

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde (CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Riechstörungen bei Patienten mit hereditärem Angioödem

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Greta Pierchalla

aus Münster

Datum der Promotion: 01.03.2019

Vorwort

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit (Kurzversion des Abstracts, Abbildung 16, Abbildung 28, modifizierte Tabelle 8) wurden auf der 89. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Lübeck präsentiert. Poster und Abstract wurden veröffentlicht in:

Pierchalla G, Förster-Ruhrmann U, Magerl M, Olze H, Ellrich A, Stieber C. Ursachen für Riechminderungen bei Patienten mit hereditärem Angioödem, Laryngo-Rhino-Otologie, 2018, Ausgabe S 02 Volume 97, Thieme Verlag.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis v

Tabellenverzeichnis vi

Abkürzungsverzeichnis vii

Einleitung 10

 1.1 Der Geruchssinn 10

 1.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens 11

 1.1.2 Einteilung von Riechstörungen 15

 1.1.3 Epidemiologie von Riechstörungen 16

 1.1.4 Testung des Riechvermögens 17

 1.2 Hereditäres Angioödem 18

 1.2.1 HAE-Typen 18

 1.2.2 Klinik und Diagnostik 19

 1.2.3 Pathophysiologie des HAE Typ I und II 20

 1.2.4 Therapie des hereditären Angioödems 24

 1.3 Zielsetzung und Hypothesen 25

Material und Methoden 26

 1.4 Patientenkollektiv 26

 1.5 Studienablauf 27

 1.6 HNO-Fragebogen 27

 1.7 Sniffin' Sticks 28

 1.7.1 Riechschwellentest 29

 1.7.2 Diskriminationstest 30

 1.7.3 Identifikationstest 31

 1.8 Blutuntersuchungen 32

 1.9 Genetische Untersuchung 32

 1.10 HNO-Untersuchung 34

Inhaltsverzeichnis

1.11 Statistische Methode.....	34
Ergebnisse.....	36
1.1 Ergebnisse der Fragebögen	36
1.2 Ergebnisse der Riechtests	44
1.3 Ergebnisse der Laborwerte	50
1.4 Ergebnisse der HNO-Untersuchung	52
1.5 Ergebnisse der genetischen Untersuchungen:	52
Diskussion	55
1.6 Erklärungen für Riechstörungen im Allgemeinen	58
1.7 Zusammenhang von HAE, Autoimmunerkrankungen und Riechvermögen	65
1.8 Genetik und Riechen	72
1.9 Limitationen der Studie und Ausblick für künftige Studien:	74
1.10 Schlussfolgerungen	76
Literaturverzeichnis	x
Eidesstattliche Versicherung	xix
Anhang	xx
1.1 Antrag zur molekulargenetischen Diagnostik.....	xx
1.2 Fragebogen Studienteilnehmer.....	xxi
1.3 Dokumentationsbogen HNO-Ärzte.....	xxxiii
1.4 Dokumentationsbogen Riechtest	xxxiv
Lebenslauf.....	xxi
Danksagung	xxxvi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Riechepithels 13

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der zentralen Verschaltung der Riechbahnen... 15

Abbildung 3: Differenzierung von Riechstörungen..... 16

Abbildung 4: Gerinnungskaskade21

Abbildung 5: Die 3 Wege der Komplementsystemaktivierung22

Abbildung 6: Einfluss des C1-Inhibitors auf verschiedene Enzymsysteme.....23

Abbildung 7: Grafische Darstellung der Auswertung eines Schwellentests30

Abbildung 8: 3-stufiger Sniffin' Sticks Test der Firma Burghart Messtechnik GmbH.31

Abbildung 9: Antwortmöglichkeiten im Identifikationstest32

Abbildung 10: MLPA Reaktion und Auswertung nach MRC-Holland.....34

Abbildung 11: Krankheitsverläufe eingeschlossener Männer und Frauen mit HAE38

Abbildung 12: Ergebnisse der Kategorie „Körperliche Schmerzen“ des SF-3641

Abbildung 13: Ergebnisse der Kategorie „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“42

Abbildung 14: Ergebnisse der Kategorie „Vitalität“ des SF-36.....42

Abbildung 15: Ergebnisse der Kategorie „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36.....43

Abbildung 16: Ergebnisse der Kategorie „Körperliche Summenskala“ des SF-36.....43

Abbildung 17: Ergebnisse der Kategorie „Psychische Summenskala“ des SF-36.....44

Abbildung 18: Riechvermögen von HAE Patienten und gesunden Kontrollen.....44

Abbildung 19: Ergebnisse des Identifikationstest45

Abbildung 20: SDI-Scores von HAE Patienten und gesunden Kontrollen.46

Abbildung 21: Ergebnisse der Riechtests aufgeteilt nach Altersgruppen.46

Abbildung 22: SDI-Gesamtscore bei Frauen und Männern mit HAE und Kontrollen.47

Abbildung 23: SDI-Gesamtscore und Riechschwelle nach Altersgruppen47

Abbildung 24: Korrelation von Alter und SDI-Gesamtscore bzw. Riechschwelle48

Abbildung 25: Korrelation Alter bei Diagnosestellung des HAE mit SDI-Gesamtscore..48

Abbildung 26: Korrelation von Riechschwelle und Alter bei Diagnosestellung48

Abbildung 27: Einfluss des Krankheitsverlaufs auf das Riechvermögen49

Abbildung 28: Einfluss von Allergien und Depressionen auf SDI-Gesamtscore..50

Abbildung 29: Korrelation von Anzahl an Eosinophilen absolut/nl und SDI-Score.....51

Abbildung 30: Zusammenhang von Riechvermögen und Laborwerten51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit und Diagnosekriterien der 3 HAE-Subtypen.....	18
Tabelle 2: Klinische und demographische Merkmale von Patienten und Kontrollen.....	36
Tabelle 3: HAE-spezifische Merkmale.....	37
Tabelle 4: Verschiedene Therapiekonzepte der Studienteilnehmer	38
Tabelle 5: Ergebnisse der VAS für typische rhinosinuitische Beschwerden	39
Tabelle 6: Ergebnisse des RSOM-31	39
Tabelle 7: Ergebnisse des SF-36	40
Tabelle 8: Ergebnisse der wichtigsten laborchemischen Parameter	50
Tabelle 9: Ergebnisse DAVOS-Score.....	52
Tabelle 10: Mutationen der eingeschlossenen HAE-Patienten.....	53
Tabelle 12: Medikamente mit Auswirkung auf das Riechvermögen	62
Tabelle 13: Erkrankungen mit Auswirkung auf das Riechvermögen.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AAE	Erworbenes Angioödem
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANOVA	analysis of variance
Anti-PR	Anti- P –ribosomale
ANGPTI	Angiopietin
AOV	Standard Anova
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
BMI	Body Mass Index
BO	bulbus olfactorius
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EPOS	European Position Paper
ENT	Ear, Nose and Throat
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
G-Protein	Guaninnukleotid-bindendes Proteinen
HAE	Hereditäres Angioödem
HAE-nC1-Inh	HAE mit normalem C1-Esterase-Inhibitor
HMWK	High Molecular Weight Kininogen
MBL	Mannose-binding lectin
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MLPA®	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OR	Olfaktorischer Rezeptor
ORG	Gene für olfaktorische Rezeptoren
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PLG	Plasminogen
RSOM-31	Rhinosinusitis Outcome Measure -31
SD	standard deviation
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SF-36	Short form-36 health survey
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
THC	Tetrahydrocannabinol
t-PA	tissue-type plasminogen activator
u-PA	urokinase type plasminogen activator
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract

Abstract

Hintergrund:

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch Mutationen im C1-Esterase-Inhibitor-Gen (SERPING-1) zu rezidivierenden Schwellungen am ganzen Körper führen kann. Aktuell konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit HAE ein vermindertes Riechvermögen haben. Die Ursache hierfür konnte bisher nicht geklärt werden. Mit der vorliegenden Studie sollte das Riechvermögen bei einem an der Charité betreuten Patientenkollektiv mit HAE Typ I und II getestet und untersucht werden, inwieweit Riechstörungen eine genetische Ursache haben. Zudem sollte analysiert werden, inwieweit Vorerkrankungen, Lebensqualität, Medikamenteneinnahmen und spezifische Laborwerte das Riechvermögen beeinflussen.

Methode:

Bei 31 Patienten mit HAE (14m, 17w, MW $39,2 \pm 15,6$ J.) und 31 nach Alter und Geschlecht standardisierten Probanden (14m, 17w, MW $41 \pm 16,2$ J.) wurde das Riechvermögen mit dem 3-stufigem Sniffin' Sticks - Test untersucht. Bei allen Studienteilnehmern wurden validierte Fragebögen zu Rhinosinusitis und Lebensqualität (RSOM-31, SF-36) erhoben und Blutentnahmen durchgeführt. Zudem wurden Nasenendoskopien durch erfahrene HNO-Ärzte durchgeführt und anhand des DAVOS-Scores ausgewertet. Bei 30 der HAE Patienten wurden genetische Analysen in Form von PCR und MLPA® zum Mutationsnachweis im SERPING-1 und eine Array-basierte Genexpressionsanalyse der Riechrezeptorgene auf Chromosom 11 durchgeführt.

Ergebnisse:

Patienten mit HAE litten gemäß altersstandardisierter Auswertung des Sniffin' Sticks - Tests signifikant häufiger an Hyposmie als gesunde Kontrollen ($p < 0,01$). Bei Vergleichen der Werte für Schwelle, Diskrimination und Identifikation (SDI) konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Patienten mit HAE konnten signifikant schlechter den Geruch Ananas identifizieren ($p = 0,013$). Studienteilnehmer mit nachgewiesener Hyposmie hatten signifikant niedrigere Level an C1-Inhibitorkonzentration ($p = 0,026$), C1-Inhibitoraktivität ($p < 0,01$) und C4 ($p < 0,01$), welche typischerweise bei HAE Typ I erniedrigt sind. Obwohl Patienten mit HAE ihre Gesundheit im SF-36 zum Teil signifikant schlechter einschätzten, hatte dies keine signifikante Auswirkung auf das Riechvermögen. Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Ergebnisse der HNO-Untersuchungen waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen und hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die SDI-Werte. Mit den durchgeführten genetischen Analysen konnten keine Hinweise auf Mutationen von Riechrezeptorgenen auf Chromosom 11 gefunden werden, die die Riechminderung bei Patienten mit HAE erklären könnten.

Schlussfolgerung:

Mit dieser Studie konnte ein vermindertes Riechvermögen bei Patienten mit HAE bestätigt werden. Hinweise auf eine genetische Disposition für die Riechminderung bei Patienten mit HAE konnten mit den durchgeführten genetischen Analysen nicht nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen Komplementsystem-Aktivität und Riechvermögen hin. Riechstörungen scheinen bei Patienten mit HAE insgesamt multikausal bedingt zu sein.¹

Abstract

Abstract

Background:

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder caused by mutations in the C1-esterase-inhibitor gene (SERPING-1). It leads to deficiency or malfunctioning of the C1-inhibitor causing recurrent swellings of different body parts. A recent study suggests an impaired sense of smell in patients with HAE, although the etiology remains to be elucidated. The aim of this study was to examine the olfactory function of patients with HAE treated at the Charité and investigate possible causes for olfactory impairment, especially the role of genetic mutations, quality of life, drug intake and specific laboratory values.

Methods:

Olfactory function of 31 patients with HAE (14m, 17f, MV 39,2±15,6y.) and a sex- and age-matched control group (14m, 17f, MV 41±16,2y.) was examined using the 3-stage sniffin' sticks - test (TDI: threshold, discrimination, identification). All study participants had to fill in validated questionnaires on rhinosinusitis and quality of life (RSOM-31 and SF-36) and nasal endoscopies were performed. Blood samples of 30 patients diagnosed with HAE were collected and genetic analysis were performed (PCR and MLPA®) to detect mutations in the SERPING-1. Furthermore, an array-based gene expression analysis of olfactory receptor genes (ORG) on chromosome 11 was carried out in these patients.

Results:

Patients with HAE suffered significantly more often from hyposmia than healthy controls ($p < 0.01$), according to age-standardized evaluation of the sniffin' sticks score. No significant differences could be observed in the sub-results of the TDI. Interestingly, the ability to identify the smell of pineapple was significantly decreased in patients with HAE ($p = 0.013$). Moreover, study participants with hyposmia had significantly lower levels of C1-inhibitor-concentration ($p = 0,026$) and -activity ($p < 0.01$) and C4 ($p < 0.01$), which are typically decreased in patients with HAE. Although results of the SF-36 suggest that patients with HAE considered their health status to be poor, this did not affect the smelling test results. Comorbidities, medication and clinical examinations did not significantly differ between the two groups and had no influence on the results of TDI. The performed genetic analysis showed no genetic mutations of ORG on chromosome 11 that could explain the smell impairment of patients with HAE.

Conclusion:

This study corroborated previous evidence suggesting a decreased sense of smell in patients with HAE. Genetic alterations do not seem to be the cause of an impaired sense of smell in these patients. However, there appears to be a connection between complement system activity and olfactory function, which might be influenced by multiple factors.

Einleitung

1.1 Der Geruchssinn

Der Geruchssinn ist entwicklungsgeschichtlich einer der ältesten Sinne. Trotzdem wurde er lange Zeit von der Forschung vernachlässigt, da ihm in der Routinediagnostik von Erkrankungen nicht viel Bedeutung beigemessen wurde und die Untersuchung nach wie vor zeitaufwendig ist². Erst 1991 fanden Linda Buck und Richard Axel die Gene, die für Riechrezeptoren (OR) kodieren und revolutionierten damit das Verständnis des menschlichen Riechens³. Heutzutage hat man, nicht zuletzt dank der apparativen Diagnostik, ein umfassendes Verständnis des Riechvorgangs und seiner Pathologien⁴. Aber nicht nur medizinisch spielt der Geruchssinn eine bedeutende Rolle, er prägt auch unser Alltagsleben: überall, ob bewusst oder unbewusst, werden wir mit Gerüchen konfrontiert. Beim Kochen und Essen, im sozialen Umfeld durch Parfüms und Raumdüfte und häufig verbinden wir mit Gerüchen persönliche Erinnerungen, was auch als Proust-Phänomen bezeichnet wird⁵. Gerüche haben somit großen Einfluss auf unser alltägliches Leben und unsere Lebensqualität. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Genotyp des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), welcher vor allem für die immunologische Identität von Bedeutung ist, den individuellen Körpergeruch bzw. auch die Präferenz des Körpergeruchs bei anderen Menschen bestimmt, was laut Wedekind et al. wiederum Einfluss auf die Partnerwahl hat^{6,7}. Außerdem spielt das Riechvermögen eine bedeutende Rolle bei der Erkennung und Vermeidung von Umweltgefahren und somit für die Gesundheit. Verdorbenes Essen wird nicht nur am Aussehen, sondern besonders am Geruch und Geschmack identifiziert. Gerüche haben allgemein regulatorische Einflüsse auf den Appetit und damit auch auf Nahrungsaufnahme und Gewicht. Ältere Menschen, die oftmals schlechter riechen und schmecken können, verlieren unter anderem deswegen häufig das Interesse am Essen und somit an Gewicht⁸. Der Ernährungszustand hat wiederum großen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten. Des Weiteren helfen ein intaktes Riechvermögen und ein erlerntes Ekelempfinden auch potenziell infektiöse Gefahrenstoffe zu erkennen und zu vermeiden, wie z.B. Verdorbenes oder Fäkalien. Zudem unterstützt das Riechvermögen auch die soziale Kommunikation. Am Geruch von Achselschweiß können z.B. Stress und Angst wahrgenommen werden. Bekannte Gerüche wiederum, wie z.B. der des Partners oder der Mutter, können in stressigen Situationen beruhigend wirken⁹. Sogar

Einleitung

renommierte internationale Künstler setzen sich in ihren Werken mit Gerüchen und ihrer Wahrnehmung auseinander und binden den Betrachter durch seine individuellen Erfahrungen und autobiografischen Erinnerungen in das Kunstwerk mit ein¹⁰. Gerüche sind somit sehr persönlich, von individuellen Erfahrungen und assoziativem Lernen geprägt, suggestiv und ein Leben lang plastisch. Es hängt von der individuellen Erfahrung, sowie dem sensorischen Kontext ab, wie ein Geruch wahrgenommen wird. Manche Gerüche können uns ein Leben lang an unsere Kindheit, Reisen oder bestimmte Lebensphasen erinnern. Andere Gerüche helfen uns zu entspannen, wie z.B. bestimmte Aufgüsse in Saunen. Wiederum andere Gerüche bleiben ein Leben lang negativ in Erinnerung, weil sie z.B. mit einem ungenießbaren Geschmack assoziiert sind oder an eine schwierige Lebensphase wie beispielsweise eine schwere Krankheit erinnern. Personen mit vermindertem Riechvermögen fühlen sich in alltäglichen Situationen häufiger verunsichert bzw. benachteiligt, wenn es z.B. darum geht austretendes Gas, Feuer, verdorbenes Essen oder den eigenen Körpergeruch wahrzunehmen^{11,12}. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Riechstörungen vermehrt zu Depressionen neigen und dass Depressionen wiederum das Riechvermögen beeinträchtigen^{12,13}. Somit ist das Riechvermögen in allen Bereichen des Lebens wichtig und hat großen Einfluss auf die Lebensqualität. Auch in der Medizin hat der Geruchssinn vor allem im Bereich der neurodegenerativen, psychiatrischen und Autoimmunerkrankungen in den letzten Jahren diagnostische Bedeutung erlangt^{14,15}.

1.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens

Menschen können tausende von Gerüchen wahrnehmen und unterscheiden. Obwohl der Geruch evolutionär beim Menschen, im Vergleich zu Tieren mit sehr feinem Geruchssinn, für die z.B. Pheromone in verschiedenen Lebensbereichen (Paarung, Reviermarkierung, Navigation, Nahrungsquellen usw.) überlebenswichtig sind, an Bedeutung zu verloren haben scheint, haben Studien von Laska et al. gezeigt, dass der menschliche Geruchssinn in der Lage ist zwei Gerüche als unterschiedlich zu identifizieren, die sich biochemisch nur minimal durch eine Molekülkomponente unterscheiden¹⁶. Grundlage für unser Riechvermögen sind sogenannte Riechrezeptor-Gene (OR-Gene) und ihre zentrale Verschaltung. Man geht davon aus, dass es über 1000 OR-Gene gibt, von denen ca. 350-400 funktionelle OR-Gene sind und die anderen so genannte Pseudogene^{17,18}. Glusman et al. gehen sogar davon aus, dass das olfaktorische Subgenom ca. 1% des gesamten humanen Genoms ausmacht¹⁹. Man teilt die OR-Gene in 17 Genfamilien mit

Einleitung

jeweils hunderten Untergruppierungen ein. Sie kommen meistens in größeren Clustern auf fast allen Chromosomen vor, mit Ausnahme von Chromosom Y und 20. Diese OR-Gene kodieren für Riechrezeptoren in Millionen von olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), welche sich u.a. im menschlichen Riechepithel befinden. Das Riechepithel ist ca. 2-5 cm² groß und befindet sich beidseits im Nasendach. Es kann sich, neben der oberen Nasenmuschel, auch bis auf die mittlere Nasenmuschel und Teile des Nasenseptums ausbreiten^{20,21}. Es hat einen charakteristischen histologischen Aufbau (siehe Abbildung 1), wird im Alter allerdings immer mehr mit respiratorischem Epithel durchsetzt, was wahrscheinlich, neben Abnahme der Nervenfasern im Bulbus olfactorius (BO), auch zur voranschreitenden Riechminderung beiträgt²²⁻²⁴.

Die Riechschleimhaut besteht aus einem mehrreihigen olfaktorischen Epithel mit vier wichtigen Zelltypen: kugelige bzw. horizontale Basalzellen, ORN, Stützzellen und mikrovilläre Zellen (siehe Abbildung 1). Die Basalzellen sind Vorläufer- bzw. Stammzellen, die sich durch asymmetrische Teilung in epitheliale und neuronale Zellen umwandeln können. Sie garantieren die lebenslange Regenerationsfähigkeit des Riechepithels. Die reifen ORN sind die eigentlichen primären bipolaren Sinneszellen. Ihre Zellkörper liegen in der mittleren Schicht des Riechepithels. Davon geht je ein dendritischer Ausläufer aus, der bis in die Schleimschicht an der Oberfläche des Riechepithels zieht. Jeder dieser dendritischen Fortsätze bildet apikal eine Knospe, die mit 10-30 unbeweglichen Zilien besetzt ist, in welchen sich die OR befinden^{5,21,23}. Durch diese Zilien vergrößert sich die Oberfläche für die Interaktion mit Duftmolekülen deutlich²⁰. Makroskopisch sichtbar sind die basalen Axonbündel mehrerer ORN, die als Filae olfactoriae durch die Lamina cribrosa in den Schädel zum Bulbus olfactorius ziehen. Alle Filae olfactoriae einer Seite bilden den jeweiligen Nervus olfactorius. Durchschnittlich leben die ORN einen Monat und erneuern sich dann zyklisch aus den Basalzellen²⁵⁻²⁷. Ihre Fortsätze werden von gliaähnlichen Hüllzellen umgeben. Diese helfen wahrscheinlich bei jeder Neubildung der ORN wieder eine korrekte Verbindung zum BO herzustellen. Zusätzlich gibt es Neurone, die mit dem olfaktorischen System assoziiert und zur Neurogenese befähigt sind. Sie können zeitlebens aus subventrikulären Zellgebieten in den BO einwandern und dort zu Interneuronen differenzieren^{5,26}. Derzeit gibt es mehrere Studien zu Therapiemöglichkeiten für neurodegenerative und traumatischen Erkrankungen, welche sich mit den bis ins hohe Alter regenerierenden Basal- und Hüllzellen der Riechschleimhaut beschäftigen²². Man geht von einem sehr empfindlichen Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und –Abbau im olfaktorischen

Einleitung

System aus, so dass es sowohl peripher als auch zentral störanfällig ist⁵. Alle ORN sind von Mikrovilli-besetzten Stützzellen umgeben, die sich über das ganze Riechepithel erstrecken und wahrscheinlich zum einen das Ionen- und Wassergleichgewicht der extrazellulären Matrix aufrecht erhalten und zum anderen bei der Biotransformation körperfremder Stoffe helfen. Des Weiteren könnten sie an der Beseitigung und Phagozytose beschädigter oder abgestorbener Zellen beteiligt sein und schützen vor Alterung und hormonellen Schwankungen. Die vierte und seltenste Zellart, die im olfaktorischen Epithel vorkommt, sind die oberflächlichen bipolaren mikrovillären Zellen. Ihre Funktion beim Menschen ist noch unbekannt, es wird aber eine chemorezeptorische Funktion vermutet^{20,23}. Unter der Basalmembran des Riechepithels finden sich neben einer Lamina propria mit Blut- und Lymphgefäßen, Bowman-Drüsen und Bindegewebe. Die Bowman-Drüsen, oder auch Glandulae olfactoriae, sind seröse Drüsen, deren Sekret zum einen gemeinsam mit den Stützzellen das extrazelluläre Milieu aufrecht erhält und zur Abwehr dient und zum anderen bei der Bindung von Duftmolekülen hilft^{5,20,22,23}. Außerdem scheinen Epithelzellen der Bowman-Drüsen eine wichtige Rolle bei der Regeneration der menschlichen olfaktorischen Mukosa und besonders der Stützzellen zu spielen²⁴.

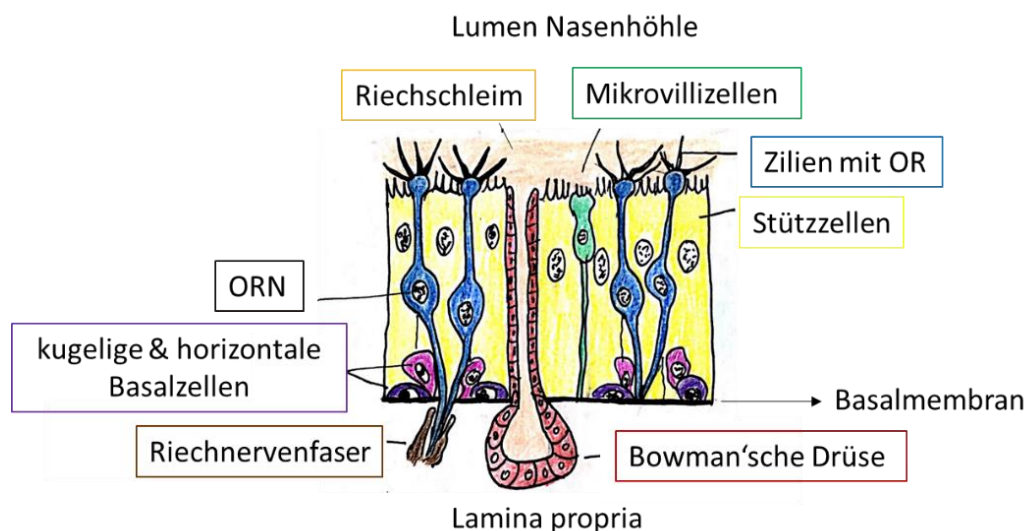


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Riechepithels, modifiziert nach Mackay-Sim²⁶

Duftmoleküle gelangen normalerweise während der Inspiration in die Nase, werden durch die Nasenmuscheln im Luftstrom verwirbelt und gelangen über den oberen Nasengang zur Riechschleimhaut, wo sie sich im Nasenschleim lösen und an spezifische Riechrezeptoren binden. Dies wird als orthonasales Riechen bezeichnet. Alternativ können sie auch bei der Nahrungsaufnahme durch Kauen und Schlucken von retronasal

Einleitung

an die Riechrezeptoren gelangen, was als retronasales Riechen bezeichnet wird⁹. An den Riechrezeptoren wird der Geruchseindruck anhand von Guaninnukleotid-bindenden Proteinen (G-Proteinen) und nachfolgenden Signalkaskaden in elektrische Signale in Form von Aktionspotenzialen umgewandelt. Jedes ORN exprimiert nur einen Rezeptortyp und verschaltet auf ein spezifisches Glomerulus im BO, von wo aus die Riechinformation wiederum auf Mitralzellen umgeschaltet wird. Mitralzellen sind die zweiten olfaktorischen Neurone, deren Axone den sogenannten Tractus olfactorius bilden. Ein einzelner OR kann eine Vielzahl von Duftmolekülen binden, die biochemisch ähnlich sind und ein spezifisches Duftmolekül wird von mehreren OR erkannt. Was letztendlich die Identifikation eines Geruches ausmacht, ist die spezifische Kombination und die zentrale Verarbeitung der aktivierten OR^{20,28,29}.

An der zentralen Verarbeitung und bewussten Wahrnehmung von Düften sind unter anderem der orbitofrontale Kortex (OFC), das limbische System, das Kleinhirn und die Insel beteiligt (siehe Abbildung 2)⁴. Das Besondere der Riechbahnen ist, dass sie scheinbar ungekreuzt verlaufen und nicht wie andere Sinnesmodalitäten vom Thalamus gefiltert werden. Die bewusste Wahrnehmung des Riechens und Verarbeitung mit anderen Modalitäten findet vor allem im Neo- und Mesocortex, wie z.B. der Inselrinde statt. Je nach Komplexität eines Geruchs werden verschiedene Areale im Gehirn aktiviert. So werden für die Identifikation von komplexen Düften die Amygdala, der piriforme Kortex, die Inselrinde, der Hippocampus, der Nucleus caudatus, das Cerebellum und der visuelle Kortex aktiviert. Für die reine Wahrnehmung einzelner Duftstoffe werden viel weniger Areale aktiviert⁵. Die Amygdala ist zudem an der emotionalen Beurteilung von Gerüchen beteiligt und scheint wegen der zentralnervösen Verschaltung eher angeborene Reaktionen auf Gerüche zu steuern. Der piriforme Kortex und seine vielen Assoziationsfasern hingegen scheinen eine Rolle beim olfaktorischen Wahrnehmungslernen zu spielen. Der OFC scheint besonders bei der Geruchsidentifikation, -diskriminierung und dem Riechgedächtnis von Bedeutung zu sein²⁹. Vereinfacht kann gesagt werden, dass hintere Regionen eher für Riechqualität, vordere hingegen eher für die molekulare Struktur zuständig sind^{4,5}.

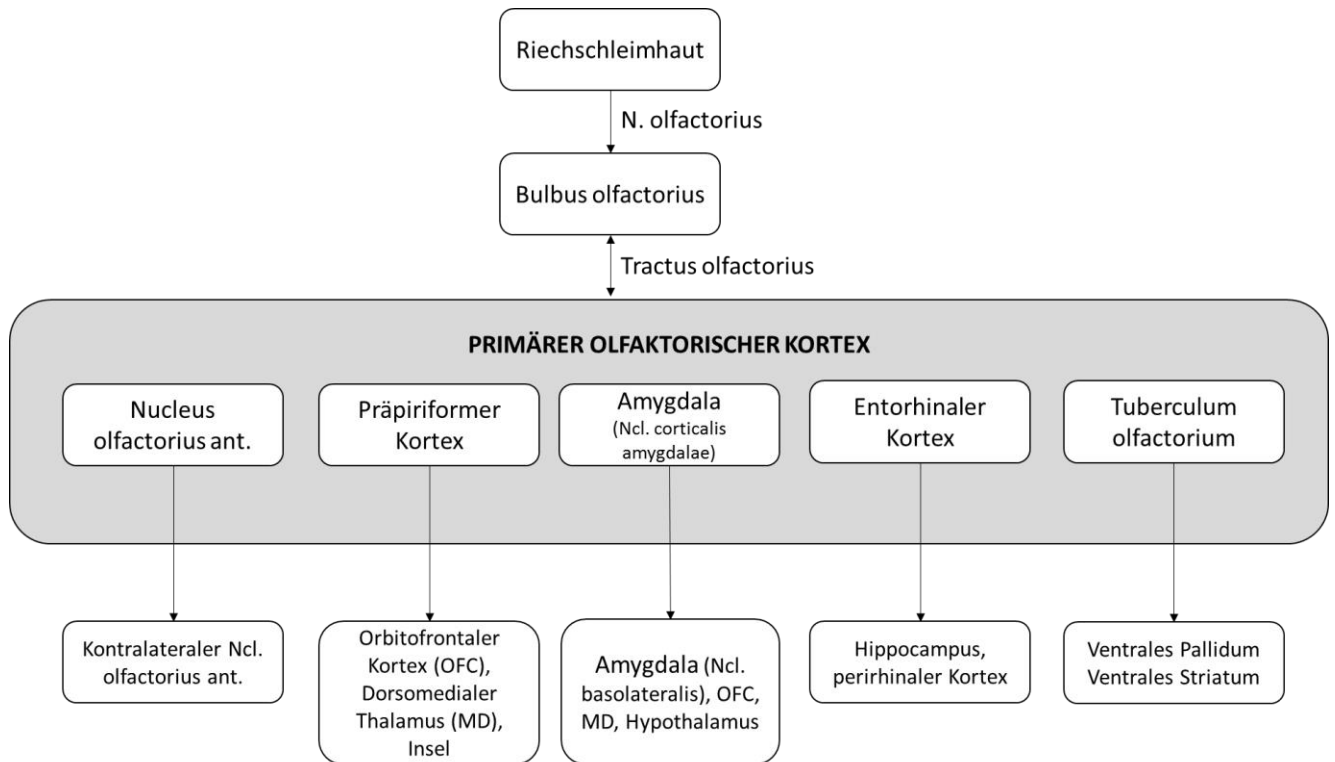


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der zentralen Verschaltung der Riehbahnen, modifiziert nach Gottfried und Mainland et al.^{4,29}

Das Geruchs- und Geschmackempfinden wird zusätzlich noch durch trigeminale Chemosensorik ergänzt. So werden z.B. der leicht stechende Geruch von Rauch oder die Kühle von Menthol über Chemorezeptoren an freien Nervenendigungen des N. trigeminus wahrgenommen.

1.1.2 Einteilung von Riechstörungen

Im Allgemeinen unterteilt man Riechstörungen (Dysosmien) in zwei große Gruppen: die sinunasalen Riechstörungen, die durch Erkrankungen der Nase bzw. Nasennebenhöhlen verursacht werden und nicht sinunasale Riechstörungen, bei denen es zu einer Schädigung des olfaktorischen Systems kommt³⁰. Die weitere Differenzierung von Riechstörungen ist in Abbildung 3 dargestellt.

