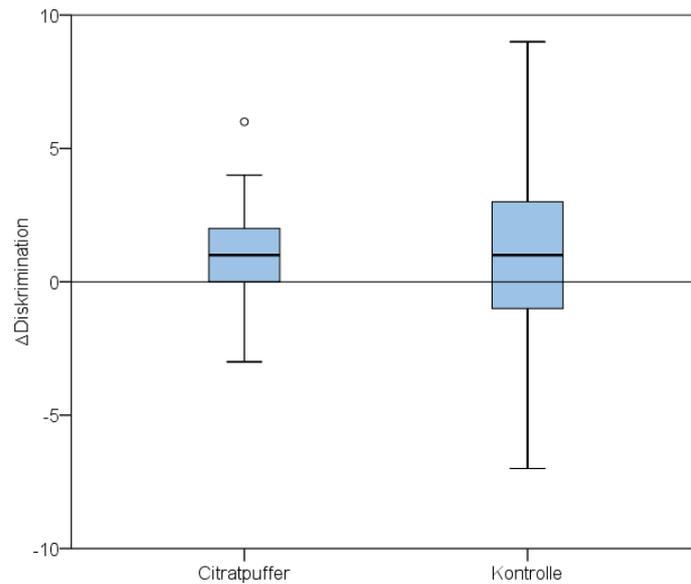


Abbildung 11:  $\Delta$  Diskrimination Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Identifikation

Die mittlere Differenz der Identifikationsfähigkeit ( $\Delta I$ ) lag rechtsseitig bei 1,26 Punkten ( $SD \pm 2,65$ ) und linksseitig bei 1,17 Punkten ( $SD \pm 2,37$ ). Auch hier stellt die resultierende mittlere Differenz von 0,09 Punkten ( $SD \pm 3,05$ ) keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,83$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe dar.

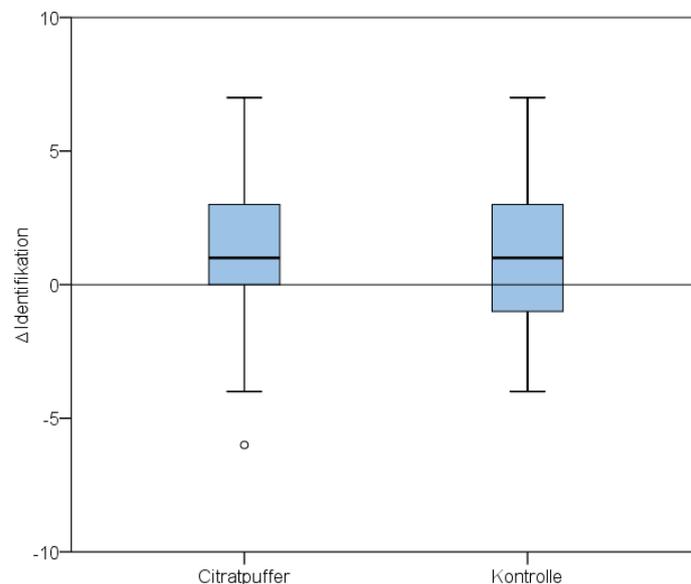


Abbildung 12:  $\Delta$  Identifikation Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### SDI-Wert

Die mittlere Änderung des SDI-Werts ( $\Delta$ SDI) betrug für die therapierte Nasenhöhle 2,43 Punkte ( $SD \pm 4,01$ ) und für die nicht therapierte Nasenhöhle 2,32 Punkte ( $SD \pm 2,1$ ). Die daraus berechnete, mittlere Differenz  $\Delta$ SDI von 0,11 Punkten ( $SD \pm 5,23$ ) stellt keine statistisch signifikante Änderung ( $p = 0,88$ ) nach Anwendung des Natrium-Citratpuffers im Vergleich zur Kontrolle dar.

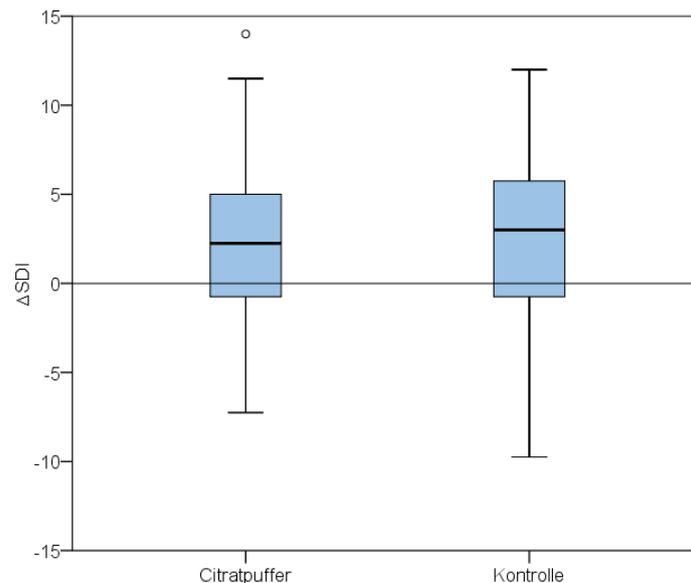


Abbildung 13:  $\Delta$  SDI Gesamtkohorte Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Zusammenfassung

Bei Betrachtung der Riechleistung der Gesamtkohorte ergaben sich für die therapierte Nasenhöhle zwischen den beiden Messzeitpunkten statistisch signifikante Verbesserungen der Werte für Diskrimination, Identifikation und SDI. Für die nicht therapierte Nasenhöhle konnten ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen von Identifikations- und SDI-Wert zwischen den Messzeitpunkten ermittelt werden. Weder innerhalb der Therapie- noch innerhalb der Kontrollgruppe konnten diese Verbesserungen als klinisch signifikant eingestuft werden. Bezogen auf die Kontrollgruppe ergeben sich in der Therapiegruppe keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte. Somit führte die 14-tägige Anwendung der Natrium-Citratpuffer-Lösung in der Gesamtkohorte zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens verglichen mit der Gegenseite ohne Therapie.

### 3.1.2 Subgruppe „unter 70-Jährige“

Diese Gruppe umfasste 46 Probanden. Bei zwei Probanden erfolgte initial keine monorhinale, sondern lediglich eine birhinale SDI-Testung.

#### 3.1.2.1 Therapierte Nasenhöhle

In Tabelle 6 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der therapierten Nasenhöhle (rechts) sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Prätherapeutisch lag der durchschnittliche SDI-Wert rechts bei 17,9 Punkten (SD  $\pm$  6,44). Zum Zeitpunkt 2 betrug der mittlere SDI-Wert rechts 20,21 Punkte (SD  $\pm$  6,77).

	PRÄ ( $\pm$ SD)	POST ( $\pm$ SD)	DIFFERENZ ( $\pm$ SD)
<b>SCHWELLE</b>	2,38 (1,80)	2,62 (2,26)	0,24 (1,48)
<b>DISKRIMINATION</b>	7,98 (2,85)	8,78 (2,44)	0,80 (1,97)
<b>IDENTIFIKATION</b>	7,54 (3,53)	8,72 (3,59)	1,17 (2,85)
<b>SDI</b>	17,90 (6,44)	20,21 (6,77)	2,22 (4,32)

Tabelle 6: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "unter 70-Jährige"

Es ergaben sich zwar statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Diskrimination ( $p = 0,008$ ), der Identifikation ( $p = 0,014$ ) sowie des SDI-Werts ( $p = 0,002$ ) der therapierten Nasenhöhle für die Subgruppe der unter 70-Jährigen.

#### 3.1.2.2 Nicht therapierte Nasenhöhle

In Tabelle 7 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der nicht therapierten Nasenhöhle (links) sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Der durchschnittliche linksseitige SDI-Wert der Subgruppe der unter 70-Jährigen lag vor Applikation des Citratpuffers bei 16,88 Punkten (SD  $\pm$  6,1). Zum zweiten Messzeitpunkt betrug der durchschnittliche SDI-Wert der nicht therapierten Seite 19,46 Punkte (SD  $\pm$  6,26).

	PRÄ (± SD)	POST (± SD)	DIFFERENZ (± SD)
<b>SCHWELLE</b>	2,09 (1,82)	2,39 (1,88)	0,24 (1,24)
<b>DISKRIMINATION</b>	8,07 (2,56)	8,70 (2,87)	0,57 (2,77)
<b>IDENTIFIKATION</b>	6,95 (3,25)	8,37 (2,98)	1,45 (2,31)
<b>SDI</b>	16,88 (6,10)	19,46 (6,26)	2,49 (4,53)

Tabelle 7: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "unter 70-Jährige"

Für die nicht therapierte Nasenhöhle ergaben sich nach Anwendung des Studienmedikaments zwar statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Identifikation ( $p < 0,001$ ) und des SDI-Werts ( $p = 0,001$ ).

### 3.1.2.3 Gegenüberstellung

#### Schwelle

Es zeigten sich mittlere Änderungen der Riechschwelle ( $\Delta S$ ) von 0,24 Punkten ( $SD \pm 1,48$ ) für die therapierte Nasenhöhle und von 0,24 Punkten ( $SD \pm 1,24$ ) für die nicht therapierte Nasenhöhle. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Differenz von 0,01 Punkten ( $SD \pm 1,79$ ), welche keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,81$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe darstellt.

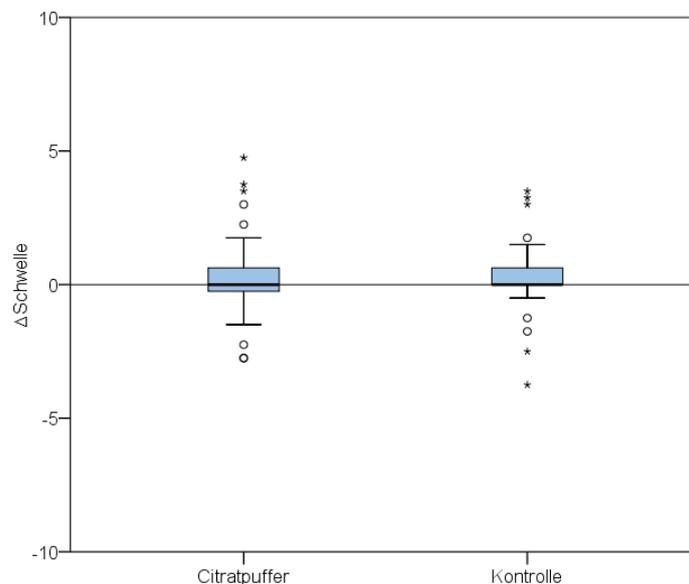


Abbildung 14:  $\Delta$  Schwelle "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Diskrimination

Die durchschnittliche Änderung der Diskrimination ( $\Delta D$ ) betrug rechtsseitig infolge der Anwendung des Citratpuffers 0,8 Punkte ( $SD \pm 1,97$ ) und linksseitig, ohne Therapie, 0,57 Punkte ( $SD \pm 2,77$ ). Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von 0,23 Punkten ( $SD \pm 2,53$ ). Bezogen auf die Kontrollgruppe ergab sich für die Subgruppe der unter 70-Jährigen keine statistisch signifikante Verbesserung der Diskrimination ( $p = 0,53$ ) durch Anwendung des Studienmedikaments.

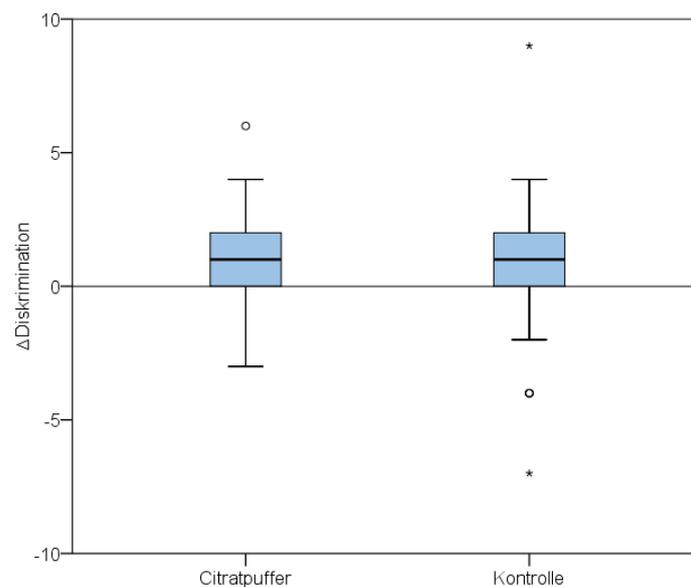


Abbildung 15:  $\Delta$  Diskrimination "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Identifikation

Die mittlere Differenz der Identifikationsfähigkeit ( $\Delta I$ ) lag rechtsseitig bei 1,17 Punkten ( $SD \pm 2,85$ ) und linksseitig bei 1,45 Punkten ( $SD \pm 2,31$ ). Die daraus resultierende mittlere Differenz von -0,28 Punkten ( $SD \pm 3,33$ ) stellt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,74$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe dar.