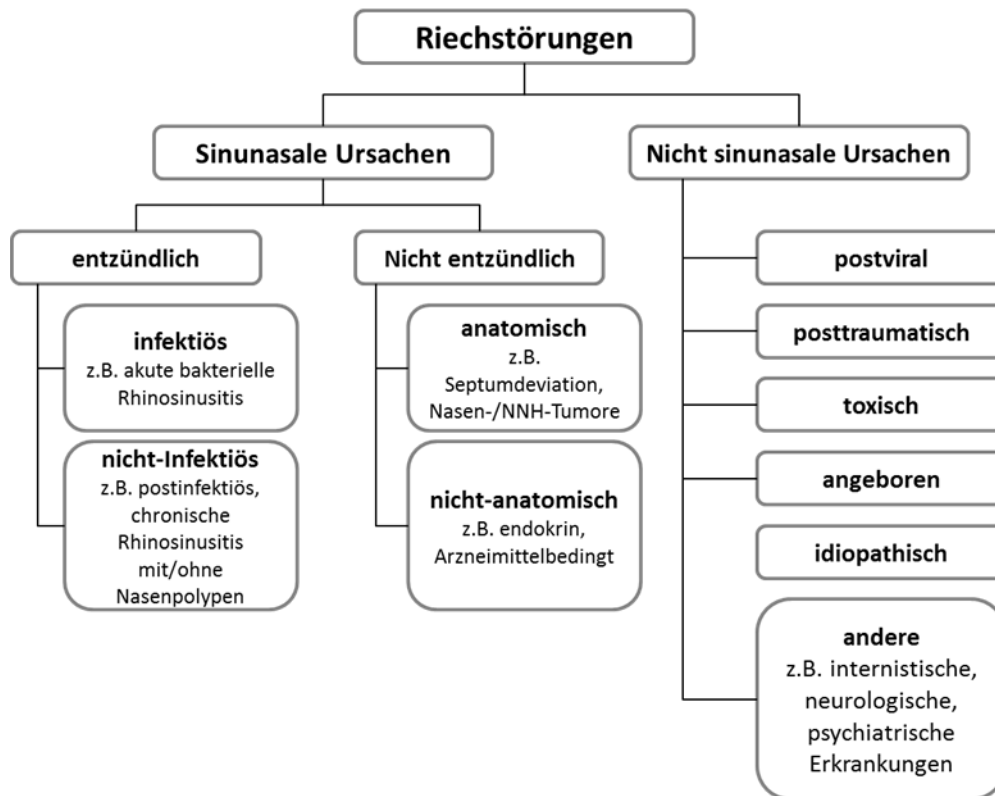


Abbildung 3: Differenzierung von Riechstörungen, modifiziert nach Damm et al.³⁰

Des Weiteren lassen sich quantitative und qualitative Riechstörungen unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich quantitative Riechstörungen betrachtet: Dabei bedeutet Normosmie ein uneingeschränktes Riechvermögen, Hyposmie ein vermindertes Riechvermögen und Anosmie ein fehlendes Riechvermögen³¹.

1.1.3 Epidemiologie von Riechstörungen

Epidemiologischen Daten zufolge sind Riechstörungen in der Allgemeinbevölkerung häufig: Studien aus verschiedenen Ländern haben gezeigt, dass ca. 13% der Allgemeinbevölkerung an Hyposmie leiden und ca. 5% an Anosmie, wobei es ab einem Alter von 50 Jahren zu einer deutlichen Riechminderung kommt^{25,32,33}.

Laut Damm et al. werden allein in Deutschland pro Jahr ca. 79.000 Patienten wegen Riechstörungen in HNO-Kliniken behandelt³⁰. Die Angaben in der Literatur sind international nicht einheitlich, aber zu den häufigsten Ursachen von Riechstörungen gehören mit ca. 18-53% Entzündungen der Nase oder Nasennebenhöhlen, wie Rhinosinusitis, gefolgt von Infektionen der oberen Atemwege (19-27%) und Schädel-Hirn-Traumata (5-20%)^{13,25,30,34}. Bei den nicht sinunasalen Riechstörungen gibt es derzeit nur wenige verlässliche epidemiologische Daten, was daran liegen könnte, dass die subjektive Einschätzung des Riechvermögens häufig nicht mit dem objektiv

Einleitung

quantifizierbaren Riechvermögen übereinstimmt und Patienten ein vermindertes Riechvermögen unter Umständen nicht bemerken geschweige denn darunter leiden^{35,36}.

1.1.4 Testung des Riechvermögens

Zur Testung des Riechvermögens stehen viele validierte Testverfahren, wie beispielsweise psychophysische Testungen mit Riechstiften für orthonasales Riechvermögen, Testungen mit Schmeckpulvern für retronasales Riechvermögen und objektivierende Testverfahren mit Olfaktometern, Elektroolfaktogrammen oder funktionellen Magnetresonanztomografien zur Verfügung³⁷.

Die psychophysischen Tests finden in der Klinik breite Anwendung, da sie nicht-invasiv, leicht verständlich und weniger zeitaufwendig als andere Riechtests sind³⁸. Hierbei werden die Wahrnehmungsschwellen für verschiedene Duftstoffe und die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden bzw. zu identifizieren getestet (Schwelle, Diskrimination, Identifikation). Es gibt schätzungsweise 200 verschiedene Tests. Da die Geruchsidentifikation stark von der Vertrautheit des Geruchs abhängt und Gerüche eine kulturelle Komponente haben, hat sich im europäischen Raum der deutsche Sniffin' Sticks Test der Firma Burghart Messtechnik GmbH durchgesetzt, der von allen psychophysischen Tests das höchste Evidenzniveau hat^{31,39,40}. Er wurde in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft von Kobal et al. entwickelt und in mehreren Studien mit über 3000 Probanden für Männer und Frauen verschiedener Altersklassen validiert⁴¹⁻⁴³.

In großen epidemiologischen Studien wurden die Normwerte für die Bestimmung des Riechvermögens anhand von Sniffin' Sticks festgelegt. Insgesamt können bei dem Test 48 Punkte erreicht werden. Von absoluter Hyposmie wird ab der untersten 10. Perzentile der Normwerte gesprochen, d.h. ab einem Gesamtwert von 30,3 für 16-35-jährige, 27,3 für 36-55-jährige und 19,6 für Personen, die älter als 55 Jahre sind. Ein Gesamtscore von $\leq 16,5$ Punkten deutet auf eine funktionelle Anosmie hin³¹. Ein Vorteil des Sniffin' Sticks Tests ist, dass Rückschlüsse auf die Lokalisation der Störung gezogen werden können. Ist lediglich die Riechschwelle beeinträchtigt, lässt das eher auf eine periphere Funktionseinschränkung schließen. Bei Beeinträchtigungen der Identifikation oder Diskrimination liegt eine zentralnervöse Schädigung nahe^{44,45}.

1.2 Hereditäres Angioödem

1.2.1 HAE-Typen

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, genetische Erkrankung. Man schätzt die Inzidenz weltweit auf ca. 1:30.000-1:50.000 Menschen^{46,47}. Es wird häufig unterdiagnostiziert und Patienten haben nicht selten einen protrahierten Krankheitsverlauf von den ersten Symptomen bis zur korrekten Diagnose und Therapie, was zu erheblichen Gesundheitsproblemen und Einschränkungen der Lebensqualität führen kann. Bis heute sind drei Subtypen des HAE abgrenzbar. Am häufigsten und besten charakterisiert sind dabei HAE Typ I und II, die durch Mutationen im C1-Inhibitor-Gen zu verminderter Konzentration bzw. Fehlfunktion des C1-Inhibitors führen. Darüber hinaus gibt es HAE Typen, bei denen sowohl die C1-Inhibitor-Aktivität, als auch die C1-Inhibitor-Konzentration im Normbereich liegen, die ehemals als HAE Typ III klassifiziert wurden, mittlerweile aber als HAE mit normalem C1-Inhibitor (HAE-nC1-INH) bezeichnet werden (siehe Tabelle 1). Bei diesen Subtypen des HAE wurden in einigen Fällen Mutationen im Faktor XII, Angiopoietin (ANGPT1) oder Plasminogen (PLG) nachgewiesen, wenngleich bei den meisten dieser Patienten bei aktueller Studienlage keine ursächliche Mutation nachweisbar ist^{48,49}. Die genaue Charakterisierung und Pathophysiologie des HAE-nC1-INH ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Die Einteilung in verschiedene HAE-Typen und Abgrenzung zu erworbenen Angioödemem ist vor allem für die korrekte Therapie entscheidend. Im Folgenden bezieht sich „HAE“ auf die durch C1-INH-Defekte ausgelösten HAE Typen, also HAE Typ I und Typ II, sofern nicht ausdrücklich anders benannt.

Tabelle 1: Häufigkeit und Diagnosekriterien der 3 HAE-Subtypen^{46,49,50}

	HAE mit quantitativem C1-Inhibitor-Mangel (= HAE Typ I (80-85%))	HAE mit C1-Inhibitor-Dysfunktion (= HAE Typ II (15-20%))	HAE mit normalem C1-Inhibitor (HAE-nC1-INH) (ehemals HAE Typ III (sehr selten))
C1- INH-Konzentration	Niedrig	Normal/Hoch	Normal
C1-INH-Funktion	Niedrig	Niedrig	Normal
C4-Konzentration	Niedrig	Niedrig	Normal

1.2.2 Klinik und Diagnostik

Klinisch zeichnet sich das hereditäre Angioödem durch attackenartige, wiederkehrende Schwellungen aus. Dabei können alle Organe des Körpers betroffen sein. Am häufigsten kommt es zu Schwellungen der Haut, des Magen-Darm-Traktes, was sich durch akute kolikartige Schmerzen, Erbrechen oder Durchfall äußern kann und Schwellungen des Kehlkopfes⁵¹. Kehlkopfschwellungen können zu akuten respiratorischen Notfallsituationen führen mit Erfordernis der Intubation, Koniotomie oder Tracheotomie. Die Schwellungen entwickeln sich typischerweise über mehrere Stunden und können über mehrere Tage anhalten. In manchen Fällen kommt es vor einer Attacke zu einem Erythema marginatum als Prodromalsymptom. Dabei handelt es sich um eine ringförmige, nicht schmerzhaft, nicht juckende Hautrötung. Einige Patienten berichten auch Tage bis Stunden vor einer Attacke über Kribbeln der Haut, Stimmungsschwankungen oder Erschöpfungszustände als unspezifische Vorläufersymptome. Letztendlich treten Attacken inter- und intraindividuell mit unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität auf⁵². Bei den meisten Patienten mit HAE kommt es zu ersten Schwellungsattacken innerhalb der ersten beiden Lebensjahrzehnte. Die korrekte Diagnosestellung ist nicht selten zeitlich verzögert, so dass viele Patienten einen langen Leidensweg haben⁵³.

Für die Diagnostik spielt insbesondere die Familienanamnese eine wichtige Rolle, wobei bedacht werden sollte, dass auf Grund von Neumutationen in ca. einem Viertel der Fälle kein HAE in der Familie bekannt ist. Ebenfalls sollten eine Medikamentenanamnese und eine Dokumentation der Attacken-Historie (erstes Auftreten, Stärke, Häufigkeit usw.) erfolgen. Diagnostisch hilfreich ist unter anderem, dass Schwellungen bei HAE nicht auf Medikamente wie Cortison, Antihistaminika oder Adrenalin ansprechen^{49,54}. Entscheidend zur Diagnose des HAE und zur Differenzierung der verschiedenen HAE-Typen sind spezifische Laboruntersuchungen. Sowohl C1-INH-Konzentration, als auch C1-INH-Funktion sind beim HAE Typ I deutlich erniedrigt. Beim HAE Typ II kann die C1-INH-Konzentration normwertig oder sogar leicht erhöht sein, wohingegen die C1-INH-Aktivität deutlich erniedrigt ist (siehe Tabelle 1). Zudem ist der Komplementfaktor C4 ein diagnostischer Screeningparameter, da er beim HAE Typ I und II durch ein überaktives Komplementsystem und somit erhöhten Verbrauch erniedrigt ist (siehe Abbildung 6)⁵⁴. Genetische Analysen auf Mutationen im C1-INH-Gen (SERPING1) können zur Diagnosesicherung des HAE Typ I und II herangezogen werden, wenngleich diese aufwendiger und teurer sind als laborchemische Untersuchungen. Sollten sowohl die C1-

Einleitung

INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration und C4-Level erniedrigt, die Familienanamnese allerdings leer sein bzw. sich die Attacken erst nach dem 30. Lebensjahr manifestiert haben, so sollte differentialdiagnostisch ein ebenfalls Bradykinin-vermitteltes erworbenes Angioödem (AAE) in Betracht gezogen werden und ggf. weitere Laboruntersuchungen (Differentialblutbild, C1q, Antinukleäre Antikörper (ANA) usw.) erfolgen. Bei normaler C1-Inhibitor-Funktion, C1-Inhibitor-Konzentration und normalen C4-Werten sollte eine erneute Blutentnahme während einer Attacke erfolgen. Sind die Laborwerte auch während einer Attacke normwertig, so kann die Familienanamnese entscheidend sein. Ist diese negativ, so sollten differentialdiagnostisch ein Bradykinin-vermitteltes ACE-Inhibitor induziertes Angioödem, Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme oder idiopathische Angioödeme bedacht werden. Bei positiver Familienanamnese sollte an ein HAE-nC1-INH gedacht werden und ggf. durch Mutationsanalysen von FXII, Angiopoietin oder Plasminogen bestätigt werden^{49,55}.

1.2.3 Pathophysiologie des HAE Typ I und II

Klinisch und genetisch gut charakterisiert ist die Pathophysiologie des HAE Typ I und II. Ursächlich sind Mutationen im C1-Inhibitor-Gen (SERPING1) mit hauptsächlich autosomal-dominanten Vererbungsmuster. Das C1-Inhibitor-Gen liegt auf dem Chromosom 11 (11q11-11q13.1). Mutationen in diesem Bereich können zu einem Mangel oder einer Fehlfunktion des C1-Inhibitors, eines Serinprotease-Inhibitors, führen. In ca. 20% der Fälle kommt es zu Neumutationen^{46,47}. Ein Mangel dieses C1-Inhibitors hat Auswirkung auf mehrere Enzymsysteme, wie das Kallikrein-Kinin-System, das Komplementsystem, Fibrinolyse-System oder die Gerinnungskaskade (siehe Abbildung 6). Diese Systeme überschneiden sich zumindest in ihren initialen Aktivierungsphasen und werden über Teilstrecken von den gleichen Mediatoren bzw. Inhibitoren kontrolliert. Aus diesem Grund werden auf den nächsten Seiten diese Systeme und ihre Zusammenhänge kurz dargestellt.

1.2.3.1 Übersicht Gerinnungssystem

Das Gerinnungssystem ist allgemein für die Blutstillung und Fluidität des Blutes von Bedeutung. Man unterscheidet zwischen primärer Hämostase durch Thrombozyten, die bei Gefäßwandschädigung einen sogenannten weißen Thrombus bilden und der sekundären Hämostase durch die kaskadenartige Aktivierung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren, die letztendlich zu einem stabilen Thrombus führen und die Wundheilung initiieren. Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich Serin-Proteasen oder

Einleitung

Kofaktoren, die zunächst inaktiv im Plasma vorliegen und aktiviert werden können. Die Gerinnungskaskade kann durch exogene und endogene Faktoren initiiert und verstärkt werden⁵⁶ (siehe Abbildung 4):

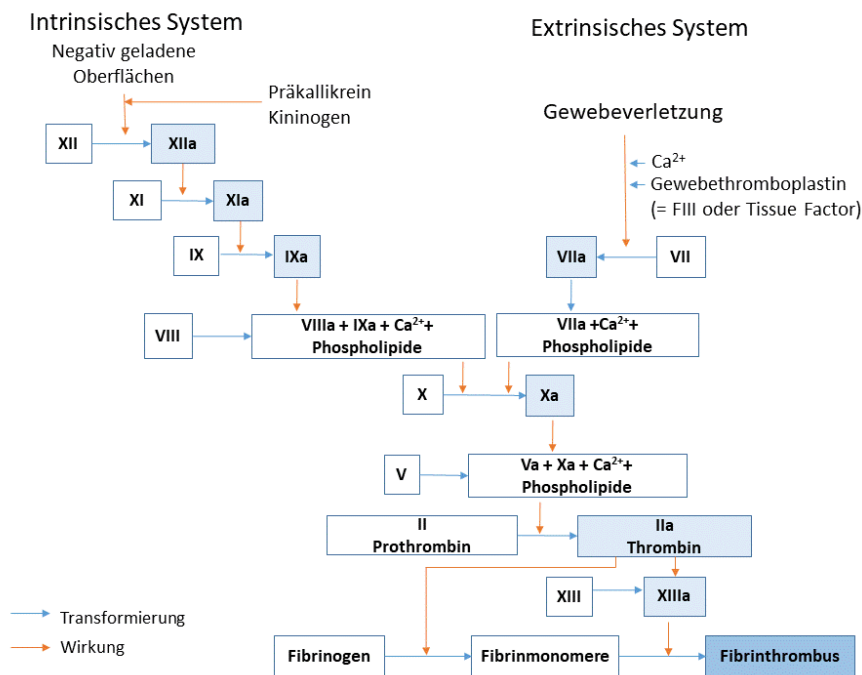


Abbildung 4: Gerinnungskaskade modifiziert nach Müller-Berghaus⁵⁶

Durch negativ geladene Oberflächen wird nicht nur das intrinsische System der Gerinnungskaskade über Faktor XII aktiviert, sondern auch das Kallikrein-Kinin-System, welches auch als Kontaktsystem bezeichnet wird. Der aktivierte Faktor XIIa spaltet Präkallikrein vom „High Molecular Weight Kininogen“ (HMWK), wodurch aktiviertes Kallikrein entsteht, das letztendlich aus dem HMWK Bradykinin freisetzt. Präkallikrein und Kininogen können wiederum direkt die Bildung des Komplexes von Faktor IXa und VIIIa mit Phospholipiden und Calcium begünstigen. Kallikrein hält zudem den Faktor XII aktiv (siehe Abbildung 6)^{54,56}.

1.2.3.2 Übersicht Komplementsystem

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen, unspezifischen humoralen Immunsystems, das als Reaktionspartner des spezifischen Immunsystems fungiert. Es führt über Opsonierung bzw. Porenbildung zur Lyse und Abwehr eingedrungener Krankheitserreger und lockt inflammatorische Zellen an. Es besteht aus über 20 verschiedenen Proteinen von denen vor allem die Komplementfaktoren C1-C9 sich, ähnlich wie die plasmatische Gerinnung, kaskadenartig aktivieren. Eine Aktivierung kann dabei auf 3 verschiedene Weisen erfolgen (siehe Abbildung 5). Beim klassischen Weg,

Einleitung

der durch Bindung von Antigen-Antikörper-Komplexen an die Untereinheit C1q des Faktors C1 aktiviert wird, kommt es zur Konformationsänderungen der proteolytischen Untereinheiten C1s und C1r, die daraufhin zum Verbrauch bzw. Spaltung der Komplementfaktoren C4 und C2 führen. Ebenso beim Mannosebindenden/ Lektin-Weg, der vor allem während akuter Entzündungsphasen durch proinflammatorische mannosebindende Proteine aktiviert wird, werden C2 und C4 verbraucht. Bei der alternativen Aktivierung durch Polysaccharide auf Pathogenoberflächen werden der Faktor C3 und Kofaktoren B und D aktiviert. Dabei werden die Komplementfaktoren C1, C2 und C4 nicht verbraucht⁵⁶. Alle Wege münden über verschiedene Zwischenschritte in einer gemeinsamen Endstrecke. Entweder wird über C3b letztendlich C5 proteolytisch gespalten und es entsteht der Membranangriffskomplex aus mehreren Komplementfaktoren, der über eine Porenbildung zur Lyse des eingedrungenen Erregers führt oder C3b bindet direkt an Pathogene und markiert diese so für phagozytierende Zellen. Andere aktivierte Untereinheiten von C3, C4 und C5 können auch zur Chemotaxis z.B. phagozytischer Leukozyten führen⁵⁷.

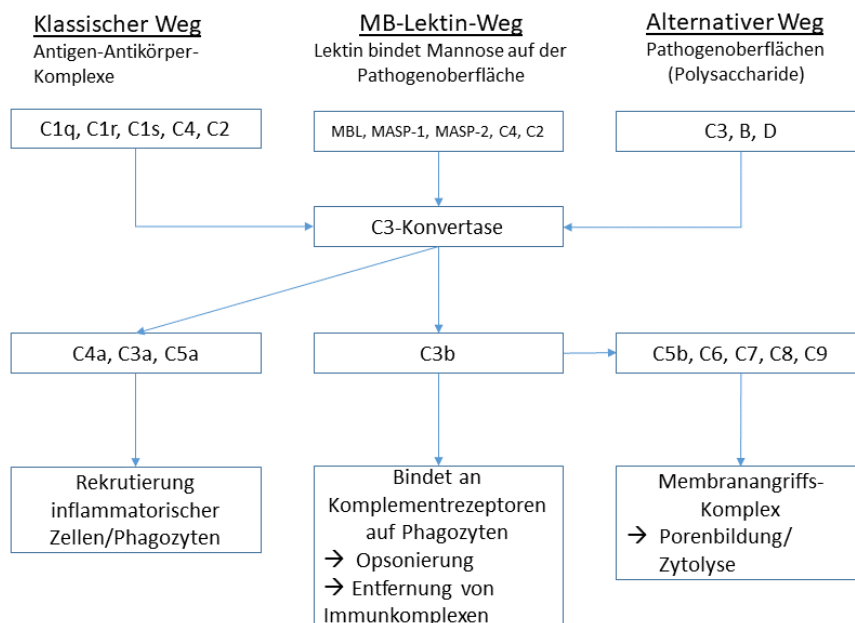


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Komplementsystems, modifiziert nach Janeway et al.⁵⁷; MASP =mannose-binding lectin-associated serine protease, MBL= mannan-binding-lectin.

1.2.3.3 Zusammenhänge Gerinnung, Komplement und HAE Typ I und II

Klinisch bedeutend ist bei der Pathophysiologie des HAE der Einfluss des C1-Inhibitor-Mangels auf das Kontaktsystem (Kallikrein-Kinin-System), der letztendlich durch eine fehlende Hemmung zu einem erhöhten Bradykinin-Spiegel führt. Normalerweise bildet der C1-Inhibitor mit dem aktivierten Gerinnungsfaktor XIIa und dem Kallikrein einen inaktiven Komplex. Beim HAE Typ I und II kommt es durch den fehlenden oder funktionell

1.2.4 Therapie des hereditären Angioödems

Bisher ist eine Heilung des hereditären Angioödems nicht möglich und die Therapie daher rein symptomatisch. Beeinflussbare Risikofaktoren wie Stress, repetitive mechanische Belastung, bestimmte Nahrungsmittel oder ähnliches sollten anhand eines Tagebuchs identifiziert und wenn möglich vermieden werden, falls dadurch die Lebensqualität nicht tiefgreifend eingeschränkt wird. Auch östrogenhaltige Kontrazeptiva und ACE-Hemmer-Einnahme verschlechtern das Krankheitsbild und sind bei Patienten mit HAE kontraindiziert. Allerdings lässt sich bei den meisten Attacken kein eindeutiger Auslöser identifizieren^{50,51}.

Bei der Behandlung des HAE unterscheidet man prinzipiell zwei verschiedene Strategien: Zum einen die Akuttherapie, auch als bedarfsweise Behandlung bezeichnet und zum anderen die Prophylaxe. Letztere kann weiter unterschieden werden in Langzeitprophylaxe oder auch Routineprophylaxe und die Kurzzeitprophylaxe oder auch perioperative Prophylaxe. In der Akuttherapie kommen C1-Inhibitor-Konzentrate zum Einsatz, wie z.B. das aus humanem Blutplasma gewonnene Berinert® oder Cinryze® oder das rekombinant aus Kaninchenmilch gewonnene C1-Inhibitor-Analogon Ruconest®. Sie alle ersetzen den fehlenden C1-Inhibitor und müssen zur Akuttherapie intravenös verabreicht werden. Ein weiterer Wirkmechanismus von Medikamenten zur Therapie des hereditären Angioödems ist der Antagonismus von Bradykinin-Rezeptoren, wie z.B. beim Bradykinin-B2-Antagonist Icatibant (Firazyr®), der durch kompetitive Verdrängung von Bradykinin am Bradykinin-Rezeptor einer überschießenden Aktivierung entgegenwirkt. Dieser kann subkutan verabreicht werden. In Deutschland nicht zugelassen ist der rekombinante Kallikrein-Inhibitor Ecallantide (Kalbitor®), der einem erhöhten Bradykininspiegel entgegenwirkt und subkutan appliziert wird. Insgesamt ist das Therapieansprechen im Falle einer HAE-Attacke besser, je früher die Bedarfstherapie angewandt wird, weshalb die meisten Patienten Schulungen zur intravenösen bzw. subkutanen Selbstapplikation der Medikamente zu Hause erhalten⁴⁹.

Bei häufig rezidivierenden, schweren Attacken oder perioperativ können C1-INH-Konzentrate prophylaktisch eingesetzt werden. Dafür ist derzeit nur das C1-INH-Konzentrat Cinryze® zugelassen und erhältlich. Außerdem stehen Androgen-Derivate (z.B. Danazol), Tranexamsäure oder andere Antifibrinolytika zur Verfügung. Allerdings sind Androgene in Deutschland nicht zur Prophylaxe zugelassen (off-label) und die Wirksamkeit von Tranexamsäure ist begrenzt. Der genaue Wirkmechanismus bei

Einleitung

Androgenderivaten ist nicht geklärt. Antifibrinolytika hemmen die Plasminogen-Aktivierung und senken somit den C1-Inhibitor Verbrauch^{46,50,54,62}.

Neue Medikamente, wie z.B. Lanadelumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Kallikrein, werden aller Voraussicht nach demnächst zugelassen oder befinden sich aktuell in erfolgsversprechenden Phase-3-Studien, wie der orale Plasma-Kallikrein-Inhibitor BCX7353. Sie lassen auf eine patientenfreundlichere Prophylaxe und Therapie des HAE hoffen^{63,64}.

1.3 Zielsetzung und Hypothesen

Perricone et al. haben in einer Studie gezeigt, dass Patienten mit HAE signifikant häufiger an Hyposmie bzw. Anosmie leiden als gesunde Probanden⁶⁵. Ob dieses verminderte Riechvermögen unabhängig vom hereditären Angioödem auftritt oder genetische bzw. immunologische Ursachen hat, ist noch nicht erforscht. Mit der vorliegenden Arbeit soll zum einen anhand von Sniffin' Sticks überprüft werden, ob bei einem an der Charité betreuten Patientenkollektiv mit HAE-Typen mit C1-Inhibitor Defekten (HAE Typ I und II) ein vermindertes Riechvermögen vorliegt und zugleich, ob es dafür eine genetische Disposition gibt. Grund für die Annahme ist, dass mehrere Riechrezeptorgen-Cluster (im Folgenden auch ORG-Cluster genannt) in unmittelbarer Nähe zum C1-Inhibitor-Gen liegen.

Die zu prüfenden Hypothesen sind:

- Patienten mit HAE Typen mit C1-Inhibitor Defekten (HAE Typ I oder II) haben ein vermindertes Riechvermögen.
- Die Hyposmie/Anosmie bei Patienten mit HAE hat genetische Ursachen.
- Es gibt einen Zusammenhang zwischen Komplementsystem und Riechvermögen.

Material und Methoden

1.4 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 34 Patienten und 31 alters- und geschlechtsstandardisierten Probanden. Patienten wurden im Rahmen der HAE-Sprechstunde im Allergie-Centrum-Charité rekrutiert und vor ihrem Kontrolltermin schriftlich über die Studie und die freiwillige Teilnahme informiert. Um eine repräsentative Kontrollgruppe zu erhalten, wurden Familienangehörige und Bekannte der Patienten, sowie Mitarbeiter und Studierende der Charité und Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Campus Mitte und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Campus Virchow-Klinikum in die Studie eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Testungen festgelegt und geprüft. Ausschlusskriterien waren:

- Alter < 18 Jahren
- nicht einwilligungsfähige Personen
- Schwangere
- Personen mit akuten oder chronischen Entzündungen der Nase oder Nasennebenhöhlen (akute/chronische Rhinosinusitis)
- Personen mit akutem Asthmaanfall oder akuten allergischen Beschwerden/allergischer Rhinitis
- Patienten mit Voroperationen im Bereich der Nase/Nasennebenhöhlen
- Patienten mit akuten HAE Manifestationen
- Personen mit bösartigen Tumorerkrankungen, Lymphomen oder HIV
- Patienten mit Zustand nach Schlaganfall
- Einnahme von Antihistaminika oder Nasenspray bis 7 Tage vor der Untersuchung
- Für die Kontrollgruppe: HAE-Erkrankung

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/197/14) und unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und der dort enthaltenen Grundsätze erstellt. Vor Beginn der Untersuchungen wurden alle Teilnehmer über die Studie, den Zeitaufwand, die Datenschutzrichtlinien und den genauen Untersuchungsablauf aufgeklärt und eine

schriftliche informierte Einwilligung eingeholt. Die Teilnehmer wurden zudem mündlich und schriftlich auf die Möglichkeit hingewiesen die eigene Einwilligung, sowie die wissenschaftliche Auswertung und Veröffentlichung der Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen zu können. Patienten mit HAE willigten darüber hinaus in einer gesonderten Einwilligungserklärung in die Durchführung genetischer Analysen gemäß des Gendiagnostikgesetzes (siehe Anhang 1) ein. Die Daten wurden in einem Zeitraum von Oktober 2011 bis November 2015 erhoben. Die Teilnehmer wurden entweder in Räumen des Allergie-Centrums der Charité Berlin am Campus Mitte oder in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Campus Virchow-Klinikum getestet.

1.5 Studienablauf

Alle Studienteilnehmer bekamen validierte Fragebögen, in denen neben einer allgemeinen Anamnese, besonders Fragen zu möglichen allergischen und rhinosinuitischen Beschwerden und der Lebensqualität gestellt wurden. Patienten mit HAE beantworteten zudem einen kurzen Fragebogen zum Verlauf und der Behandlung ihrer Erkrankung. Die Bearbeitung aller Fragen nahm durchschnittlich 10-15 Minuten in Anspruch. Danach folgte der dreistufige Riechtest mit Sniffin' Sticks, der zwischen 40-60 Minuten dauerte. Im Anschluss wurden alle Teilnehmer HNO-ärztlich mit einer vorderen und mittleren Rhinoskopie mittels Nasenspekulum und Endoskop untersucht. Die Ergebnisse wurden anhand des standardisierten DAVOS-Scores ausgewertet. Am Schluss wurde allen Patienten Blut entnommen, wobei neben einem Differentialblutbild auch Entzündungsparameter und HAE-spezifische Laborwerte abgenommen wurden. Allen HAE-Patienten wurde zusätzlich Blut für genetische Untersuchungen (DNA und RNA) entnommen. Die genetischen Proben wurden zur genetischen Analyse an das Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn geschickt.

Die genetische Einwilligungserklärung und Dokumentationsbögen befinden sich im Anhang. Die Teilnahme an der Studie dauerte insgesamt zwischen 60-90 Minuten.

1.6 HNO-Fragebogen

Der verwendete Fragebogen wurde im Rahmen des „Work Package“ (WP) 2.7.2 zu chronischer Rhinosinusitis und nasalen Polypen des GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)-Exzellenznetzwerks entworfen und bereits in mehreren Studien angewandt^{66,67}. Er besteht aus einem Teil mit allgemeinen Fragen, wie z.B. Größe, Gewicht, Beruf, Rauchverhalten und Fragen zu Symptomen einer chronischen Rhinosinusitis, wie sie im „European Position Paper“ (EPOS2012) zu Rhinosinusitis und

nasalen Polypen definiert werden⁶⁸. Des Weiteren besteht er aus dem RSOM-31 (Rhinosinusitis Outcome Measure), mit dem der Schweregrad und die Lebensqualität bei Rhinosinusitis anhand von visuellen Analogskalen (VAS) und Likert-Skalen beurteilt werden. Es wurden Symptome der Nase, der Augen, der Ohren, des Schlafs, Allgemeinsymptome und emotionale Probleme abgefragt^{69,70}. Außerdem beinhaltet der Studienfragebogen den SF-36 (short form-36 health survey), einen etablierten Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität im Allgemeinen, der sowohl Fragen zur körperlichen, als auch seelischen Gesundheit beinhaltet⁷¹. Er untersucht, in wie weit eine Erkrankung den Lebensalltag von Patienten einschränkt. Zudem beinhaltet er einen standardisierten Auswertungsbogen für Befunde der HNO-Untersuchung, die anhand des DAVOS-Scores standardisiert ausgewertet wurden⁵⁷. Patienten mit HAE füllten zudem einen kurzen Fragebogen zu ihrem Krankheitsverlauf und der Therapie aus, wie er üblicherweise in der HAE-Sprechstunde des Allergie-Centrums-Charité verwendet wird.