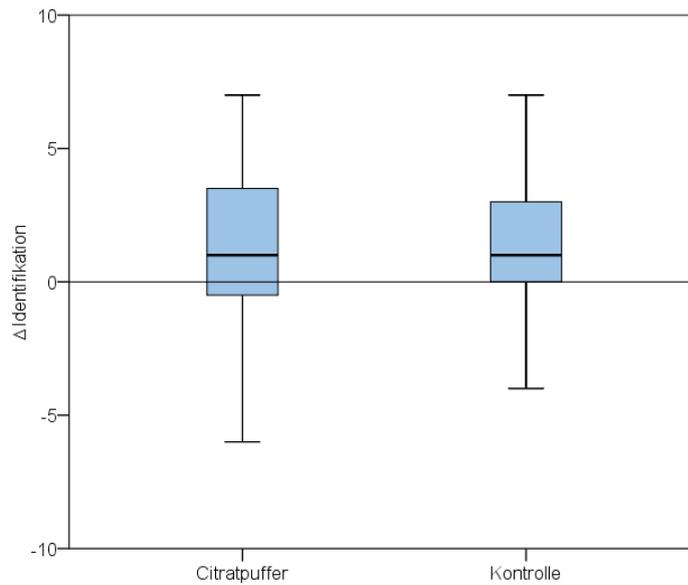


Abbildung 16:  $\Delta$  Identifikation "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### SDI-Wert

Die mittlere Änderung des SDI-Werts ( $\Delta$ SDI) betrug für die rechte Nasenhöhle 2,22 Punkte ( $SD \pm 4,32$ ) und für die linke Nasenhöhle 2,49 Punkte ( $SD \pm 4,53$ ). Daraus berechnete sich eine durchschnittliche Differenz von -0,27 Punkten ( $SD \pm 5,79$ ). Für  $\Delta$ SDI ergab sich keine statistisch signifikante Änderung ( $p = 0,9$ ) nach Anwendung des Natrium-Citratpuffers im Vergleich zur Kontrolle.

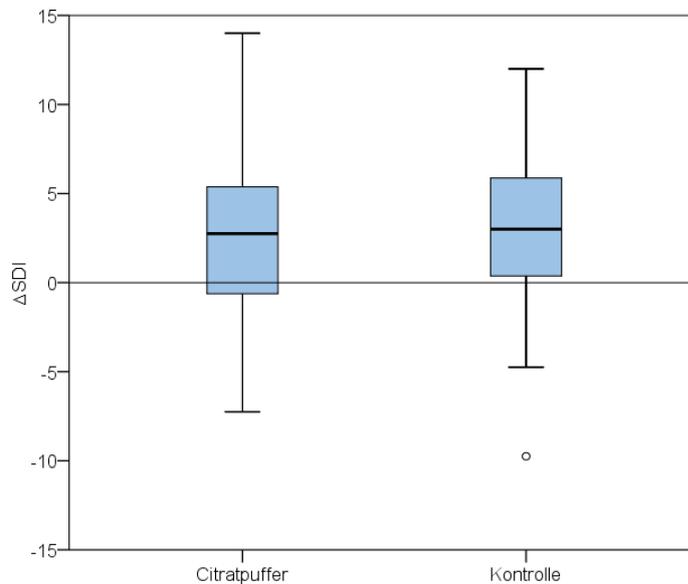


Abbildung 17:  $\Delta$  SDI "unter 70-Jährige" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

## Zusammenfassung

Bei Betrachtung der Subgruppe der unter 70-Jährigen ergaben sich innerhalb der Therapiegruppe (rechte Nasenhöhle) statistisch signifikante Verbesserungen von Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Wert sowie innerhalb der Kontrollgruppe (linke Nasenhöhle) statistisch signifikante Verbesserungen von Identifikations- und SDI-Wert. Weder innerhalb der Therapie- noch innerhalb der Kontrollgruppe konnten diese Verbesserungen als klinisch signifikant eingestuft werden. Bezogen auf die nicht therapierte Nasenhöhle ergeben sich für die therapierte Nasenhöhle keine statistisch signifikanten Änderungen der durchschnittlichen Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte. Somit führte die 14-tägige Anwendung der Natrium-Citratpuffer-Lösung in der Gruppe der unter 70-Jährigen zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens verglichen mit der Gegenseite ohne Therapie.

### 3.1.3 Subgruppe „Anosmie“

Dieser Subgruppe wurden 18 Patienten mit einem initialen SDI-Wert kleiner als 16 Punkte zugeordnet.

#### 3.1.3.1 Therapierte Nasenhöhle

In Tabelle 8 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der therapierten Nasenhöhle sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Prätherapeutisch lag der durchschnittliche SDI-Wert rechts bei 10,95 Punkten (SD  $\pm$  2,36). Zum Zeitpunkt 2 betrug der mittlere SDI-Wert rechts 14,31 Punkte (SD  $\pm$  3,31).

	PRÄ ( $\pm$ SD)	POST ( $\pm$ SD)	DIFFERENZ ( $\pm$ SD)
<b>SCHWELLE</b>	1,18 (0,28)	1,36 (0,99)	0,18 (0,95)
<b>DISKRIMINATION</b>	5,61 (2,03)	6,72 (1,67)	1,11 (2,25)
<b>IDENTIFIKATION</b>	4,17 (2,55)	6,22 (2,24)	2,06 (2,58)
<b>SDI</b>	10,96 (2,36)	14,31 (3,31)	3,35 (2,75)

Tabelle 8: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "Anosmie"

Es ergaben sich zwar statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Identifikation ( $p = 0,004$ ) sowie des SDI-Werts ( $p < 0,001$ ) der therapierten Nasenhöhle für die Subgruppe der Anosmiker.

### 3.1.3.2 Nicht therapierte Nasenhöhle

In Tabelle 9 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der linken Nasenhöhle sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Der durchschnittliche linksseitige SDI-Wert der Subgruppe „Anosmie“ lag vor Applikation des Citratpuffers bei 10,61 Punkten (SD  $\pm$  2,7). Zum zweiten Messzeitpunkt nach Anwendung der Citratpuffer-Nasentropfen betrug der durchschnittliche linksseitige SDI-Wert 14,26 Punkte (SD  $\pm$  2,77).

	PRÄ ( $\pm$ SD)	POST ( $\pm$ SD)	DIFFERENZ ( $\pm$ SD)
<b>SCHWELLE</b>	1,06 (0,14)	1,54 (1,45)	0,49 (1,46)
<b>DISKRIMINATION</b>	5,78 (2,18)	6,83 (1,98)	1,06 (3,08)
<b>IDENTIFIKATION</b>	3,78 (1,83)	5,89 (1,64)	2,11 (2,35)
<b>SDI</b>	10,61 (2,70)	14,26 (2,77)	3,65 (3,18)

Tabelle 9: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "Anosmie"

Für die nicht therapierte Nasenhöhle ergaben sich nach Anwendung des Studienmedikaments zwar statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Identifikation ( $p = 0,001$ ) und des SDI-Werts ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.3.3 Gegenüberstellung

#### Schwelle

Es zeigten sich mittlere Änderungen der Riechschwelle ( $\Delta S$ ) von 0,18 Punkten (SD  $\pm$  0,95) für die therapierte Nasenhöhle und von 0,49 Punkten (SD  $\pm$  1,46) für die nicht therapierte Nasenhöhle. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Differenz von -0,31 Punkten (SD  $\pm$  1,7), welche keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,455$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe darstellt.

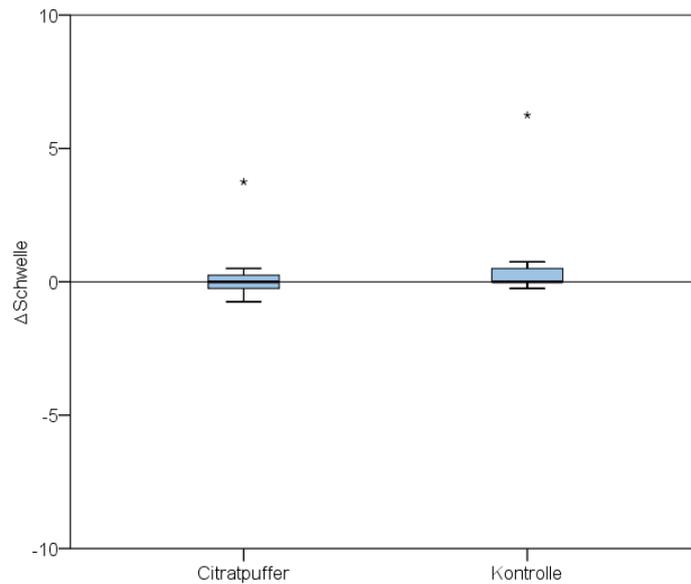


Abbildung 18:  $\Delta$  Schwelle "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Diskrimination

Die durchschnittliche Änderung der Diskrimination ( $\Delta D$ ) betrug rechtsseitig infolge der Anwendung des Citratpuffers 1,11 Punkte ( $SD \pm 2,25$ ) und linksseitig, ohne Therapie, 1,06 Punkte ( $SD \pm 3,08$ ). Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von 0,05 Punkten ( $SD \pm 3,21$ ). Bezogen auf die Kontrollgruppe ergab sich für die Subgruppe der Anosmiker keine statistisch signifikante Verbesserung der Diskrimination ( $p = 0,942$ ) durch Anwendung des Studienmedikaments.

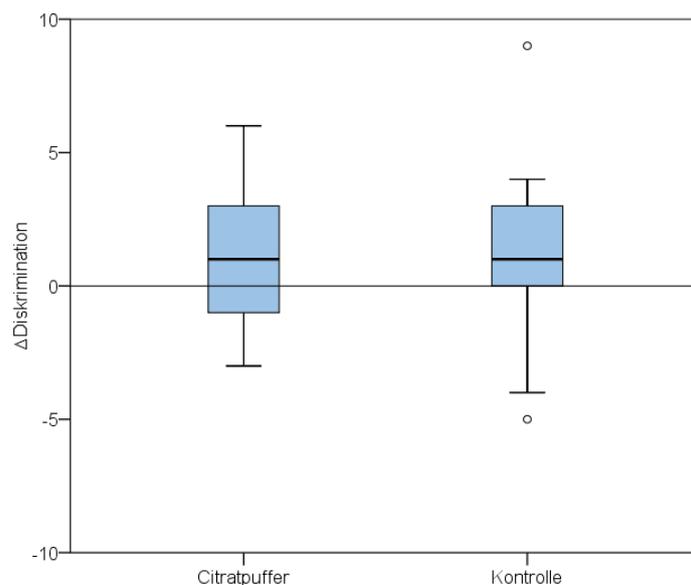


Abbildung 19:  $\Delta$  Diskrimination "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Identifikation

Die mittlere Differenz der Identifikationsfähigkeit ( $\Delta I$ ) lag rechtsseitig bei 2,06 Punkten ( $SD \pm 2,58$ ) und linksseitig bei 2,11 Punkten ( $SD \pm 2,35$ ). Die daraus resultierende mittlere Differenz von -0,05 Punkten ( $SD \pm 2,71$ ) stellt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,932$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe dar.

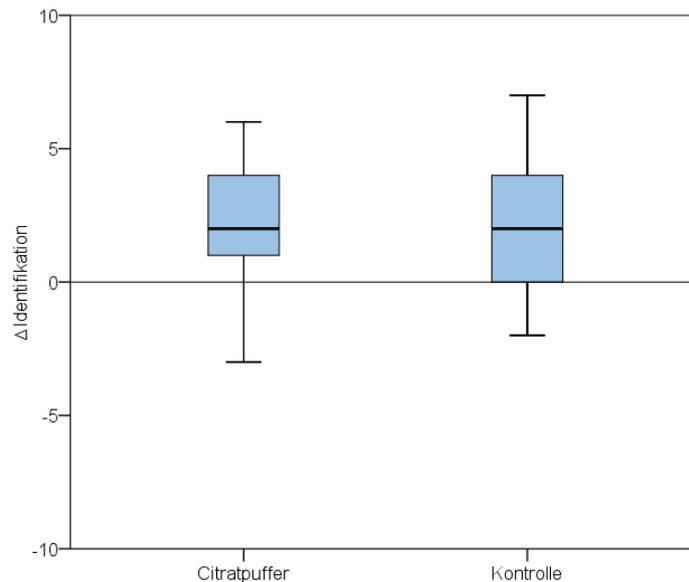


Abbildung 20:  $\Delta$  Identifikation "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### SDI-Wert

Die mittlere Änderung des SDI-Werts ( $\Delta SDI$ ) betrug für die therapierte Nasenhöhle 3,35 Punkte ( $SD \pm 2,75$ ) und für die nicht therapierte Nasenhöhle 3,65 Punkte ( $SD \pm 3,18$ ). Daraus berechnete sich eine durchschnittliche Differenz von -0,3 Punkten ( $SD \pm 3,76$ ). Für  $\Delta SDI$  ergab sich keine statistisch signifikante Änderung ( $p = 0,735$ ) nach Anwendung des Natrium-Citratpuffers im Vergleich zur Kontrolle.

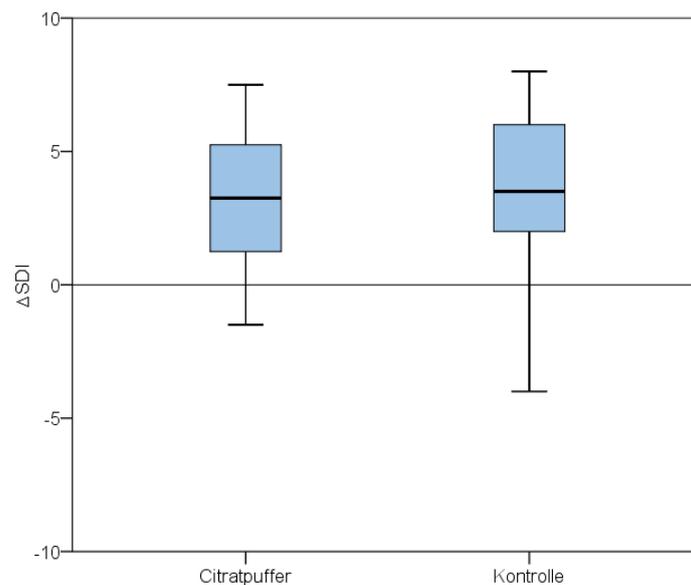


Abbildung 21:  $\Delta$  SDI "Anosmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Zusammenfassung

Bei Betrachtung der Subgruppe der Anosmiker ergaben sich sowohl für die Therapie- (rechte Nasenhöhle) als auch für die Kontrollgruppe (linke Nasenhöhle) statistisch signifikante Verbesserungen von Identifikations- und SDI-Wert. Weder innerhalb der Therapie- noch innerhalb der Kontrollgruppe konnten diese Verbesserungen als klinisch signifikant eingestuft werden. Bezogen auf die nicht therapierte Nasenhöhle ergeben sich für die therapierte Nasenhöhle keine statistisch signifikanten Änderungen der durchschnittlichen Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte. Somit führte die 14-tägige Anwendung der Natrium-Citratpuffer-Lösung in der Gruppe der Anosmiker zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens verglichen mit der Gegenseite ohne Therapie.

### **3.1.4 Subgruppe „Hyposmie“**

Die Subgruppe der Patienten, die von einer Hyposmie betroffen waren, machte über die Hälfte der Stichprobe aus ( $n = 37$ ). Patienten, deren SDI-Wert initial zwischen 16 und 28 bzw. 29 Punkten lag, wurden dieser Gruppe zugeordnet. Bei zwei Probanden erfolgte initial keine monorhinale, sondern lediglich eine birhinale SDI-Testung.

#### **3.1.4.1 Therapierte Nasenhöhle**

In Tabelle 10 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der therapierten Nasenhöhle sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Prätherapeutisch lag der durchschnittliche SDI-Wert rechts bei 19,1 Punkten ( $SD \pm 4,05$ ). Zum Zeitpunkt 2 betrug der mittlere SDI-Wert rechts 20,62 Punkte ( $SD \pm 4,95$ ).

	PRÄ (± SD)	POST (± SD)	DIFFERENZ (± SD)
<b>SCHWELLE</b>	2,13 (1,44)	2,41 (1,67)	0,28 (1,55)
<b>DISKRIMINATION</b>	8,62 (1,83)	9,19 (1,81)	0,57 (1,76)
<b>IDENTIFIKATION</b>	8,35 (2,54)	9,03 (3,02)	0,68 (2,57)
<b>SDI</b>	19,10 (4,05)	20,62 (4,95)	1,52 (4,37)

Tabelle 10: Ergebnisse der SDI-Testung rechts der Gruppe "Hyposmie"

Es ergab sich zwar eine statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikante Verbesserung des SDI-Werts ( $p = 0,041$ ) der therapierten Nasenhöhle für die Subgruppe der Hyposmiker.

#### 3.1.4.2 Nicht therapierte Nasenhöhle

In Tabelle 11 sind die einzelnen Ergebnisse der SDI-Testung der nicht therapierten Nasenhöhle (links) sowie deren mittlere Differenz zusammengefasst. Der durchschnittliche linksseitige SDI-Wert der Probandengruppe „Hyposmie“ lag vor Applikation des Citratpuffers bei 18,14 Punkten ( $SD \pm 4,23$ ). Zum zweiten Messzeitpunkt nach Anwendung der Citratpuffer-Nasentropfen betrug der durchschnittliche linksseitige SDI-Wert 19,81 Punkte ( $SD \pm 5,23$ ).

	PRÄ (± SD)	POST (± SD)	DIFFERENZ (± SD)
<b>SCHWELLE</b>	1,94 (1,50)	2,29 (1,59)	0,40 (1,38)
<b>DISKRIMINATION</b>	8,63 (2,12)	8,95 (2,59)	0,37 (2,88)
<b>IDENTIFIKATION</b>	7,83 (2,55)	8,57 (2,90)	0,81 (2,21)
<b>SDI</b>	18,14 (4,23)	19,81 (5,23)	1,95 (4,82)

Tabelle 11: Ergebnisse der SDI-Testung links der Gruppe "Hyposmie"

Für die nicht therapierte Nasenhöhle ergaben sich nach Anwendung des Studienmedikaments zwar statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Identifikation ( $p = 0,036$ ) und des SDI-Werts ( $p = 0,022$ ).

#### 3.1.4.3 Gegenüberstellung

##### Schwelle

Es zeigten sich mittlere Änderungen der Riechschwelle ( $\Delta S$ ) von 0,28 Punkten ( $SD \pm 1,55$ ) für die therapierte Nasenhöhle und von 0,4 Punkten ( $SD \pm 1,38$ ) für die nicht therapierte Na-

senhöhle. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Differenz von -0,12 Punkten ( $SD \pm 1,78$ ), welche keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,742$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe darstellt.

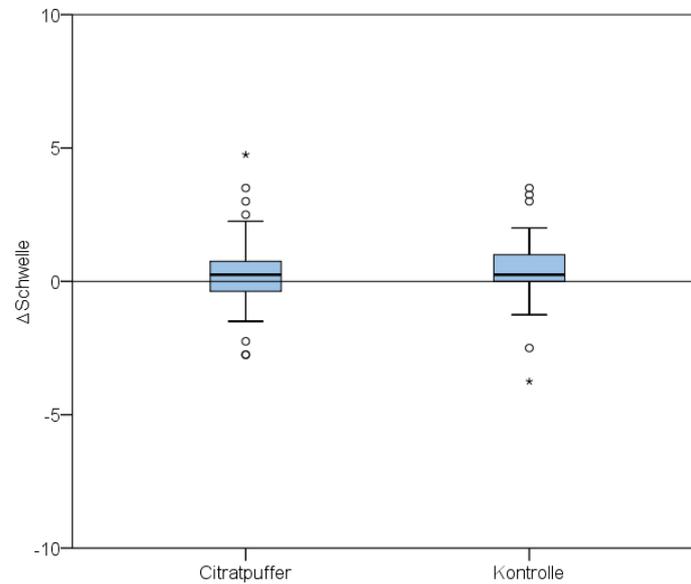


Abbildung 22:  $\Delta$  Schwelle "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Diskrimination

Die durchschnittliche Änderung der Diskrimination ( $\Delta D$ ) betrug rechtsseitig infolge der Anwendung des Citratpuffers 0,57 Punkte ( $SD \pm 1,76$ ) und linksseitig, ohne Therapie, 0,37 Punkte ( $SD \pm 2,88$ ). Hieraus ergab sich eine mittlere Differenz von 0,2 Punkten ( $SD \pm 2,59$ ). Bezogen auf die Kontrollgruppe ergab sich für die Subgruppe der Hyposmiker keine statistisch signifikante Verbesserung der Diskrimination ( $p = 0,402$ ) durch Anwendung des Studienmedikaments.

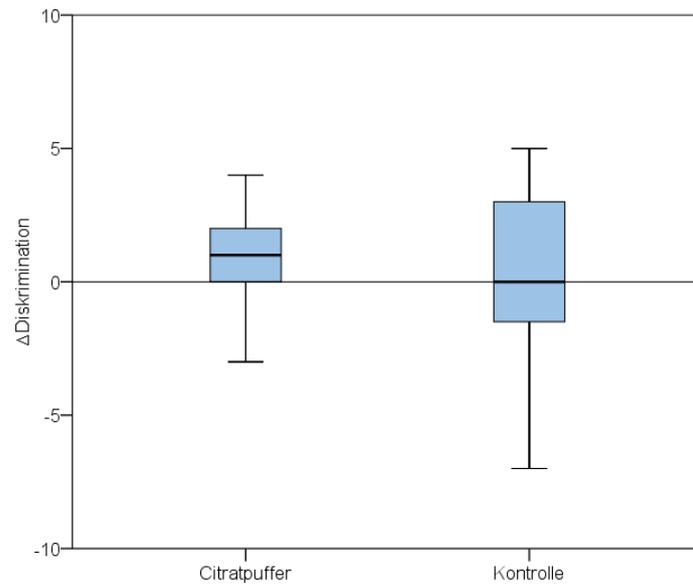


Abbildung 23:  $\Delta$  Diskrimination "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Identifikation

Die mittlere Differenz der Identifikationsfähigkeit ( $\Delta I$ ) lag rechtsseitig bei 0,68 Punkten ( $SD \pm 2,57$ ) und linksseitig bei 0,81 Punkten ( $SD \pm 2,21$ ). Die daraus resultierende mittlere Differenz von -0,13 Punkten ( $SD \pm 3,05$ ) stellt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,828$ ) zwischen Therapie- und Kontrollgruppe dar.

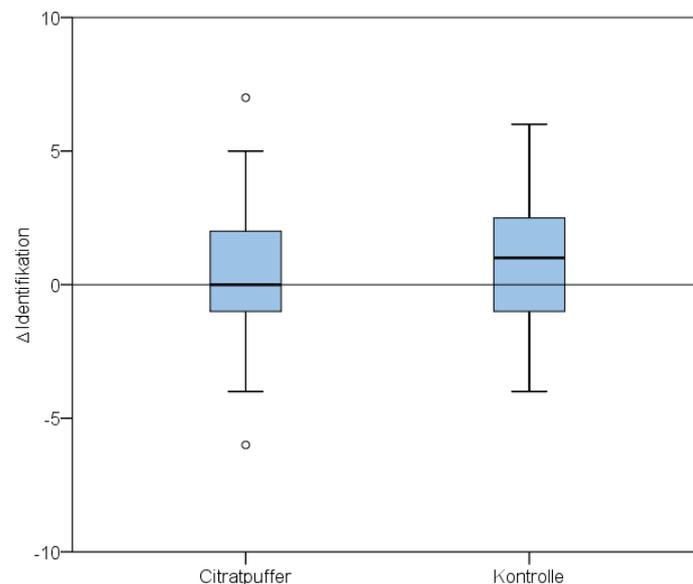


Abbildung 24:  $\Delta$  Identifikation "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### SDI-Wert

Die mittlere Änderung des SDI-Werts ( $\Delta$ SDI) betrug für die therapierte Nasenhöhle 1,52 Punkte ( $SD \pm 4,37$ ) und für die nicht therapierte Nasenhöhle 1,95 Punkte ( $SD \pm 4,82$ ). Daraus berechnete sich eine durchschnittliche Differenz von -0,43 Punkten ( $SD \pm 5,59$ ). Für  $\Delta$ SDI ergab sich keine statistisch signifikante Änderung ( $p = 0,816$ ) nach Anwendung des Natrium-Citratpuffers im Vergleich zur Kontrolle.

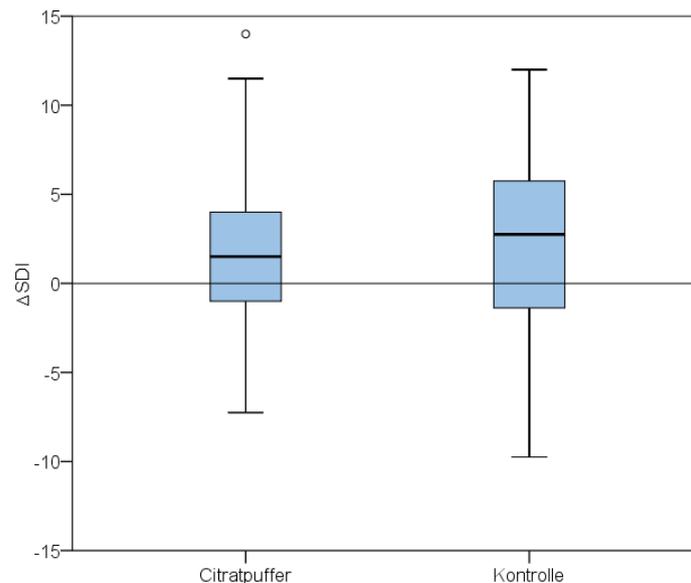


Abbildung 25:  $\Delta$  SDI "Hyposmie" Citratpuffer und Kontrolle im Vergleich

### Zusammenfassung

Bei Betrachtung der Subgruppe der Hyposmiker ergaben sich sowohl für die Therapie- (rechte Nasenhöhle) als auch für die Kontrollgruppe (linke Nasenhöhle) statistisch signifikante Verbesserungen von Identifikations- und SDI-Wert. Weder innerhalb der Therapie- noch innerhalb der Kontrollgruppe konnten diese Verbesserungen als klinisch signifikant eingestuft werden. Bezogen auf die nicht therapierte Nasenhöhle ergeben sich für die therapierte Nasenhöhle keine statistisch signifikanten Änderungen der durchschnittlichen Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werte. Somit führte die 14-tägige Anwendung der Natrium-Citratpuffer-Lösung in der Gruppe der Hyposmiker zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens verglichen mit der Gegenseite ohne Therapie.

#### **3.1.5 Subgruppe „Normosmie“**

Die Gruppe der Patienten mit einem quantitativ normalen Riechvermögen, d.h. einem SDI-Wert von mehr als 28 bzw. 29 Punkten, umfasste fünf Probanden. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde auf eine nähere Analyse dieser Subgruppe verzichtet.