1.7 Sniffin' Sticks

In der vorliegenden Arbeit wurde das Riechvermögen anhand des erweiterten Sniffin' Sticks Tests der Firma Burghart Messtechnik GmbH bestimmt. Dieser beinhaltet einen Schwellentest, einen Diskriminationstest und einen Identifikationstest (SDI). Bei dem Test handelt es sich um 14 cm hohe Riechstifte, die aussehen wie Filzstifte und statt mit Farbe, mit 4ml flüssigen Duftstoffen oder mit in 4ml Propylenglykol gelösten Duftstoffen befüllt sind. Ähnlich wie Filzstifte, besitzen sie eine abnehmbare Kappe. Sobald diese entfernt wird, setzen die Stifte ihre Duftmoleküle in konstanter Konzentration frei.

Sie wurden den Studienteilnehmern in einem Abstand von ungefähr zwei Zentimetern für drei Sekunden unter die Nase gehalten. Anschließend wurden sie wieder verschlossen, um ein Austrocknen der Stifte und eine Geruchssensibilisierung beim Patienten zu vermeiden. Es wurde ein Interstimulusintervall von ca. 20-30 Sekunden zwischen den einzelnen Darbietungen der Stifte eingehalten, um eine Sensibilisierung der Riechrezeptoren zu vermeiden^{41,42}. Die Riechtestungen fanden in einem ruhigen und gut gelüfteten Raum statt, um ablenkende Umgebungsreize zu vermeiden. Alle Studienteilnehmer wurden gebeten eine Stunde vor der Untersuchung nichts zu essen oder zu trinken außer klarem Wasser oder Tee.

1.7.1 Riechschwellentest

Beim Schwellentest wird ein Geruch in verschiedenen Konzentrationen präsentiert und untersucht, ab welcher Konzentration der Geruch wahrgenommen wird. In dieser Arbeit wurde die Riechschwelle mit 16 Abstufungen von 2-Phenylethanol (Rose) untersucht, welches in einer 1:2 Verdünnungsreihe vorlag. Das heißt die höchste Konzentration war 4% Phenylethanol in Propylenglykol verdünnt, die niedrigste 0,00012%⁷². Der Test bestand jeweils aus 16 Stifte-Triplets, wobei jeweils zwei Stifte nur Lösungsmittel enthielten und einer den Rosengeruch in aufsteigender Konzentration. Die Studienteilnehmer wurden mittels einer Schlafmaske verblindet und entschieden nach dem „forced choice“-Prinzip nach jedem Triplet, bei welchem Stift sie den Rosengeruch erkannt bzw. vermutet hatten⁴². Vor Beginn der Testung wurden alle Studienteilnehmer mit dem Rosengeruch in höchster Konzentration vertraut gemacht (Stift Nr. 1). Begonnen wurde dann mit der niedrigsten Konzentration (Stifte-Triplet Nr. 16). Die Stifte wurden in einem Abstand von 5 Sekunden und in zufälliger Reihenfolge präsentiert, wobei jeder Stift nur einmal präsentiert wurde. Sobald der Zielgeruch Rose in einem Triplet richtig identifiziert wurde, wurde dasselbe Triplet noch einmal in veränderter Reihenfolge dargeboten. Wurde der Zielstift nach erneuter Präsentation wieder richtig erkannt, galt die Konzentration als richtig identifiziert und wurde als Wendepunkt auf dem Dokumentationsbogen markiert. An jedem Wendepunkt wurde, gemäß eines Stufenverfahrens, die Richtung geändert, d.h. die Triplets wurden danach wieder in absteigender Konzentration präsentiert, bis der Studienteilnehmer den Zielstift nicht mehr wahrnehmen konnte. Dann war erneut ein Wendepunkt erreicht und die Stifte wurden wieder in aufsteigender Konzentration präsentiert. Insgesamt wurden sieben Wendepunkte durchlaufen (siehe Abbildung 7). Die individuelle Riechschwelle wurde anschließend als der Durchschnittswert der letzten vier Wendepunkte definiert^{41,42}. Bei diesem Test konnte ein maximaler Punktwert von 16 erreicht werden.

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

Abbildung 7: Grafische Darstellung der Auswertung eines Schwellentests. „x“ bedeutet, dass der Geruch richtig identifiziert wurde, „-“ zeigt an, dass der Geruch nicht korrekt erkannt wurde. Die Wendepunkte sind fett markiert. Die letzten vier Wendepunkte, aus denen die Rietschwelle berechnet wird, sind rot markiert und umrandet. In diesem Beispiel ist der Wert der Rietschwelle 8,5.

1.7.2 Diskriminationstest

Beim Diskriminationstest wird die Fähigkeit verschiedene Gerüche zu unterscheiden geprüft. Er besteht aus 16 Stifte-Triplets, bei denen jeweils zwei Stifte identisch riechen und ein Stift anders. Bei allen Gerüchen handelte es sich um überschwellige Gerüche, die von der Intensität vergleichbar waren. Auch bei diesem Test wurden die Studienteilnehmer mittels Schlafmaske verblindet. Die Stifte-Triplets wurden wieder randomisiert und jeweils nur einmal in einem Abstand von 3 Sekunden präsentiert. Zwischen den verschiedenen Triplets wurde ein Intervall von 30 Sekunden eingehalten⁴¹. Für jeden richtig identifizierten Geruch gab es einen Punkt, so dass auch bei diesem Test ein maximaler Punktwert von 16 erreicht werden konnte.

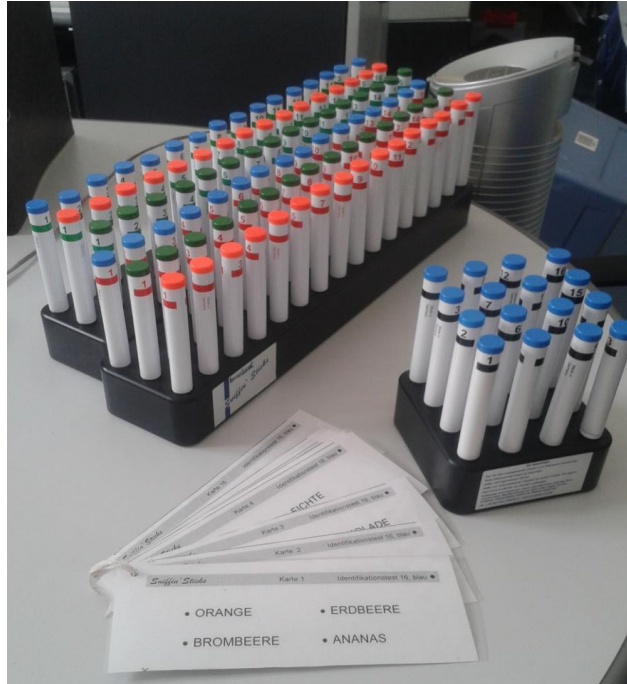


Abbildung 8: 3-stufiger Sniffin' Sticks Test der Firma Burghart Messtechnik GmbH.

1.7.3 Identifikationstest

Der letzte Teil des SDI-Riechtests ist der Identifikationstest, bei dem die Fähigkeit Gerüche zu identifizieren geprüft wurde. Der Test besteht aus 16 Stiften mit unterschiedlichen, überschwelligem Gerüchen des Alltagslebens (siehe Abbildung 9). Den Studienteilnehmern wurde zu jedem zu identifizierenden Geruch eine Karte als Hilfestellung gereicht, auf der 4 Antwortmöglichkeiten standen und dann nach dem „multiple-choice“-Prinzip der richtige Geruch identifiziert werden sollte. Für jede richtige Antwort gab es 1 Punkt, so dass auch hier Punktwerte von 0-16 erreicht werden konnten. Bei diesem Test durften die Stifte beliebig oft präsentiert werden.

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

Abbildung 9: Antwortmöglichkeiten im Identifikationstest. Die richtige Antwort ist rot markiert.

1.8 Blutuntersuchungen

Allen Patienten und Probanden wurden je 2,0ml Blut mit einem EDTA Röhrchen (BD Vacutainer®, BD-Plymouth, UK) für ein Differentialblutbild abgenommen, welches im Labor Berlin (<http://www.laborberlin.com/>) maschinell bestimmt wurde. Außerdem wurden zwei 6,0 ml Citrat-Röhrchen für HAE-spezifische Parameter abgenommen. Ein Röhrchen wurde an das Labor 28 (<http://labor28.de/labor28/>) in Berlin verschickt, wo mittels Nephelometrie und Reagenzien von Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH die C1-Inhibitor Konzentration bestimmt wurde. Das andere Citrat-Röhrchen wurde zusammen mit einem 3,0 ml Heparin-Röhrchen an das Labor Berlin geschickt, um photometrisch anhand von Berichrom® von Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH die C1-Inhibitoraktivität und per Immunturbidimetrie die C3- und C4- Komplement-Konzentrationen, sowie das CRP bestimmen zu lassen. Als normwertig galten ein CRP ≤ 5 mg/dl, eine C4-Komplement-Konzentration von 100 - 400 mg/l, ein C3-Komplement-Konzentration von 900 - 1800 mg/l, eine C1-Inhibitoraktivität zwischen 70 - 130% und eine C1-Inhibitorkonzentration zwischen 0,18 - 0,32 g/l⁷³.

1.9 Genetische Untersuchung

Die genetischen Untersuchungen wurden in den Laboren des Zentrums für Medizinische Genetik in Bonn durchgeführt (<http://mvz-venusberg.eu>). Allen HAE Patienten wurde dafür ein 10 ml EDTA Röhrchen für DNA-Untersuchungen und ein 2,5 ml PAXgene™ Röhrchen für RNA-Untersuchungen abgenommen. Alle DNA Proben der HAE Patienten

Material und Methoden

wurden mittels PCR auf Mutationen im SERPING-1 Gen untersucht. Bei den Patienten, bei denen keine klassische DNA-Mutation nachweisbar war, wurde darüber hinaus noch eine MLPA[®] (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) der Firma MRC-Holland gemacht (SALSA MLPA[®] probemix P243-A3 SERPING1). Dabei handelt es sich um ein semi-quantitatives Verfahren, um CNVs (Copy Number Variations), Deletionen und Duplikationen von DNA- Sequenzen mithilfe einer PCR (Polymerase Chain Reaction) zu detektieren. Der P243-A3 SERPING 1 Probemix enthielt Sonden für alle SERPING1 Exone und eine flankierende Sonde für APLNR (Apelin Rezeptor), der ca. 364 kb vom SERPING1 Gen entfernt liegt.

Zuerst wurden 5 µl der DNA Probe für 5 Minuten bei 98 °C erhitzt, um die DNA zu denaturieren. Danach folgte die Hybridisierung mit den spezifischen MLPA-Sonden. Die MLPA Sonden bestanden aus je zwei Oligonukleotiden, von denen jeder eine Primer-Sequenz enthielt, wobei ein Primer fluoreszenzmarkiert war. Für die Hybridisierung wurde die Probe auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit 1,5 µl SALSA Probemix und 1,5 µl MLPA Puffer vermischt. Das Gemisch wurde für 1 Minute bei 95 °C inkubiert und danach erfolgte die Hybridisierung innerhalb von 16 Stunden bei 60°C. Für die anschließende Ligation wurde der Thermozykler auf 54 °C runtergekühlt und 32 µl einer Ligase-Mischung hinzugefügt. Für die Ligation wurde die Probe für 15 Minuten bei 54 °C inkubiert und anschließend für 5 Minuten bei 98 °C, um die Ligaseenzyme durch Hitze zu inaktivieren. Die beiden Sonden-Oligonukleotide wurden nur ligiert, wenn sie an unmittelbar benachbarten Zielsequenzen gebunden hatten. Anschließend folgte eine PCR-Amplifikation aller ligierten Sonden. Dafür wurden die Proben wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und 10 µl eines Polymerase-Mixes hinzugefügt. Durch den fluoreszenzmarkierten PCR-Primer, konnten die verschiedenen Amplifikationsprodukte nach einer Kapillarelektrophorese, per Fluoreszenz sichtbar gemacht und ausgewertet werden (siehe Abbildung 10). Je höher die relative Fluoreszenzstärke war, desto mehr Kopien der entsprechenden DNA-Sequenz befanden sich in der Probe. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Coffalyser.Net Software für MLPA Daten und anhand von Referenzproben ausgewertet^{74,75}.

Material und Methoden

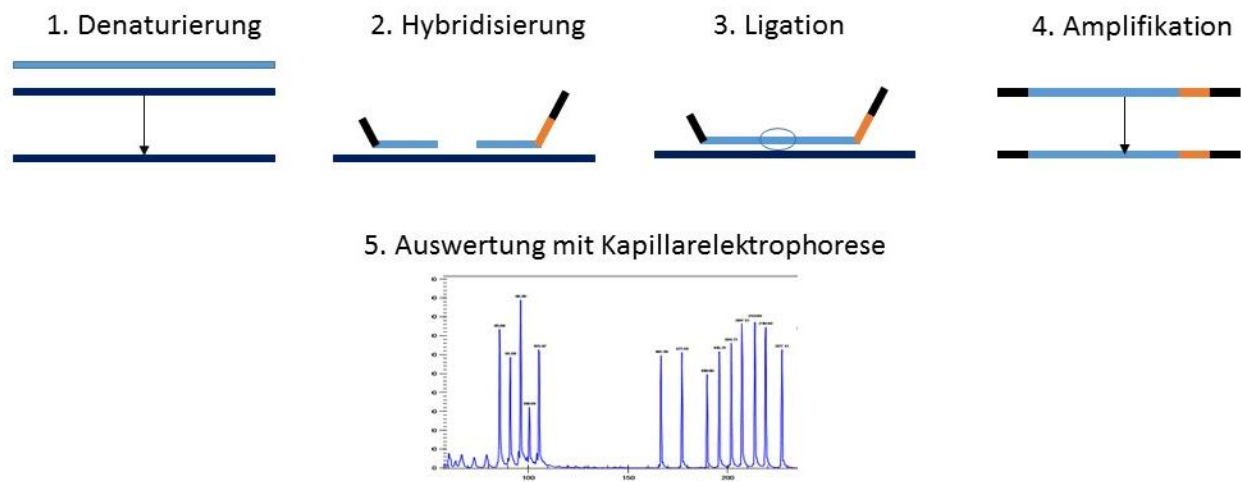


Abbildung 10: MLPA Reaktion und Auswertung nach MRC-Holland⁷⁴.

Des Weiteren wurden bei allen RNA-Proben der HAE Patienten eine Array-basierte Genexpressionsanalyse von illumina® aller OR-Gene auf Chromosom 11 durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers und wurde anhand der mitgelieferten Software ausgewertet.

1.10 HNO-Untersuchung

Alle Teilnehmer dieser Studie wurden von erfahrenen HNO-Ärzten untersucht. Mittels einer Spekulum-Untersuchung wurde zunächst die Nasenhöhle und die Nasenmuscheln bzw. der untere Nasengang grob beurteilt. Anschließend wurde mittels eines starren 30°-Endoskops eine Rhinoskopie durchgeführt. Sie diente der Beurteilung des Septums, der Riechspalte, möglicher Hyperplasien der Nasenmuscheln und dem Vorhandensein von Sekret und Nasenpolypen, was zusammen mit den Fragebögen gemäß des EPOS2012 zu Rhinosinusitis und nasalen Polypen und der GA2LEN Studie ausreichte, um eine chronische oder allergische Rhinosinusitis, bzw. nasale Polypen auszuschließen^{68,76}. Alle Untersuchungsbefunde wurden auf einem standardisierten Dokumentationsbogen notiert.

1.11 Statistische Methode

Die statistische Analyse wurde mit Unterstützung von Data Scientist André Ellrich an Hand von R (R Foundation, Version 3.2, 2016, Vienna, Austria) und Microsoft Excel (Version 2013, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt. Normalverteilte Variablen wurden anhand von Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), nicht normalverteilte Daten als Median und Reichweite und anhand von Box-Whisker-Plots visualisiert. Dabei zeigt jedes Quadrat (Box) die Verteilungen der mittleren 50% der untersuchten Daten an. Die waagerechten Striche innerhalb der Boxen entsprechen dem

Material und Methoden

Median. Die Antennen (Whisker) zeigen jeweils das Minimum bzw. Maximum aller Werte an.

Für die statistischen Berechnungen wurden Ergebnisse mit weniger als 10 Merkmalsausprägungen ($n < 10$) als kategoriale Daten ausgewertet, alle mit Merkmalsausprägungen über 10 ($n \geq 10$) als metrische Daten. Für univariate Vergleiche kategorialer Daten von Patienten und gesunden Kontrollen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Korrelationsberechnungen von metrischen Daten wurden je nach Verteilung nach Pearson, Spearman oder Kendall berechnet und anhand einer linearen Regression dargestellt. Um die Güte der Korrelation zu bestimmen, wurde darüber hinaus das LOESS-Regressionsmodell (locally weighted scatterplot smoothing) angewandt. Dieses ist in den Abbildungen für Korrelationen als rote Linie dargestellt. Weicht diese stark von der als blaue Linie dargestellten linearen Regression ab, so spricht das dafür, dass eine lineare Korrelation der Daten nicht sinnvoll ist. Der Zweistichproben-t-Test und Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test wurden für den Vergleich metrischer Daten von Patienten und gesunden Kontrollen verwendet. Außerdem wurden multivariate Vergleiche mit ANOVA (analysis of variance) und Kruskal-Wallis-Test für metrische und kategoriale Daten durchgeführt. Insgesamt wurden p-Werte von $p \leq 0,05$ wurden als signifikant festgesetzt.

Ergebnisse

1.1 Ergebnisse der Fragebögen

Insgesamt wurden 34 Patienten mit HAE und 31 gesunde alters- und geschlechtsstandardisierte Kontrollen untersucht. Von den 34 HAE Patienten wurden drei im Verlauf der Untersuchung ausgeschlossen, weil sie gemäß der Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden konnten oder die Untersuchungen nicht vollständig abgeschlossen werden konnten. Bei 30 der HAE Patienten wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt.

Das Patientenkollektiv und die Kontrollgruppe unterschieden sich hinsichtlich der demographischen und klinischen Merkmale nicht wesentlich. Die wichtigsten Merkmale werden in Tabelle 2 detailliert aufgeführt.

Tabelle 2: Klinische und demographische Merkmale von HAE Patienten Kontrollen

Klinische/Demographische Merkmale	HAE Patienten (n=31)	Kontrollgruppe (n=31)	p-Werte
F/M (%)	54,8 / 45,2	54,8 / 45,2	NS
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	39,2 ± 15,6	41 ± 16,2	NS
BMI (Mittelwert ± SD)	25 ± 5	24,8 ± 3,9	NS
Lebensumfeld			
· Stadt	27 (87,1%)	28 (90,3%)	NS
· Land	0	1 (3,23%)	NS
· halb-ländlich	4 (12,9%)	2 (6,45 %)	NS
regelmäßige Exposition mit...			
· Benzinabgasen	2 (6,45 %)	3 (9,68%)	NS
· Staub	10 (32,36%)	9 (29%)	NS
· Dunst/Nebel	1 (3,23%)	1 (3,23%)	NS
· Klimaanlage	10 (32,36%)	2 (6,45 %)	p=0,02
· Extremtemperaturen	3 (9,68%)	1 (3,23%)	NS
· Allergenen	4 (12,9%)	5 (16,13%)	NS
Raucher			
· aktuell	11 (35 %)	9 (29 %)	NS
· früher	20 (65 %)	18 (58,1 %)	NS
· Durchschnitt (in Jahren)	12,7	15,3	NS
regelmäßiger Alkoholkonsum	11 (35 %)	14 (45,2 %)	NS
Vorerkrankungen			
Allergien	7 (22,6 %)	17 (54,8 %)	p= 0,02
Asthma	3 (9,68%)	2 (6,45 %)	NS
Diabetes mellitus	3 (9,68%)	0	NS
Depressive Episode	3 (9,68%)	2 (6,45 %)	NS

Ergebnisse

Schilddrüsen-Funktionsstörung	5 (16,13%)	0	NS
OSAS	3 (9,68%)	0	NS
Medikamente			
Acetylsalicylsäure	3 (9,68%)	1 (3,23%)	NS
Antidepressiva	0	2 (6,45 %)	NS
ACE-Hemmer	0	2 (6,45 %)	NS
β-Blocker	2 (6,45 %)	1 (3,23%)	NS
L-Thyroxin	4 (12,9%)	0	NS
Antidiabetika	3 (9,68%)	0	NS

Patienten mit HAE füllten einen krankheitsspezifischen Fragebogen aus, der üblicherweise in der Sprechstunde für HAE an der Charité verwendet wird. Demnach litten 28 der 31 eingeschlossenen Patienten an HAE Typ I und drei der eingeschlossenen Patienten an HAE Typ II. Um den Verlauf der Erkrankung zu beurteilen, wurden sowohl der Zeitpunkt der Diagnose, als auch Schwellungssymptome erfragt. Insbesondere der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Aktivität wurde mit Hilfe der Anzahl der Schwellungen in den letzten 12 Monaten dokumentiert. Die wichtigsten Ergebnisse zu den Verläufen der Erkrankung der 31 eingeschlossenen HAE - Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: HAE-spezifische Merkmale

Merkmale der HAE-Patienten	
Typ 1	28 (90,32%)
Typ 2	3 (9,68%)
Diagnose gestellt (Mittelwert ± SD Alter in Jahren)	17,55 ± 11,6
HAE Symptome in den letzten 12 Monaten	
Insgesamt (Mittelwert ± SD)	41 ± 45,5
• Extremitäten	10,6 ± 16
• Gesichtes/ Lippen / Augen	2,79 ± 12,5
• Genitalien	2,14 ± 3,17
• Zunge	0,03 ± 0,18
• Kehlkopfes	0,38 ± 0,8
• Bauchkrämpfen/-schmerzen	6,14 ± 7,28
• Übelkeit und Erbrechen	4,36 ± 14,31

In Abbildung 11 sind Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit HAE aufgeführt, die im Gesamtergebnis aber nicht signifikant waren. Das heißt, dass eingeschlossene HAE Patienten und Patientinnen sich nicht wesentlich in der Häufigkeit der Attacken oder im Krankheitsverlauf (Diagnosezeitpunkt, Auftreten erster Beschwerden) unterschieden.

Ergebnisse

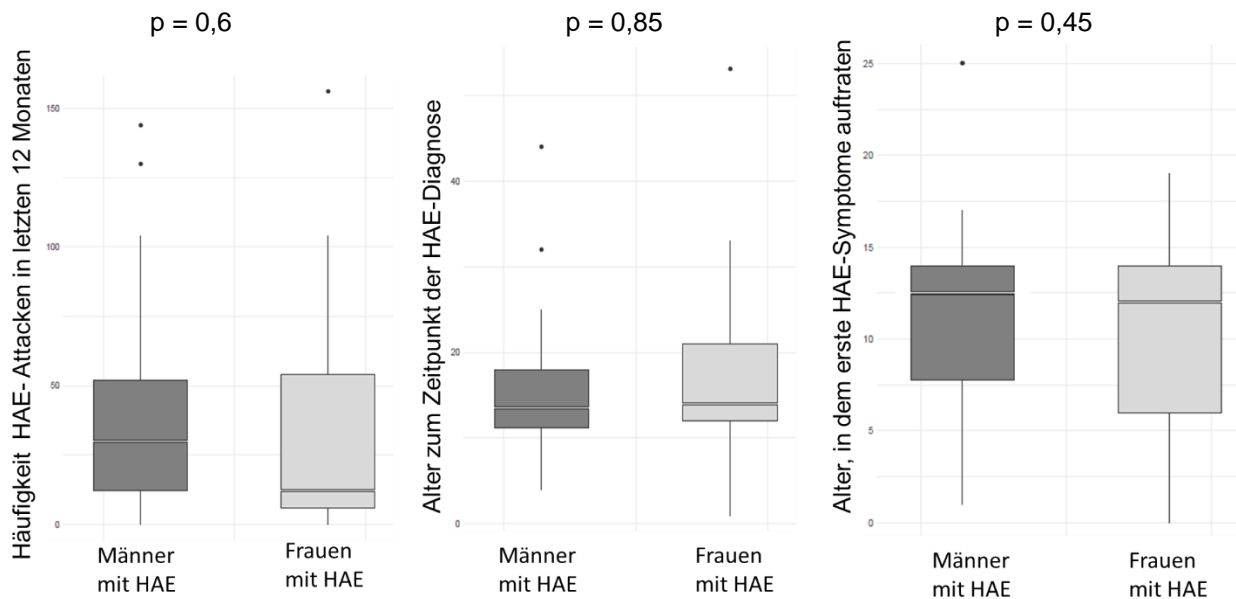


Abbildung 11: Krankheitsverläufe eingeschlossener Männer und Frauen mit HAE

Heutzutage gibt es viele Möglichkeiten das HAE zu therapieren und medikamentös vorzubeugen. In Tabelle 4 sind die verschiedenen Therapieansätze und Prophylaxen der an HAE erkrankten Studienpopulation aufgeführt.

Tabelle 4: Verschiedene Therapiekonzepte der HAE Patienten

Therapieansätze der HAE Patienten	Patientenzahl
Danazol als Basistherapie + C1-Inhibitorkonzentrat bei Bedarf	4
Danazol als Basistherapie + Bradykinin-Rezeptorantagonist bei Bedarf	2
Danazol als Basistherapie + C1-Inh.-Konzentrat + Bradykinin-Rezeptorantagonist b.B.	1
Tranexamsäure als Basistherapie + Bradykinin-Rezeptorantagonist bei Bedarf	1
Bradykininrezeptor-Antagonist bei Bedarf	6
C1- Inhibitorkonzentrat als Prophylaxe	3
C1- Inhibitorkonzentrat als Prophylaxe und bei Bedarf	3
C1- Inhibitorkonzentrat (Berinert) bei Bedarf	6
C1- Inhibitorkonzentrat (Cinryze) bei Bedarf	2
C1-Inhibitorkonzentrat + Bradykininrezeptor-Antagonist bei Bedarf	3

Um rhinosinusitische Beschwerden und nasale Polypen als häufige Ursache von Riechstörungen bei allen Studienteilnehmern auszuschließen, wurden bei allen Studienteilnehmern sowohl der RSOM-31 als auch VAS-Scores zu typischen rhinosinusitischen Beschwerden erhoben. In Tabelle 5 und 6 sind die Ergebnisse von Patienten und gesunden Kontrollen dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 5: Ergebnisse der VAS für typische rhinosinusitische Beschwerden

VAS			
	HAE Patienten (Mittelwert + SD)	Kontrollen (Mittelwert + SD)	p-Werte
Rhinosinusitische Beschwerden	1,71 ± 2,3	2,42 ± 2,95	NS
Nasenatmungsbehinderung	1,41 ± 2,36	1,93 ± 2,7	NS
Gesichtsdruck	0,59 ± 1,68	0,46 ± 1,87	NS
Rhinorrhoe anterior	1,03 ± 1,74	1,12 ± 1,87	NS
Rhinorrhoe posterior	1,41 ± 2,4	0,98 ± 2,07	NS
Riechverlust	0,85 ± 2,17	0,65 ± 1,84	NS
Nasejucken	0,69 ± 1,13	1,02 ± 1,96	NS
Halskratzen	1,08 ± 2,31	0,82 ± 1,96	NS
Ohrenjucken	0,73 ± 1,51	0,77 ± 2,05	NS
Nasenbluten	0,08 ± 0,15	0,45 ± 1,83	NS
Niesen	1,39 ± 2,25	1,15 ± 2,22	NS
Kopfschmerzen	1,5 ± 2,42	1,37 ± 2,68	NS

Bei der subjektiven Beurteilung des Riechverlusts mit VAS-Score gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit HAE und gesunden Kontrollen. Studienteilnehmer, die im VAS-Score einen hohen Riechverlust angaben, hatten im Identifikationstest durchschnittlich ein signifikant schlechteres Ergebnis (AOV, $p < 0,01$). Durchschnittlich gaben Patienten mit HAE im RSOM-31 mehr Probleme in der Kategorie Schlafen, wie z.B. Einschlafprobleme oder Tagesmüdigkeit an. Außerdem hatten sie signifikant höhere Ergebnisse bei Beeinträchtigungen durch Allgemeinsymptome, wie Konzentrationsfähigkeit, Verlust der Produktivität oder Kopfschmerzen als gesunde Kontrollen (siehe Tabelle 6). Der Fragebogen bezieht sich eigentlich auf Symptome, Funktionseinschränkungen und emotionale Konsequenzen durch chronische Rhinosinusitis oder nasale Polypen. Allerdings sind die Kategorien Schlafen und Allgemeinsymptome sehr allgemein gehalten. Da es bei HAE zu Schwellungen aller Körperteile kommen kann, ist ein signifikant erhöhter Wert bei diesen allgemeinen Symptomen im Alltag, wie Schlafprobleme oder Produktivitätseinschränkungen bei Patienten mit HAE durchaus erklärbar.

Tabelle 6: Ergebnisse des RSOM-31

RSOM-31			
	HAE Patienten (Mittelwert + SD)	Kontrollen (Mittelwert + SD)	p-Werte (t-Test)
Summe Nase	17,06 ± 20,06	16,74 ± 21,52	NS
Summe Auge	4,74 ± 8,72	2,94 ± 5,56	NS
Summe Schlafprobleme	18,16 ± 17,5	6,26 ± 11,94	p = 0,029

Ergebnisse

Summe Ohren	7,84 ± 10,34	7,55 ± 15,2	NS
Summe Allgemeinsymptome	17,03 ± 16,98	7,55 ± 13,78	p = 0,019
Summe praktische Probleme	8,03 ± 11,18	4,65 ± 7,61	NS
Summe Emotionale Konsequenzen	5,9 ± 9,8	2,84 ± 7,57	NS

Da chronische Erkrankungen häufig Einfluss auf die Lebensqualität haben, wurde bei allen Studienteilnehmern der SF-36 mit Fragen zur Lebensqualität allgemein und zur körperlichen und seelischen Gesundheit erhoben. Ergebnisse und Vergleiche zwischen HAE Patienten und gesunden Kontrollen sind in Tabelle 7 dargestellt. Beim SF-36 bedeuten niedrigere Werte eine vermehrte Einschränkung der Lebensqualität, bzw. der untersuchten Kategorie.

Tabelle 7: Ergebnisse des SF-36

SF-36			
	HAE Patienten (Mittelwert + SD)	Kontrollen (Mittelwert + SD)	p-Werte (t-Test)
SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	88,45 ± 15,02	90,16 ± 16,71	NS
SF-36 Körperliche Rollenfunktion	68,97 ± 39,64	80,65 ± 33,98	NS
SF-36 Körperliche Schmerzen	63,03 ± 23,09	78,10 ± 21,11	p = 0,016
SF-36 Allg. Gesundheitswahrnehmung	48,72 ± 23, 58	79,13 ± 16,72	p < 0,001 ***
SF-36 Vitalität	67,76 ± 18,07	75 ± 12,97	NS
SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit	72,41 ± 20,26	81,05 ± 22,79	NS
SF-36 Emotionale Rollenfunktion	72,41 ± 34,88	84,95 ± 25,59	NS
SF-36 Psychisches Wohlbefinden	71,41 ± 16,65	83,48 ± 10,31	p = 0,0019
SF-36 Gesundheitsveränderung	2,79 ± 1,1	2,77 ± 0,76	NS
Körperliche Summenskala	45,9 4 ± 8,95	51,12 ± 8,04	p = 0,0203
Psychische Summenskala	48,07 ± 8,75	53,37 ± 6,47	p = 0,0112

Interessant ist, dass es bei den Ergebnissen nicht nur signifikante Unterschiede zwischen HAE Patienten und gesunden Kontrollen gab, sondern auch zwischen gesunden und erkrankten Frauen und Männern. So waren die Mittelwerte von Ergebnissen des SF-36 zu körperlichen Schmerzen bei HAE Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen insgesamt signifikant unterschiedlich (p= 0,016). Bei Unterscheidung nach Geschlechtern fiel auf, dass in dieser Kategorie nur bei den Ergebnissen der Männer

Ergebnisse

signifikante Unterschiede zu finden waren ($p = 0,01$), nicht aber bei den Frauen ($p = 0,36$). Gleiches traf auf die Kategorie „Körperliche Summenskala“ des SF-36 zu (siehe Abbildung 12 und 16).