## **3.2 Änderungen der qualitativen Riechstörungen**

### **3.2.1 Parosmie**

Hinsichtlich qualitativer Riechstörungen gaben 38,3 % der Probanden ( $n = 23$ ) zum „Zeitpunkt 1“ der Datenerhebung an unter einer Parosmie zu leiden. Diese Symptomatik habe sich zum Wiedervorstellungstermin bei zehn Teilnehmenden gebessert, 13 von ihnen hätten keine Veränderung der Symptomatik wahrgenommen und zwei Probanden berichteten von einer neu aufgetretenen Parosmie während bzw. nach Anwendung des Natrium-Citratpuffers. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Abbildung 27.

Nach 14-tägiger Anwendung des Natrium-Citrats ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung ( $p = 0,039$ ) der parosmischen Symptomatik, welche mittels McNemar-Test bestimmt werden konnte.

### **3.2.2 Phantosmie**

Über eine Phantosmie klagten 17 Probanden zum „Zeitpunkt 1“, diese habe sich bei 15 von ihnen gebessert. Bei zwei Teilnehmern ließ sich keine Veränderung der Problematik eruieren und ein Proband berichtete von einer neu aufgetretenen Phantosmie zum „Zeitpunkt 2“. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Abbildung 27.

Nach Anwendung des Natrium-Citrats resultierte eine statistisch signifikante Verbesserung ( $p = 0,001$ ) der Phantosmie-Symptomatik, die mittels McNemar-Test ermittelt wurde.

Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte eine dritte Befragung der 15 Phantosmiker, die nach Anwendung der Nasentropfen eine Besserung der Beschwerdesymptomatik angaben. Ziel war es die dauerhafte Wirksamkeit der Natrium-Citratpuffer-Lösung zu eruieren. Durchschnittlich lagen 159 Tage ( $SD \pm 47,4$ ) zwischen der Wiedervorstellung im Labor („Zeitpunkt 2“) und dem Telefoninterview („Zeitpunkt 3“). Die Zeitspanne betrug minimal 103 und maximal 271 Tage. Ein Studienteilnehmer konnte nicht erreicht werden. Zwölf von 14 Probanden gaben eine dauerhafte Besserung der phantosmischen Beschwerdesymptomatik an. Dabei wurden ein Ausbleiben, eine geringere Intensität und ein selteneres Auftreten der Phantosmie als Besserung gewertet. Lediglich ein Proband klagte über ein erneutes, intensiveres Auftreten der phantosmischen Beschwerden, nachdem diese durch die Anwendung des Studienmedikaments gelindert wurden. Bei einem weiteren Teilnehmer ergab sich der Verdacht, dass es sich initial um eine Parosmie handelte. Die Symptome konnten eingangs von dem Probanden nicht richtig gedeutet werden. Die Ergebnisse dieser Befragung finden sich in Abbildung 26.

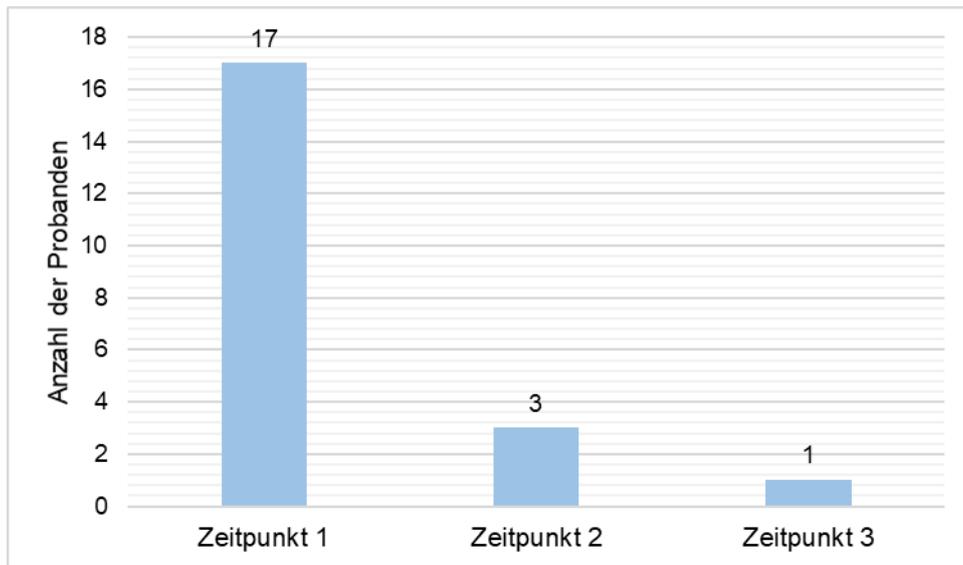


Abbildung 26: Änderung der Phantosmie

### 3.2.3 Zusammenfassung

In Abbildung 27 sind die Änderungen der qualitativen Riechstörungen vor (prätherapeutisch) und nach (posttherapeutisch) nasaler Anwendung des Natrium-Citratpuffers zusammengefasst dargestellt. Für die parosmischen Beschwerden ergibt sich eine Reduktion um 35 % und für die Patienten mit Phantosmie lässt sich sogar eine Verbesserung der Symptomatik um 82 % darstellen.

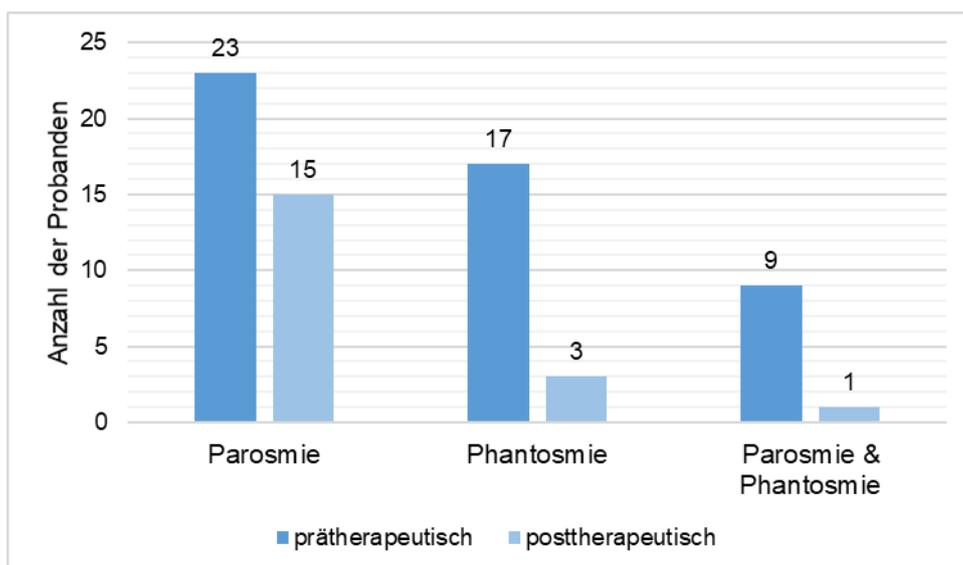


Abbildung 27: Änderung der qualitativen Riechstörungen

### 3.3 Unerwünschte Wirkungen

23 der 60 Probanden (38,3 %) bemerkten eine unerwünschte Wirkung der angewendeten Nasentropfen. Insgesamt wurden diese jedoch gut vertragen. Die häufigsten Symptome, die in Verbindung mit der Applikation des Citratpuffers berichtet wurden, waren vermehrtes Niesen ( $n = 12$ ), gefolgt von nasaler ( $n = 11$ ) und pharyngealer ( $n = 5$ ) Reizung. Die unerwünschten Effekte traten unmittelbar nach der Applikation auf, waren jeweils von kurzer Dauer oder im Verlauf der 14-tägigen Anwendung rückläufig. Darüber hinaus berichteten einige Patienten von einer leicht bis deutlich gebesserten Nasendurchgängigkeit ( $n = 13$ ), lediglich ein Proband beklagte eine vermehrte nasale Obstruktion in Verbindung mit der Anwendung der Nasentropfen.

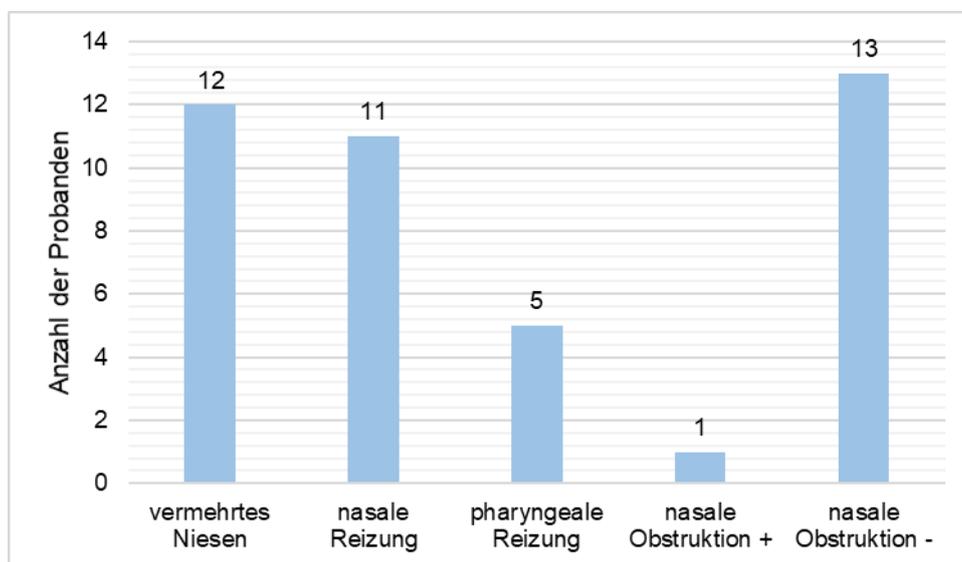


Abbildung 28: Unerwünschte Wirkungen des Citratpuffers

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurden statistisch signifikante Verbesserungen der Wahrnehmung parosmischer ( $p = 0,039$ ) und phantomsischer ( $p = 0,001$ ) Beschwerden nach 14-tägiger Applikation des Natrium-Citratpuffers bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung nachgewiesen. Mithilfe des Citratpuffers konnte der Anteil der Patienten mit Parosmie um 35 % reduziert werden. Für den Anteil an Patienten mit Phantosmie ließ sich eine Reduktion von 82 % darstellen. Dieser Effekt war auch mehrere Wochen nach Anwendung der Studienmedikation eruierbar. So berichteten zwölf der ehemaligen Phantomsiker von einer dauerhaften Linderung der Beschwerdesymptomatik.

Bei Betrachtung der quantitativen Riechfunktion konnten statistisch signifikante, jedoch keine klinisch signifikanten Verbesserungen von Diskrimination, Identifikation und SDI-Wert der

therapierten Nasenhöhle in der gesamten Studienpopulation sowie für die unter 70-Jährigen ermittelt werden. In diesen Gruppen zeigten sich ebenfalls Verbesserungen der Identifikations- und SDI-Werte der nicht therapierten Nasenhöhle, die zwar statistisch, jedoch nicht klinisch signifikant ausfielen. Gleiches gilt für die Identifikations- und SDI-Werte beider Nasenhöhlen (Therapie- und Kontrollgruppe) der Anosmiker. In der Subgruppenanalyse der Hyposmiker ergab sich ausschließlich in der therapierten Nasenhöhle eine statistisch signifikante des SDI-Werts. Bezogen auf die nicht therapierte Nasenhöhle zeigten sich in der therapierten Nasenhöhle (Natrium-Citratpuffer) weder für die Gesamtkohorte noch innerhalb der Subgruppen statistisch bzw. klinisch signifikante Veränderungen der erhobenen Parameter (Schwelle, Diskrimination, Identifikation und SDI-Wert).

## 4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von intranasal appliziertem Natrium-Citratpuffer auf das Riechvermögen über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen zu untersuchen. Bisher gab es lediglich vier Veröffentlichungen in denen das Natrium-Citrat einmalig angewendet wurde (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016 b; Philpott et al., 2017; Whitcroft et al., 2017). Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein prospektives, kontrolliertes Studiendesign. Zudem wurden nicht nur die Änderungen der quantitativen, sondern auch der qualitativen olfaktorischen Funktion ermittelt.

### 4.1 Quantitative olfaktorische Funktion

Nach 14-tägiger intranasaler Applikation des Citratpuffers ließ sich in der Gesamtkohorte eine statistisch signifikante Verbesserung der Riechleistung (SDI-Wert) in der therapierten Nasenhöhle nachweisen, die jedoch keine klinische Signifikanz erreichte. Zudem wurden auch in der nicht therapierten Nasenhöhle eine (teilweise zwar statistisch, aber nicht klinisch signifikante) Verbesserung der Riechleistung registriert. Im Vergleich mit den Veränderungen der nicht therapierten Nasenhöhle fällt die Verbesserung der Riechleistung der therapierten Nasenhöhle weder statistisch noch klinisch signifikant aus. Auch für die Subgruppen der unter 70-Jährigen sowie der prätherapeutisch als Anosmiker bzw. Hyposmiker diagnostizierten Probanden ließ sich durch die Applikation des Natrium-Citratpuffers keine statistisch signifikante Verbesserung der quantitativen Riechfunktion im Vergleich zur nicht therapierten Nasenhöhle nachweisen.

Verglichen mit früheren Studien konnte in der vorliegenden Arbeit der positive Effekt von Natrium-Citratpuffer auf die quantitative Riechfunktion nicht bestätigt werden. Jene Studien zeigten nach Verabreichung des Studienmedikaments kurzfristige, vorübergehende Auswirkungen auf die olfaktorische Funktion (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016 b; Philpott et al., 2017; Whitcroft et al., 2017). In der vorliegenden Untersuchung wurde die Riechfunktion dagegen nicht unmittelbar nach der Applikation, sondern nach 14-tägiger Anwendung erhoben. Mit dem gewählten Studiendesign zeigten sich keine langfristigen signifikanten Verbesserungen der quantitativen Riechfunktion.

In den genannten Studien wurde angenommen, dass die Reduktion intranasalen Kalziums zu einer Verbesserung der olfaktorischen Leistung führt, da Kalzium an der Rückkopplungshemmung beteiligt ist (Wei et al., 1996; Kurahashi and Menini, 1997; Bradley et al., 2004). Kalzium spielt jedoch auch eine wesentliche Rolle in der Übersetzung eines chemischen Reizes in ein elektrisches Signal. So strömt es während der Depolarisation der olfaktorischen

Sinneszelle über CNG-Kanäle im signifikanten Umfang in die Zelle ein (Kurahashi and Shibuya, 1990; Frings et al., 1995). Aus der Öffnung der Kalzium-abhängigen Chlorid-Kanäle resultiert eine Chlorid-Ausstrom aus der Zelle entlang des Konzentrationsgefälles (Kleene, 1993; Sato and Suzuki, 2000). Demzufolge ist Kalzium maßgeblich an der Generation von Aktionspotentialen in Riechsinneszellen involviert. Eine Reduktion des freien, intranasalen Kalziums über einen längeren Zeitraum kann sowohl Einfluss auf die Depolarisation der Zelle als auch auf die Rückkopplungshemmung nehmen und somit einen verbessernden Effekt auf die olfaktorische Funktion verhindern. So machten auch Lam und Kollegen die Beobachtung, dass sich die Schwellenwerte in Abhängigkeit von der intranasalen ionischen Zusammensetzung der Umgebung veränderten. Sie untersuchten den Effekt von Nasenspülungen mit unterschiedlichen ionischen Konzentrationen und sahen einen Anstieg der Riechschwelle (ergo Verschlechterung) bei Kalziumkonzentrationen unterhalb der physiologischen Konzentration (Lam et al., 2015). Allerdings ließ sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Veränderung der Riechschwelle darstellen. Weiterhin ist zu erwähnen, dass aufgrund der entgegengesetzten Richtung der CNG- und Chlorid-Kanäle die Ausbildung einer olfaktorischen Antwort beständig gegen mögliche Änderungen der extrazellulären ionischen Zusammensetzung ist (Kleene and Pun, 1996). Folglich lässt sich nicht eindeutig klären, inwiefern sich die intranasale Applikation von Natrium-Citrat auf das Riechvermögen auswirkt.

Eine längerfristige intranasale Anwendung von Natrium-Citrat vermag nicht in einer signifikanten Verbesserung der quantitativen Riechfunktion resultieren, dennoch sollte der kurzfristige Effekt Berücksichtigung finden. Scheinbar führt die einmalige Applikation des Citratpuffers zu einer kurzfristigen Verbesserung der Riechfunktion (Panagiotopoulos et al., 2005; Whitcroft et al., 2016 b; Philpott et al., 2017; Whitcroft et al., 2017). Da es einfach in der Handhabung und gut verträglich ist, könnte es gezielt zur Nahrungsaufnahme angewendet werden, um diese für Betroffene angenehmer zu gestalten.

## **4.2 Qualitative olfaktorische Funktion**

Postinfektiöse Riechstörungen sind relativ häufig mit qualitativen olfaktorischen Dysfunktionen wie Parosmie und Phantosmie assoziiert, die Riechfunktion ist konstant und verbessert sich häufig im Verlauf (Whitcroft et al., 2016 a). In der vorliegenden Studie klagte initial mehr als die Hälfte der Teilnehmenden ( $n = 31$ ) über Beeinträchtigungen der qualitativen Riechfunktion. Es wurde eine signifikante Verbesserung von Phantosmie ( $p = 0,001$ ) und Parosmie ( $p = 0,039$ ) nach nur 14-tägiger Anwendung des Studienmedikaments nachgewiesen. Dabei zeigte sich der positive Effekt insbesondere in der Gruppe der Phantasmiker, der sich auch

mehrere Wochen (durchschnittlich 22,7 Wochen) nach Applikation des Citratpuffers eruiert ließ.

2006 untersuchten Reden und Kollegen in einer retrospektiven Studie die Häufigkeit und prognostische Signifikanz qualitativer Riechstörungen. Dabei stellten postinfektiöse Riechstörungen den größten Anteil der Studienpopulation dar. 34 % der Teilnehmenden klagten eingangs über parosmische Beschwerden, davon waren die meisten Patienten von einer postinfektiösen Riechstörung betroffen. Lediglich 12 % berichteten initial von einer Phantosmie. Nach durchschnittlich zwölf Monaten gaben 29 % der Probanden mit Parosmie eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik an. Bei den phantasmischen Patienten trat eine Reduktion der Beschwerden in 53 % der Fälle auf (Reden et al., 2007). Ohne Therapie kommt es nur langsam zu einer Verbesserung der idiopathischen Phantosmie. In einer retrospektiven Studie mit solchen Patienten fanden Landis et al. heraus, dass nach mehr als fünf Jahre nach Diagnosestellung ca. 39 % der Probanden vollständig von den Symptomen geheilt waren und 25 % eine Verbesserung der Beschwerden deklarierten (Landis et al., 2010 b). Verglichen mit diesen Ergebnissen konnte in der vorliegenden Studie eine Reduktion der Patienten mit Phantosmie von 82 % sowie eine Reduktion der Patienten mit Parosmie von 35 % nach nur 14-tägiger Anwendung des Natrium-Citratpuffers dargestellt werden.

Die Behandlungsmöglichkeiten für qualitative Riechstörungen sind begrenzt. Insbesondere gibt es nur wenige Veröffentlichungen bezüglich der Parosmie (Bonfils et al., 2005). Zur Behandlung der Phantosmie wurden diverse Therapieansätze mit Substanzen wie Kokain (Leopold and Hornung, 2013), Valproat, Phenytoin (Majumdar et al., 2003), Gabapentin, Verapamil, Topirimat und Nortriptylin (Coleman et al., 2011) untersucht. In weiteren Studien kamen die transkranielle magnetische Stimulation (Henkin et al., 2011) sowie die chirurgische Resektion von Riechepithel (Leopold et al., 2002; Morrissey et al., 2016) zum Einsatz. Ein kürzlich erschienener systematischer Review konnte jedoch keine Empfehlungen hinsichtlich einer spezifischen Behandlung der Phantosmie aussprechen (Saltagi et al., 2018). Zudem ist hervorzuheben, dass in diesem Review beschriebene, erfolgreiche Behandlungsoptionen einen weitaus längeren Behandlungszeitraum (von 18 Monaten bis 11 Jahren) umfassten als in der vorliegenden Studie.

In Anbetracht der signifikanten Verbesserung von Parosmie und Phantosmie nach der Anwendung des Natrium-Citratpuffers ergibt sich die Annahme, dass das Studienmedikament zur Behandlung qualitativer olfaktorischer Dysfunktionen eingesetzt werden kann. Histologische Untersuchungen des Riechepithels von Patienten mit Phantosmie ließen annehmen, dass die fehlerhafte Wahrnehmung aus einer abnormalen Aktivität von Riechrezeptoren (OR)

und -neuronen (ORN) sowie einem Mangel inhibitorischer Neurone, einer sog. peripheren Phantasmie, resultiert (Leopold, 2002). Weitere histologische Analysen zeigten neben der reduzierten Anzahl an ORN, vermehrt unreife Neurone, ein gestörtes axonales Wachstum und das Vorhandensein intraepithelialer Neurome (Leopold et al., 2000). Es besteht die Möglichkeit, dass aus der intranasalen Applikation des Citratpuffers Modifikationen der olfaktorischen Rezeptorfunktion resultieren und somit die Symptome der Phantasmie gemildert werden.

### 4.3 Literaturvergleich

2005 zeigten Panagiotopoulos und Kollegen einen statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens ( $p < 0,001$ ) nach einmaliger intranasaler Applikation von 1 ml Natrium-Citrat in einer Studie mit 31 hyposmischen Patienten (Panagiotopoulos et al., 2005). Bei mehr als der Hälfte des Patientenkollektivs ( $n = 18$ ) handelte es sich um Hyposmiker mit einer postinfektiösen Riechstörung. Die Riechtestung erfolgte mittels des 12-Sniffin' Stick Identifikationstests, der alle 15 Minuten nach Applikation des Studienmedikaments durchgeführt wurde. Aufgrund der Testhäufigkeit ist ein großer Lerneffekt bei den Probanden denkbar und somit eine Verfälschung der Testergebnisse möglich. Es wurde versucht diesen Störfaktor in der vorliegenden Arbeit zu reduzieren, indem die monorhinale Riechtestung auf ein Minimum begrenzt wurde. Außerdem gilt der 12-Sniffin' Stick Identifikationstest als weniger sensitiv und spezifisch als der vollständige SDI-Test. In der vorliegenden Studie ergibt sich die signifikante Verbesserung des Identifikations- sowie des SDI-Werts der linken Nasenhöhle sowohl in der Gesamtkohorte also auch bei den unter 70-Jährigen und den Anosmikern möglicherweise aus der Abfolge der Testung. Diese erfolgte posttherapeutisch stets erst auf der rechten und anschließend auf der linken Nasenseite. Die Probanden erinnerten oftmals die vorherigen Antworten der Identifikationstestung und wiederholten diese. Neben der Reduktion der Testwiederholungen sollte daher auch die Abfolge der monorhinalen Riechtestung randomisiert werden, um einen Lerneffekt zu verhindern. Allerdings lässt sich die Verbesserung des Diskriminationswerts der therapierten Nasenhöhle in der Subgruppe der unter 70-Jährigen sowie in der gesamten Studienpopulation nicht durch einen Lerneffekt erklären. Da eine langfristige Wirksamkeit des Natrium-Citrats in der Arbeit von Panagiotopoulos und Kollegen nicht nachgewiesen werden konnte, wurde in dieser Studie eingangs ein positiver Effekt durch die verlängerte Anwendung des Citratpuffers angenommen, schließlich konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden.

Whitcroft et al. publizierten 2016 eine prospektive placebokontrollierte, einfach-verblindete Studie, in der Natrium-Citrat endoskopisch auf die rechte oder linke Riechspalte bei 57 hy-

posmischen Probanden mit einer Riechstörung unterschiedlicher Genese appliziert wurde (Whitcroft et al., 2016 b). Auf die gegenüberliegende Seite wurde eine normale Kochsalzlösung im Sinne einer Placebokontrolle aufgetragen. Vor und nach der Anwendung der Studienmedikation erfolgte die monorhinale Riechtestung von Schwellenwert und Identifikation mittels Sniffin' Sticks. In der Subgruppenanalyse konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Identifikationswerts bei Teilnehmern mit einer postinfektiösen Riechstörung ( $n = 7$ , mittlere Verbesserung  $2,29 \pm 1,89$  Punkte,  $p = 0,02$ ) nachgewiesen werden. Daraus ergab sich die Hypothese, dass diese Patienten von einer Natrium-Citratpuffer-Anwendung profitieren, da ein positiver Effekt auf die olfaktorische Funktion in anderen Subgruppen nicht nachgewiesen werden konnte.

Basierend auf diesen Ergebnissen veröffentlichten Whitcroft und Kollegen 2017 eine weitere prospektive, placebokontrollierte Studie mit Natrium-Citrat (Whitcroft et al., 2017). Nach einmaliger Anwendung mithilfe einer Spritzvorrichtung ließ sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Schwellen- und Identifikationstestung im Verbund (durchschnittliche Verbesserung  $0,87 \pm 2,68$  Punkte,  $p = 0,04$ ) bei 49 Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung im Vergleich zum Placebo demonstrieren. Eine Verblindung der Patienten hat stattgefunden, jedoch keine Randomisierung der Applikationsseite. Zur Messung von Schwellen- und Identifikationswert wurden die Sniffin' Sticks verwendet. In beiden Studien wurden statistisch signifikante Verbesserungen der olfaktorischen Testergebnisse anhand der Behandlung mit Natrium-Citrat erzielt, jedoch erreichten diese keine klinische Signifikanz.