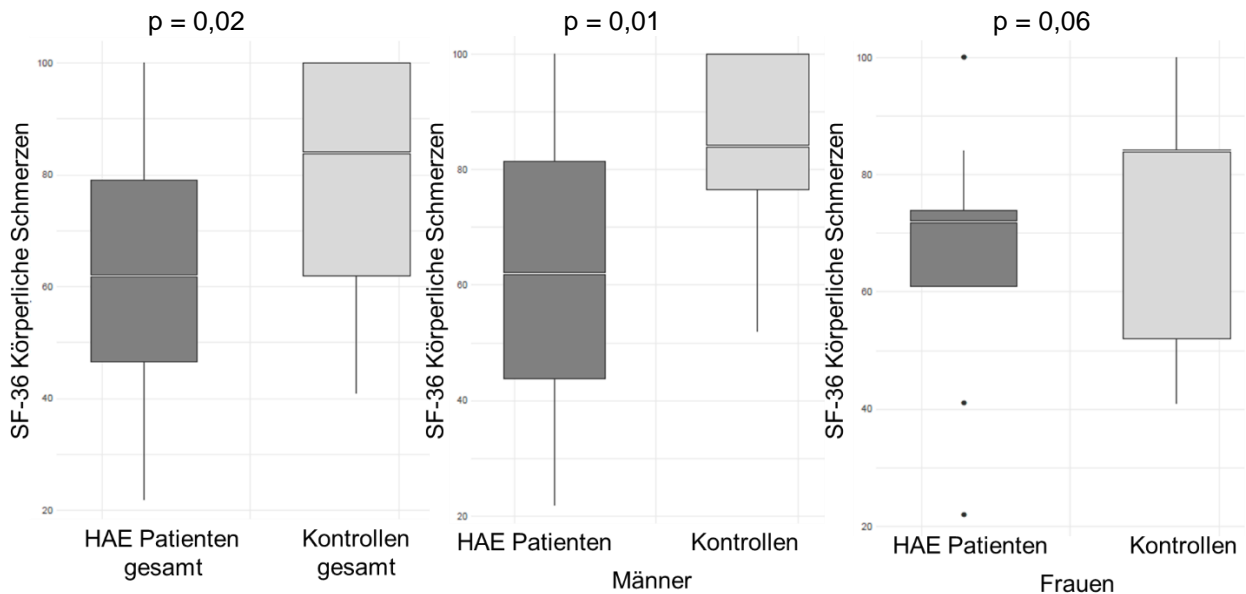


Abbildung 12: Ergebnisse der Kategorie „Körperliche Schmerzen“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. Während die Ergebnisse des SF-36 in der Kategorie „Körperliche Schmerzen“ von Patienten und Kontrollen signifikant unterschiedlich waren ($p = 0,02$), so waren sie bei Unterscheidung zwischen Männern signifikant ($p = 0,01$), nicht aber bei Frauen.

Dahingegen waren bei den Ergebnissen der Kategorien des SF-36 „Vitalität“, „psychisches Wohlempfinden“ und „psychische Summenskala“ nur bei Frauen signifikante Unterschiede in den Ergebnissen zu finden (siehe Abbildung 14, 15, 17). Lediglich bei der Kategorie „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ waren sowohl im Gesamtergebnis, als auch bei der Unterscheidung zwischen Männern und Frauen die Unterschiede zwischen HAE Patienten und gesunden Kontrollen in den Mittelwerten signifikant (siehe Abbildung 13).

Ergebnisse

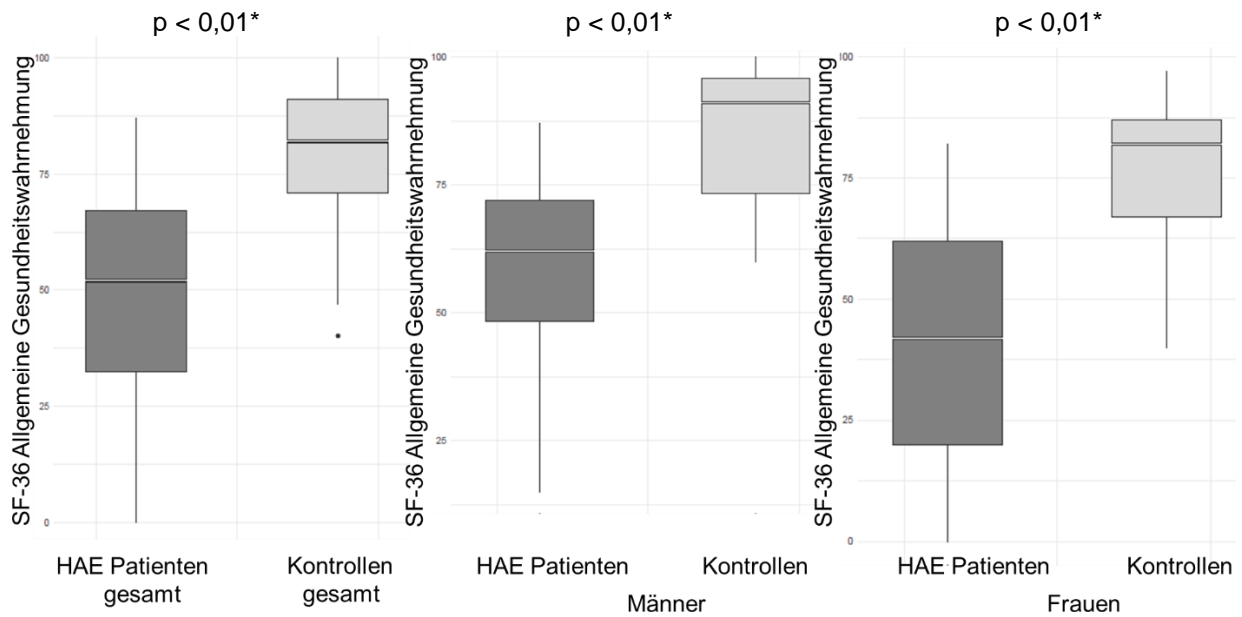


Abbildung 13: Ergebnisse der Kategorie „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. In allen drei Gruppen waren die Ergebnisse signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$).

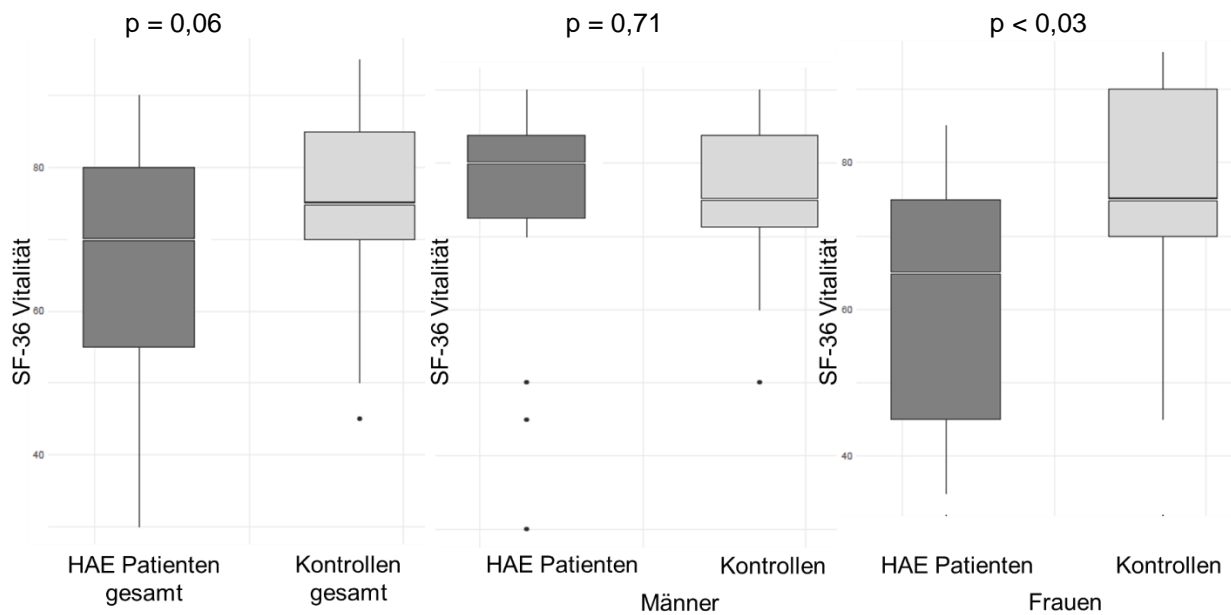


Abbildung 14: Ergebnisse der Kategorie „Vitalität“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. Während beim Vergleich von Patienten und gesunden Kontrollen das Ergebnis nicht signifikant war ($p = 0,06$), so war es beim Vergleich gesunder und kranker Frauen signifikant ($p = 0,03$).

Ergebnisse

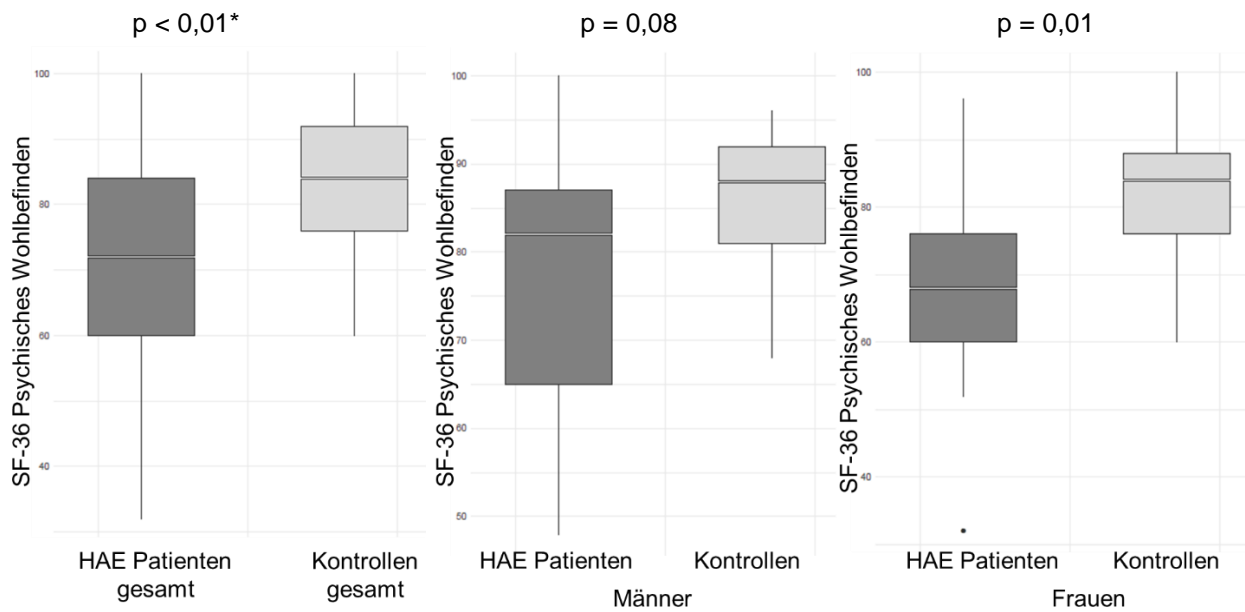


Abbildung 15: Ergebnisse der Kategorie „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. Während beim Vergleich von Patienten und gesunden Kontrollen insgesamt und beim Vergleich gesunder und kranker Frauen das Ergebnis signifikant war ($p < 0,01$), so war es das bei gesunden und kranken Männern nicht ($p = 0,08$).

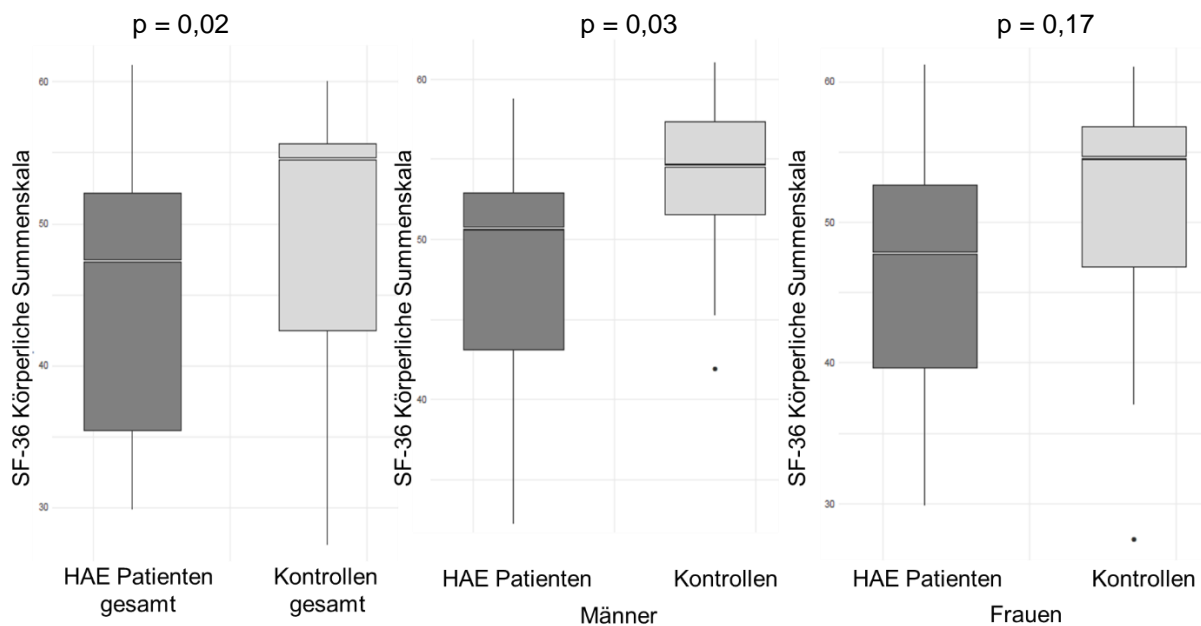


Abbildung 16: Ergebnisse der Kategorie „Körperliche Summenskala“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. Insgesamt waren die Ergebnisse der körperlichen Summenskala bei Männern signifikant unterschiedlich ($p = 0,03$), bei Frauen hingegen nicht.

Ergebnisse

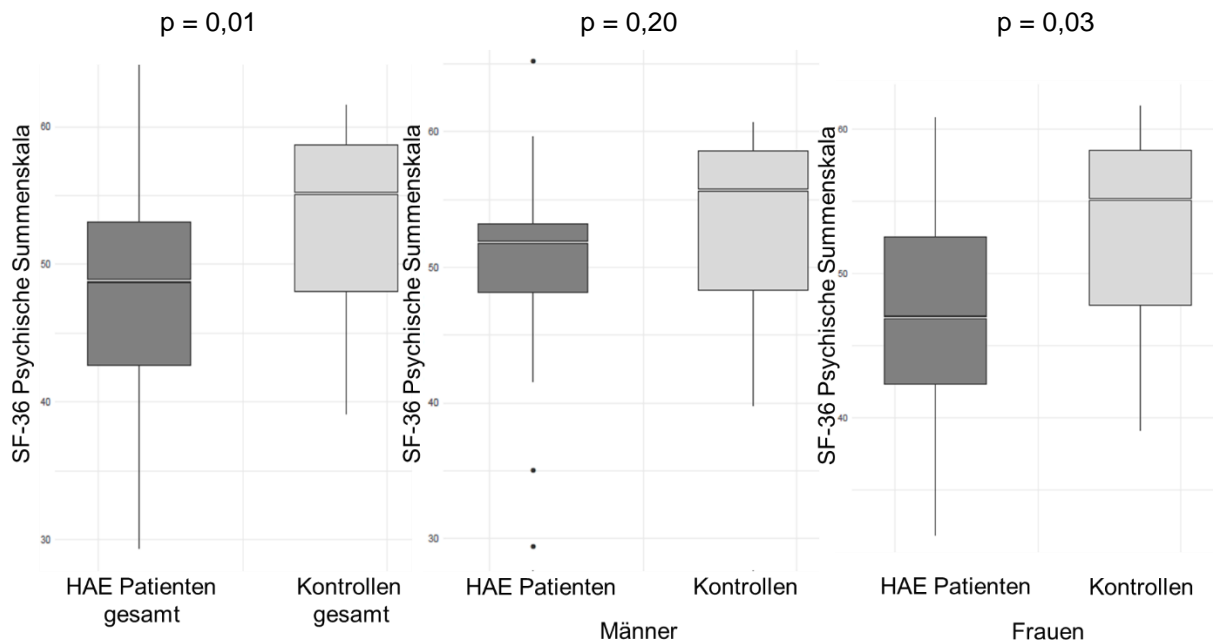


Abbildung 17: Ergebnisse der Kategorie „Psychische Summenskala“ des SF-36 bei Patienten und Kontrollen und jeweils aufgeteilt nach Geschlechtern. Insgesamt waren die Ergebnisse der psychischen Summenskala bei Frauen signifikant unterschiedlich ($p = 0,03$), bei Männern hingegen nicht.

1.2 Ergebnisse der Riechtests

In der vorliegenden Studienpopulation konnte anhand des Sniffin' Sticks Test gezeigt werden, dass Patienten mit HAE signifikant häufiger an Hyposmie leiden, als gesunde Kontrollpersonen ($p=0,008$). Bei den gesunden Kontrollpersonen wurde lediglich bei einer der 31 eingeschlossenen Personen eine Hyposmie festgestellt, während bei 10 der 31 untersuchten Patienten mit HAE eine Hyposmie festgestellt werden konnte. Anosmie, also ein funktionell nicht vorhandenes Riechvermögen, konnte in keiner der beiden Gruppen nachgewiesen werden.

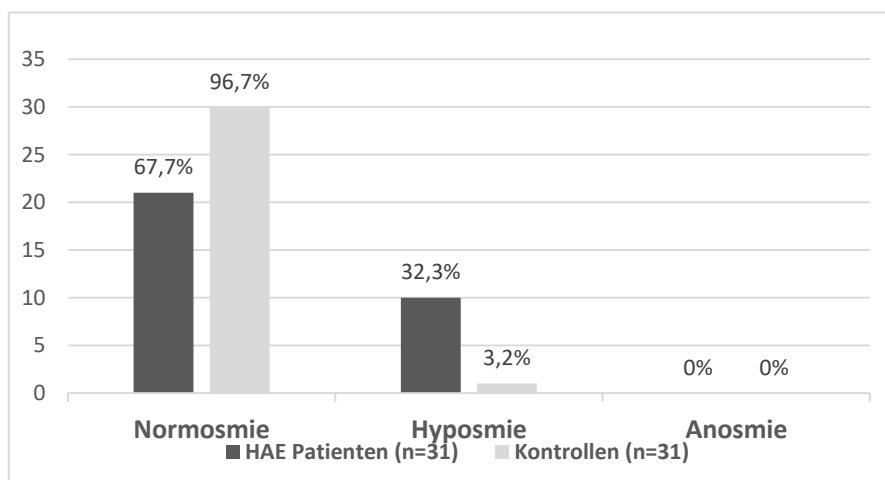


Abbildung 18: Riechvermögen von HAE Patienten und gesunden Kontrollen (Hyposmie trat häufiger bei Patienten mit HAE auf, während die gesunden Kontrollen häufiger ein normales Riechvermögen hatten. Anosmie trat bei keinem der eingeschlossenen Patienten oder Kontrollen auf; $p < 0,01$)¹

Ergebnisse

Schlüsselt man den Identifikationstest nach den einzelnen zu identifizierenden Gerüchen auf, so zeigt sich, dass Patienten mit HAE signifikant schlechter den Geruch Ananas identifizieren ($p=0,013$) konnten. Während 29 der 31 gesunden Kontrollen den Geruch Ananas richtig identifizieren konnten, konnten dies in der Gruppe der HAE-Patienten lediglich 20 Teilnehmer. Auch Anis wurde von HAE Patienten seltener richtig identifiziert, auch wenn das Ergebnis nicht signifikant war ($p=0,08$). Insgesamt scheinen Patienten mit HAE mehr Schwierigkeiten zu haben fruchtige Gerüche richtig zu identifizieren. Auch wenn diese im Gesamtergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant waren, so wurden Orange, Zitrone und Banane von HAE Patienten seltener richtig identifiziert ($p=0,38$, $p=0,31$, $p=0,35$).

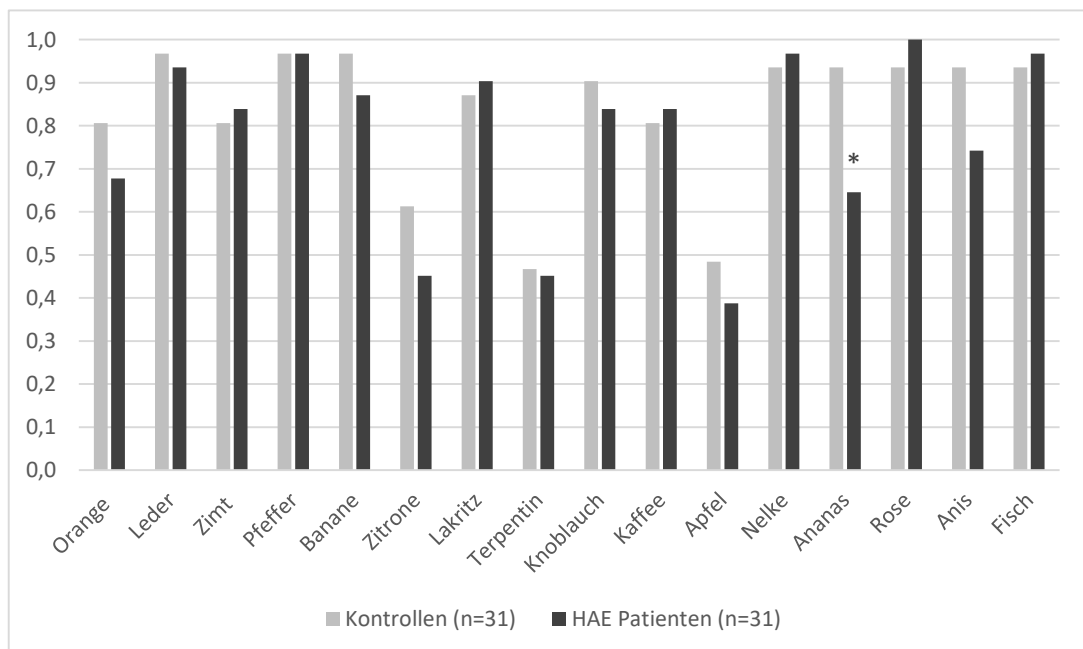


Abbildung 19: Ergebnisse des Identifikationstest bei HAE Patienten und gesunden Kontrollen (Patienten mit HAE konnten signifikant schlechter den Geruch von Ananas identifizieren ($p=0,013$))

Interessanterweise konnten in der vorliegenden Studie jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen HAE Patienten und Kontrollen bei den Ergebnissen der Riechschwellen (t-Test, $p=0,11$), der Identifikation (Chi-Quadrat-Test, $p=0,17$), der Diskrimination (Chi-Quadrat-Test, $p=0,69$) oder im Gesamt-SDI-Score (t-Test, $p=0,07$) nachgewiesen werden.

Ergebnisse

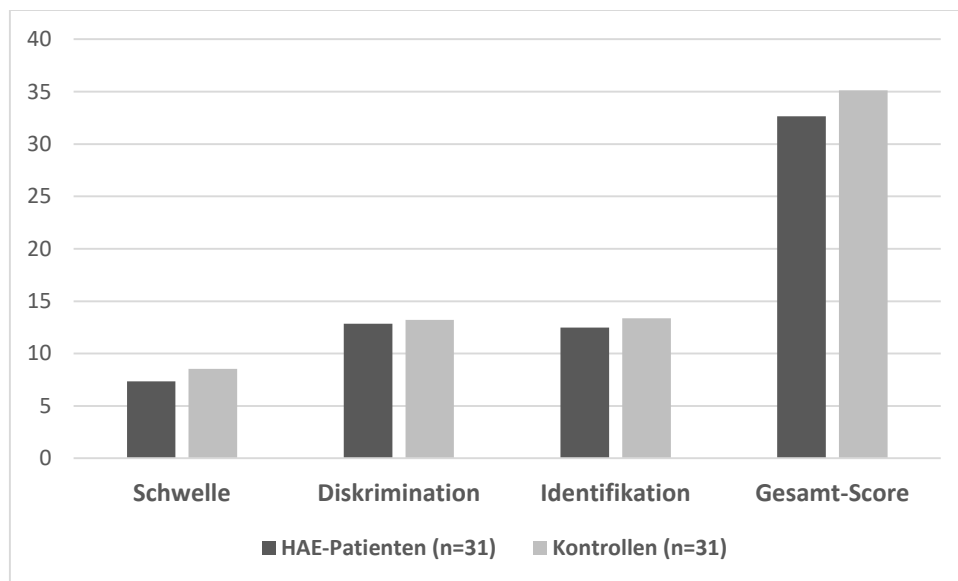


Abbildung 20: SDI-Scores von HAE Patienten und gesunden Kontrollen. In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Kategorien oder im Gesamt-Score zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

In der vorliegenden Studie wurden drei Altersgruppen unterschieden, nämlich 16-35 Jahre, 36-55 Jahre und >55 Jahre. Auch bei der Auswertung gemäß der drei Altersgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede im Schwellen-, Diskriminations- oder Identifikationstest und SDI-Gesamtscore zwischen HAE Patienten und gesunden Kontrollen beobachtet werden (Abbildung 21), wohl aber bei der altersstandardisierten Gesamtbeurteilung der Ergebnisse für Normosmie oder Hyposmie (Abbildung 18).

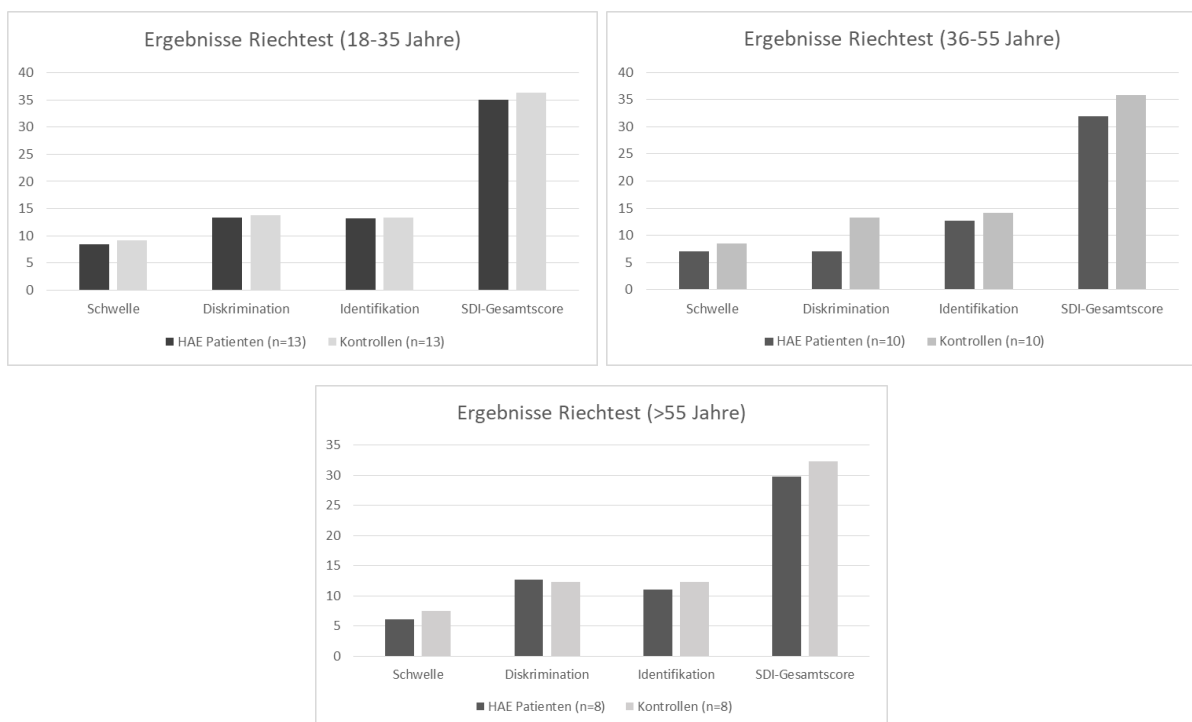


Abbildung 21: Ergebnisse der Riechtests aufgeteilt nach Altersgruppen.

Ergebnisse

Auch bei der Differenzierung zwischen gesunden und kranken Männern bzw. Frauen gab es keine signifikanten Unterschiede beim SDI-Gesamtscore, Diskrimination, Identifikation oder der Riechschwelle (siehe Abbildung 21).

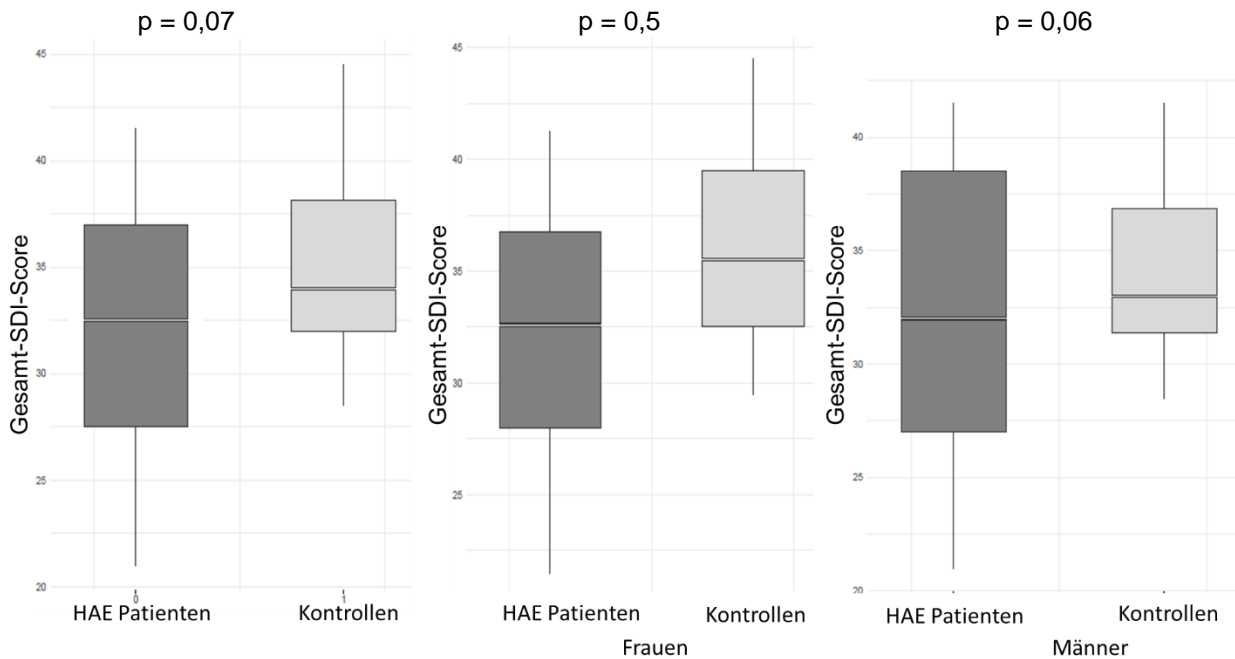


Abbildung 22: SDI-Gesamtscore bei Frauen und Männern mit HAE und gesunden Kontrollen.

Erwartungsgemäß ließen sich insgesamt Unterschiede im SDI-Gesamtscore und der Riechschwelle bei Unterteilung nach Altersgruppen beobachten. Studienteilnehmer der jüngeren Altersgruppe hatten deutlich höher Gesamt-SDI-Scores und niedrigere Riechschwellen im Sniffin' Sticks Test, als ältere Studienteilnehmer (siehe Abbildung 23).