Wie in diesen beiden Studien von Whitcroft et al. fungierte in der vorliegenden Arbeit die gegenüberliegende (linke) Nasenhöhle als interne Kontrollgruppe. Jedoch fand keine Verblindung statt, da auf die Anwendung eines Placebos verzichtet wurde, um den Ablauf für die Probanden zu vereinfachen. Die Kenntnis darüber stellt einen möglichen Einflussfaktor auf die Ergebnisse der psychophysische Riechtestung dar. Außerdem ist eine fehlende Randomisierung der Applikationsseite als negativ zu bewerten. 2002 stellten Kobal und Kollegen fest, dass die olfaktorische Funktion nicht symmetrisch ist. In der Schwellen- und Diskriminationstestung zeigte die rechte Nasenhöhle eine statistisch signifikant bessere Riechleistung als die Gegenseite (Kobal et al., 2000). Die Ergebnisse konnten jedoch nicht für die Identifikationstestung erbracht werden. Ebenso zeigten Huart und Kollegen beim Vergleich von Patienten mit einer milden kognitiven Einschränkung mit altersentsprechenden Kontrollen und Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung eine signifikante Asymmetrie der beiden Nasenseiten bezüglich der olfaktorischen Funktion (Huart et al., 2015). Innerhalb der postinfektiösen Gruppe ( $n = 13$ ) wurde eine globale Asymmetrie des SDI-Wertes ( $2,7 \pm 1,5$  Punkte,  $p$  nicht erwähnt) zugunsten der linken Nasenseite demonstriert. Entgegen

dieser Ergebnisse konnten Whitcroft und Kollegen 2016 keinen signifikanten Unterschied zwischen den prätherapeutischen Schwellen- oder Identifikationswerten der rechten und linken Nasenseite nachweisen, so dass die gegenüberliegende Nasenseite als geeignete interne Kontrolle bewertet wurde (Whitcroft et al., 2016 b). Möglicherweise besteht eine asymmetrische Riechfunktion in Patienten mit postinfektiösem Riechverlust. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht diesen Einflussfaktor zu reduzieren, indem die Wirksamkeit des Studienmedikaments im Vergleich mit der Gegenseite anhand der mittleren Änderung der jeweiligen Riechleistung überprüft wurde. Dabei hat es keine Relevanz ob initial ein besseres oder schlechteres Riechergebnis bestand, da für den Vergleich nicht der absolute Wert verwendet wurde. Nichtsdestotrotz sollte die Seite der Applikation randomisiert werden, um den Einfluss einer asymmetrischen Riechfunktion zu verringern.

Auch Philpott und Kollegen führten Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit von Natrium-Citratpuffer auf das Riechvermögen durch. 2017 veröffentlichten sie eine randomisierte doppel-verblindete, placebokontrollierte Studie. Die meisten der 55 Teilnehmenden ( $n = 26$ ) litten unter einem postinfektiösen Riechverlust. Die Probanden wurden zufällig einer der zwei Gruppen (Therapie vs. Placebo) zugeteilt und die olfaktorische Leistung anhand einer Reihe von Schwellentests (Rose, Birne, Essig, Menthol) bestimmt. Der Therapiegruppe wurden beidseits 0,5 ml einer 9-prozentigen Natrium-Citrat-Lösung mithilfe eines Applikators in die Nase gesprüht. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten stattdessen steriles Wasser. Es ergab sich nach Anwendung des Citratpuffers eine statistisch signifikante Verbesserung für die Riechschwellen von Rose, Birne und Menthol (jeweils  $p < 0,05$ ) verglichen mit der Kontrollgruppe (Philpott et al., 2017).

Vergleicht man die oben genannten und die vorliegende Studie miteinander, so werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede deutlich. Eine Gegenüberstellung dieser ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Stichprobengröße</b>	<b>Alter (<math>\pm</math> SD) in Jahren Geschlecht</b>	<b>Studiensign</b>	<b>Ätiologie der Riechstörung (Anzahl der Probanden)</b>	<b>Anwendungs- dauer</b>	<b>Applikati- onsweise</b>	<b>Riechtestung</b>
<b>Panagiotopoulos et al. (2005)</b>	31	k.A. 20 Frauen 11 Männer	prospektiv, placebokontrolliert, ein- fach-verblindet	postinfektiös (18), postoperativ (7), idiopathisch (5), posttraumatisch (1)	einmalig	Nasenspray, „nach Mekka- beten“- Position	12 Sniffin' Sticks Identifikationstest
<b>Whitcroft et al. (2016)</b>	57	50,8 (17,3) 27 Frauen 30 Männer	prospektiv, randomisierte, placebokontrolliert, ein- fach-verblindet	postinfektiös (7), posttraumatisch (10), sinusal (30), idiopathisch (10)	einmalig	endoskopisch	Sniffin' Sticks (S, I)
<b>Whitcroft et al. (2017)</b>	49	58,7 (11,0) 38 Frauen 11 Männer	prospektiv, placebokontrolliert, ein- fach-verblindet	postinfektiös (49)	einmalig	Spritzvorrichtung, Kopf rekliniert	Sniffin' Sticks (S, I)
<b>Philpott et al. (2017)</b>	55	52,5 (10,4) 42 Frauen 13 Männer	prospektiv, randomisiert, placebokontrolliert, dop- pelt-verblindet	postinfektiös (26), idiopathisch (20), posttraumatisch (9)	einmalig	Nasenspray mit Applikator	verschiedene Schwellentests
<b>vorliegende Studie (2020)</b>	60	61,4 (10,5) 38 Frauen 22 Männer	prospektiv, kontrolliert	postinfektiös (60)	2 x tgl. über 14 Tage	Nasentropfen in „Kaiteki“- Position	Sniffin' Sticks (S, D, I)

Tabelle 12: Vergleich der Studien mit Natrium-Citratpuffer

In Bezug auf die Ätiologie der Riechstörung wurden durch Panagiotopoulos et al., Whitcroft et al. (2016) und Philpott et al. unterschiedliche Ursachen, wie posttraumatische, postinfektiöse, idiopathische Riechstörungen und sinunasale Erkrankungen eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse erfolgte ausschließlich in der Arbeit von Whitcroft und Kollegen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurden sowohl 2017 durch Whitcroft et al. als auch in der vorliegenden Arbeit lediglich Probanden mit einer postinfektiösen Riechstörung inkludiert.

Die vorliegende Studie unterscheidet sich vor allem in der Anwendungsdauer des Natrium-Citratpuffers, welcher zweimal täglich über 14 Tage intranasal appliziert wurde. In den anderen Studien kam es lediglich zu einer einmaligen Anwendung der Pufferlösung. Somit konnte in dieser Arbeit im Rahmen einer verlängerten Anwendungsdauer kein positiver Effekt auf quantitative jedoch auf qualitative Riechstörungen nachgewiesen werden.

Die Applikationsweise unterscheidet sich in allen Vergleichsstudien. In den Arbeiten von Panagiotopoulos, Philpott und der vorliegenden Studie applizierten sich die Probanden das Studienmedikament selbst, dabei unterscheiden sich die Hilfsmittel und die Position, die die Probanden während der Anwendung einnahmen. In den Studien von Whitcroft und Kollegen wurde das Natrium-Citrat durch einen Mediziner endoskopisch bzw. mithilfe einer Spritzvorrichtung appliziert. Weder die Compliance noch die korrekte Handhabung der Nasentropfen ließen sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit kontrollieren, da die Teilnehmer das Studienmedikament selbstständig in der Häuslichkeit applizierten. Zwar erhielten die Teilnehmer ausführliche Instruktionen zur korrekten Anwendung der Nasentropfen und eine Abbildung der „Kaiteki“-Position, jedoch variiert nach Abschluss des 14-tägigen Anwendungszeitraums der Füllstand der Fläschchen zum Teil sehr stark, von komplett aufgebraucht bis ca. zwei Drittel verbleibend. Insgesamt ist jedoch von einer hohen Compliance auszugehen, da der Leidensdruck der Patienten, die die Sprechstunde für „Riechen und Schmecken“ aufsuchen, hoch ist und somit auch deren Streben nach Linderung der Beschwerden.

Ebenso war die Testung der olfaktorischen Funktion nicht einheitlich. Die vorgestellte Studie sowie die Arbeiten von Whitcroft und Kollegen verwendeten zur Evaluation der Riechleistung eine monorhinale Riechtestung mittels Sniffin' Sticks. Whitcroft und Kollegen nutzten den Schwellen- und Identifikationstest. In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich der Diskriminationswert ermittelt. Panagiotopoulos bestimmte die birhinale olfaktorische Funktion lediglich mithilfe des 12-Sniffin' Stick Identifikationstests, welcher weniger sensitiv ist und nur als Screeningtest eingesetzt werden sollte. Philpott und Kollegen bestimmten zwar initial den SDI-Wert der Patienten, jedoch wurde zur Beurteilung der Veränderung der Riechleistung die Schwellentestung von vier unterschiedlichen Düften verwendet.

Allen Studien, außer der vorliegenden Arbeit, ist das Vorhandensein einer Placebokontrolle gemeinsam. Diese wird entweder durch eine zeitlich vorangegangene Anwendung einer anderen Testlösung oder eine Kontrollgruppe abgebildet. Schließlich fungierte in der vorliegenden Arbeit die linke Nasenseite als interne Kontrolle.

Entsprechend der vorangegangenen Studien von Whitcroft et al. wurde die identische Konzentration der Pufferlösung verwendet. Während sich diese Zusammensetzung zuvor als positiv erwies, sollten in zukünftigen Studien unterschiedliche Konzentrationen zum Einsatz kommen, um die Verträglichkeit und die maximale Wirksamkeit auf das Riechvermögen zu untersuchen. Philpott und Kollegen hingegen verwendeten eine 9-prozentige Natrium-Citrat-Lösung, die am höchsten verfügbare Konzentration, um die Stichprobengröße zu reduzieren.

Hervorzuheben ist, dass ausschließlich in der vorliegenden Studie der Einfluss auf qualitative Riechstörungen nach der intranasalen Applikation von Natrium-Citratpuffer untersucht wurde. Ein statistisch signifikanter, positiver Effekt auf das Vorhandensein und die Intensität von Parosmie und/oder Phantosmie konnte nachgewiesen werden. Dieser Effekt war in der Gruppe der Phantasmiker noch viele Wochen nach der letzten Applikation eruierbar.

Kim und Kollegen publizierten 2019 eine Metaanalyse mit der Fragestellung, ob Natrium-Citrat die olfaktorische Funktion in nicht-konduktiven Riechstörungen effektiv verbessern kann. Drei Arbeiten, die die Anwendung von Natrium-Citrat in Zusammenhang mit einer olfaktorischen Dysfunktion untersuchten, wurden miteinander verglichen. Dies umfasste die Studien von Philpott et al. sowie Whitcroft und Kollegen (2016 und 2017). Eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion durch die intranasale Applikation von Natrium-Citrat konnte nicht bestätigt werden. Jedoch weisen die Autoren auf den geringen Umfang an Studien, die geringe Anzahl an Patienten und die einmalige Anwendung hin, so dass weitere Versuche durchgeführt werden sollten, um die Wirksamkeit von Natrium-Citrat auf das Riechvermögen hinreichend zu untersuchen (Kim et al., 2019).

## **5 Schlussbemerkung und Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit konnte ein positiver Behandlungseffekt von Natrium-Citratpuffer auf qualitative Riechstörungen nachgewiesen werden. Da es sich um erstmalige Beobachtungen handelt, sollte dieser Aspekt in nachfolgenden Studien weiter untersucht werden.

Ein positiver Effekt auf die quantitative olfaktorische Funktion konnte durch die verlängerte intranasale Applikation von Natrium-Citratpuffer nicht dargestellt werden. Dennoch sollte eine kurzfristige Anwendung anhand der Ergebnisse vorheriger Studien in Erwägung gezogen werden.

## 6 Zusammenfassung

**Zielsetzung:** In vorhergehenden Studien konnte ein positiver Effekt von intranasal appliziertem Natrium-Citratpuffer bei Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung nachgewiesen werden. Dieser basiert auf der Annahme, dass Natrium-Citrat freies intranasales Kalzium reduziert und somit den Kalzium-vermittelten negativen Rückkopplungsmechanismus auf Rezeptorebene verhindert. Gegenstand dieser Studie war der Effekt einer zweiwöchigen Behandlung mit Natrium-Citratpuffer auf die quantitative und qualitative olfaktorische Funktion in Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung.

**Methodik:** Es wurde eine prospektive, kontrollierte Studie durchgeführt. 60 Patienten (F:M = 38:22, Altersdurchschnitt  $61,4 \pm 10,5$  Jahre) applizierten sich über zwei Wochen zweimal täglich eine Natrium-Citratpuffer-Lösung in die rechte Nasenhaupthöhle. Die linke Nasenhaupthöhle blieb unbehandelt und fungierte somit als interne Kontrolle. Die monorhinale olfaktorische Funktion wurde anhand des SDI-Wertes unter Verwendung der „Sniffin' Sticks“ vor und nach Behandlung bestimmt. Zudem wurde das Vorhandensein von Parosmie und Phantosmie erhoben.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigte sich posttherapeutisch eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes (unter Verwendung des jeweils besten der beiden monorhinalen Werte). Die Behandlung mit Natrium-Citrat führte im Vergleich zur Kontrolle zu keiner signifikanten Verbesserung der olfaktorischen Funktion. Die Anzahl der Patienten, die über Phantosmie oder Parosmie klagten, zeigte eine signifikante Reduktion zum Studienende.

**Schlussfolgerung:** Die zweiwöchige Anwendung von Natrium-Citrat scheint verglichen mit der nicht therapierten Nasenhöhle keine Verbesserung der quantitativen olfaktorischen Funktion in Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung zu bewirken. Möglicherweise erweist sich die Applikation in der Behandlung qualitativer Riechstörungen wie Parosmie und Phantosmie als positiv. Dieser Effekt sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

## 7 Summary

**Objectives:** In previous studies has been shown that treatment with intranasal sodium citrate may be beneficial in post-infectious olfactory dysfunction. Sodium citrate reduces free intranasal calcium and is therefore thought to prevent calcium-mediated feedback inhibition at the level of the olfactory receptor. This study aimed to determine whether treatment with a two-week course of intranasal sodium citrate improves quantitative olfactory function in patients with post-infectious impairment. It also aimed to determine whether sodium citrate is beneficial in treating qualitative olfactory dysfunction.

**Methods:** We performed a prospective, controlled study. 60 Patients (F:M = 38:22, mean age  $61,4 \pm 10,5$  years) applied intranasal sodium citrate solution to the right nasal cavity twice a day for two weeks. The left nasal cavity was untreated and therefore acted as an internal control. Monorhinal olfactory function was assessed using the "Sniffin' Sticks" composite TDI score, before and after treatment. The presence of parosmia and phantosmia was also assessed.

**Results:** Overall, there was a significant increase in TDI after treatment (considering the respective best value of both nostrils). Treatment with sodium citrate did not significantly improve olfactory function, compared to control. The proportion of patients reporting parosmia as well as phantosmia showed a significant reduction at the end of the study period.

**Conclusions:** Treatment with intranasal sodium citrate for a period of two weeks does not appear to improve quantitative olfactory function in patients with post-infectious impairment, compared to control. It may, however, be beneficial in treating qualitative olfactory dysfunctions such as parosmia and phantosmia, which should be further addressed in future work.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink KB, Hummel T. 2002. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol*, 23(1):157–163.
- Ackerman BH, Kasbekar N. 1997. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*, 17(3):482–96 DOI: 10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x.
- Aiba T, Sugiura M, Mori J, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Nakai Y. 1998. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica, Suppl*, (538):202–204 DOI: 10.1080/00016489850182936.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 125(8):1763–1766 DOI: 10.1002/lary.25245.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. 2008. Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology*. Springer, pp. 18–32 DOI: 10.1007/s00415-008-5004-3.
- Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A, Tueros I. 2018. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer*, 26(12):4077–4086 DOI: 10.1007/s00520-018-4277-z.
- Amoore JE. 1977. Specific anosmia and the concept of primary odors. *Chem Senses*, 2(3):267–281 DOI: 10.1093/chemse/2.3.267.
- Asan E, Drenckhahn D. 2005. Immunocytochemical characterization of two types of microvillar cells in rodent olfactory epithelium. *Histochem Cell Biol*, 123(2):157–168 DOI: 10.1007/s00418-005-0759-4.
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. 2014. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*, 127(4):459–475 DOI: 10.1007/s00401-014-1261-7.
- Baker H, Genter M. 2003. The Olfactory System and the Nasal Mucosa as Portals of Entry of Viruses, Drugs, and Other Exogenous Agents into the Brain. In: Doty RL, ed. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker; 2003:549-574, pp. 979–1020

DOI: 10.1201/9780203911457-31.

- Bhattacharyya N, Kepnes LJ. 2015. Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults. *Laryngoscope*, 125(5):1102–1106 DOI: 10.1002/lary.24999.
- Blau JN, Solomon F. 1985. Smell and other sensory disturbances in migraine. *J Neurol*, 232(5):275–276 DOI: 10.1007/BF00313864.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. 2015. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 11(9):547–564 DOI: 10.1038/nrendo.2015.112.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted odorant perception: Analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 131(2):107–112 DOI: 10.1001/archotol.131.2.107.
- Bradley J, Bönigk W, Yau KW, Frings S. 2004. Calmodulin permanently associates with rat olfactory CNG channels under native conditions. *Nat Neurosci*, 7(7):705–710 DOI: 10.1038/nn1266.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *Laryngoscope*, 114(4):733–737 DOI: 10.1097/00005537-200404000-00026.
- Brämerson A, Nordin S, Bende M. 2007. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol*, 127(2):167–174 DOI: 10.1080/00016480600801357.
- Brann JH, Firestein SJ. 2014. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci*, 8(8 JUN) DOI: 10.3389/fnins.2014.00182.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1):175–187 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90418-X.
- Buck LB. 2000. Smell and Taste : The Chemical Senses. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, eds *Princ Neural Sci* New York, NY McGraw-Hill Medical; 2000.

- Buck LB. 1992. The olfactory multigene family. *Curr Opin Genet Dev*, 2(3):467–473 DOI: 10.1016/S0959-437X(05)80159-5.
- Burdach KJ, Doty RL. 1987. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol Behav*, 41(4):353–356 DOI: 10.1016/0031-9384(87)90400-8.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42(2):498–502 DOI: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.05.004.
- Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. 2018. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope*, 128(1):10–15 DOI: 10.1002/lary.26606.
- Christensen MD, Holbrook EH, Costanzo RM, Schwob JE. 2001. Rhinotomy is disrupted during the re-innervation of the olfactory bulb that follows transection of the olfactory nerve. *Chem Senses*, 26(4):359–69 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369671>.
- Coelho DH, Costanzo RM. 2016. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*, 43(2):137–143 DOI: 10.1016/J.ANL.2015.08.006.
- Coleman ER, Grosberg BM, Robbins MS. 2011. Olfactory hallucinations in primary headache disorders: case series and literature review. *Cephalalgia*, 31(14):1477–89 DOI: 10.1177/0333102411423315.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Dai Q, Pang Z, Yu H. 2016. Recovery of olfactory function in postviral olfactory dysfunction patients after acupuncture treatment. *Evidence-based Complement Altern Med*, 2016 DOI: 10.1155/2016/4986034.
- Damm M, Eckel HE, Jungehülsing M, Hummel T. 2003. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112(1):91–7 DOI: 10.1177/000348940311200117.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I,

- Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*, 124(4):826–831 DOI: 10.1002/lary.24340.
- Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. 2019. Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction. *HNO*, 67(4):274–281 DOI: 10.1007/s00106-019-0614-x.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO*, 52(2):112–120 DOI: 10.1007/s00106-003-0877-z.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 1991. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 117(5):519–528 DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015.
- Delank K-W, Fechner G. 1996. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung\*. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(03):154–159 DOI: 10.1055/s-2007-997554.
- Dixon RAF, Kobilka BK, Strader DJ, Benovic JL, Dohlman HG, Frielle T, Bolanowski MA, Bennett CD, Rands E, Diehl RE, Mumford RA, Slater EE, Sigal IS, Caron MG, Lefkowitz RJ, Strader CD. 1986. Cloning of the gene and cDNA for mammalian  $\beta$ -adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature*, 321(6065):75–79 DOI: 10.1038/321075a0.
- Doty RL. 2015. Clinical Disorders of Olfaction. In: *Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition*. pp. 375–402 DOI: 10.1002/9781118971758.ch17.
- Doty RL. 2012. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, 46(3):527–552 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.026.
- Doty RL, Bromley SM. 2004. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6 SPEC.ISS.):1229–1254 DOI: 10.1016/j.otc.2004.05.002.
- Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr K-L. 2003. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens*, 21(10):1805–13 DOI: 10.1097/00004872-200310000-00003.

- Ehrenberger K, Felix D. 1992. Caroverine depresses the activity of cochlear glutamate receptors in guinea pigs: In vivo model for drug-induced neuroprotection? *Neuropharmacology*, 31(12):1259–1263 DOI: 10.1016/0028-3908(92)90054-S.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ. 2012. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1):1–12 DOI: 10.4193/rhino50e2.
- Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P. 2014. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 131(2):87–91 [accessed: 08/13/2018] URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729613000963>.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 262(3):231–235 DOI: 10.1007/s00405-004-0796-y.
- Frings S, Seifert R, Godde M, Kaupp UB. 1995. Profoundly different calcium permeation and blockage determine the specific function of distinct cyclic nucleotide-gated channels. *Neuron*, 15(1):169–179 DOI: 10.1016/0896-6273(95)90074-8.
- Fujiwara H, Yasui N, Nathal-Vera E, Suzuki A. 1996. Anosmia after Anterior Communicating Artery Aneurysm Surgery: Comparison between the Anterior Interhemispheric and Basal Interhemispheric Approaches. *Neurosurgery*, 38(2):325–328 DOI: 10.1097/00006123-199602000-00017.
- Fukazawa K. 2005. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses*, 30 SUPPL.(suppl 1):212–213 DOI: 10.1093/chemse/bjh189.
- Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D. 2003. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(6):3324–3327 DOI: 10.1073/pnas.0535697100.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *Laryngoscope*, 116(10):1858–1863 DOI: 10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA,

- Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Park Relat Disord*, 15(7):490–494 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.
- Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M. 2006. Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: One thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol*, 20(1):101–108 URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33645243359&partnerID=40&md5=b9234315a697c489e7573ce917c40521>.
- Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. 2004. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol*, 18(1):29–33 DOI: 10.1177/194589240401800107.
- Henkin RI. 1994. Drug-Induced Taste and Smell Disorders: Incidence, Mechanisms and Management Related Primarily to Treatment of Sensory Receptor Dysfunction. *Drug Saf*, 11(5):318–377 DOI: 10.2165/00002018-199411050-00004.
- Henkin RI, Potalicchio SJ, Levy LM. 2011. Improvement in smell and taste dysfunction after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*, 32(1):38–46 DOI: 10.1016/j.amjoto.2009.10.001.
- Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. 1976. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci*, 272(3):285–299 DOI: 10.1097/00000441-197611000-00006.
- Henning H. 1916. *Der Geruch*. Leipzig, Ger Johann Ambrosius Barth [accessed: 03/21/2020] URL: <http://www.oalib.com/references/11349533>.
- Holbrook EH, Leopold DA. 2006. An updated review of clinical olfaction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 14(1):23–28 DOI: 10.1097/01.moo.0000193174.77321.39.
- Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE. 2011. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *Laryngoscope*, 121(8):1687–1701 DOI: 10.1002/lary.21856.
- Hong SC, Holbrook EH, Leopold DA, Hummel T. 2012. Distorted olfactory perception: A systematic review. *Acta Otolaryngol*, 132(SUPPL. 1) DOI:

10.3109/00016489.2012.659759.

Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. 2011. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol*, 32(10):1911–1914 DOI: 10.3174/ajnr.A2632.

Huart C, Rombaux P, Gérard T, Hanseeuw B, Lhommel R, Quenon L, Ivanoiu A, Mouraux A. 2015. Unirhinal Olfactory Testing for the Diagnostic Workup of Mild Cognitive Impairment. In: Wu N (ed) *J Alzheimer's Dis*, 47(1):253–270 DOI: 10.3233/JAD-141494.

Hummel T. 2000. Perspectives in olfactory loss following viral infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 126(6):802–803 DOI: 10.1001/archotol.126.6.802.

Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. 2002. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope*, 112(11):2076–2080 DOI: 10.1097/00005537-200211000-00031.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.

Hummel T, Lötsch J. 2010. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 136(4):347–351 DOI: 10.1001/archoto.2010.27.

Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. 2009. Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3):496–499 DOI: 10.1002/lary.20101.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ' Sniffin ' Sticks ': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification , Odor Discrimination and Olfactory Threshold. , (November):39–52.

Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen. Hummel T, Welge-Lüssen A (eds) Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-33686.

Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundags A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D,

- Huetenbrink KB, Kamel' R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis' BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. 2017. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 54(26):7+.
- Hummel Thomas, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. 2017. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 274(7):2819–2825 DOI: 10.1007/s00405-017-4576-x.
- Iannaccone A, Mykytyn K, Persico AM, Searby CC, Baldi A, Jablonski MM, Sheffield VC. 2005. Clinical evidence of decreased olfaction in Bardet-Biedl syndrome caused by a deletion in the BBS4 gene. *Am J Med Genet*, 132 A(4):343–346 DOI: 10.1002/ajmg.a.30512.
- Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. 1990. Postviral Olfactory Dysfunction. *Am J Rhinol*, 4(3):91–100 DOI: 10.2500/105065890782009497.
- Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. 2002. Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*, 27(7):623–628 DOI: 10.1093/chemse/27.7.623.
- Jang MK, Oh EG, Lee H, Kim EH, Kim S. 2020. Postoperative Symptoms and Quality of Life in Pituitary Macroadenomas Patients. *J Neurosci Nurs*, 52(1):30–36 DOI: 10.1097/JNN.0000000000000483.
- Kern RC, Conley DB, Haines GK, Robinson AM. 2004. Treatment of olfactory dysfunction, II: Studies with minocycline. *Laryngoscope*, 114(12):2200–2204 DOI: 10.1097/01.mlg.0000149458.21501.6f.
- Kim S, Kang H, Jin HJ, Hwang SH. 2019. Can Sodium Citrate Effectively Improve Olfactory Function in Non-Conductive Olfactory Dysfunction? *Korean J Otorhinolaryngol Neck Surg*, 62(2):75–81 DOI: 10.3342/kjorl-hns.2018.00766.
- Kleene SJ. 1993. Origin of the chloride current in olfactory transduction. *Neuron*, 11(1):123–132 DOI: 10.1016/0896-6273(93)90276-W.
- Kleene SJ, Pun RYK. 1996. Persistence of the olfactory receptor current in a wide variety of extracellular environments. *J Neurophysiol*, 75(4):1386–1391 DOI: 10.1152/jn.1996.75.4.1386.

- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 123(12) DOI: 10.1002/lary.24390.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2):170–175 DOI: 10.4193/Rhino15.264.
- Kurahashi T, Menini A. 1997. Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. *Nature*, 385(6618):725–729 DOI: 10.1038/385725a0.
- Kurahashi T, Shibuya T. 1990. Ca<sup>2+</sup>-dependent adaptive properties in the solitary olfactory receptor cell of the newt. *Brain Res*, 515(1–2):261–268 DOI: 10.1016/0006-8993(90)90605-B.
- Lam K, Conley DB, Liu K, Kern RC, Tan BK, Richter C-P. 2015. Effect of ionic compositions in nasal irrigations on human olfactory thresholds. *Laryngoscope*, 125(2):E50–E56 DOI: 10.1002/lary.24941.
- Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. 2010. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope*, 120(8):1707–1713 DOI: 10.1002/lary.20955.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114(10):1764–9 DOI: 10.1097/00005537-200410000-00017.
- Landis BN, Reden J, Haehner A. 2010. Idiopathic Phantosmia: Outcome and Clinical Significance. *ORL*, 72(5):252–255 DOI: 10.1159/000317024.
- Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Rawson NE. 2002. The Superior Turbinate as a Source of Functional Human Olfactory Receptor Neurons. *Laryngoscope*, 112(7):1183–1189 DOI: 10.1097/00005537-200207000-00007.