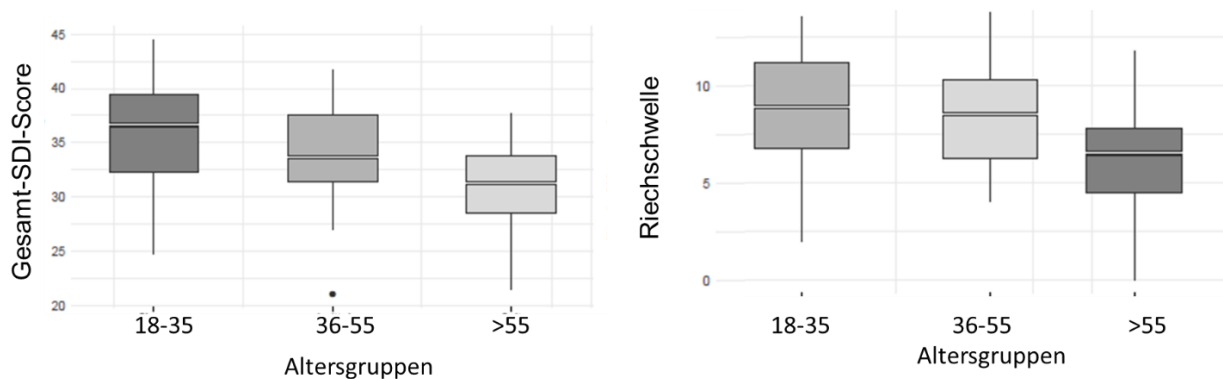


Abbildung 23: SDI-Gesamtscore und Riechschwelle nach Altersgruppen gesamt

Das Alter bei Untersuchung korrelierte dabei stark negativ mit dem SDI-Gesamtscore und der Riechschwelle (siehe Abbildung 24). Je älter der Studienteilnehmer, desto schlechtere Ergebnisse erzielte er im Riechtest.

Ergebnisse

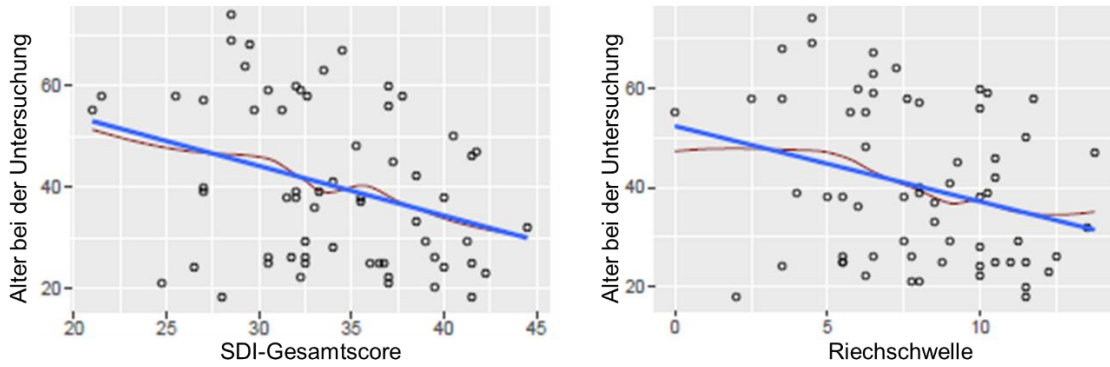


Abbildung 24: Korrelation von Alter und SDI-Gesamtscore bzw. Riechschwelle

Auch das Alter bei Diagnose der HAE-Erkrankung korrelierte negativ mit dem Gesamtergebnis beim Riechen, d.h. je früher die Erkrankung diagnostiziert wurde, desto besser war das Ergebnis im Riechtest bzw. die Riechschwelle.

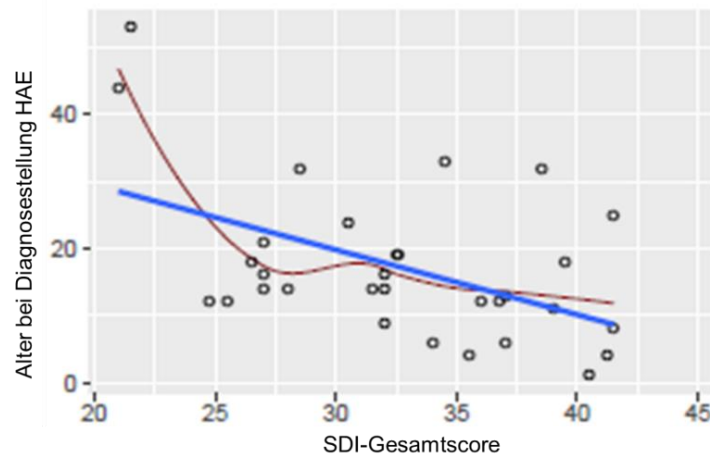


Abbildung 25: Korrelation Alter bei Diagnosestellung der HAE-Erkrankung mit SDI-Gesamtscore

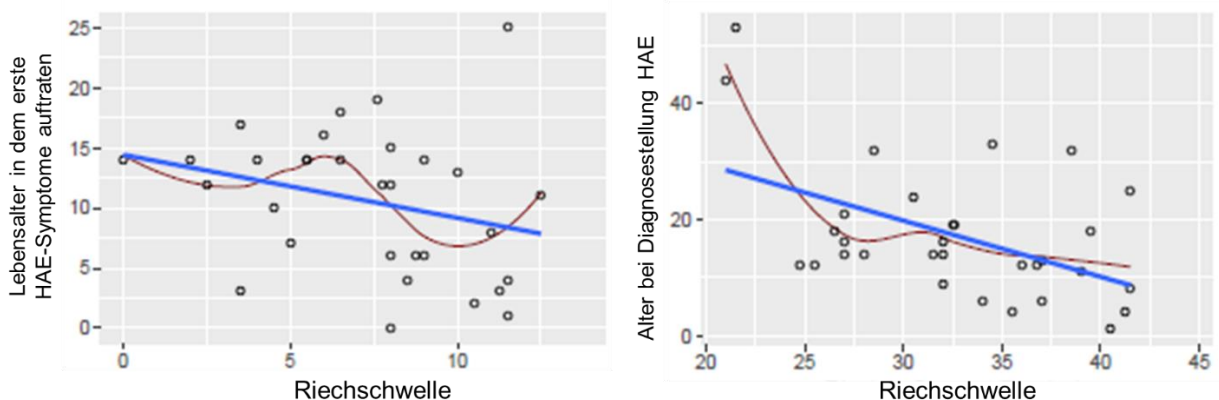


Abbildung 26: Korrelation von Riechschwelle und Alter bei Diagnosestellung bzw. bei erstem Auftreten HAE-typischer Beschwerden.

Dahingegen korrelierte die Aktivität der Erkrankung, gemessen an der Häufigkeit der Attacken in letzten 12 Monaten, weder mit dem gesamten Riechvermögen, noch den

Ergebnisse

Ergebnissen der Unterauswertungen von Schwelle, Identifikation und Diskrimination. Auch der Vergleich von Häufigkeiten der Schwellung in den letzten 12 Monaten bei Patienten mit Normosmie und Hyposmie brachte keine signifikanten Ergebnisse.

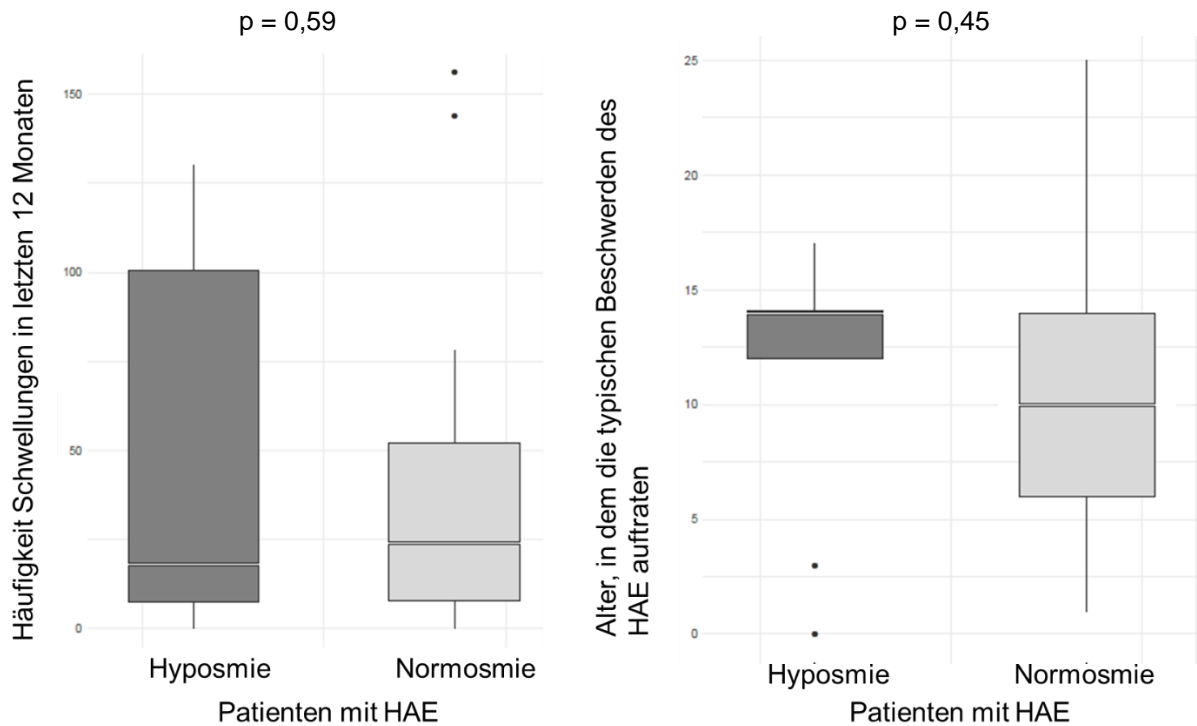


Abbildung 27: Einfluss des Krankheitsverlaufs auf das Riechvermögen von Patienten mit HAE
($p=0,6$; $p=0,55$)

Ebenso hatten anamnestisch angegebene Vorerkrankungen, insbesondere Depressionen und Allergien, aktuell eingenommene Medikamente, das aktuelle bzw. ehemalige Rauchverhalten, Alkoholkonsum oder die berufliche Exposition mit Allergenen oder Klimaanlage keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis oder Untergebnissen des Sniffin' Sticks Riechtests.

Ergebnisse

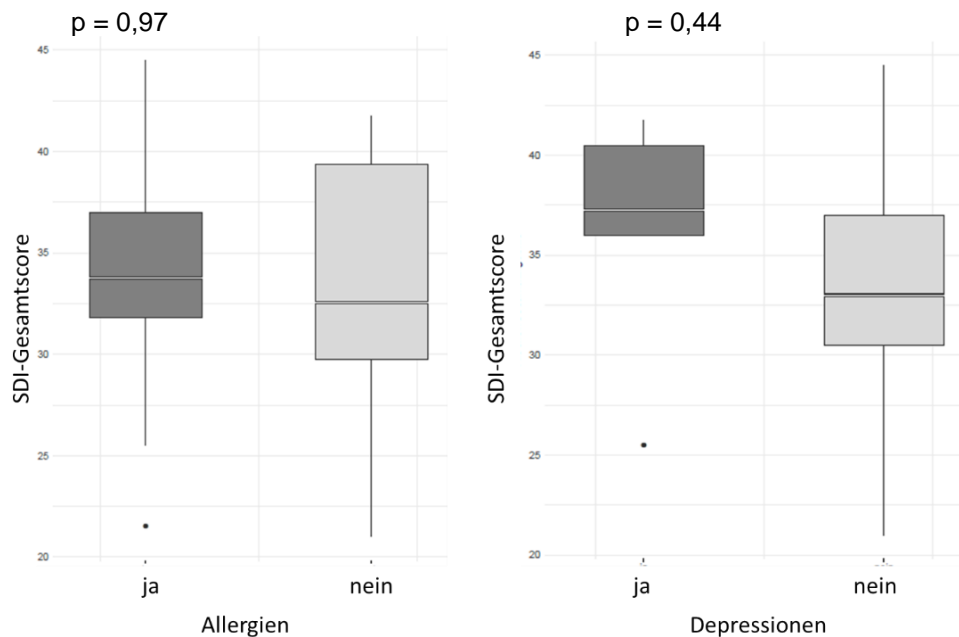


Abbildung 28: Einfluss von Allergien und Depressionen auf SDI-Gesamtscore. Insgesamt sind in der vorliegenden Studie weder bei Vorliegen von Allergien (t-Test, $p = 0,97$), noch bei Depressionen (t-Test, $p = 0,44$) signifikante Unterschiede im SDI-Gesamtscore festgestellt worden.

1.3 Ergebnisse der Laborwerte

Allen Studienteilnehmern wurden neben HAE definierenden Parametern (C1-Inhibitor-Konzentration, C1-Inhibitor-Aktivität, Komplementlevel C4), ein Differential-Blutbild und Entzündungsparameter abgenommen. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurden dabei erwartungsgemäß nur bei HAE-spezifischen Werten gefunden. Die wichtigsten laborchemischen Parameter sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Ergebnisse der wichtigsten laborchemischen Parameter¹

	HAE Patienten	Kontrollen	p-Werte (u-Test)
C1-Inhibitor-Konzentration g/l (Normwerte 0,18 -0,32 g/l)	0,08 ± 0,07	0,96 ± 4,09	p < 0,001 ***
C1-Inhibitor-Aktivität in % (Normwerte 70-130 %)	17,68 ± 11,84	109,03 ± 14,87	p < 0,001 ***
C4 mg/l (Normwerte 100-400 mg/l)	73,13 ± 49,53	253,55 ± 79,9	p < 0,001 ***
CRP mg/l (Normwerte <5,0 mg/l)	1,52 ± 2,05	10,38 ± 17,98	NS (0,0992)
Eosinophile absout /nl (Normwerte 0,02-05/nl)	0,15 ± 0,1	0,17 ± 0,13	NS (0,8491)

Interessanterweise korrelierte keiner der HAE-definierenden Parameter (C1-Inhibitor-Konzentration, C1-Inhibitor-Aktivität, C4-Level) mit den Ergebnissen des Riechtests.

Ergebnisse

Lediglich die Anzahl an Eosinophilen (absolut/nl) korrelierte nach Pearson und Spearman mit dem Gesamt-SDI-Score.



Abbildung 29: Korrelation von Anzahl an Eosinophilen absolut/nl und SDI-Score

Nichtdestotrotz hatten Studienteilnehmer mit Normosmie signifikant höhere Level an C1-Inhibitor-Aktivität, – Konzentration und C4-Komplement als Studienteilnehmer mit Hyposmie. Auch Studienteilnehmer, die den Geruch Ananas richtig identifizieren konnten, hatten signifikant höhere Level an C1-Inhibitoraktivität ($p= 0,02$) und C4-Komplement ($p < 0,01$), als Studienteilnehmer die den Ananas nicht korrekt identifizieren konnten.

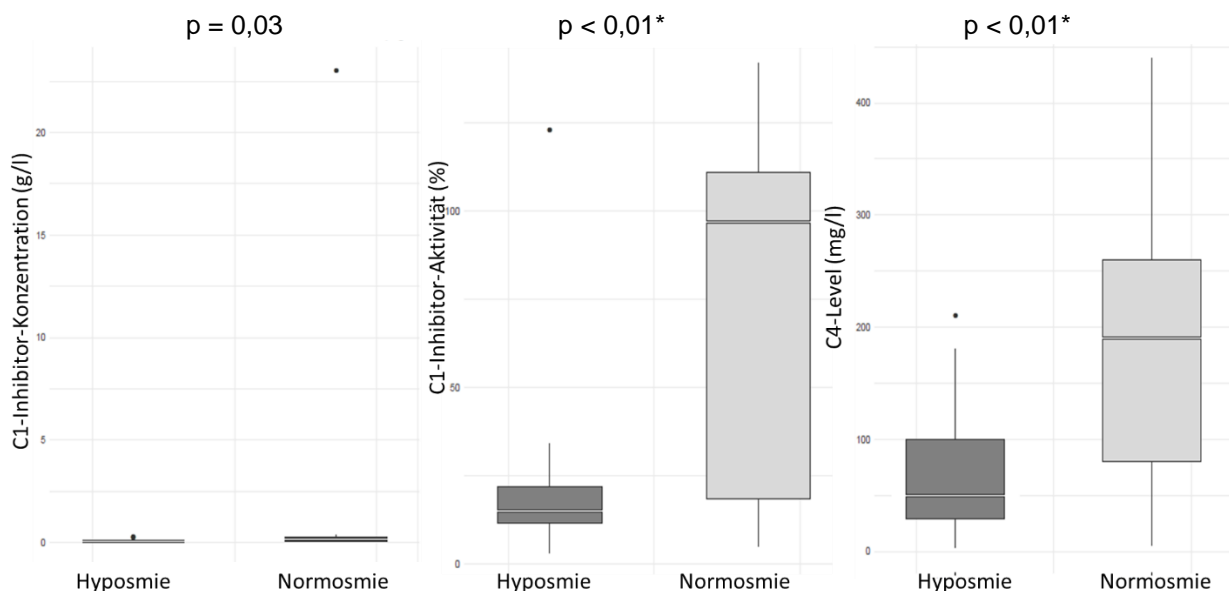


Abbildung 30: Zusammenhang von Riechvermögen und Laborwerten. Studienteilnehmer mit Hyposmie hatten signifikant niedrigere Level an C1-Inhibitor-Konzentration (u-Test, $p= 0,026$), C1-Inhibitoraktivität (t-Test, $p < 0,01$) und C4-Level (t-Test, $p < 0,01$) als gesunde Kontrollen.¹

1.4 Ergebnisse der HNO-Untersuchung

Tabelle 9: Ergebnisse DAVOS-Score

	HAE Patienten	Kontrollen	p-Werte
DAVOS-Score			
Septumdeviation	21 (67,7 %)	19 (61,3 %)	NS (0,79)
Nasenmuschelhyperplasie	6 (19,35 %)	9 (23 %)	NS (0,55)
Gesamtscore Schwellung links (Skala 0-3)	0,87 ± 0,92	0,77 ± 1,02	NS (0,53)
Gesamtscore Schwellung rechts (Skala 0-3)	0,94 ± 0,96	0,71 ± 0,97	NS (0,58)
Gesamtscore Sekret links (Skala 0-3)	0,13 ± 0,34	0,48 ± 0,77	NS (0,15)
Gesamtscore Sekret rechts (Skala 0-3)	0,19 ± 0,6	0,42 ± 0,76	NS (0,32)
Nasenpolypen	0	0	NS (1)

Studienteilnehmer mit hohen Gesamtscores bei Schwellungen der Nase hatten durchschnittlich höhere Werte im RSOM-31 in den Kategorien zu Problemen mit der Nase, Nasenatmungsbehinderung, praktischen Problemen und Allgemeinsymptomen. Die einzelnen Unterpunkte des DAVOS-Scores, insbesondere Septumdeviation und Nasenmuschelhyperplasie, hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des Riechtests.

1.5 Ergebnisse der genetischen Untersuchungen:

Bei 29 der 30 eingeschlossenen HAE Patienten konnte eine für die Krankheit ursprüngliche Mutation auf Chromosom 11 festgestellt werden, wobei bei zwei der Patienten bisher noch nicht publizierte Mutationen entdeckt werden konnten (siehe Tabelle 10). Bei einem HAE Patienten ließ sich weder mittels Sequenzierung noch MLPA eine Mutation nachweisen, obwohl laborchemisch und anamnestisch nach Stammbaum-Analyse deutliche Hinweise auf HAE Typ I vorlagen. Das Ergebnis schließt demnach eine HAE Erkrankung nicht aus, da selbst mit beiden durchgeführten Untersuchungen nicht alle Mutationen im SERPING1-Gen erfasst werden können. Da der Patient außerdem ein normales Riechvermögen hatte, wurde er in der Auswertung der Studie berücksichtigt. Ein weiterer Patient hatte nicht in die genetische Analyse eingewilligt, konnte aber auf Grund des Familien-Stammbaums und laborchemischer Werte ebenfalls eindeutig als Patient mit HAE Typ I eingeordnet werden. Auch er hatte ein normales Riechvermögen und wurde in der Auswertung der Studie berücksichtigt.

Ergebnisse

Tabelle 10: Nachgewiesene Mutationen bei in der Studie eingeschlossenen HAE-Patienten

Sequenz.-Code	HAE-Typ	Mutation:	Exon	Mutation publiziert
HAE-12	II	c.1245delA;p.Lys415Asnfs*16	Ex. 7	ja
HAE-09	I	c.1408dupG;p.Val470Glyfs*3	Ex. 8	ja
HAE-32	I	c.1450C>T;p.Gln484*	Ex. 8	ja
HAE-33	I	c.1450C>T;p.Gln484*	Ex. 8	ja
HAE-06	I	c.329_341del;p.Pro110Leufs*34	Ex. 3	ja
HAE-34	I	Kein Mutationsnachweis		ja
HAE-21	I	c.1245delA;p.Lys415Asnfs*16	Ex. 7	ja
HAE-10	I	c.686-12A>G	In. 4	ja
HAE-37	I	c.508T>A;p.Ser170Thr	Ex. 3	ja
HAE-22	I	c.1335_1336delAG;p.Val446Alafs*26	Ex. 8	ja
HAE-31	I	heterozygote Deletion	Ex. 3-4	ja
HAE-26	I	c.1026dupC;p.Lys343Glnfs*26	Ex. 6	nein
HAE-07	I	c.1346T>G;p.Leu449Arg	Ex. 8	ja
HAE-01	I	c.467C>A;p.Ala156Asp	Ex. 8	ja
HAE-05	I	c.1346T>G;p.Leu449Arg	Ex. 8	ja
HAE-16	I	c.358_377dup;p.Val127Glyfs*28	Ex. 3	ja
HAE-30	I	c.358_377dup;p.Val127Glyfs*28	Ex. 3	ja
HAE-03	I	heterozygote Deletion	Ex. 3-4	ja
HAE-04	I	c.671T>A;p.Ile224Asn	Ex. 4	ja
HAE-28	I	c.1483_1487delGTATA;p.Val495Ter	Ex. 8	ja
HAE-29	II	c.1396C>G;p.Arg466Gly	Ex. 8	ja
HAE-18	I	c.686-3C>G	In. 4	ja
HAE-25	I	c.1_11del;p.Met1Alafs*15	Ex. 2	nein
HAE-35	I	c.1250-1G>A	Ex. 8	ja
HAE-08	I	c.1174C>T;p.Gln392*	Ex. 7	ja
HAE-15	I	c.358_377dup;p.Val127Glyfs*28	Ex. 3	ja
HAE-27	I	c.964delG;p.Val322Cysfs*3	Ex. 6	ja
HAE-20	II	c.1397G>A;p.Arg466His		ja
HAE-24	I	c.963delAGinsT;p.Lys321Asnfs*4	Ex. 6	ja
HAE-36	I	c.174delC;p.Ile59Serfs*20	Ex. 3	nein

Anhand der oben aufgeführten krankheitsauslösenden Mutationen sind keine Korrelationen zwischen bestimmten Mutationen und dem Riechvermögen bzw. bestimmten Gerüchen abzuleiten. Die Mutationen liegen über alle Exons und Introns verteilt und beinhalten Punktmutationen, Deletionen und Duplikationen. Einige der Patienten waren allerdings verwandt und wiesen die gleiche krankheitsauslösende Mutation auf. So ist zum Beispiel bemerkenswert, dass alle drei Patienten mit der Mutation „c.358_377dup;p.Val127Glyfs*28“ die Gerüche Ananas, Apfel und Terpentin

Ergebnisse

nicht wahrnehmen konnten. Zwei der Patienten hatten ein vermindertes Riechvermögen, während der dritte ein normales Riechvermögen hatte. Auch Patienten mit den Mutationen „c.1450C>T;p.Gln484*“ und „c.1245delA;p.Lys415Asnfs*16“ konnten den Geruch Apfel nicht wahrnehmen, obwohl sie im Gesamtergebnis ein normales Riechvermögen hatten. Zwei Patienten mit Punktmutationen im Intron 4, die nicht verwandt waren, konnten die Gerüche Terpentin, Kaffee und Anis nicht richtig identifizieren und hatten beide im Gesamtergebnis eine Hyposmie. Insgesamt ist kritisch anzumerken, dass die genannten Stichproben für generelle Aussagen bezüglich der Genetik zu klein sind.

Bei der Analyse der OR-Gen-Daten auf Chromosom 11 konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden, die das verminderte Riechvermögen besonders für Ananas bei Patienten mit HAE aus genetischer Sicht erklären würden.

Diskussion

Mit dieser Studie konnten die Ergebnisse von Perricone et al. zum Riechvermögen bei Patienten mit HAE teilweise bestätigt werden: Patienten mit HAE konnten im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht standardisierten Kontrollgruppe signifikant schlechter riechen⁶⁵. Allerdings gab es in der vorliegenden Studie keine Patienten mit Anosmie und bei lediglich 32% der Patienten konnte bei der altersstandardisierten Auswertung der Sniffin' Sticks-Testergebnisse eine Hyposmie festgestellt werden. In der Studie von Perricone et al. litten hingegen 53,3% der HAE Patienten an Hyposmie und 3,3% an Anosmie. Im Gesamtergebnis des Riechtests und bei den einzelnen SDI-Ergebnissen ließen sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zeigen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können sich zum einen durch die niedrigen Fallzahlen der beiden Studien erklären lassen. Da HAE eine sehr seltene Erkrankung ist, sind in beiden Studien die Patientenzahlen mit 30 bzw. 31 sehr niedrig. Des Weiteren unterschieden sich die Einschlusskriterien zum Teil erheblich. So wurden in der Studie von Perricone et al. nur Patienten eingeschlossen, die in den vorherigen drei Monaten keine HAE Symptome hatten und als Therapie lediglich mit Danazol behandelt wurden. Da Danazol in Deutschland kein Standardmedikament ist, sondern nur off-label zur Prophylaxe des HAE zugelassen ist, wurden in der vorliegenden Studie lediglich 7 Patienten mit Danazol als Basistherapie eingeschlossen. Alle anderen HAE Patienten wurden therapeutisch oder prophylaktisch mit C1-Inhibitor-Präparaten (Berinert[®] oder Cinryze[®]) oder Bradykinin-Antagonisten (Firazyr[®]) behandelt.

Außerdem wurden HNO-spezifische Ursachen für Riechminderungen mit einem sehr detaillierten Fragebogen und mittels Nasenendoskopie ausgeschlossen, was in der Studie von Perricone et al. mittels CT und Lund-Mackay Score erfolgte. Gemäß EPOS2012 und GA2LEN werden CTs nur bei schweren Verläufen empfohlen⁷⁶. Mit der Nasenendoskopie können entzündliche Veränderungen, Sekretbildung und lokale Schwellungen der Nasenschleimhaut besser beurteilt werden, sind aber untersucherabhängig. In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten von erfahrenen HNO-Ärzten untersucht und spezifische, validierte Fragebögen verwendet, sodass rhinosinuitische Beschwerden, Nasenpolypen und allergische Beschwerden als mögliche Ursache für die Riechminderungen ausgeschlossen werden konnten.

Diskussion

In der Studie von Perricone et al. wurden Patienten mit einem SDI-Gesamtwert von >30 Punkten als normosmisch angesehen, alle Patienten mit einem Gesamtscore unter 30 als hyposmisch. Da mit dem Alter das Riechvermögen physiologisch abnimmt, müssen die Werte für verschiedene Altersgruppen angepasst werden, was bei Perricone et al. nicht erfolgte. In der vorliegenden Studie wurden entsprechend der aktuellen Normwerte des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums in Dresden drei Altersgruppen unterschieden, nämlich eine junge Altersgruppe mit 16-35 Jahren, eine mittlere Altersgruppe mit 36-55 Jahren und eine ältere Altersgruppe mit >55 Jahren. Normosmie war in der Gruppe der 16-35 Jährigen mit ≥ 31 Punkten, in der Gruppe der 36-55 Jährigen mit >29 Punkten und der in der letzten Gruppe mit >28 Punkten definiert^{20,31,77}.

Mit den erhobenen Fragebögen dieser Studie wurden spezifische Symptome und Einschränkungen durch chronische Rhinosinusitis anhand des RSOM-31 erfragt. Die Fragen des auf die Nase fokussierten Lebensqualitätsfragebogens RSOM-31 beziehen sich üblicherweise auf Probleme durch Symptome einer chronischen Rhinosinusitis (z.B. Nasenatmungsbehinderung, juckende Augen, Ohrenscherzen), allerdings sind einige Fragen sehr allgemein gestellt. In der vorliegenden Studie litten Patienten mit HAE, gemäß der Auswertungen der Fragebögen, signifikant häufiger an Schlafproblemen und Allgemeinsymptomen. Bei den Schlafproblemen sollten die Teilnehmer bewerten, inwieweit sie an Einschlafschwierigkeiten, nächtlichem Erwachen und Schlafmangel leiden und wie sehr sie sich dadurch in Ihrem Alltag beeinträchtigt fühlen. Das Gesamtergebnis der Kategorie „Allgemeinsymptome“ wurde errechnet aus Punktwerten zu Produktivitätsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsverlust, Kopfschmerzen, Gesichtsschmerz und Husten/Kurzatmigkeit. Da es beim HAE zu rezidivierenden Schwellungen des gesamten Körpers kommen kann, die schmerzhaft und die Alltagskompetenzen stark beeinträchtigend sein können, ist ein signifikant erhöhter Wert bei diesen allgemeinen Symptomen im Alltag, wie Schlafprobleme oder Produktivitätseinschränkungen bei Patienten mit HAE durchaus nachvollziehbar. So schwankte zum Beispiel die Angabe über krankheitsbedingte Fehltage bei der Arbeit aufgrund von HAE Beschwerden in den letzten 12 Monaten bei den eingeschlossenen Patienten zwischen 0-21 Tagen. Diese krankheitsbedingten Fehltage korrelierten allerdings nicht mit der Häufigkeit von Attacken oder vom betroffenen Körperteil. In einer größeren Studie von Bouillet et al. korrelierte die subjektive Einschätzung der Lebensqualität signifikant negativ mit steigender Anzahl an HAE-Attacken⁷⁸. Insgesamt

Diskussion

handelt es sich beim HAE um eine chronische Erkrankung, für die es bislang keine Heilung gibt und die mit unvorhersehbaren Verläufen zu einem teilweise hohen Leidensdruck bei den Patienten führt⁷⁸. Das hat erwartungsgemäß eine Auswirkung auf die gesundheitsbedingte Lebensqualität. Die HAE Patienten dieser Studie schätzten im SF-36 ihre allgemeine Gesundheit insgesamt signifikant schlechter ein als die Kontrollgruppe. Auch in den Kategorien „körperliches Schmerzempfinden“, „psychisches Wohlempfinden“ und „körperliche und psychische Summenskalen“ waren die Ergebnisse der HAE Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Das entspricht Ergebnissen einer aktuellen Studie von Jindal et al., die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit HAE anhand des SF-36 untersuchten. In ihrer Studie gab ein Patientenkollektiv mit HAE ebenfalls besonders starke Einschränkungen in den Bereichen „allgemeine Gesundheit“, „körperliche Schmerzen“ und „Vitalität“ an⁷⁹. Lumry et al. zeigten, dass bei einem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv mit HAE besonders die Bereiche „körperliche Schmerzen“, „körperliche Rollenfunktion“ und „soziale Funktionsfähigkeit“ eingeschränkt waren. Unter einer Basistherapie mit C1-Inhibitor verbesserten sich alle Werte im SF-36, vor allem aber die Bewertungen von „körperlichen Schmerzen“ und „sozialer Funktionsfähigkeit“⁸⁰. In keiner der Studien wurden die Ergebnisse des SF-36 nach Geschlechtern unterteilt. In der vorliegenden Studie waren bei den Männern mit HAE vor allem körperliche Beschwerden („körperliche Schmerzen“ und „körperliche Summenskala“) im Vordergrund, bei Frauen mit HAE hingegen eher psychische Komponenten („Vitalität“, „psychisches Wohlempfinden“, „psychische Summenskala“). In einer größeren Studie mit 193 HAE Patienten konnten Bouillet et al. ebenfalls eine verminderte Lebensqualität bei Patienten mit HAE anhand des SF-36 nachweisen. 69,4% der untersuchten Patienten waren weiblich und in der Studie überwiegen die psychischen bzw. sozialen Einschränkungen im Lebensalltag gegenüber den körperlichen⁷⁸. Insgesamt konnte die vorliegende Studie die bisher veröffentlichten Daten zu verminderter Lebensqualität bei Patienten mit HAE bestätigen. Diese korrelierte allerdings nicht mit den Ergebnissen des Sniffin' Sticks Riechtests. Wieso es bei Patienten mit HAE zu einer Riechminderung kommt, konnte auch mit dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Perricone et al. schlossen eine Schädigung oder einen Defekt der Riechschleimhaut aus, da dies zum einen per CT ausgeschlossen werden konnte und Patienten gemäß der Ausschlusskriterien bis drei Monate vor der Studie keine HAE-Attacken im Nasenrachenraum haben durften. Zudem folgerten sie, dass im Fall einer peripheren Schädigung die Riechschwelle erniedrigt gewesen sein

müsste, was in ihrer Studie aber nicht nachgewiesen werden konnte⁶⁵. Sie vermuteten eine Verbindung zum Komplementsystem, da beim HAE besonders die C1- und C4 – Werte erniedrigt sind, ebenso wie bei vielen Autoimmunerkrankungen. Außerdem korrelierte das Riechvermögen in ihrer Studie mit den C4- und CH50-Werten. Der CH50-Wert steht für die Aktivität der klassischen frühen Komplementaktivierung^{65,81}. Zudem vermuteten Perricone et al. eine Verbindung zu den OR-Genen ganz in der Nähe des C1-Inhibitor-Gens auf Chromosom 11⁶⁵.