- Lane AP, Turner J, May L, Reed R. 2010. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci*, 30(6):2324–9 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4507-09.2010.
- Lee WH, Wee JH, Kim D-K, Rhee C-S, Lee CH, Ahn S, Lee JH, Cho Y-S, Lee KH, Kim KS, Kim SW, Lee A, Kim J-W. 2013. Prevalence of Subjective Olfactory Dysfunction and Its Risk Factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 8(5):e62725 DOI: 10.1371/journal.pone.0062725.
- Leopold D. 2002. Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chem Senses*, 27(7):611–615 DOI: 10.1093/chemse/27.7.611.
- Leopold DA, Hornung DE. 2013. Olfactory cocainization is not an effective long-Term treatment for phantosmia. *Chem Senses*, 38(9):803–806 DOI: 10.1093/chemse/bjt047.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110(3):417–421 DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.
- Leopold DA, Loehrl TA, Schwob JE. 2002. Long-term Follow-up of Surgically Treated Phantosmia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 128(6):642 DOI: 10.1001/archotol.128.6.642.
- Liu J, Pinto JM, Yang L, Yao L, Miao X, Wei Y. 2018. Evaluation of idiopathic olfactory loss with chemosensory event-related potentials and magnetic resonance imaging. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(11):1315–1322 DOI: 10.1002/alr.22144.
- Majumdar S, Jones NS, McKerrow WS, Scadding G. 2003. The management of idiopathic olfactory hallucinations: A study of two patients. *Laryngoscope*, 113(5):879–881 DOI: 10.1097/00005537-200305000-00019.
- Malnic B, Gonzalez-Kristeller DC, Gutiyama LM. 2009. Odorant receptors. In: *The Neurobiology of Olfaction*. CRC Press, pp. 181–202 DOI: 10.1007/978-3-540-29678-2\_4150.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5):713–723 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4.
- Menco B, Morrison EE. 2003. Morphology of the Mammalian Olfactory Epithelium. In: Ed., R.

- L. DOTY. Handbook of Olfaction and Gustation, 2nd edition. Marcel Dekker, Inc. New York, pp. 17-49.
- Menco BP. 1980. Qualitative and quantitative freeze-fracture studies on olfactory and nasal respiratory structures of frog, ox, rat, and dog. I. A general survey. *Cell Tissue Res*, 207(2):183–209 DOI: 10.1007/bf00237805.
- Mombaerts P. 1999. Seven transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science* (80- ), 286(5440):707–711 DOI: 10.1126/science.286.5440.707.
- Moran DT, Carter Rowley J, Jafek BW. 1982. Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: The microvillar cell. *Brain Res*, 253(1–2):39–46 DOI: 10.1016/0006-8993(82)90671-0.
- Moran DT, Jafek BW, Eller PM, Rowley JC. 1992. Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microsc Res Tech*, 23(2):103–110 DOI: 10.1002/jemt.1070230202.
- Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. 2015. The administration of nasal drops in the “Kaiteki” position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 273(4):939–943 DOI: 10.1007/s00405-015-3701-y.
- Morrison EE, Costanzo RM. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol*, 297(1):1–13 DOI: 10.1002/cne.902970102.
- Morrissey DK, Pratap U, Brown C, Wormald PJ. 2016. The role of surgery in the management of phantosmia. *Laryngoscope*, 126(3):575–578 DOI: 10.1002/lary.25647.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post- traumatic and post- infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16(5):3–6.
- Nordin S, Brämerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: Epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(1):10–15 DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f3f473.
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*, 106(6):739–744 DOI: 10.1097/00005537-199606000-00014.

- Panagiotopoulos G, Naxakis S, Papavasiliou A, Filipakis K, Papatheodorou G, Goumas P. 2005. Decreasing nasal mucus Ca<sup>++</sup> improves hyposmia. *Rhinology*, 43(2):130–134.
- Philpott C. 2014. Smell and taste disorders in the UK: first experiences with a specialised smell and taste outpatient clinic. *Bull R Coll Surg Engl*, 96(5):156–159 DOI: 10.1308/rcsbull.2014.96.5.156.
- Philpott C, Boak D. 2014. The impact of olfactory disorders in the United Kingdom. *Chem Senses*, 39(8):711–718 [accessed: 04/29/2020] URL: <https://doi.org/10.1093/chemse/bju043>.
- Philpott CM, Erskine SE, Clark A, Leeper A, Salam M, Sharma R, Murty GE, Hummel T. 2017. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol*, 42(6):1295–1302 DOI: 10.1111/coa.12878.
- Pifferi S, Menini Anna, Kurahashi T. 2010. Signal Transduction in Vertebrate Olfactory Cilia. In: Menini A (ed) *The Neurobiology of Olfaction*. CRC Press/Taylor & FrancisLlc., pp. 203–224 [accessed: 03/23/2020] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55986/>.
- Pozharskaya T, Liang J, Lane AP. 2013. Regulation of inflammation-associated olfactory neuronal death and regeneration by the type II tumor necrosis factor receptor. *Int Forum Allergy Rhinol*, 3(9):740–747 DOI: 10.1002/alr.21187.
- Price JL, Powell TP. 1971. Certain observations on the olfactory pathway. *J Anat*, 110(Pt 1):105–26 [accessed: 03/27/2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5140514>.
- Pujol R, Puel JL. 1999. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: A review of recent findings. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York Academy of Sciences, pp. 249–254 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08646.x.
- Qiao XF, Wang GP, Li X, Bai YH, Zheng W. 2019. Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta Otolaryngol*, 139(7):643–646 DOI: 10.1080/00016489.2019.1614224.
- Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. 2001. 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(1–2):52–7 [accessed: 03/29/2020] URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11233469>.

- Quint C, Temmel AFP, Hummel T, Ehrenberger K. 2002. The Quinoxaline Derivative Caroverine in the Treatment of Sensorineural Smell Disorders: a Proof-of-Concept Study. *Acta Otolaryngol*, 122:758–764 DOI: 10.1080/003655402.
- Rawson NE, LaMantia AS. 2007. A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol*, 42(1–2):46–53 DOI: 10.1016/j.exger.2006.05.021.
- Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. 2011. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*, 121(3):679–682 DOI: 10.1002/lary.21401.
- Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T. 2012. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope*, 122(9):1906–1909 DOI: 10.1002/lary.23405.
- Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. 2007. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(2):139–144 DOI: 10.1007/s00405-006-0157-0.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 132(3):265 DOI: 10.1001/archotol.132.3.265.
- Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler HJ, Mehnert H. 1999. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid): A two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*, 31(3):171–179 DOI: 10.1080/10715769900300721.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: Evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79(7):1245–1255 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90015-9.
- Rombaix P, Potier H, Markessis E, Duprez T, Hummel T. 2010. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur Arch Oto-Rhino-*

- Laryngology, 267(10):1551–1556 DOI: 10.1007/s00405-010-1230-2.
- Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. 2012. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas*, 73(3):244–250 DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.07.012.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD. 2015. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngol Neck Surg*, 152(2\_suppl):S1–S39 DOI: 10.1177/0194599815572097.
- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63(2):167–173 DOI: 10.1002/ana.21291.
- Saltagi MZ, Rabbani CC, Ting JY, Higgins TS. 2018. Management of long-lasting phantosmia: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(7):790–796 DOI: 10.1002/alr.22108.
- Sato K, Suzuki N. 2000. The contribution of a Ca(2+)-activated Cl(-) conductance to amino-acid-induced inward current responses of ciliated olfactory neurons of the rainbow trout. *J Exp Biol*, 166(1):1–17 [accessed: 06/12/2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318353>.
- Schild D, Restrepo D. 1998. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *PhysiolRev*, 78(2):429–466 URL: <http://physrev.physiology.org/content/78/2/429>.
- Schöpf V, Kollndorfer K, Pollak M, Mueller CA, Freiherr J. 2015. Intranasal insulin influences the olfactory performance of patients with smell loss, dependent on the body mass index: A pilot study. *Rhinology*, 53(4):371–378 DOI: 10.4193/Rhino15.065.
- Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. 2012. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology*, 50(3):1–6 DOI: 10.4193/Rhino.11.207.
- Schwob JE. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*, 269(1):33–49 DOI: 10.1002/ar.10047.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6 SPEC.ISS.):1159–1166 DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.007.

- Seiden AM, Duncan HJ. 2001. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope*, 111(1):9–14 DOI: 10.1097/00005537-200101000-00002.
- Serizawa S, Ishii T, Nakatani H, Tsuboi A, Nagawa F, Asano M, Sudo K, Sakagami J, Sakano Hitomi, Ijiri T, Matsuda Y, Suzuki M, Yamamori T, Iwakura Y, Sakano Hitoshi. 2000. Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes. *Nat Neurosci*, 3(7):687–693 DOI: 10.1038/76641.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1):17–26 DOI: 10.4193/Rhino16.195.
- Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E, Sinding C, Aziz M, Seo HS, Negoias S, Hummel T. 2015. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 272(8):1937–1944 DOI: 10.1007/s00405-014-3263-4.
- Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Prechtel A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N. 2009. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol*, 27(11):1899–905 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.2690.
- Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, Hummel T, Damm M. 2008. Topical therapy in anosmia: Relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope*, 118(9):1681–1686 DOI: 10.1097/MLG.0b013e31817c1368.
- Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses*, 35:3–20 DOI: 10.1093/chemse/bjp083.
- Stoll AL, Oepen G. 1994. Zinc salts for the treatment of olfactory and gustatory symptoms in psychiatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry*, 55(7):309–11 [accessed: 02/22/2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915275>.
- Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. 1998. Clinical Study of Olfactory Disturbance. *Acta Otolaryngol*, 118(538):197–201 DOI: 10.1080/00016489850182927.
- Suzuki M, Yokota M, Ozaki S, Murakami S. 2019. The effects of resection of the peripheral branches of the posterior nasal nerves in the inferior turbinate, with special focus on olfactory dysfunction. *J Laryngol Otol*, 133(12):1046–1049 DOI:

10.1017/S0022215119002238.

- Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.
- Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M, Mori K. 2000. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: Domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci*, 3(10):1035–1043 DOI: 10.1038/79857.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nuñez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79(6):981–991 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90029-9.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell*, 74(2):309–318 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90422-M.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 255(8):1121–1126 DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9.
- Vent J, Wang DW, Damm M. 2010. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol - Head Neck Surg*, 142(4):505–509 DOI: 10.1016/j.otohns.2010.01.012.
- Verbeurgt C, Wilkin F, Tarabichi M, Gregoire F, Dumont JE, Chatelain P. 2014. Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PLoS One*, 9(5) DOI: 10.1371/journal.pone.0096333.
- Vogalis F, Hegg CC, Lucero MT. 2005. Ionic conductances in sustentacular cells of the mouse olfactory epithelium. *J Physiol*, 562(3):785–799 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.079228.
- Wayman GA, Impey S, Storm DR. 1995. Ca<sup>2+</sup> Inhibition of Type III Adenylyl Cyclase in Vivo \* itantly activated by the guanyl nucleotide stimulatory. *Biochemistry*, 270(37):21480–21486.
- Wehling E, Naess H, Wollschlaeger D, Hofstad H, Bramerson A, Bende M, Nordin S. 2015.

- Olfactory dysfunction in chronic stroke patients. *BMC Neurol*, 15(1):1–7 DOI: 10.1186/s12883-015-0463-5.
- Wei J, Wayman G, Storm DR. 1996. Phosphorylation and inhibition of type III adenylyl cyclase by calmodulin-dependent protein kinase II in vivo. *J Biol Chem*, 271(39):24231–24235.
- Wei J, Zhao AZ, Chan GCK, Baker LP, Impey S, Beavo JA, Storm DR. 1998. Phosphorylation and inhibition of olfactory adenylyl cyclase by CaM kinase II in neurons: A mechanism for attenuation of olfactory signals. *Neuron*, 21(3):495–504 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80561-9.
- Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. 2016. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*, 127(2):291–295 DOI: 10.1002/lary.26229.
- Whitcroft KL, Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. 2017. The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clin Otolaryngol*, 42(3):557–563 DOI: 10.1111/coa.12789.
- Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T. 2016. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology*, 54(4):368–373 DOI: 10.4193/Rhino16.054.
- Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. 1994. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3):113–118.
- Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. 2014. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss. *Chem Senses*, 39(9):755–760 DOI: 10.1093/chemse/bju047.
- Yee KK, Costanzo RM. 1998. Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chem Senses*, 23(5):513–519 DOI: 10.1093/chemse/23.5.513.
- Youngentob SL, Schwob JE, Saha S, Manglapus G, Jubelt B. 2001. Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chem Senses*,

26(8):953–963 DOI: 10.1093/chemse/26.8.953.

Zufall F, Shepherd GM, Firestein S. 1991. Inhibition of the olfactory cyclic nucleotide gated ion channel by intracellular calcium. *Proc R Soc B Biol Sci*, 246(1317):225–230 DOI: 10.1098/rspb.1991.0148.