Im Folgenden werden die verschiedenen Erklärungsansätze für Riechstörungen bei Patienten mit HAE vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie diskutiert.

1.6 Erklärungen für Riechstörungen im Allgemeinen

Bei den häufigsten Ätiologien von Riechstörungen (post-traumatisch, viral, rhinitisch/sinusitisch) konnten die pathophysiologischen Grundlagen weitestgehend geklärt werden: So vermutet man bei einem Schädel-Hirn-Trauma, im Falle einer Riechstörung, einen Abriss der Filae olfactoriae im Bereich der Lamina cribrosa bzw. eine Kontusion von wichtigen olfaktorischen Hirnarealen und langfristig eine Degeneration des Riechepithels mit Abnahme der ORN und diffuser Axonproliferation. Bei viralen Infektionen des Respirationstraktes wird laut Studien das Riechepithel geschädigt und es kommt zu Metaplasien, fehlerhafter Regeneration bzw. fehlerhafter Vernetzung der ORN. Bei rhinosinusitischen Beschwerden lassen sich im Epithel zum Teil Entzündungszeichen nachweisen. Durch diese kommt es wahrscheinlich zu Schwellungen und funktionellen Störungen der Schleimhaut bzw. des Bulbus olfactorius und letztendlich zu Metaplasien und Fibrosierungen^{20,25,34,82}. Tsai et al. erforschten den Einfluss von Bradykinin auf Fibroblasten der Nasenschleimhaut von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen. Demnach führt Bradykinin bei diesen Patienten unter anderem über den hochregulierten B2-Rezeptor zu verstärkter Proliferation der Fibroblasten, vermehrter Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen und Cyclooxygenase -1 und -2, was wiederum dazu führt, dass sich mehr Monozyten an die Fibroblastenschicht anlagern⁸³. Bei den Patienten mit HAE kommt es durch den C1-Esterase-Inhibitor-mangel zu erhöhten Bradykinin-Spiegeln. Ein ähnlicher Pathomechanismus in der Nasenschleimhaut, wie bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis wäre also denkbar und könnte der Grund für Riechstörungen bei Patienten mit HAE sein.

Diskussion

Olfaktorische Dysfunktionen können im Allgemeinen durch Schäden an allen Zelltypen des Riechepithels auftreten, z.B. der Basalzellen, der Bowman-Drüsen oder der ORN. Einige Zelltypen scheinen für exogene Schäden allerdings empfindlicher zu sein, als andere. Laut einer Studie von Nakashima et al. sind Drüsen-, Basal- und vor allem Stützzellen weniger anfällig für Degeneration als ORNs, die häufiger geschädigt werden. Das Besondere an ORN ist, dass sie im Vergleich zu anderen Neuronen weit peripher liegen und so Umweltreizen und Noxen direkt ausgesetzt sind^{20,24,84,85}. Mori et al. schätzen die leicht induzierbare Apoptose und ständige Erneuerung der ORN als eine Art Schutzmechanismus des Körpers ein. Da Viren, wie z.B. das Influenza-Virus, leicht ORNs infizieren und dann über den Bulbus olfactorius direkt ins Gehirn einwandern könnten, ist die neuronale Apoptose der ORN eine effiziente Blockade und verhindert eine Aszension der Erreger ins ZNS⁸⁶.

In der vorliegenden Studie hatte keiner der Teilnehmer subjektiv das Gefühl an einer Riechstörung zu leiden, bzw. das Riechvermögen hatte sich anamnestisch nicht abrupt verändert, so dass postvirale Riechstörungen, die unter Umständen jahrelang andauern können, als Ursache für Riechminderung bei Patienten mit HAE ausgeschlossen werden konnten. Des Weiteren gab keiner der Studienteilnehmer ein Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte an. Auch rhinosinusitische Beschwerden konnten anhand von Anamnese, Fragebögen und HNO- Untersuchungen als Ursache der Riechstörungen ausgeschlossen werden. Einige der HAE Patienten und gesunden Kontrollprobanden gaben anamnestisch Allergien im Sinne einer intermittierenden allergischen Rhinitis gemäß ARIA-Kriterien an⁸⁷. Gemäß der Ausschlusskriterien durften Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Riechtests keine Symptome einer allergischen Rhinitis aufweisen. Dies wurde unter anderem durch die Nasenendoskopie und HNO-Fragebögen sichergestellt. Bei der Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigte sich außerdem, dass Allergien keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des Riechtests hatten.

Auch bei einer Vielzahl internistischer Erkrankungen kann es im Verlauf zu Riechstörungen kommen, wobei der Pathomechanismus nicht abschließend geklärt ist. So wurde von Riechstörungen bei endokrinen Erkrankungen, wie Morbus Cushing, Hypothyreose oder Morbus Addison berichtet, aber auch bei metabolischen Erkrankungen, wie chronischer Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Alkoholismus, Spurenelementmangel usw. (siehe Tabelle 6)⁸⁸. Murphy et al. konnten in einer großen epidemiologischen Studie verschiedene Erkrankungen, wie Allergien, Diabetes mellitus,

Diskussion

Epilepsie, Parkinson, Schlaganfall oder Infektionen des oberen Respirationstrakt als multikausale Ursachen für Riechstörungen identifizieren⁸.

In der vorliegenden Studie litten vier der eingeschlossenen HAE Patienten an Hypothyreose, drei an Diabetes mellitus, drei gaben depressive Episoden in der Vorgeschichte an, drei allergisches Asthma und drei ein Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (siehe Tabelle 2). Auch wenn diese in der statistischen Auswertung keinen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen der eingeschlossenen Studienpopulation hatten, so sind sie prinzipiell als Ursache von Riechminderungen zu berücksichtigen. Es gilt auch zu bedenken, dass nicht alle Erkrankungen, die einen Effekt auf das Riechvermögen haben können, zum Zeitpunkt der Studie auch diagnostiziert waren, wenngleich sie möglicherweise bereits im Frühstadium bestanden. Mehrere Studien konnten zum Beispiel zeigen, dass vor allem Patienten mit subklinischer oder manifester Hypothyreose ein vermindertes Riechvermögen haben. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht geklärt. Hypothyreose scheint aber sowohl auf Rezeptorebene, als auch zentral im Bereich der Riechbahnen und im kognitiven System zu Veränderungen zu führen⁸⁹. Auch bei Infektionskrankheiten wie HIV oder Infektionen mit Rickettsien und Mikrofilarien können Riechstörungen auftreten⁸⁸, weshalb diese als Ausschlusskriterien für diese Studie galten. Anhand der HNO-Untersuchung mit Nasenenendoskopie und Verwendung eines vorab etablierten Fragebogens (Work Package“ (WP) 2.7.2 zu chronischer Rhinosinusitis und nasalen Polypen des GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)-Exzellenznetzwerks konnten auch anatomische Veränderungen der Nase (z.B. Septumdeviation, Septumleisten, Nasenmuschelhyperplasien oder Synechien, Verlegung der Riechspalte), endonasale Schwellungen, starke Sekretbildung, nasale Polypen oder andere endonasale Neoplasien als mögliche Ursachen für Riechstörungen ausgeschlossen werden. Ähnlich wie in der Studie von Murphy et al. hatten die anatomischen Besonderheiten der Nase in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen⁸. In der Literatur wird davon ausgegangen, dass es sich bei ca. 6% der in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Riechstörungen um idiopathische Riechstörungen handelt, die sich auch durch eine probatorische Therapie mit Kortison nicht verbessern lassen³⁰. Darüber hinaus gibt es viele angeborene und iatrogene Ursachen für Riechstörungen, die berücksichtigt werden sollten. Insgesamt ist gemäß der Literatur und den Ergebnissen der vorliegenden Studie von einer multikausalen Ätiologie bei Riechstörungen auszugehen.

Diskussion

Medikamente haben laut einer Studie von Murphy et al. keinen großen Einfluss auf das Riechvermögen. Zumindest wies ihre Studienpopulation unter der Einnahme von Amitriptylin, Nifedipin, Propanolol und Labetalol keine statistisch signifikant verminderten Ergebnisse im Riechtest im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auf⁸. Auch Ship und Weiffenbach konnten bei ihrer Studienpopulation keinen signifikanten Unterschied im Riechvermögen von kranken und medizierten Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe sehen, wenngleich die Ergebnisse im Riechtest leicht erniedrigt waren^{90,91}. Bromley, Doty und Lötsch stellen in ihren Studien hingegen mehrere Medikamente vor, die einen Einfluss auf das Riech- und Schmeckvermögen haben können (siehe Tabelle 11). Insgesamt ist die Studienlage zu den meisten Medikamenten schlecht, da es keine großen Studien oder Fall-Kontroll-Studien gibt, die auch mögliche Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Dosierungen usw. berücksichtigen. Außerdem werden Riech- und Schmeckstörungen häufig zusammen angegeben, da es sich bei vielen als Schmeckstörung wahrgenommenen Einschränkungen in Wirklichkeit um retronasale Riechstörungen handelt und diese für Patienten nur schwer zu differenzieren sind⁹²⁻⁹⁴. In der vorliegenden Studie wurden Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen ausführlich erfragt und mit den in Tabelle 11 und Tabelle 12 gelisteten Medikamenten und Erkrankungen abgeglichen und in der Auswertung berücksichtigt. In der vorliegenden Studie hatten weder erhobene Vorerkrankungen, noch Medikamente, Rauchergewohnheiten oder Alkoholkonsum einen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen. Zu beachten ist auch hierbei, dass die Studienpopulation klein war und die Angaben von Patienten nicht immer verlässlich und vollständig sind. So kann es durchaus sein, dass Studienteilnehmer im Verlauf des Jahres vor dem Riechtest kurzzeitig Medikamente eingenommen haben, die einen Einfluss auf das Riechvermögen gehabt haben könnten, ohne dass sie sich bei der klinischen Untersuchung noch daran erinnern konnten. Die Anamnesen wurden mit der notwendigen Sorgfalt und umfassend erhoben, trotzdem ist die Liste der Medikamente, die Auswirkungen auf das Riechvermögen haben können beachtlich und vermutlich nicht vollständig. Medikamente sollten als Teilaspekt von Riechstörungen bedacht werden.

Tabelle 11: Medikamente mit Auswirkung auf das Riechvermögen, modifiziert nach Bromley⁹⁵, Ackerman⁹⁶, Doty⁹⁴, Schiffman⁹³ und Lötsch⁹⁷

Antibiotika/ Antimykotika/ Antispetika <i>Ampicillin, Amoxicillin, Azithromycin (Zithromax), Ciprofloxacin (Cipro), Clarithromycin (Biaxin), Gentamicin, Griseofulvin (Grisactin), Kanamycin, Levofloxacin, Metronidazol (Flagyl), Moxifloxacin, Ofloxacin (Floxin), Pentamidin, Streptomycin, Tetracycline (Doxycyclin), Ticarcillin (Timentin), Terbinafin (Lamisil), Enalapril (Vaserecic), Chlorhexidin, Pyrazinamide, Roxithromycin</i>
Antikonvulsiva Carbamazepin (Tegretol), Phenytoin (Dilantin), Caroverin
Antidepressiva/ Anxiolytika <i>Alprazolam (Xanax), Amitriptylin (Elavil), Buspirone (BuSpar), Clomipramin (Anafranil), Desipramin (Norpramin), Doxepin (Sinequan), Imipramin (Tofranil), Nortriptylin (Pamelor)</i>
Antihistaminika und Dekongestiva Chlorpheniramin, <i>Cimetidin</i> , Loratadin (Claritin), Oxymetazolin, Phenylephrin, Pseudoephedrin, Terfenadin
Antihypertensiva und Herzmedikamente Acetazolamid (Diamox), Amilorid (Midamor), <i>Amiodaron (Cordarone/ Pacerone), Amlodipin (Norvasc), Amrinon</i> , Betaxolol (Betoptic), Benazepril, Captopril (Capoten), Clonidin, <i>Diltiazem (Cardizem), Doxazosinmesilat (Cardura), Enalaprilkombination (Vasotec/Lexxel), Felodipin</i> , Hydrochlorothiazide (Esidix) und Kombinationen, <i>Nifedipin (Procardia)</i> , Nitroglyzerin, Propranolol (Inderal), Spironolacton (Aldactone), <i>Tocainid (Tonocard), Verapamil</i>
Anti-inflammatorische Medikamente <i>Auranofin (Ridaura), Beclomethason (Becloment, Beconase), Budesonid (Phinocort), Colchicin, Dexamethason (Decadron), Diclofenac, Flunisolid (Nasalide, Aerobid), Fluticasone (Flonase), Gold (Myochrysine), Hydrocortison, Penicillamin (Cuprimine), Pentoxifyllin</i>
Antineoplastika <i>Aldesleukin</i> , Cisplatin (Platinol), <i>Cytarabin</i> , Doxorubicin (Adriamycin), <i>Fluorouracil</i> Methotrexat (Rheumatrex), Vincristin (Oncovin)
Antiparkinson Medikamente <i>Levodopa (Larodopa; mit Carbidopa: Sinemet), Bromocriptin</i>
Antipsychotika Clozapin (Clozaril), Trifluoperazin (Stelazine), <i>Promethazin</i>
Antivirale Medikamente Ganciclovir (Cytovene), <i>Interferon (Ruferon-A)</i> , Zalcitabine (HIVID), <i>Rimantadin</i>
Thyreostatika/ Schilddrüsenhormone <i>Methimazole (Tapazole), Propylthiouracil, Methylthiouracil, Carbimazol, Levothyroxin, Thiamazol</i>
Lipidsenker/ Fibrat <i>Atorvastatin Calcium (Lipitor), Cholestyramin, Clofibrate, Fluvastatin (Lescol), Lovastatin (Mevacor), Pravastatin (Pravachol), Gemfibrozil</i>
Muskelrelaxantien/ Anästhetika Baclofen (Lioresal), Dantrolen (Dantrium), <i>Sevofluran</i>
Medikamente gegen Migräne Dihydroergotamin (Migranal), Naratriptan (Amerge), Rizatriptan (Maxalt), <i>Sumatriptan (Imitrex)</i>
Drogen <i>Kokain, THC, Nikotin</i>
Bronchodilatoren/ Asthmamedikamente Albuterol, Biotolterol (Tornalate), <i>Bedometason</i> , Cromoglicinsäure, Flunisolid, Metaproterenolsulfat, <i>Pirbuterol (Maxair)</i> , Terbutalinsulfat
Schmerzmedikamente

Flurbiprofen, Morphin, Remifentanyl

sonstige

Zitronensäure, Natriumzitrat, Isotretinoin, Liponsäure, Lithium, Scopolamin, Sildenafil, Terazosin

Legende: Alle kursiv gedruckten Medikamente wirken besonders auf das Riechvermögen

Tabelle 12: Erkrankungen mit Auswirkung auf das Riechvermögen, modifiziert nach Ackerman et al.⁹⁶, Schiffman⁹³, Hüttenbrink et al.^{25,96,98} und Attems et al.⁹⁷

Erkrankung im HNO-Bereich	Relative Einschränkung der olfaktorischen Funktion
Allergische und virale Rhinitis, Gaumenspalte, Nasenpolypen, Rhinosinusitis, Schädel-Hirn-Trauma	+++
Angeborene Erkrankungen	
Down Syndrom	+ / ++
Klinefelter Syndrom	++ / +++
Kallman Syndrom	++ / +++
Hereditäres Angioödem	+ / ++
Infektionserkrankungen	
Herpes-Virus-Infektion, HIV, Influenza, Rickettsien, Mikrofilarien	++ / +++
Endokrine Erkrankungen	
Morbus Cushing, Hypothyreose, Sjögren-Syndrom, Morbus Addison	++ / +++
(Intranasale/intrakranielle) Neoplasien	
Olfaktoriusneuroblastom und –meningesome, Paget-Krankheit (mit Gesichts- bzw. maxillomandibulärer Beteiligung), Aneurysma oder Tumor im Circulus Willisii	+++
Metabolische Erkrankungen	
Alkoholismus, Chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Vitaminmangel (B3, B12) Diabetes mellitus, Spurenelementmangel (Zink), Korsakow-Syndrom	? ++ / +++
Autoimmunerkrankungen	
Systemischer Lupus Erythematodes	+++
Multiple Sklerose, Wegener Granulomatose, Myasthenia gravis	++
Narkolepsie und Kataplexie	+
neurodegenerative Erkrankungen	
Idiopathisches Parkinsonsyndrom, Alzheimer Demenz, Lewy-Body Demenz	+++
Frontotemporale Demenz, Chorea Huntington, Shy-Drager Syndrome, Multisystematrophie, Familiäre Ataxie	++
ALS, Friedreich-Ataxie, Spinocerebelläre Ataxie Typ 2	+
Neurologische Erkrankungen	
Idiopathische intrakranielle Hypertension	++
Migräne	+
Psychiatrische Erkrankungen	

Diskussion

Zwangsstörung, Autismus	+
Depressionen, Schizophrenie	++

Legende: +++ hochgradige Riechstörungen, ++ absolute Hyposmien, + milde Hyposmien

Die Überlebenszeit der ORN bzw. die Neurogeneserate kann durch viele weitere Faktoren beeinflusst werden, wie z.B. den Ernährungszustand, hormonelle Veränderungen, Alterungsprozesse, Toxine, Strahlung, Fehlen trophischer Faktoren usw. So ist ein früher Zelltod nicht unbedingt abhängig von einer nachweisbaren Erkrankung oder Medikamenteneinnahme, sondern beispielsweise auch vom Lebensstil. Es gibt umweltbezogene Risikofaktoren, die zu einem erhöhten Zellumsatz bzw. einer erhöhten Neurogeneserate führen, wie z.B. Zigarettenrauch, Luftverschmutzung oder berufliche Exposition mit Schadstoffen oder Chemikalien, wie Ammoniak, Holzstaub, Benzin oder Lösungsmitteln^{22,27,84}. Abgestorbene ORN werden durch Mitose und Reifung von Basalzellen ersetzt, so dass man von einem ausgewogenen Gleichgewicht von Abbau und Neubildung ausgehen kann. Gerät diese „olfaktorische Homöostase“ außer Waage, kann das ein Grund für Riechstörungen sein⁹⁹.

Besonders Rauchen gilt als wichtiger Risikofaktor für ein vermindertes Riechvermögen. Vent et al. gehen davon aus, dass Hitze und toxische Nebenprodukte des Tabaks zu einem erhöhtem Zelltod führen, der über die Jahre das Regenerationspotenzial der ORN übersteigt, sodass die Anzahl der ORN abnimmt und es zu einer Riechminderung kommt⁹⁹. Murphy et al. konnten keinen signifikanten Unterschied im Riechvermögen zwischen ehemaligen Rauchern und Nicht-Rauchern finden⁸. Frye et al. konnten hingegen eine Abhängigkeit zur Dosis nachweisen. Das Riechepithel kann sich je nach Ausmaß der Exposition und rauchfreier Zeit wieder erholen. So kann es auch bei ehemaligen Rauchern mit vielen pack-years, die erst seit kurzem rauchfrei leben, nachhaltig geschädigt sein^{100,101}.

In der vorliegenden Studie wurden mittels Fragebogen viele der diskutierten Risikofaktoren eines verminderten Riechvermögens, wie etwa Rauchen, Alkoholkonsum, berufliche Exposition mit Allergenen und Schadstoffen erfragt. HAE Patienten dieser Studie waren am Arbeitsplatz beispielsweise signifikant häufiger einer Klimaanlage ausgesetzt. Einen Einfluss auf die Ergebnisse im Riechtest hatte das allerdings nicht. Alle Studienteilnehmer wurden sowohl nach früherem Rauchverhalten und pack-years, als auch nach aktuellen Rauchgewohnheiten gefragt. Lediglich zwei der zehn HAE Patienten, bei denen eine Riechminderung festgestellt wurde, gaben an niemals geraucht zu haben. Drei der Patienten mit Hyposmie waren zum Zeitpunkt der Studie Raucher, die

Diskussion

anderen fünf Patienten ehemalige Raucher. Trotzdem gab es in dieser Studie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe keinen signifikanten Einfluss des Rauchens auf das Riechvermögen.

Walter et. al. untersuchten den Einfluss von Tetrahydrocannabinol (THC) in oralen therapeutischen Dosen zur Schmerzreduktion auf das Riechempfinden und konnten eine kurzfristige Riechminderung feststellen. Besonders betroffen waren dabei die Riechschwelle und Diskriminationsvermögen¹⁰². Ob der Einfluss bei Rauchen von Cannabis ähnlich ist, ist noch nicht erforscht. Bei den Studienteilnehmern der vorliegenden Studie gab lediglich eine Person einen regelmäßigen THC Konsum an. Sie hatte ein für die Altersgruppe an der unteren Normgrenze liegendes Riechvermögen, so dass in dieser Studie auch Drogen insgesamt keinen Einfluss auf das Riechvermögen hatten.

Den größten Einfluss auf das Riechvermögen scheint das Alter zu haben. Mit dem Alter nimmt sowohl die Riechschwelle, als auch das Diskriminations- und Identifikationsvermögen ab^{8,90,100}. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten und altersstandardisierten Probanden deswegen in verschiedene Altersgruppen eingeteilt und die Ergebnisse der Riechtests gemäß der verfügbaren Normwerte für die verschiedenen Altersklassen ausgewertet. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass es eine deutliche negative Korrelation zwischen dem Lebensalter und den SDI-Gesamtscore bzw. der Riechschwelle gibt.

Ein weiterer Faktor, der das Riechvermögen stark beeinflusst, ist das Geschlecht: Frauen können in allen Altersstufen besser riechen als Männer^{8,90,100}. Östrogene scheinen einen protektiven Einfluss auf das Riechvermögen zu haben. Postmenopausale Frauen, die Östrogenpräparate nehmen, haben bessere Ergebnisse im Riechtest als postmenopausale Frauen ohne Hormonersatztherapie³⁴. In der vorliegenden Studie wurden alle Ergebnisse auch nach Geschlecht differenziert. Zwar erzielten die Frauen in dieser Studie in allen Altersgruppen höhere Werte im Riechtest als Männer, allerdings waren die Ergebnisse nicht signifikant.

1.7 Zusammenhang von HAE, Autoimmunerkrankungen und Riechvermögen

Im Vergleich zu den meisten sinusalen Riechstörungen, sind die Ursachen und Therapiemöglichkeiten bei nicht sinusalen Riechstörungen weit weniger erforscht. Während die Studienlage bei neurodegenerativen Erkrankungen zum Teil sehr gut ist und es mehrere Meta-Analysen und longitudinale Studien, wie die TREND

Diskussion

Kohortenstudie der Universität Tübingen gibt⁹², steht die Forschung im Bereich der Autoimmunerkrankungen noch relativ am Anfang. Besonders gut untersucht sind Riechstörungen beim Parkinson-Syndrom und Alzheimer Demenz, bei denen Riechstörungen heute sogar als wichtige diagnostische und prodromale Marker gelten^{98,103,104}. Bei den meisten Autoimmunerkrankungen ist die Studienlage schlechter, da es nur vereinzelte Fall-Kontroll-Studien und wenige systematische Reviews gibt, die den Zusammenhang von Riechstörungen und Autoimmunerkrankungen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen untersuchen^{14,15,105}. Zudem wurden die Riechstörungen in den zugrunde liegenden Studien durch unterschiedliche psychophysische Tests untersucht, so dass die Ergebnisse folglich sehr heterogen und schwer vergleichbar sind. Es ist außerdem anzumerken, dass bei keiner der Studien der Pathomechanismus der Riechstörungen abschließend geklärt ist und ihre Entstehung wahrscheinlich multikausal ist. Die Hypothesen reichen von genetischer Suszeptibilität, immunvermittelte Prozesse, bis hin zu zentralnervösen Verarbeitungsstörungen^{14,15,25,105}. Der erweiterte Sniffin' Sticks Test soll Rückschlüsse darauf zulassen, wo die Pathologie einer Riechstörung lokalisiert ist. Bei peripherer Lokalisation ist hauptsächlich die Riechschwelle hinabgesetzt, während bei einer zentralen Läsion eine Beeinträchtigung des Diskriminations- und Identifikationsvermögen zu erwarten ist^{44,45}. Geruchsidentifikation, -diskrimination und Riechschwelle werden in verschiedenen Gehirnarealen verarbeitet, die sich teilweise überschneiden. Zur Identifikation ist natürlich sowohl eine Geruchserkennung als auch -diskriminierung erforderlich. Bei den neurodegenerativen Erkrankungen, wie Parkinson und Alzheimer Demenz sind die Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit stärker eingeschränkt, als beispielsweise die Riechschwelle, was hauptsächlich auf ein Problem der zentralnervösen Verschaltung schließen lässt^{98,104}. Förster et al. konnten mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) -Analysen bei Alzheimer Patienten nachweisen, dass an der Geruchsidentifikation der obere Parietallappen, der Gyrus fusiformis, der Gyrus frontalis inferior und der Precuneus beteiligt sind, an der Geruchsdiskrimination der linke Gyrus postcentralis und an der Riechschwelle der Thalamus und das Cerebellum. Riechstörungen bei Alzheimer Demenz sind allerdings schon nachzuweisen, wenn diese Systeme noch nicht betroffen sind, weshalb die genaue Ursache der Riechstörungen noch nicht endgültig geklärt ist⁴⁵. Studien konnte zeigen, dass ApoEε4, das mit einem erhöhtem Alzheimer Risiko verbunden ist, einen negativen Einfluss auf das Wachstum von Sinneszellen im Riechepithel und somit auf das Riechvermögen hat^{98,106}. Bei der Parkinson Krankheit

Diskussion

nimmt man neben einer zentralen Verarbeitungsstörung auch ein verändertes Schnüffelverhalten an¹⁰⁴. Wenn man davon ausgeht, dass nur 10% der Atemluft physiologisch das Riechepithel im oberen Drittel der Nasenhöhle erreichen, so könnte ein verändertes Schnüffelverhalten dazu führen, dass weniger Luft mit Duftmolekülen beim Riechepithel ankommt²⁵. Da sich anfängliche Riechstörungen nicht unbedingt mit voranschreitender Erkrankung verschlechtern, könnte eine weitere Erklärung in der veränderten Funktion olfaktorischer Neurotransmitter liegen. Selektive Hyposmie scheint durch vermehrte dopaminerge Denervierung im Bulbus olfactorius und mesolimbischen System, besonders im Hippocampus bedingt zu sein, was wiederum zu einer veränderten kognitiven Verarbeitung führen könnte¹⁰⁷. Doty analysiert in seinem Review Riechstörungen bei Parkinson und Parkinsonähnlichen-Syndromen⁹⁷: Gemäß der ausgewerteten Studien scheint die Ursache der Riechstörungen multifaktoriell zu sein. Allerdings hebt er hervor, dass besonders die Krankheiten mit dem größten Grad an Riechminderung auch die meisten Pathologien im Bulbus olfactorius und vor allem den Hirnregionen, die für cholinerge, serotonerge und noradrenerge Funktion von Bedeutung sind, aufwiesen^{98,108}. Außerdem scheint es zusätzlich neuropathologische Veränderungen im Bereich des Riechepithels und Bulbus olfactorius zu geben, wie beispielsweise Ablagerungen von pathologischen Proteinen, α -Synuclein, hyperphosphorylierten tau-Proteinen und Neurofilament-Proteinen^{80,98}. Dies geschieht auch in olfaktorischen Neuronen und scheint eine Reihe von molekularen Prozessen zu bedingen, die zu oxidativen Schäden, Inflammation der Neuronen, zytosolischen Veränderungen und letztendlich zum Zelltod führen können. Das Vorhandensein und die Schwere der Ablagerungen im Bulbus olfactorius geben wiederum Hinweise auf die Schwere der Pathologien in anderen Hirnarealen und könnten wegweisend für die Therapie sein^{82,98,109}. Riechstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sind also durch Veränderungen auf allen Ebenen des olfaktorischen Systems bedingt.

Moscavitch et al. werteten in ihrem Review zu Wechselbeziehungen zwischen dem Immunsystem und Riechvermögen mehrere Studien zu neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen aus, bei denen es früh zur Einschränkung des Riechvermögens kommt, wie z.B. Multipler Sklerose, Alzheimer Demenz, Parkinson, Schizophrenie, Autismus, Lupus und Depressionen. Alle scheinen eine inflammatorische Komponente bzw. erhöhte proinflammatorischen Zytokine als Ursache zu haben. Bei fast allen Patienten kommt es zu Beginn der Erkrankungen oder im Verlauf zu depressiver Symptomatik und Einschränkungen des Riechvermögens. Außerdem gibt es bei allen

Diskussion

oben genannten Krankheitsbildern Hinweise für Autoimmunität, entweder durch einen direkten Nachweis von Autoantikörpern oder Hinweise durch familiäre Häufung. Eine weitere Besonderheit ist, dass alle Krankheitsbilder den Hippocampus und die Amygdala zu betreffen scheinen. Da diese auch eine große Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen und Riecheindrücken spielen, ist das nach Moscovitch et al. ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für Riechstörungen¹⁰⁵. Das Riechvermögen wirkt sich indirekt auf das Immunsystem aus, indem es wesentlich die Nahrungsauswahl und Essensgewohnheiten bestimmt¹¹⁰. Dies wiederum kann einen Einfluss auf die Funktion des Immunsystems bzw. den Verlauf von Krankheiten haben¹⁰⁵.

Besonders der Zusammenhang von Depressionen und Riechstörungen ist hervorzuheben, da bei den meisten Autoimmunerkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen Depressionen im Verlauf der Erkrankung auftreten können. Das ist dahingehend interessant, dass das limbische System, der orbitofrontale Kortex und die Amygdala sowohl an der Pathogenese von Depressionen als auch an der zentralen Geruchsverarbeitung beteiligt sind^{14,111}. Gut untersuchte Beispiele für die Zusammenhänge von Depressionen, Autoimmunerkrankungen und Riechstörungen sind die Multiple Sklerose und der Lupus erythematodes. Bei beiden korreliert der Riechverlust mit ZNS Manifestationen und Depressionen^{111,112}. Patienten mit HAE scheinen insgesamt ein erhöhtes Risiko für Autoimmunkrankheiten wie z.B. Glomerulonephritis, Lupus erythematodes, Sjögren Syndrom, Sicca Syndrom, Rheumatoide Arthritis und Thyreoditis zu haben^{113,114}. Laut einer Studie von Dortas et al. haben Patienten mit HAE Typ I eine erhöhte Neigung zu Autoantikörpern, wie z.B. Anticardiolipin und Antinukleäre Antikörper (ANA)¹¹³. In einer größeren Studie von Brickman et. al konnte hingegen kein Unterschied in der Prävalenz von Autoimmunkrankheiten zwischen HAE Typ I und II gefunden werden, beide scheinen gleich häufig betroffen zu sein¹¹⁴. ANAs finden sich im Allgemeinen bei über 98% der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE). Allerdings können Autoantikörper auch bei gesunden Menschen vorkommen und eine Risikoabschätzung, ob und wann es zur Entwicklung einer Autoimmunkrankheit bei vorbestehendem HAE kommt, ist bei gegebener Studienlage schwer möglich^{113,115}. Arbuckle et al. konnten bei 88% einer an SLE erkrankten, vorher gesunden Studienpopulation, Autoantikörper - besonders ANAs - schon Jahre vor Ausbruch der Krankheit nachweisen. Sie schätzen das Risiko bei positiv nachgewiesenen ANAs bzw. anderen Antikörpern an SLE zu erkranken um 40fach erhöht ein¹¹⁵. Es gibt mehrere Fallstudien, die auf eine Assoziation

Diskussion

von HAE und SLE hindeuten¹¹⁶⁻¹¹⁸. Eine mögliche Erklärung ist, dass die chronisch erniedrigten C2- und C4-Komplementlevel durch frühe Aktivierung des klassischen Komplementsystems bei schlecht eingestelltem HAE zu einer verminderten Clearance apoptotischer Zellen führen und so für die Entwicklung eines SLE prädisponieren^{116,118-120}. Einige Komponenten des Komplementsystem werden benötigt, um z.B. apoptotische Zellen zu opsonieren, damit diese dann von Abwehrzellen, wie beispielsweise den Makrophagen aufgenommen und zerstört werden können. Ist dieser Ablauf gestört, kann es zu einer Fragmentierung der sterbenden Zellen kommen, die dann intrazelluläre Antigene freisetzen können. Diese können sich wiederum auf der Zelloberfläche zu Grüppchen zusammenschließen oder von dendritischen Zellen aufgenommen und präsentiert werden. Durch die zusätzliche Freisetzung proinflammatorischer bzw. fehlender anti-inflammatorischer Zytokine kann es zu einer Entzündungsreaktion und der Bildung von Autoantikörpern kommen^{116,121,122}. Allerdings gibt es auch Fälle, bei denen ein SLE vor einer HAE – Diagnose bestand, bzw. der erste Hinweis auf ein HAE war. SLE, besonders mit positiven C1q-Antikörpern, führt zu einem erhöhten Verbrauch von Komplementsystem. C1q-, C3- und C4-Werte werden unter anderem dazu genutzt, die Krankheitsaktivität einzuschätzen¹²⁰. Da es sich bei beiden Krankheiten um sehr seltene Krankheiten handelt, ist es unwahrscheinlich, dass sie unabhängig voneinander auftreten. Interessanterweise scheint ein SLE bei gut eingestelltem HAE in Remission zu gehen. Die Form des SLE, die gehäuft zusammen mit HAE auftritt, ist phänotypisch dem SLE-Bild ähnlich, das bei angeborenen Komplementdefekten wie C1-, C2- und C4-Defekten auftritt: es betrifft vor allem junge Frauen, ist durch niedrige ANAs geprägt, hat einen leichteren Krankheitsverlauf und diskoide Hautläsionen meistens ohne Ablagerung von Immunglobulinen oder Komplement^{117,119}. Beim Lupus erythematodes gibt es konkrete Hinweise darauf, dass der Riechverlust immunvermittelt sein könnte. Bei einigen Patienten ließen sich Anti-PR (Anti-P-ribosomale) - Antikörper finden. Diese sind wahrscheinlich genetisch determiniert und können an neuronale Zellen des limbischen Systems binden und diese damit zerstören. Außerdem wurde bei einigen Patienten eine Atrophie der Amygdala bzw. des Hippocampus nachgewiesen^{112,123}. Appenzeller et al. konnten zeigen, dass es beim SLE abhängig von der Dauer der Erkrankung, der totalen kumulierten Glukokortikoid-Dosis und der Anzahl der ZNS-Manifestationen zu fortschreitender Atrophie im Bereich des Hippocampus kommt¹²⁴. Eine andere Studie konnte einen Zusammenhang zwischen anti-NR2-Antikörpern und einem reduzierten Hippocampus-Volumen bzw. kognitiven und mnestischen Defiziten bei SLE und primären

Diskussion

Sjögren Syndrom finden. Ein Einfluss von Kortikosteroiden konnte hingegen nicht nachgewiesen werden¹²⁵. Emmer et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit SLE besonders die Amygdala durch Autoantikörper geschädigt wird. Patienten mit SLE mit anti-NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Antikörpern hatten schwerere Schäden in der Amygdala als SLE-Patienten ohne anti-NMDA Antikörper. Der Hippocampus war in ihrer Studie hingegen nicht betroffen¹²⁶.

Auch wenn die vorgestellten Studien alle leicht unterschiedliche Ergebnisse aufweisen, geben sie konkrete Hinweise auf einen Einfluss des Immunsystems auf bestimmte Areale des ZNS, die unter anderem Emotionen und das Gedächtnis beeinflussen: Vom Immunsystem produzierte Antikörper können scheinbar an neuronale Rezeptoren binden und so bestimmten Hirnarealen schädigen. Diese Areale sind auch bei der Verarbeitung von Geruchsinformationen beteiligt.

Bei Multipler Sklerose, idiopathischer intrakranieller Hypertension und Wegener Granulomatose wäre eine direkte Schädigung des Riechnervs durch Demyelinisierung bzw. Plaquebildung^{111,127}, Einklemmung¹²⁸, Granulome um den Nerven oder Neuritiden, ausgelöst durch Vaskulitiden¹²⁹ denkbar. Da laut einer Studie von Fasunla et al. bei Patienten mit Wegener Granulomatose besonders die Riechschwelle erniedrigt ist und man demnach eine Schädigung in der Peripherie erwarten würde, favorisieren sie die Hypothese, dass die Nasenschleimhaut und die OR durch chronische Entzündung geschädigt werden¹²⁹. Auch bei Patienten mit HAE könnte man erwarten, dass durch rezidivierende Schwellungen im Bereich der Nase die Nasenschleimhaut geschädigt wird und zu Riechstörungen führt. Proft et al. konnten allerdings bei Patienten mit Wegener Granulomatose verminderte Riechtestergebnisse in allen drei Untertests nachweisen, wobei besonders der Gesamtwert und das Ergebnis des Diskriminationsvermögens eingeschränkt waren. Dies korrelierte mit erhöhten CRP-Werten und der Therapie mit Azathioprin. Keine große Bedeutung schienen Manifestationen im Nasen-Rachenraum zu haben¹³⁰. Das könnte darauf hinweisen, dass das Riechvermögen eher durch das Ausmaß an Autoimmunität eingeschränkt wird und nicht durch lokale Manifestationen. Auch in der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede in den drei Untertests zwischen HAE Patienten und gesunden Kontrollen gefunden werden, was demnach gegen eine alleinige periphere Schädigung sprechen würde. Außerdem korrelierten in dieser Studie die Ergebnisse von HAE Patienten im Riechtest weder mit der Anzahl von Schwellungen im Gesicht, noch mit der Anzahl von Schwellungen überhaupt.

Diskussion

In der vorliegenden Studie gab kein Patient anamnestisch eine Autoimmunerkrankung an. Allerdings wiesen Patienten mit HAE niedrigere C1-Inhibitoraktivitäten und – Konzentrationen, sowie erniedrigte C3- und C4-Komplementlevel auf. Insgesamt hatten in der vorliegenden Studie Patienten und Probanden mit Hyposmie signifikant niedrigere C1- Inhibitor und C4-Komplement- Werte, als Teilnehmer mit Normosmie. Allerdings korrelierten die Werte nicht mit den Ergebnissen von Riechwelle, Diskrimination oder Identifikation, so dass gemäß der diskutierten Studien zu verschiedenen autoimmunen und neurodegenerativen Erkrankungen eher eine zentralnervöse Störung zu vermuten wäre.

Diese Zusammenschau verschiedener Studien soll zeigen, dass es zwar bei vielen Autoimmunerkrankungen Hinweise auf Riechminderungen gibt (Tabelle 12), die Ergebnisse aber zum Teil widersprüchlich und der Pathomechanismus noch ungeklärt ist. Da beim HAE, ähnlich wie bei vielen Autoimmunerkrankungen, die Komplementlevel erniedrigt sind und es außerdem einen Zusammenhang von HAE und Autoimmunerkrankungen zu geben scheint, ist die Erforschung von Riechminderungen bei diesen auch für die Klärung der Frage nach Riechminderungen bei Patienten mit HAE relevant. Das Herausfordernde an der Erforschung des Geruchssinns ist, dass er durch viele Faktoren, wie Medikamente, Vorerkrankungen, Ernährungsgewohnheiten, Umweltfaktoren usw. beeinflusst wird. Auch bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen spielen viele Faktoren eine Rolle: genetische Suszeptibilität, hormonelle Einflüsse und Umweltfaktoren. Die meisten Autoimmunerkrankungen werden mit dem MHC (Haupthistokompatibilitäts-komplex) in Verbindung gebracht. In der Nähe des MHC auf Chromosom 6 liegen auch OR-Gencluster, weshalb neben einer physischen Verbindung auch eine funktionelle vermutet wird^{14,15}. Die dem HAE zugrunde liegenden Gendefekte sind laut Studienlage jedoch nicht mit dem HLA verbunden. In einer relativ großen Studie konnten Brickman et. al keinen gemeinsamen HLA- oder DR-Typ bei HAE Patienten mit Autoimmunerkrankung feststellen. Die Entwicklung ist ihrer Meinung nach abhängig vom individuellen HLA-Haplotyp bzw. weiteren prädisponierenden Faktoren¹¹⁴. Brickman et al. konnten in einer weiteren Studie spezifische humorale und zelluläre Anomalien bei Patienten mit HAE feststellen. So war die mittlere Gesamt-Lymphozytenzahl im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, ebenso wie die Zahl der T-Helferzellen, polyklonaler B-Zellaktivierung und zirkulierender Immunkomplexe. Trotzdem konnten Sie keine Gendefekte nachweisen, welche eine Verbindung zu den zahlreichen Autoimmunerkrankungen erklären würden¹³¹. In der

vorliegenden Studie konnten keine Mutationen in ORG-Clustern auf Chromosom 11 nachgewiesen werden, die eine Riechstörung bei Patienten mit HAE erklären könnten. ORG auf Chromosom 6 wurden nicht untersucht. Auch die Laborwerte im Differential-Blutbild von HAE Patienten und gesunden Kontrollen unterschieden sich nicht wesentlich und hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse im SDI-Test.

1.8 Genetik und Riechen

In mehreren Studien konnte eine Verbindung zwischen ORG-Clustern und dem MHC auf Chromosom 6 nachgewiesen werden. Es wird ein Kopplungsungleichgewicht der Allele der ORG mit der hochpolymorphen HLA-1 Region des MHC-Gens vermutet, was Bedeutung für die Partnerwahl hat^{6,7,132,133}. Genpolymorphismen konnten auch bei anderen OR-Clustern auf anderen Chromosomen nachgewiesen werden¹³².

Beim C1-Inhibitor-mangel, der ursächlich für die HAE-Erkrankung ist, konnten viele verschiedene Mutationen festgestellt werden, was für eine große Heterogenität der Allele spricht^{134,135}. Das C1-Inhibitor-gen liegt auf Chromosom 11 und ist evolutionär älter als viele andere Serpine, wie z.B. Antithrombin oder α 1-Antitrypsin¹³⁶. Interessanterweise liegen 42% aller menschlichen OR-Gene auf Chromosom 11. Darüber hinaus findet sich auf Chromosom 11 die größte Vielzahl an OR-Genfamilien. Es ist das einzige Chromosom, das Klasse I Rezeptoren trägt und über 13 Subfamilien von Klasse II Rezeptoren aufweist. Außerdem finden sich hier die größten OR-Cluster des Genoms mit je über 100 OR-Genen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das Chromosom 11 der Ursprung der menschlichen Riechrezeptorgene ist, da es außerdem große Ähnlichkeit mit Genomen anderer Säugetiere aufweist¹⁹. In der vorliegenden Studie konnten allerdings keine Mutationen der ORGs oder spezifischer OR-Cluster auf Chromosom 11 festgestellt werden, die eine Hyposmie bei Patienten mit HAE erklären würden.

OR kommen auch außerhalb der olfaktorischen Regionen vor: Garcia-Esparcia et al. konnten in einer Studie zu funktioneller Genomik bei Patienten mit Parkinson nachweisen, dass es im frontalen Kortex (Area 8) sowohl ORs gibt, als auch alle funktionell wichtigen Signalmoleküle, Transporter und Enzyme, die am Riechprozess beteiligt sind. Diese ORs werden bereits zum Beginn einer Parkinson-Erkrankung herunterreguliert. Interessanterweise gab es dabei deutliche Geschlechterunterschiede. Bei Männern wurden weitaus mehr ORs im frontalen Kortex herunterreguliert, als bei Frauen. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe weitere ORs in anderen Bereichen des

Diskussion

Gehirns nachweisen, wie z.B. im Hippocampus, enthorrhinalen Kortex, Thalamus, in verschiedenen Nucleus im Hirnstamm und in den Purkinje-Fasern im Cerebellum. Bis jetzt ist die genaue Funktion der ORs im ZNS aber noch nicht bekannt¹⁰⁹. Es ist weiterhin bekannt, dass ORs auch außerhalb des Riechepithels und ZNS in nicht olfaktorischen Geweben, wie Leber, Lunge, Herz und Hoden zu finden sind. Es wird neben der Riechfunktion noch eine zusätzliche Funktion vermutet, da diese ORs sich zum Teil im Laufe der Evolution verändert haben und ORG exprimiert werden, die im Riechepithel nur vermindert nachgewiesen wurden^{7,17,18}. Es scheint insgesamt eine interindividuelle Vielfalt bei der Expression von ORs zu geben, was Auswirkungen auf das Riechvermögen haben könnte. Zhang et al. gehen davon aus, dass sich das Repertoire an exprimierten ORG zweier Individuen um mindestens 14% unterscheidet¹⁷, da es durch Polymorphismen Unterschiede im Verhältnis von Pseudogenen zu ORGs und prinzipiell viele Allelvarianten bei den ORGs gibt^{7,132}. Außerdem scheinen Allele von funktionsunfähigen Pseudogenen und funktionell intakten ORG unabhängig segregieren zu können, was zu einem Funktionsverlust führen kann, da jedes ORN nur ein Allel eines ORG exprimiert^{137,138}. Von diesen Pseudogenen, die theoretisch zu einem funktionellen oder nicht funktionellen ORN führen können, wurden beim Menschen bereits über 60 identifiziert¹³⁸. Dies könnte ein Grund für spezifische Anosmie sein. Croy et al. untersuchten in einer Studie die Häufigkeit von spezifischer Anosmie und kamen zu dem Ergebnis, dass spezifische Anosmie ein häufiges Phänomen ist und praktisch zu jedem Geruch Menschen mit intaktem Riechvermögen existieren, die diesen spezifischen Geruch nicht wahrnehmen können. Sie vermuten dahinter eine Art peripheren Filtermechanismus, da der Geruchssinn als einziger Sinn nicht durch den Thalamus gefiltert wird. Interessanterweise scheint sich spezifische Anosmie durch intensives Riechtraining zu verbessern¹³⁹. Eine mögliche Erklärung ist, dass kaum ein OR durch nur ein Riechmolekül aktiviert wird, sondern vielmehr ein Riechmolekül mehrere Riechrezeptoren aktiviert und ein Riecheindruck letztendlich durch die Kombination verschiedener Riechrezeptoren entsteht. Somit könnte selbst bei nicht-exprimieren eines ORGs, eine Kombination mehrerer ORs diesen kompensieren. Deshalb ist es schwer in Studien Genotyp und Phänotyp bei spezifischer Anosmie zu vergleichen. Lediglich bei 2-3% der ORG sind spezifische Liganden bekannt sind¹³⁸.

In der vorliegenden Studie konnten Patienten mit HAE signifikant schlechter den Geruch Ananas wahrnehmen, so dass man von einer spezifischen Anosmie sprechen könnte. In den genetischen Untersuchungen ließ sich keine spezifische Mutation in einem OR-Gen

auf Chromosom 11 nachweisen. Nach aktueller Studienlage ist auch kein Rezeptor bekannt, der spezifisch für den Geruch Ananas ist. Wie vorher beschrieben, ist der Riechvorgang komplex und das Riechvermögen multifaktoriell beeinflussbar. Interessant wäre zu überprüfen, inwieweit sich das Riechvermögen bei Patienten mit HAE durch Therapie oder Riechtraining verändert, um so einen weiteren Hinweis auf den Pathomechanismus der Riechminderung bei Patienten mit HAE zu gewinnen.

1.9 Limitationen der Studie und Ausblick für künftige Studien:

Da es sich beim HAE um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist die Fallzahl dieser Studie niedrig. Lediglich drei der Patienten hatten ein HAE Typ II und 28 ein HAE Typ I. In zukünftigen Studien sollte eine größere Fallzahl angestrebt und gegebenenfalls Patienten mit HAE-nC1-Inh. oder erworbenem C1-Inhibitor-Mangel eingeschlossen werden, da bei diesen Patienten keine Mutation im C1-Inhibitor-Gen ursächlich für die Krankheitssymptomatik ist. Außerdem könnte ein Zusammenhang zwischen dem Komplementsystem und dem individuellen Riechvermögen spezifischer untersucht werden, da beim HAE-nC1-Inh. sowohl die C1-Inhibitor-Konzentration, als auch die C3- und C4- Komplementkonzentrationen normwertig sind. Dahingegen sind beim erworbenen C1- Inhibitor-Mangel alle Werte erniedrigt.

Des Weiteren ist die Gruppe der HAE Patienten dahingehend inhomogen gewesen, als dass verschiedene Therapien zur Symptomkontrolle angewandt wurden (siehe Tabelle 4). Anhand des Genotyps allein lässt sich kein Phänotyp ableiten. So können innerhalb einer Familie die Symptome des HAE sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und auch im Laufe des Lebens können die Symptomintervalle intraindividuell stark variieren, so dass die Therapien häufig angepasst werden müssen⁵⁴. Aufgrund der verschiedenen Therapiekonzepte und der kleinen Fallzahl ist allerdings ein möglicher Einfluss der Therapeutika auf das Riechvermögen nur schwer zu untersuchen. Interessant wäre ein Verlauf, also inwieweit bzw. ob sich das Riechvermögen unter verschiedenen Therapieansätzen verändert oder ob es sich prinzipiell durch Riechtraining verbessern lässt.

Genetische Untersuchungen sind komplex und nicht immer aussagekräftig, bzw. schwierig zu interpretieren. In der vorliegenden Studie konnte beispielsweise bei einem HAE Patienten kein krankheitsauslösender Mutationsnachweis erbracht werden. Kleine Mutationen, wie z.B. Punktmutationen, lassen sich nur sehr selten anhand einer MLPA® nachweisen, ebenso wenig wie Inversionen oder balancierte Translokationen. Darüber

Diskussion

hinaus kann es zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen kommen, beispielsweise durch leichte Verunreinigungen der Test- oder Referenz-DNA Proben, durch Depurinisierung der DNA durch zu hohe Denaturierungs-Temperaturen oder auch falsche DNA-Mengen bzw. fehlerhafte Referenzproben⁷⁴. Außerdem ist zu beachten, dass nicht alle Deletionen oder Duplikationen pathogen, bzw. klinisch relevant sind. Die Untersuchung ORG ist weit komplexer, da es nur wenige Rezeptoren gibt, die sich nur einem spezifischen Geruch zuordnen lassen. Riechen ist ein komplexer Prozess. Außerdem gibt es viele Pseudogene, die zum Teil noch funktionsfähig sein können, aber in dieser Studie nicht untersucht wurden. Auch wenn in der vorliegenden Studie keine ursächliche Mutation von ORG auf Chromosom 11 nachgewiesen werden konnte, die den spezifischen Riechverlust bei Patienten mit HAE erklären würde, so kann es trotzdem genetische Ursachen geben. In zukünftigen Studien könnte zum Beispiel das gesamte Riechgenom untersucht werden oder auch der Verlauf der Riechvermögens. Sollte sich das Riechvermögen unter bestimmten Therapien oder prinzipiell durch Riechtraining verbessern, so ist eine genetische Mutation von Riechrezeptoren unwahrscheinlich.

In künftigen Studien könnte zudem das Riechepithel ultrastrukturell untersucht werden, um zu sehen, inwieweit Bradykinin z.B. eine Hochregulierung verschiedener Rezeptoren oder eine Veränderung des Aufbaus des Riechepithels bewirkt und zu einer Funktionseinschränkung führt.

Des Weiteren hätte man Depressionen, Autoimmunerkrankungen und ZNS-Pathologien konkreter ausschließen können, da sie ebenfalls das Riechvermögen beeinflussen können, z.B. mit CT-Bildern und serologischen Untersuchungen auf häufige Autoimmun-Antikörper.

Allergien wurden in der vorliegenden Studie anamnestisch erfragt und eine akute rhinologische Symptomatik mittels Nasenendoskopie ausgeschlossen. In künftigen Studien könnte zusätzlich ein Bluttest oder ein Prick-Test durchgeführt werden, um Allergien sicher und standardisiert auszuschließen.

Außerdem hätte man in der Kontrollgruppe Patientinnen mit hormoneller Verhütung ausschließen können, da noch nicht geklärt ist, inwieweit sich diese auf das Riechvermögen auswirken³³.

Stafford und Welbeck konnten in einer Studie zeigen, dass starkes Hungergefühl und ein niedriger Body Mass Index (BMI) positiven Einfluss auf die Riechschwelle von neutralen Gerüchen haben, während gesättigte Probanden mit hohem BMI besser Essensgerüche wahrnehmen und unterscheiden konnten¹⁴⁰. Die Riechuntersuchungen wurden zu

Diskussion

verschiedenen Tageszeiten durchgeführt. Auch wenn Studienteilnehmer gebeten wurden eine Stunde vor der Untersuchung nichts zu essen oder zu trinken außer klarem Wasser oder Tee, so ist die Untersuchung auch dahingehend inhomogen, als dass auf Grund der Tageszeiten zum Teil mehrere Stunden seit der letzten Mahlzeit vergangen waren. Dies könnte einen Einfluss darauf haben, warum manche Patienten schlechter bei Gerüchen wie Anis, Ananas und Apfel abgeschnitten haben. In zukünftigen Studien sollte sowohl das Hungergefühl, als auch die subjektive Bewertung eines Geruchs während des Riechtests berücksichtigt werden. Außerdem könnte es sinnvoll sein, die Untersuchungen immer zur selben Uhrzeit, z.B. immer nach dem Frühstück, durchzuführen.

Bei der Bewertung des Sniffin' Sticks - Riechtests gibt es nur für das Gesamtergebnis altersspezifische Werte. Für eine bessere Beurteilung des möglichen Pathomechanismus wären altersspezifische Werte für Identifikation, Diskrimination und Schwelle ebenfalls interessant. Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse mit größeren Fallzahlen signifikant werden. Es zeigten sich bei niedriger Fallzahl nicht signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung bestimmter Gerüche, vor allem Zitrusfrüchte. Gegebenenfalls könnte anhand größerer Studien eine bestimmte Kombination von Gerüchen identifiziert werden, die bei der Diagnosestellung des HAE unterstützen könnten.

1.10 Schlussfolgerungen

Mit der vorliegenden Studie konnte ein vermindertes Riechvermögen bei einem an der Charité betreuten Patientenkollektiv mit HAE Typ I und II nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen von Identifikationstest, Diskriminationstest und Schwellentest von HAE Patienten und gesunden Kontrollen konnte nicht festgestellt werden, was womöglich an der vergleichsweise kleinen Fallzahl lag. Mit den durchgeführten Fragebögen und HNO-spezifischen Untersuchungen konnten häufige Ursachen von Riechminderungen, wie chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi oder allergische Rhinitis als Ursache der Riechminderung ausgeschlossen werden. Mit den durchgeführten genetischen Analysen konnten keine Hinweise auf Mutationen von ORG auf Chromosom 11 gefunden werden, die eine Riechminderung bei Patienten mit HAE erklären würden. Allerdings konnten bei Studienteilnehmern mit Hyposmie signifikant niedrigere Level an C1-Esterase-Inhibitorkonzentration, C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität und C4 festgestellt werden, was auf einen Zusammenhang von Komplementsystem-Aktivität und Riechvermögen hindeuten könnte. Riechstörungen scheinen bei Patienten

Diskussion

mit HAE multikausal durch Faktoren wie Medikamente, Vorerkrankungen, Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren bedingt zu sein.

Literaturverzeichnis

1. Pierchalla G, Förster-Ruhrmann U, Magerl M, Olze H, Eillrich A, Stieber C. Ursachen für Riechminderungen bei Patienten mit hereditärem Angioödem. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2018; 97(S02): 330 - 330c.
2. Heckmann JG, Höcherl C, Dütsch M, Lang C, Schwab S, Hummel T. Smell and taste disorders in polyneuropathy: a prospective study of chemosensory disorders. *Acta Neurol Scand* 2009;120:258-63.
3. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-87.
4. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:44-69.
5. Witt M, Hansen A. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Thieme; 2009: 11-26.
6. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc Biol Sci* 1995;260:245-9.
7. Younger RM, Amadou C, Bethel G, Ehlers A, Lindahl KF, Forbes S, Horton R, Milne S, Mungall AJ, Trowsdale J, Volz A, Ziegler A, Beck S. Characterization of clustered MHC-linked olfactory receptor genes in human and mouse. *Genome Res* 2001;11:519-30.
8. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288:2307-12.
9. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 2010;35:3-20.
10. Belle Haleine - Der Duft der Kunst Museum Tinguely, 2015. (Accessed 15.05.2015, at http://www.tinguely.ch/de/ausstellungen_events/austellungen/2015/Belle-Haleine.html).
11. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:497-503.
12. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One* 2012;7:e33365.
13. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:10-5.
14. Perricone C, Shoenfeld N, Agmon-Levin N, de Carolis C, Perricone R, Shoenfeld Y. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:87-96.
15. Ortega-Hernandez OD, Kivity S, Shoenfeld Y. Olfaction, psychiatric disorders and autoimmunity: is there a common genetic association? *Autoimmunity* 2009;42:80-8.
16. Laska M, Hübener F. Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic ketones and acetic esters. *Behav Brain Res* 2001;119:193-201.
17. Zhang X, De la Cruz O, Pinto JM, Nicolae D, Firestein S, Gilad Y. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol* 2007;8:R86.
18. De la Cruz O, Blekhman R, Zhang X, Nicolae D, Firestein S, Gilad Y. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol Biol Evol* 2009;26:491-4.

19. Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 2001;11:685-702.
20. Menco M, Morrison EE. Morphology of the Mammalian Olfactory Epithelium. In: Doty RL, ed. *Handbook of Olfaction and Gustation*, 2nd edition. Marcel Dekker, Inc. New York; 2003: 17-49.
21. Escada P. Localization and distribution of human olfactory mucosa in the nasal cavities. *Acta Med Port* 2013;26:200-7.
22. Escada PA, Lima C, da Silva JM. The human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1675-80.
23. Morrison EE, Costanzo RM. Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 1990;297:1-13.
24. Nakashima T, Tanaka M, Inamitsu M, Uemura T. Immunohistopathology of variations of human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248:370-5.
25. Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:1-7, e1.
26. Mackay-Sim A. Stem cells and their niche in the adult olfactory mucosa. *Arch Ital Biol* 2010;148:47-58.
27. Farbman AI. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? *Trends Neurosci* 1990;13:362-5.
28. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999;96:713-23.
29. Mainland JD, Lundström JN, Reisert J, Lowe G. From molecule to mind: an integrative perspective on odor intensity. *Trends Neurosci* 2014;37:443-54.
30. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T. Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO* 2004;52:112-20.
31. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 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 Otorhinolaryngol* 2007;264:237-43.
32. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004;114:733-7.
33. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelson M, Valero A, Picado C, Marin C. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2012;2.
34. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-28.
35. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, Letzel S, Mann WJ, Muttray A. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *J Laryngol Otol* 2012;126:692-7.
36. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003;28:691-4.
37. Hummel T, Welge-Lüssen A. *Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens*. 1st ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

38. Casjens S, Eckert A, Woitalla D, Ellrichmann G, Turewicz M, Stephan C, Eisenacher M, May C, Meyer HE, Brüning T, Pesch B. Diagnostic value of the impairment of olfaction in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8:e64735.
39. Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clark A, Philpott C. Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication. *Clin Otolaryngol* 2012;37:23-7.
40. AWMF: Riechstörungen- Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. AWMF-Reg.-Nr. 017/050; Letzte Überarbeitung Mai 2007.
41. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
42. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 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 Otorhinolaryngol* 2007;264:237-43.
43. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222-6.
44. Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses* 2008;33:17-21.
45. Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, Yakushev I, Mustafa M, la Fougère C, Rominger A, Cumming P, Bartenstein P, Hampel H, Hummel T, Buerger K, Hundt W, Steinbach S. Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:581-91.
46. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, Aygoeren-Pürsün E, Craig T, Binkley K, Hebert J, Ritchie B, Bouillet L, Betschel S, Cogar D, Dean J, Devaraj R, Hamed A, Kamra P, Keith PK, Lacuesta G, Leith E, Lyons H, Mace S, Mako B, Neurath D, Poon MC, Rivard GE, Schellenberg R, Rowan D, Rowe A, Stark D, Sur S, Tsai E, Warrington R, Wasserman S, Ameratunga R, Bernstein J, Björkander J, Brosz K, Brosz J, Bygum A, Caballero T, Frank M, Fust G, Harmat G, Kanani A, Kreuz W, Levi M, Li H, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nagy I, Nielsen EW, Nordenfelt P, Reshef A, Rusicke E, Smith-Foltz S, Späth P, Varga L, Xiang ZY. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
47. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666-7.
48. Binkley KE. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):16.
49. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie, B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-1596.
50. Magerl M, Brasch J, Förster U, Hauswald B, Mohr EB, Mohr B, Prässler J, Treudler R, Vetter R, Wahn V, Zampeli V, Zampelli V, Ziemer M, Maurer M. Diagnostics and exclusion of hereditary angioedema : a standardized approach for the practice. *Hautarzt* 2012;63:567-72.
51. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274.

52. Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, Maurer M. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):298-303.
53. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):29.
54. Maurer M, Magerl M. Hereditäres Angioödem von der Pathophysiologie bis zur Therapie. 2nd ed. Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin, 2012: 7-47.
55. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):571-584.
56. Müller-Berghaus G. Relations between complement and blood coagulation (author's transl). *Klin Wochenschr*. 1977;55(14):663-672.
57. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The complement system and innate immunity, in: Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, eds. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York: Garland Science; 2001:2.5-2.14.
58. Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114(1):3-9.
59. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*. 2002;347(8):621-622.
60. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*. 1998;351(9117):1693-1697.
61. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):195-209.
62. Bagal S BJ, Craig T, Riedl M. Physician's Guide - Hereditary Angioedema (HAE). In. Vol 10: The National Organization for Rare Disorders (NORD); 2010.
63. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, Magerl M, Graff J, Steiner UC, Fain O, Huissoon A, Kinaciyan T, Farkas H, Leonart R, Longhurst HJ, Rae W, Triggiani M, Aberer W, Cancian M, Zanichelli A, Smith WB, Baeza ML, Du-Thanh A, Gompels M, Gonzalez-Quevedo T, Greve J, Guilarte M, Katelaris C, Dobo S, Cornpropst M, Clemons D, Fang L, Collis P, Sheridan W, Maurer M, Cicardi M. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352-362.
64. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, Jacobs J, Baker J, Bernstein JA, Lockey R, Li HH, Craig T, Cicardi M, Riedl M, Al-Ghazawi A, Soo C, Iarrobino R, Sexton DJ, TenHoor C, Kenniston JA, Faucette R, Still JG, Kushner H, Mensah R, Stevens C, Biedenapp JC, Chyung Y, Adelman B. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728.
65. Perricone C, Agmon-Levin N, Shoenfeld N, de Carolis C, Guarino MD, Gigliucci G, Milana I, Novelli L, Valesini G, Perricone R, Shoenfeld Y. Evidence of impaired sense of smell in hereditary angioedema. *Allergy* 2011;66:149-54.
66. Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, Van Drunen CM, Mullol J, Cardell L, Gevaert P, Van Zele T, Claeys S, Halldén C, Kostamo K, Foerster U, Kowalski M, Bieniek K, Olszewska-Ziaber A, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A, Swierczynska M, Arcimowicz M, Lund V, Fokkens W, Zuberbier T, Akdis C, Canonica G, Van Cauwenberge P, Burney P, Bousquet J. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis - a GALEN study. *Allergy* 2009;64:520-33.

67. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in Europe-an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
68. 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 H, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, de Wand Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;3 p preceding table of contents, 1-298.
69. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013;123(1):57-63.
70. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41-47.
71. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
72. Lötsch J, Lange C, Hummel T. A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses*. 2004;29(4):311-317.
73. Hämostaseologie. Berlin: Labor Berlin (Accessed February 19 2016, at <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?ue1=731&k=2&u=3209&search=C1>)
74. MRC-Holland: MLPA DNA. Protocol version MDP-005; last revised september 2014.
75. MRC-Holland: SALSA MLPA probemix P243-A3 SERPING1; last revised april 2014.
76. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lötvalld J, Cardell LO, Gunnbjörnsdóttir M, Thilising T, Matricardi P, Krämer U, Makowska JS, Brozek G, Gjormakaj M, Howarth P, Loureiro C, Toskala E, Fokkens W, Bachert C, Burney P, Jarvis D. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis - a GA²LEN study. *Allergy* 2011;66:556-61.
77. Normwerte zu den Riechstiften "Sniffin Sticks". Dresden: Universitätsklinikum Dresden Zentrum für Riechen und Schmecken 2015 (Accessed January 17 2016, at https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/SDI_Normwerte_2015.pdf.)
78. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, Montauban V, Finck K, Bouée S, Gompel A, Kanny G. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:290-4.
79. Jindal NL, Harniman E, Prior N, Perez-Fernandez E, Caballero T, Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:4.
80. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):371-376.

81. CH50. Ulm: Universitätsklinikum Ulm Klinische Chemie 2015 (Accessed February 17 2016, at <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/ch50.html>)
82. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses*. 2002;27(7):623-628.
83. Tsai YJ, Hao SP, Chen CL, Lin BJ, Wu WB. Involvement of B2 receptor in bradykinin-induced proliferation and proinflammatory effects in human nasal mucosa-derived fibroblasts isolated from chronic rhinosinusitis patients. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126853.
84. Smith WM, Davidson TM, Murphy C. Toxin-induced chemosensory dysfunction: a case series and review. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):578-581.
85. Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope*. 2017.
86. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Virus-induced neuronal apoptosis as pathological and protective responses of the host. *Rev Med Virol*. 2004;14(4):209-216.
87. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O' Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
88. Murphy, C DR, Duncan HJ. *Clinical disorders of olfaction*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2003.
89. Baskoy K, Ay SA, Altundag A, Kurt O, Salihoglu M, Deniz F, Tekeli H, Yonem A, Hummel T. Is There Any Effect on Smell and Taste Functions with Levothyroxine Treatment in Subclinical Hypothyroidism? *PLoS One* 2016;11:e0149979.
90. Ship JA, Weiffenbach JM. Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J Gerontol*. 1993;48(1):M26-32.
91. Ship JA, Pearson JD, Cruise LJ, Brant LJ, Metter EJ. Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(2):M86-91.
92. Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr KL. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens*. 2003;21(10):1805-1813.
93. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997;278(16):1357-1362.
94. Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1229-1254.

95. Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61(2):427-436, 438.
96. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*. 1997;17(3):482-496.
97. Lötsch J, Knothe C, Lippmann C, Ultsch A, Hummel T, Walter C. Olfactory drug effects approached from human-derived data. *Drug Discov Today*. 2015;20(11):1398-1406.
98. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*. 2014;127(4):459-475.
99. Vent J, Robinson AM, Gentry-Nielsen MJ, Conley DB, Hallworth R, Leopold DA, Kern RC. Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure. *Laryngoscope* 2004;114:1383-8.
100. Frye RE, Schwartz BS, Doty RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA*. 1990;263(9):1233-1236.
101. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. 2008;255(8):1121-1126.
102. Walter C, Oertel BG, Ludyga D, Ultsch A, Hummel T, Lötsch J. Effects of 20 mg oral $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol on the olfactory function of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):961-969.
103. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, Lerche S, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. Prodromal features for Parkinson's disease-baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol* 2014;21:766-72.
104. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2012;231(1):60-74.
105. Moscovitch SD, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol*. 2009;130(3):235-243.
106. Green AJ, Cervantez M, Graves LV, Morgan CD, Murphy C. Age and apolipoprotein E $\epsilon 4$ effects on neural correlates of odor memory. *Behav Neurosci*. 2013;127(3):339-349.
107. Bohnen NI, Gedela S, Herath P, Constantine GM, Moore RY. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neurosci Lett*. 2008;447(1):12-16.
108. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):527-552.
109. Garcia-Esparcia P, Schlüter A, Carmona M, Moreno J, Ansoleaga B, Torrejón-Escribano B, Gustincich S, Pujol A, Ferrer I. Functional genomics reveals dysregulation of cortical olfactory receptors in Parkinson disease: novel putative chemoreceptors in the human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72:524-39.
110. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 2008;118:135-44.
111. Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(4):1163-1169.
112. Shoenfeld N, Agmon-Levin N, Flitman-Katzevman I, Paran D, Katz BS, Kivity S, Langevitz P, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. The sense of smell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1484-7.

113. Dortas Junior SD, Valle SO, Levy SA, Tortora RP, Abe AT, Pires GV, Papi JA, Franca AT. Prevalence of autoantibodies in a group of hereditary angioedema patients. *An Bras Dermatol* 2012;87:332-4.
114. Brickman CM, Tsokos GC, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Frank MM. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. I. Clinical manifestations of autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:749-57.
115. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
116. Khan S, Tarzi MD, Doré PC, Sewell WA, Longhurst HJ. Secondary systemic lupus erythematosus: an analysis of 4 cases of uncontrolled hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2007;123(1):14-17.
117. Pacheco TR, Weston WL, Giclas PC, Collier DH, Lee LA. Three generations of patients with lupus erythematosus and hereditary angioedema. *Am J Med.* 2000;109(3):256-257.
118. Kohler PF, Percy J, Champion WM, Smyth CJ. Hereditary angioedema and "familial" lupus erythematosus in identical twin boys. *Am J Med.* 1974;56(3):406-411.
119. Agnello V. Association of systemic lupus erythematosus and SLE-like syndromes with hereditary and acquired complement deficiency states. *Arthritis Rheum.* 1978;21(5 Suppl):S146-152.
120. Lewis MJ, Botto M. Complement deficiencies in humans and animals: links to autoimmunity. *Autoimmunity.* 2006;39(5):367-378.
121. Rosen A, Casciola-Rosen L. Autoantigens as substrates for apoptotic proteases: implications for the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Cell Death Differ.* 1999;6(1):6-12.
122. Botto M. Links between complement deficiency and apoptosis. *Arthritis Res.* 2001;3(4):207-210.
123. Shoenfeld Y. To smell autoimmunity: anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. *J Autoimmun.* 2007;28(2-3):165-169.
124. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1585-1589.
125. Lauvsnes MB, Beyer MK, Kvaløy JT, Greve OJ, Appenzeller S, Kvivik I, Harboe E, Tjensvoll AB, Goransson LG, Omdal R. Association of hippocampal atrophy with cerebrospinal fluid antibodies against the NR2 subtype of the N-methyl-D-aspartate receptor in patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3387-94.
126. Emmer BJ, van der Grond J, Steup-Beekman GM, Huizinga TW, van Buchem MA. Selective involvement of the amygdala in systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3(12):e499.
127. Rolet A, Magnin E, Millot JL, Berger E, Vidal C, Sileman G, Rumbach L. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur Neurol* 2013;69:166-70.
128. Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, Hoffmann J, Schmidt C, Harms L, Goektas O. Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2013;81:379-82.
129. Fasunla JA, Hundt W, Lutz J, Förger F, Thürmel K, Steinbach S. Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):179-186.
130. Proft F, Steinbach S, Dechant C, Witt M, Reindl C, Schulz S, Vielhauer V, Hilge R, Laubender RP, Manger K, Nüsslein H, Wendler J, Schuch F, Schulze-Koops H,

- Grunke M. Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scand J Rheumatol* 2014;43:512-8.
131. Brickman CM, Tsokos GC, Chused TM, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, Hammer CH, Linton GF, Frank MM. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. II. Serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:758-67.
 132. Ehlers A, Beck S, Forbes SA, Trowsdale J, Volz A, Younger R, Ziegler A. MHC-linked olfactory receptor loci exhibit polymorphism and contribute to extended HLA/OR-haplotypes. *Genome Res* 2000;10:1968-78.
 133. Miretti MM, Walsh EC, Ke X, Delgado M, Griffiths M, Hunt S, Morrison J, Whittaker P, Lander ES, Cardon LR, Bentley DR, Rioux JD, Beck S, Deloukas P. A high-resolution linkage-disequilibrium map of the human major histocompatibility complex and first generation of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2005;76:634-46.
 134. Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Bork K, Oldenburg J, Müller CR. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res* 2008;121:181-8.
 135. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008;45(13):3536-3544.
 136. Davis AE, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, Rosen FS. Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:3161-5.
 137. Menashe I, Man O, Lancet D, Gilad Y. Different noses for different people. *Nat Genet.* 2003;34(2):143-144.
 138. Hinkley CS, Ismaili L. A rapid genotyping assay for segregating human olfactory receptor pseudogenes. *J Biomol Tech.* 2012;23(3):84-89.
 139. Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T. Specific anosmia as a principle of olfactory perception. *HNO* 2016.
 140. Stafford LD, Welbeck K. High hunger state increases olfactory sensitivity to neutral but not food odors. *Chem Senses.* 2011;36(2):189-198.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Greta Pierchalla, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Riechstörungen bei Patienten mit hereditärem Angioödem“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Greta Pierchalla war Erstautorin bei der folgenden Publikation:

Publikation 1: Pierchalla G, Förster-Ruhrmann U, Magerl M, Olze H, Ellrich A, Stieber C. Ursachen für Riechminderungen bei Patienten mit hereditärem Angioödem, Laryngo-Rhino-Otologie, Ausgabe S 02 Volume 97, Thieme Verlag.

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden in Form eines Abstracts und Posters bei der 89. Jahresversammlung der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Lübeck präsentiert und veröffentlicht. Aus meiner statistischen Auswertung sind die Abbildungen 1 und 2 und Tabelle 1 entstanden.

Unterschrift, Datum und Stempel Prof. Dr. med. H. Olze

Unterschrift Greta Pierchalla

1.2 Fragebogen Studienteilnehmer

HAE Riechtest Fragebogen 1 CRF für Patienten

Zentrums Nr. Datum
Patienten Nr. Tag Monat Jahr

1. Allgemein

Q1.1 Wie gross sind Sie? m cm

Q1.2 Wie schwer sind Sie ? kg

Q1.3 Männlich Weiblich

Q1.4 Rasse Weiss
 Farbig
 Asiatisch
 Andere

2. Berufliche Tätigkeiten

Q2.1 Derzeitige Tätigkeit:

- Telekommunikation
- Verkehr & Technische Berufe
- Verkauf & Einkauf
- Finanzverwaltung
- Bankwesen, Finanzservice & Versicherungen
- Verwaltung
- Landwirtschaft
- Marketing, Werbung & Kommunikation
- Medien
- Generelles Management
- Transport & Logistik
- Produktion
- Technologie & Forschung
- Gesundheit, Medizin, Sozialwesen
- Land, See, Umwelt & Veterinär
- Catering & Tourismus
- Rechtswesen
- Design & Architektur
- Erziehung
- Kultur
- Polizei, Sicherheit
- Öffentlicher Dienst
- Andere...

Q2.2 Werden Sie beruflich regelmäßig mit folgenden Substanzen konfrontiert :

Benzinabgase Ja Nein
Wenn ja, bitte genauer beschreiben:

Staub	Ja	Nein
Wenn ja, bitte genauer beschreiben:.....		
Dunst/ Nebel	Ja	Nein
Wenn ja, bitte weiter beschreiben:		
Klimaanlage	Ja	Nein
Wenn ja, bitte genauer beschreiben:		
Extremtemperaturen (kalt/warm)	Ja	Nein
Wenn ja, bitte genauer beschreiben:.....		
Allergene	Ja	Nein
Wenn ja, bitte genauer beschreiben:		

3. Lebensstil

Q3.1 Haben Sie jemals geraucht? Ja Nein

Wenn Sie nicht geraucht haben, gehen Sie zur Frage Q3.5

Q3.2 Rauchen sie noch? Ja Nein

Q3.3 Seit wieviel Jahren rauchen Sie? Jahre

Q3.4 Wieviele Zigaretten rauchen Sie täglich? (Eine Antwort markieren)
- Weniger als 5 Zigaretten täglich ?
- 5 bis 10 Zigaretten täglich ?
- 10 bis 20 Zigaretten täglich ?
- Mehr als 20 Zigaretten täglich ?

Q3.5 Wieviele Personen rauchen in Ihrem Haushalt ? (zählen Sie sich dabei nicht mit)
....

Q3.6 Wieviele Stunden am Tag werden Sie mit Zigarettergeruch am Arbeitsplatz konfrontiert?

Q3.7 Trinken Sie regelmässig Alkohol (jede Woche)? Ja Nein

Q3.8 Wieviele Einheiten trinken Sie pro Tag; pro Woche ? (Eine Antwort markieren)
Eine Einheit: ein kleines Glas Bier (25 cc), ein Glas Wein (12 cc) oder ein kleines Glas hochprozentiger Alkohol (4 cc)
-Nie
-Weniger als eine pro Woche
-Weniger als eine pro Tag
-1 – 3 Einheiten pro Tag
-Mehr als 3 Einheiten pro Tag

Q3.9 Verschlimmert Alkohol Ihre Beschwerden (Nasennebenhöhlenbeschwerden):
Ja Nein

Wenn ja, bitte weiter spezifizieren
Q3.9.1 Nasenatmungsbehinderung Ja Nein

- Q3.9.2 Laufende Nase Ja Nein
- Q3.9.3 Sekret, das in den Rachen läuft (Schleim im Rachen) Ja Nein
- Q3.9.4 Niesen Ja Nein

4. Luftverschmutzung

- Q4.1 Wo leben Sie ? Stadt
Land
Halb ländlich
- Q4.2 Wie oft fahren Autos an Ihrer Wohnung/ Haus entlang? Nie
 Selten
 Oft (>100/Tag)
 >10/Stunde

Q4.3 Wie oft werden Sie durch Umweltverunreinigung beeinträchtigt, wenn Sie die Fenster zu Hause offenhaben ? Antworten Sie auf einer Skala von 0-3 (0: keine Beeinträchtigung; 3 maximale Beeinträchtigung).

0 1 2 3

5. Auftreten der Beschwerden

In der folgenden Tabelle werden die chronologische Entwicklung der Beschwerden und die Häufigkeit im letzten Monat beschrieben:

Auftreten der Beschwerden ¹

Beschreiben Sie bitte, welche Beschwerden Sie zuerst bemerkten.

1 = Erstes Symptom – 7 = Letztes Symptom Legen Sie fest, welches Symptom zuerst auftrat und setzen Sie die weitere chronologische Reihenfolge der Beschwerden fest.

Häufigkeit im letzten Monat ²

Wie häufig hatten Sie die letzten Symptome im letzten Monat?

- 0 = Keine
 1 = Weniger als einmal wöchentlich
 2 = Zuletzt einmal wöchentlich, aber weniger als einmal täglich.
 3 = Etwa einmal täglich
 4 = Kontinuierlich

	Auftreten der Beschwerden ¹ (1-7)	Dauer (Jahre)	Häufigkeit im letzten Monat (0-4) ²
Nasenatmungs-Behinderung			
Gesichtsschmerz/ -druck			
Laufende Nase (verfärbtes Sekret)			
Geruchsverlust			
Schleim im Rachen			
Kopfschmerzen			

Episoden einer akuten Sinusitis			
---------------------------------	--	--	--

6. RSOM-31 Fragebogen

Die folgenden Fragen beziehen sich ausschließlich auf Hals-Nasen-Ohren-Beschwerden, die nicht direkt im Zusammenhang mit dem HAE stehen. Hier geht es um Ihre Einschätzung bezüglich Heuschnupfen, Nasejucken oder Naselaufen.

Im Folgenden erhalten Sie eine Liste von Symptomen, Funktionseinschränkungen und emotionalen Konsequenzen durch chronische Rhinosinusitis oder nasale Polypen. In den folgenden Spalten kreuzen Sie bitte zum Einen den Schweregrad der Beschwerden, zum Anderen an, inwieweit Sie dadurch beeinträchtigt sind. Kreuzen Sie die Fragen so an, wie die Beschwerden im letzten Monat waren.

Schweregrad der Beschwerden	Bedeutung der Beschwerden
1 = Wenig Beschwerden	1 = nicht bedeutend
2 = Milde Beschwerden	2 = wenig bedeutend
3 = Mäßige Beschwerden	3 = mäßig bedeutend
4 = Schwere Beschwerden	4 = sehr wichtig
5 = Die schwersten vorstellbaren Beschwerden	

Q6.1 Symptome der Nase:

	Schweregrad	Bedeutung
1. Verstopfte Nase	012345	1234
2. Laufende Nase	012345	1234
3. Sekret im Rachen	012345	1234
4. Verlust von Geruch/ Geschmack	012345	1234
5. Niesen	012345	1234
6. Atmen mit geöffnetem Mund	012345	1234
7. Schnarchen	012345	1234
8. Nasenbluten	012345	1234
9. Nasejucken/ Irritation der Nase	012345	1234

Q6.2 Symptome der Augen:

	Schweregrad	Bedeutung
1. Juckende/ tränende Augen	012345	1234
2. Geschwollene/ schmerzhaftige Augen	012345	1234

Q6.3 Schlaf

	Schweregrad	Bedeutung
1. Einschlafschwierigkeiten	012345	1234
2. Aufwachen während der Nacht	012345	1234
3. Mangel von Schlaf	012345	1234
4. Müdigkeit nach dem Aufwachen?	012345	1234

Q6.4 Ohrsymptomatik:

	Schweregrad	Bedeutung
1. Druckgefühl	012345	1234
2. Ohrgeräusch	012345	1234
3. Schwindel	012345	1234

Anhang

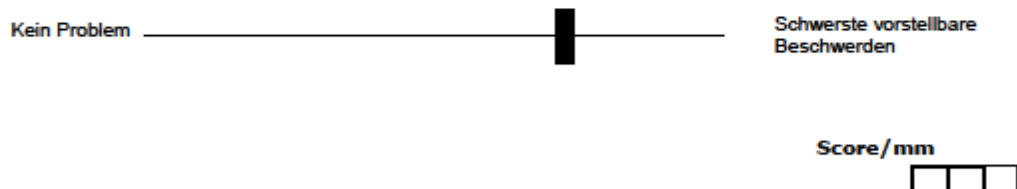
4.	Schmerzen	012345	1234
5.	Hörverlust	012345	1234
Q6.5 Allgemeinsymptome			
		Schweregrad	Bedeutung
1.	Müdigkeit	012345	1234
2.	Verlust an Produktivität	012345	1234
3.	Konzentrationsverlust	012345	1234
4.	Kopfschmerzen	012345	1234
5.	Gesichtsschmerz/-druck	012345	1234
6.	Husten	012345	1234
7.	Kurzatmigkeit	012345	1234
Q6.6 Praktische Probleme			
		Schweregrad	Bedeutung
1.	Taschentücher mitnehmen	012345	1234
2.	Notwendigkeit, die Nase / Augen oftmals zu reiben	012345	1234
3.	Nase putzen	012345	1234
4.	Schlechter Atem	012345	1234
Q6.7 Emotionen			
		Schweregrad	Bedeutung
1.	Frustriert, ungeduldig, ruhelos oder irritiert	012345	1234
2.	Depressiv oder enttäuscht	012345	1234
3.	Scham auf Grund der Symptome	012345	1234

7. VAS-Score

Beispiel einer visuellen Analogskala

Sie sehen eine horizontale Linie von 10 cm, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden ausdrückt. Überlegen Sie, wie stark zum Beispiel Ihre Kopfschmerzen sind.

Beispiel: Ihre Kopfschmerzen sind zum Beispiel sehr stark:



Q 7.0 Schweregrad der Erkrankung

Wie lästig sind für Sie die Beschwerden ?



Q7.1 Nasenatmungsbehinderung

WP 2.7.2 C. Bachert et al. version June '06
5 of 12

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

--	--	--

Q7.2 Gesichtsschmerz/ -druck

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

--	--	--

Q7.3 Laufende Nase

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

--	--	--

Wie sieht das Sekret aus, das vorne aus Ihrer Nase läuft:
Wässrig und farblos:
Verdickt und angefärbt:

Q7.4 Sekret, das in den Rachen läuft (Schleim im Rachen)

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

--	--	--

Wie sieht das Sekret aus, das aus in den Rachen läuft:
- Wässrig und farblos:
- Verdickt und angefärbt :

Q7.5 Verlust von Geruch/ Geschmack

Kein Problem |_____||

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

--	--	--

Q7.6 Juckende Nase

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

Q7.7 Juckender / kratzender Rachen

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

Q7.8 Juckende Ohren

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

Q7.9 Nasenbluten

Kein Problem

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

Q7.10 Niesen

Kein Problem

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

Q7.11 Kopfschmerzen

Kein Problem _____

Schwerste vorstellbare
Beschwerden

Score/mm

8. SF-36 LEBENSQUALITÄT

Folgende Fragen betrachten, wie Sie Ihre Gesundheit GANZ ALLGEMEIN einschätzen und inwieweit Sie in der Lage sind, die täglichen Aktivitäten des Lebens zu verrichten. Berücksichtigen Sie dabei ALLE Beschwerden, nicht nur jene, die direkt mit HNO-Problemen zu tun haben.

Beantworten Sie bitte diese Fragen durch Markieren. Bitte markieren Sie nur eine Möglichkeit:

Q8.1 Grundsätzlich würden Sie sagen, ist Ihre Gesundheit (Eine Antwort markieren):

- Exzellent
- Sehr gut
- Gut
- Mässig
- Schlecht

Q8.2 Verglichen zum letzten Jahr, wie würden Sie AKTUELL Ihre Gesundheit einschätzen (Eine Antwort markieren):

- Viel besser als vor einem Jahr.
- Etwas besser als vor einem Jahr.
- Genauso wie vor einem Jahr.
- Etwas schlechter als vor einem Jahr.
- Viel schlechter als vor einem Jahr.

Q8.3 Im Folgenden sollen die Aktivitäten angekreuzt werden, die Sie während eines typischen Tages durchführen. Werden Sie durch Ihre Gesundheit bei der Durchführung dieser Aktivitäten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

Aktivitäten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, wenig eingeschränkt	Nicht beeinträchtigt
a) Körperlich <u>stark belastende Tätigkeiten</u> , wie zum Beispiel Joggen, schwere Objekte tragen, Teilnahme an körperlich stark anstrengenden Sportarten?			
b) <u>Mässige Aktivitäten</u> , wie zum Beispiel einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Bowlen, Golf spielen?			
c) Gegenstände hochheben, Lebensmittel tragen?			
d) Mehrere Treppengeschosse gehen?			
e) Ein Treppengeschoss nehmen?			
f) Niederknien?			
g) Mehr als eine Meile spaziergehen?			
h) Um mehrere Häuserblocks spazieren?			
i) Um einen Häuserblock spazieren?			
j) Sich waschen und sich ankleiden?			

Hatten Sie in den letzten vier Wochen Probleme mit Ihrer Arbeit oder mit regulären Aktivitäten als Resultat Ihrer körperlichen Gesundheit?

	Ja	Nein
a) Hat Ihr Zeitaufwand, den Sie für Ihre Arbeit oder andere Aktivitäten verwenden, zugenommen?		
b) Haben Sie weniger Dinge beendet als Sie wollten?		

c) Fühlten Sie sich eingeschränkt bei der Arbeit oder bei anderen Aktivitäten ?		
d) Hatten Sie Schwierigkeiten, die Arbeit oder andere Aktivitäten auszuführen (hat es beispielsweise Extraanstrengung erfordert) ?		

Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme mit Ihrer Arbeit oder mit anderen regulären täglichen Aktivitäten als Folge emotionaler Probleme (beispielsweise wenn Sie sich depressiv oder ängstlich fühlen) ?

	Ja	Nein
a) Hat Ihr Zeitaufwand, den Sie für Ihre Arbeit oder andere Aktivitäten verwenden, abgenommen ?		
b) Erreichen Sie weniger als Sie planen ?		
c) Arbeiten Sie weniger sorgfältig als normal ?		

In welchem Ausmass hatten Ihre körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme Einfluss auf Ihre normalen sozialen Aktivitäten (Familie, Freunde, Nachbarn oder Gruppen) ?

1. Nicht 2. Wenig 3. Mässig 4. Ziemlich viel 5. Extrem

Wieviel körperliche Beschwerden hatten sie in den letzten vier Wochen ?

1. Nicht 2. Sehr wenig 3. Wenig 4. Mässig 5. Schwer
6. Sehr schwer

Wurde in den letzten vier Wochen Ihre normale Arbeit (einschliesslich Arbeit ausserhalb des Hauses und Hausarbeit) durch Schmerzen beeinträchtigt ?

1. Nicht 2. Wenig 3. Mässig 4. Ziemlich 5. Extrem

Bei den folgenden Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie Dinge in den letzten vier Wochen gelaufen sind. Beantworten Sie jede Frage spontan, wie Sie sie empfinden. In den letzten vier Wochen fühlten Sie sich....

	1. Die ganze Zeit	2. Die meiste Zeit	3. Ein guter Teil von der Zeit	4. Etwas von der Zeit	5. Wenig die Zeit betreffend	6. Überhaupt nicht
a) Fühlen Sie sich tatkräftig und motiviert ?						
b) Sind Sie eine sehr nervöse Person ?						
c) Sind Sie so erledigt, dass Sie nichts aufheitem kann ?						
d) Fühlen Sie sich ruhig und ausgeglichen ?						
e) Haben sie viel Energie ?						
f) Fühlen Sie sich entmutigt ?						
g) Fühlen Sie sich erschöpft ?						
h) Sind Sie ein fröhlicher Mensch ?						
i) Fühlen Sie sich müde ?						

Anhang

Inwieweit wurde in den letzten vier Wochen Ihre Zeit, soziale Aktivitäten zu verbringen (Freunde oder Verwandte besuchen etc.), durch Ihre körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme beeinflusst? (Bitte eine Antwort markieren.)

- Die ganze Zeit.
- Die überwiegende Zeit.
- Ein Teil der Zeit.
- Wenig von der Zeit.
- Nichts von der Zeit.

Wie WAHR oder wie FALSCH ist jede der Aussagen für Sie?

	1. Definitiv richtig	2. Über- wiegend richtig	3. Weiss nicht	4. Über- wiegend falsch	5. Definitiv falsch
a) Ich schätze, dass ich etwas schneller als Andere krank werde					
b) Ich bin so gesund wie jeder Andere					
c) Meiner Meinung nach wird meine Gesundheit schlechter					
d) Meine Gesundheit ist exzellent					

ALLGEMEINE ANGABEN:

Folgende Fragen beziehen sich nur auf das hereditäre Angioödem:

Die typischen Beschwerden des HAE (hereditären Angioödems) bestehen seit dem
|_|_| Lebensjahr

Die Diagnose des HAE oder AAE wurde (etwa) im |_|_| Lebensjahr gestellt.

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> HAE Typ 1
Hereditäres Angioödem mit
C1-Mangel | <input type="checkbox"/> HAE Typ 2
Hereditäres Angioödem mit C1-
Fehlfunktion | <input type="checkbox"/> AAE
Erworbenes Angioödem mit C1
Mangel |
| <input type="checkbox"/> unbekannt | <input type="checkbox"/> HAE Typ 3
Hereditäres Angioödem
ohne C1-Mangel | <input type="checkbox"/> ACE-Hemmer-bedingtes
Angioödem
Verursacht durch Blutdruck-
Senkende Arzneimittel |

Ich bin als einziger in meiner Familie betroffen

es sind weitere Familienmitglieder von HAE
betroffen

Wie häufig waren die HAE-Attacken in den letzten 12 Monaten im Durchschnitt?

etwa |_|_|_| Mal pro | Woche | Monat | Jahr

Wie häufig haben Sie in den letzten 12 Monaten wegen des HAE gelitten unter

- | | |
|--|------------------|
| Schwellungen von Händen/ Armen oder Füßen / Beinen? | etwa _ _ _ Mal |
| Schwellungen des Gesichtes / der Lippen / der Augen? | etwa _ _ _ Mal |
| Schwellungen der Genitalien? | etwa _ _ _ Mal |
| Schwellungen der Zunge? | etwa _ _ _ Mal |
| Schwellungen des Kehlkopfes? | etwa _ _ _ Mal |
| Bauchkrämpfen/ -schmerzen? | etwa _ _ _ Mal |
| Übelkeit und Erbrechen? | etwa _ _ _ Mal |
| sonstige _____ | etwa _ _ _ Mal |

Die Behandlung bestand zuletzt in der Gabe von:

nur Danazol Prophylaxe

Danazol als Basistherapie und bei Bedarf C1-Inhibitor Konzentrat

Danazol als Basistherapie und bei Bedarf Icatibant (Firazyr)

Name des C1-Inhibitors

nur Tranexamsäure Prophylaxe

Tranexamsäure als Basistherapie und bei Bedarf C1-Inhibitor Konzentrat

Tranexamsäure als Basistherapie und bei Bedarf Icatibant (Firazyr)

Name des C1-Inhibitors

C1-Inhibitor Konzentrat regelmäßig als Prophylaxe

Name des C1-Inhibitors

C1- Inhibitor Konzentrat bei Bedarf

Name des C1-Inhibitors

Icatibant (Firazyr) bei Bedarf

bisher keine Behandlung

andere oder Ergänzungen _____

Die Gabe von C1-Inhibitor Konzentrat erfolgte in den letzten 12 Monaten etwa | _ | _ | _ | Mal

Die Gabe von Icatibant (Firazyr) erfolgte in den letzten 12 Monaten etwa | _ | _ | _ | Mal

Wie viele Arbeitstage waren Sie in den letzten 12 Monaten wegen der HAE-Beschwerden arbeitsunfähig?
etwa | _ | _ | _ | Mal

Haben Sie zusätzliche Anmerkungen oder Anregungen? Ggf. Rückseite benutzen.

1.3 Dokumentationsbogen HNO-Ärzte

HAE Riechtest Fragebogen 1
CRF für Ärzte

Zentrums Nr.

Patienten Nr.

Datum
Tag Monat Jahr

1. Nasenendoskopie

Generelle endoskopische Untersuchungsbefunde:

.....
.....
.....

Schwellung	Links			
	Fehlend	Keine Schwellung	Mild	Schwer
Generelles Ödem				
Untere Muscheln				
Mittlere Muscheln				

Rechts				
Fehlend	Keine Schwellung	Mild	Schwer	

Sekret	Links			
	Fehlend	Klar, serös	Verdickt	Dickflüssig/eitrig
Generell				
Unterer Nasengang				
Mittlerer Nasengang				

Rechts				
Fehlend	Klar serös	Verdickt	Dickflüssig/eitrig	

Nasendpolypen (Davos Score)

Links	Rechts	Davos Score
		Polypen nur im mittleren Nasengang
		Polypen über den mittleren Nasengang reichend, nicht die ganze Nase verlegend
		Polypen die gesamte Nase verlegend

Weitere pathologische Befunde.....

1.4 Dokumentationsbogen Riechtest

Beidseitige Riechtestung

Beidseitige Testung

1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ergebnis (Schwelle) beidseits _____

Beideitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
rot	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
grün	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
blau	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen) beidseits _____

Beidseitige Testung

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

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen) beidseits _____

SDI-Wert: Summe der Testergebnisse _____

Alter	<16	16-35	36-55	>53 Jahre
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
Anosmie	<16	<16	<16	<16

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Danksagung

Ich möchte zunächst meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Ulrike Förster-Ruhrmann sehr herzlich für die gute Betreuung, die stetige Motivation und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danken. Des Weiteren gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Olze, die mir mit fachlicher Expertise stets zur Seite stand und mir ermöglicht hat zu diesem spannenden Thema in Ihrem Klinikum in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde zu promovieren.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Markus Magerl aus dem Allergie-Centrum der Charité für die Unterstützung bei der Patientenakquise, inhaltliche Anstöße zum Thema HAE und die stetige Hilfe bei Koordination und Finanzierung der Studie.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Christiane Stieber und Herrn Stefan Herms für die Durchführung der genetischen Analysen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich ganz herzlich bei Data Scientist André Ellrich bedanken.

Vielen herzlichen Dank auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben.