

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für
Urban Public Health

**Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem olfaktorischen System. Eine
Querschnittsanalyse im Rahmen der Heinz Nixdorf Recall Studie.**

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Kai Philipp Hanke
Aus Lemgo
2020

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/74492

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210713-091816-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachterin:	Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. S. Moebus
2. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. P. Dost

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2021

Gender Erklärung

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

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Hintergrund	6
1.2	Diabetes mellitus	7
1.2.1	Einführung.....	7
1.2.2	Epidemiologie	7
1.2.3	Pathogenese.....	8
1.2.4	Symptome.....	9
1.2.5	Diagnostik	10
1.2.6	Therapie.....	11
1.2.7	Komplikationen.....	11
1.3	Olfaktorisches System	12
1.3.1	Einführung.....	12
1.3.2	Anatomisch-histologischer Aufbau.....	13
1.3.3	Physiologie.....	14
1.3.4	Einteilung von Riechstörungen	15
1.3.5	Epidemiologie von Riechstörungen	16
1.3.6	Ursachen von Riechstörungen.....	17
1.4	Kenntnisstand Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem olfaktorischen System	18
2	ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN	20
3	MATERIAL UND METHODEN	21
3.1	Die Heinz Nixdorf Recall Studie	21
3.2	Expositionsvariable: Diabetes mellitus.....	23
3.3	Outcomevariable: Riechleistung.....	24
3.4	Kovariablen.....	26
3.5	Statistische Methoden.....	28

3.5.1	Bildung der Studienpopulation	28
3.5.2	Deskription	29
3.5.3	Regressionsanalysen.....	29
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation.....	31
4.2	Olfaktorische Funktion in der Studienpopulation.....	33
4.3	Charakteristika diabetischer Probanden.....	35
4.4	Diabetes und Riechleistung	37
4.5	Diabetisches Erkrankungsstadium und Riechleistung	39
4.6	Ergebnisse der Regressionsanalysen	42
4.6.1	Überblick.....	42
4.6.2	Analysepopulation 1	42
4.6.3	Analysepopulation 2.....	44
4.6.4	Sensitivitätsanalysen	48
5	DISKUSSION	49
5.1	Prävalenz Diabetes mellitus.....	49
5.2	Prävalenz Riechstörungen	49
5.3	Zusammenhang Diabetes mellitus und olfaktorische Funktion.....	51
5.4	Zusammenhang diabetisches Erkrankungsstadium und olfaktorische Funktion.....	53
5.5	Stärken und Limitationen	55
5.6	Ausblick.....	56
6	ZUSAMMENFASSUNG	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	59
8	TABELLARISCHER ANHANG	68
9	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	75
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	77
11	DANKSAGUNG	78
12	LEBENS LAUF	79

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Diabetes mellitus ist eine weltweit häufig auftretende Erkrankung, deren Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat (C. Heidemann et al., 2016). Das Krankheitsbild zeichnet sich durch chronisch inadäquate Hyperglykämien aus und bleibt in Anfangsstadien zunächst symptomlos. Somit ist davon auszugehen, dass zusätzlich eine Dunkelziffer nicht diagnostizierter Diabetiker existiert (Jacobs & Rathmann, 2018). Im Verlauf der Diabeteserkrankung können Komplikationen zu erheblichen Gesundheitsschäden führen. Es entstehen pathologische Veränderungen an Gefäßwänden, sogenannte Makro- und Mikroangiopathien (Häussler et al., 2010). Dieser Pathomechanismus kann eine Reihe verschiedener Endorgane schädigen, beispielsweise in Form mikroangiopathischer Neuropathien. Neben dem überwiegenden Schädigungsmuster der sensomotorisch distal symmetrischen Polyneuropathie gibt es weitere diabetesbedingte, nervenschädigende Manifestationen (Thornalley & Beltramo, 2009). Verschiedene Untersuchungen zeigten unter anderem eine Assoziation zwischen Typ-2 Diabetikern und dem sogenannten (*mild*) *cognitive impairment* (Sanke et al., 2014; Winkler et al., 2014). Außerdem können strukturelle und funktionelle Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) auf diabetesbedingte Neuropathien zurückgeführt werden (Drewes et al., 2016). Schließlich nimmt diese Erkrankung und ihre Folgeschäden auch einen wesentlichen, wirtschaftlichen Stellenwert für das gesamte Gesundheitssystem ein (Jecht, 2017).

Bei dem olfaktorischen System handelt es sich um eines der anthropologisch ältesten Sinnesorgane des menschlichen Körpers. Seine Bedeutung wird oftmals unterschätzt (Albrecht & Wiesmann, 2006). Dabei spielt es eine entscheidende Rolle, beispielsweise für den Appetit bzw. das Essverhalten, der Einschätzung von bestimmten Gefahrensituationen und der Partnerwahl (Croy et al., 2014). Eine Einschränkung des Riechvermögens kann auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein und dabei die Lebensqualität vermindern (Steinbach et al., 2008).

Die Relevanz des Krankheitsbildes Diabetes und dessen pathophysiologische Mechanismen sind Grundlage für weitere Untersuchungen diabetesbedingter Folgeschäden. Vor diesem Hintergrund sind auch mögliche negative Effekte auf den Riechsinn durch einen Diabetes mellitus vorstellbar. Der Fragestellung, ob der Diabetes die olfaktorische Funktion

beeinflusst, wurde bisher in wenigen Studien nachgegangen und nicht eindeutig geklärt (Zaghloul et al., 2018). Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Aufklärung dieses Zusammenhangs leisten.

Im Folgenden wird zunächst der theoretische Hintergrund der Arbeit zu Diabetes mellitus und dem olfaktorischen System (Kap. 1.2, 1.3) aufgezeigt, um in Kapitel 1.4 den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und dem olfaktorischen System darzustellen. Daraus abgeleitet werden Ziel und Fragestellungen herausgearbeitet (Kap. 2). Die Methodik sowie Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden in den Kapiteln 3 bzw. 4 beschrieben. Die Ergebnisse werden folgend in Kapitel 5 diskutiert sowie Stärken und Limitationen benannt. Die Arbeit schließt mit dem Literaturverzeichnis und Anhängen.

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Einführung

Als Diabetes bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion, bzw. der Insulinwirkung gekennzeichnet sind (VersorgungsLeitlinie, 2013). Der Begriff *Diabetes* kommt aus dem Griechischen und bedeutet sinngemäß *durchlaufen*. Bereits vor etwa 3000 Jahren wurde somit das Krankheitsbild beschrieben. Der Zusatz *mellitus* bedeutet übersetzt *honigsüß* und wurde von dem englischen Arzt Thomas Willis im 17. Jahrhundert dem Krankheitsbild angefügt (Ahmed, 2002). Das Durchlaufen steht für die Polyurie und der charakteristisch süße Duft des Urins deutet auf dessen Zuckergehalt hin. Glucosurie in Verbindung mit Polyurie und Polydipsie sind heute noch Symptome des Diabetes. Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich dieses Krankheitsbild zu einer der häufigsten, nicht-infektiösen Krankheiten der europäischen Region entwickelt (WHO-Faktenblatt Diabetes, 2016).

1.2.2 Epidemiologie

Schätzungen zufolge sind etwa 382 Millionen Menschen im Jahr 2015 weltweit an Diabetes erkrankt gewesen, was einer Prävalenz von 8,3 % im Erwachsenenalter entspricht. Dabei weisen 90 % der Patienten einen Typ-2 auf (Tao et al., 2015). Laut des Gesundheitsberichts der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) von 2018 leiden in Deutschland etwa 6,5 Millionen Menschen an dieser Stoffwechselerkrankung. Insgesamt liegt bei etwa 7–8 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland ein Typ-2 Diabetes vor (Jacobs & Rathmann, 2018).

Schätzungen zufolge gibt es jährlich etwa 270.000 neu aufgetretene Krankheitsfälle in Deutschland (Rathmann & Meisinger, 2010). Bei der Betrachtung der epidemiologischen Entwicklung der letzten Jahrzehnte lässt sich ein stetiger Anstieg der Diabetes-Prävalenz beobachten (Jacobs & Rathmann, 2018). Zukunftsprognosen bestätigen diesen Trend und prognostizieren einen Prävalenzanstieg bis zum Jahr 2035 auf etwa 592 Millionen Menschen weltweit, die an Diabetes erkrankt sein werden (Tao et al. (2015). Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses ist festzuhalten, dass junge Männer zunächst höhere Typ-2 Diabetes Prävalenzraten aufweisen als gleichaltrige Frauen. Im höheren Alter erscheinen die Prävalenzen beider Geschlechter nahezu gleich (Tamayo et al., 2016). Außerdem fällt eine klare Altersverteilung der Diabetespatienten auf. Obwohl die Manifestation des Typ-2 Diabetes auch „zunehmend in jüngeren Altersbereichen beobachtet“ wird, steigt die Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr „sprunghaft“ an (Christin Heidemann et al., 2011). Die mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen des Diabetes führen zu einer durchschnittlichen Verminderung der Lebenserwartung von sieben bis acht Jahren (Resl & Clodi, 2010). Dabei sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Diabetespatienten (Saely et al., 2016). Da es sich beim Diabetes um eine chronische Erkrankung handelt, deren Folgeschäden von erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen gekennzeichnet sind, entstehen für das deutsche Gesundheitssystem immense Kosten. Jecht führte im Jahr 2017 eine Krankheitskostenuntersuchung durch, in welcher über vier Millionen zufällig ausgewählte Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherungen miteinbezogen worden sind. Demzufolge entfielen 10 % des gesamten gesetzlichen Krankenaufwands (16,1 Mrd. Euro) auf die medizinische Versorgung von Personen mit Typ-2 Diabetes (Jecht, 2017).

1.2.3 Pathogenese

Den verschiedenen Diabetes-Typen liegen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde. Bei dem Typ-1 Diabetes handelt es sich um eine auto-immunvermittelte Erkrankung, bei der Autoantikörper die Insulin-produzierenden Beta-Zellen des Pankreas destruieren. In der Folge kommt es zu einem progredienten Verlust dieser Zellen und resultierend zu einem absoluten Insulinmangel (Herold 2016, S. 727). Wenn der Körper kein Insulin zur Verfügung hat, können die durch die Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate als Energielieferant nicht in die einzelnen Körperzellen gelangen und verbleiben stattdessen im Blut. In Abgrenzung dazu entsteht der Typ-2 Diabetes durch relativen Insulinmangel. Pathophy-

siologisch spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Eine gestörte Insulin- und Glukagonsekretion, Apoptosen der Beta-Zellen sowie die herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz) sind hier anzuführen. Darüber hinaus sind Überernährung mit Adipositas und Bewegungsmangel die entscheidenden Manifestationskriterien des Typ-2 Diabetes (Herold 2016, S. 727). Chronisch inadäquate Hyperglykämien sind jeweils die Folge. Dadurch resultierende Veränderungen an sämtlichen Gefäßwänden, sogenannte Mikro- und Makroangiopathien, rufen wiederum diabetische Folgeschäden hervor (s. *Kap. 1.2.7*). In dieser Arbeit wird vorwiegend auf den Typ-2 Diabetes eingegangen. Die weiteren Subtypen sind in der *Tabelle 1* aufgeführt.

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus

Typ-1 Diabetes	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunvermittelt 2. idiopathisch
Typ-2 Diabetes	<ol style="list-style-type: none"> 1. primär Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel 2. primär Insulinsekretionsstörung
Weitere spezifische Diabetes-Typen	<ol style="list-style-type: none"> 1. genetische Störung der β-Zellfunktion 2. genetische Störung der Insulinwirkung 3. Erkrankung des exokrinen Pankreas 4. Endokrinopathien 5. medikamentös oder chemisch induzierter Diabetes 6. infektiös induzierter Diabetes 7. immunologisch bedingt (selten) 8. mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome
Gestationsdiabetes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gestationsdiabetes

American Diabetes Association (American Diabetes, 2014)

1.2.4 Symptome

Der Typ-2 Diabetes ist initial symptomarm, bzw. es werden die Symptome häufig verkannt (VersorgungsLeitlinie, 2013). Ab einem Blutzuckerspiegel von etwa 180 mg/dl wird die sogenannte Nierenschwelle für Glukose erreicht (Herold 2016, S. 734). Ab diesen Blutzuckerwerten reicht die Nierenfunktion nicht mehr suffizient aus, um den gesamten Zucker aus dem Primärharn zurück in die Blutbahn zu resorbieren. Folglich wird die überschüssige Glukose über den Urin ausgeschieden (Glukosurie). Glukose ist osmotisch aktiv und entzieht dem Körper auf diese Weise Wasser (osmotische Diurese). Polyurie und Polydipsie sind

daher typische Symptome. Als unspezifische Beschwerden gelten zudem vermehrte Müdigkeit sowie eine Leistungsminderung. Darüber hinaus können Potenzstörungen oder Hauterscheinungen wie Pruritus auftreten. Neben den oben genannten, diabetesbedingten Symptomen, die eher chronisch-unterschwellig auftreten, gibt es außerdem klinisch akute Manifestationen des Diabetes, in Form der diabetischen Ketoazidose sowie des hyperosmolarglykämischen Komas (Herold 2016, S. 728/738).

1.2.5 Diagnostik

Ein Diabetes mellitus kann jahrelang unentdeckt bleiben. Daher kommt der frühzeitigen Erkennung eine große Bedeutung zu. „Die orientierende Bestimmung der Plasmaglukose ist bei allen Risikopatienten, also solchen mit metabolischem Syndrom oder bereits manifestierten Gefäßerkrankungen, bzw. solchen mit Verwandten ersten Grades mit einem Typ-2 Diabetes, zu empfehlen“ (VersorgungsLeitlinie, 2013). Bei verdächtigen Symptomen sowie den oben genannten Umständen sollte eine diabetologische Abklärung erfolgen. Die Diagnosekriterien gemäß der Typ-2 Diabetes-Leitlinie der deutschen Diabetes Gesellschaft (DGG) sind in der *Tabelle 2* aufgeführt. Laborchemisch können sowohl die Nüchternplasmaglukose (NPG), als auch der Langzeitzuckerwert HbA1c oder ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zur Diagnosestellung herangezogen werden. Diese Parameter und Grenzwerte wurden auch für diese Arbeit herangezogen. Eine gestörte Glukosetoleranz, sowie eine abnorme Nüchternglukose, gelten als Vorstufen des Diabetes. Nach Diagnosestellung sind eine Aufklärung über die Erkrankung, die Identifizierung und Reduktion von Risikofaktoren sowie eine Verlaufskontrolle nach spätestens einem Jahr indiziert (Nauck et al., 2017).

Tabelle 2: Diagnosekriterien Diabetes

	NPG (Nüchternplasmaglukose)	oGTT (oralen Glukosetoleranztest)	HbA1c
kein Diabetes mellitus	< 100 mg/dl	< 140 mg/dl	< 5,7 %
abnorme Nüchternglukose	100–125 mg/dl	-	-
gestörte Glukosetoleranz	-	140–199 mg/dl	-
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 6,5 %

Diagnostik-Algorithmus der DDG-Leitlinie (VersorgungsLeitlinie, 2013)

1.2.6 Therapie

Die antidiabetische Therapie für den weitaus häufigeren Typ-2 erfolgt gemäß eines Stufenschemas. Prinzipiell gilt, dass eine Therapiestufe für eine bestimmte Zeit (3–6 Monate) angewendet wird und anschließend eine Evaluation hinsichtlich zuvor festgelegter (objektiver) Behandlungszielen erfolgt. Diese Ziele können beispielsweise das Erreichen oder Beibehalten bestimmter Korridore von Laborparametern (HbA1c, Lipidstoffwechsel), Blutdruckwerten oder eine Gewichtsreduktion sein (Landgraf et al., 2017). Sollten die individuell vereinbarten Therapieziele in dem Zeitraum erreicht worden seien, wird die angewandte Behandlungsstufe fortgeführt. Werden die Ziele nicht erreicht, kommt die Anwendung der nächst höheren Stufe in Betracht, eine sogenannte Therapieeskalation. Die einzelnen Therapiestufen sind in der *Tabelle 3* dargestellt. Entgegen der häufigen Annahme, Typ-2 Diabetes sei eine lebenslange Diagnose und ausschließlich medikamentös zu behandeln, kann diese Erkrankung durch konsequente Änderung des Lebensstils geheilt, bzw. zurückgedrängt werden (Therapiestufe 1). Obwohl Studien hohe Remissionsraten unter nicht-pharmakologischer Therapie zeigten, tritt die nicht-pharmakologische Therapie im klinischen Alltag weiter in den Hintergrund (Martin, 2018). Im Gegensatz dazu ist als Therapie des Typ-1 Diabetes aufgrund des absoluten Insulinmangels die Substitution von Insulin unerlässlich.

Tabelle 3: Therapiealgorithmus des Typ-2 Diabetes

Therapiestufe	Therapiebestandteil
1	Basistherapie (gilt zusätzlich bei allen weiteren Stufen): Änderung des Lebensstils (u.a. körperliche Bewegung, Ernährungsumstellung, Diabeteschulung, etc.)
2	Pharmaka-Monotherapie
3	Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination
4	intensivierte(-re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2 Diabetes (BÄK, KBV, AWMF, 2013)

1.2.7 Komplikationen

Chronisch inadäquate Hyperglykämien führen zu Veränderungen an Gefäßwänden, sogenannte Makro- und Mikroangiopathien (Häussler et al., 2010). Der zunächst asymptomatische Verlauf verleitet viele Patienten dazu, das Gefahrenpotential des Diabetes

zu unterschätzen, denn klinisch manifestieren sich die Gefäßwandveränderungen in der Regel erst nach mehreren Jahren chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel. Charakteristische Auswirkungen der Mikroangiopathie sind die diabetische Nephropathie, Retinopathie sowie Neuropathie. Terminale Nierenerkrankung, Sehstörungen bis hin zur Erblindung sowie neuropathische Ulzera, die potenziell Amputationen erfordern, können auftreten (Thornalley & Beltramo, 2009). Makroangiopathische Schädigungen äußern sich durch kardiovaskuläre Ereignisse bzw. - Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Diabetes mellitus erhöht die Wahrscheinlichkeit für solche Ereignisse um das Zwei- bis Dreifache (Saely et al., 2016).

1.3 Olfaktorisches System

1.3.1 Einführung

Der intakte Geruchssinn gehört zu den phylogenetisch ältesten Sinnen des Menschen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Das olfaktorische System übt eine Vielzahl von wichtigen Funktionen aus. Bereits bei der Entstehung von neuem Menschenleben spielen Düfte eine Rolle. Spehr und Kollegen (2003) haben herausgefunden, dass Spermien Riechrezeptoren besitzen und damit möglicherweise gezielter in Richtung Eizelle gelangen (Spehr et al., 2003). Aber auch im alltäglichen Leben nimmt das Riechvermögen einen wesentlichen Stellenwert ein: Ein vermindertes Riechvermögen scheint mit einer Herabsetzung der Lebensqualität assoziiert zu sein (Temmel et al., 2002). Speziell beklagten Probanden vornehmlich Probleme beim Kochen, verminderten Appetit und Stimmungsveränderungen. Neben gustatorischen, visuellen und taktilen Reizen werden bis zu 80 % der Informationen über die zugeführte Nahrung durch das Riechen vermittelt (Steinbach et al., 2008). Auch in weiteren Bereichen des menschlichen Lebens kommt dem Geruchssinn eine Bedeutung zu, etwa bei der Partnerwahl und der körperlichen Hygiene (Steinbach et al., 2008). Santos und Kollegen (2004) kamen darüber hinaus zu der Erkenntnis, dass Personen mit olfaktorischer Dysfunktion bei Gefahrensituationen wie Rauch- und Gasvergiftungen häufiger schweren Verläufen ausgesetzt sind (Santos et al., 2004). Somit lässt sich zusammenfassen, dass der Riechsinn eine entscheidende Rolle für unsere Grundbedürfnisse einnimmt, wie beispielsweise die Nahrungsaufnahme und soziale Interaktionen. Die dazugehörigen Wahrnehmungsprozesse gelangen allerdings oft nicht in das menschliche Bewusstsein. Daher wird die Bedeutung der Geruchswahrnehmung tendenziell unterschätzt (Albrecht & Wiesmann, 2006).

1.3.2 Anatomisch-histologischer Aufbau

Zunächst gliedert sich das Riechorgan in einen peripheren und einen zentralen Teil. Der periphere Abschnitt besteht primär aus der Riechschleimhaut. Diese ist zum größten Teil am dorsalen Nasendach, der sogenannten Regio olfactoria, lokalisiert und erstreckt sich jeweils von der mittleren Nasenmuschel bis zum oberen Nasenseptumanteil (Albrecht & Wiesmann, 2006). Aus histologischer Sicht besteht die olfaktorische Mukosa aus einem mehrreihigen, nicht beweglichen Flimmerepithel. Die olfaktorischen Neurone nehmen eine Schlüsselrolle ein. Bei diesen Zellen handelt es sich um schlanke, bipolare Nervenzellen, deren Zellkörper in der mittleren Epithelschicht gelegen sind. Ihre dendritischen Fortsätze reichen mit ziliären Ausläufern an die apikale Oberfläche. Die Axone dieser Neurone orientieren sich basal und verlaufen durch die Lamina cribrosa, ein von Löchern durchzogener Abschnitt des Siebbeins, um sich anschließend in einem bestimmten Glomerulum mit zahlreichen weiteren Axonen anderer olfaktorischer Neurone zu vereinen (Steinbach et al., 2008). Schätzungen zufolge besitzt der Mensch etwa 12 bis 30 Millionen solcher olfaktorischen Neurone, die sich auf rund 5.000 bis 8.000 Glomeruli projizieren (Hummel & Welge-Luessen, 2009). Weitere zelluläre Bestandteile des Riechepithels sind Stammzellen (Basalzellen), welche an der Basalmembran lokalisiert sind. Sie gewährleisten durch asymmetrische Teilung die lebenslange Regeneration von olfaktorischen Neuronen. Unterhalb der Basalmembran befindet sich die Lamina propria. Diese Schicht besteht aus zahlreichen Blutgefäßen, Bindegewebe sowie den Glandulae olfactoriae und der durchziehenden Axone der olfaktorischen Neuronen. Bei den Glandulae olfactoriae, den sogenannten Bowman-Drüsen, handelt es sich um kugelige, seröse Drüsenpakete, die für das extrazelluläre Milieu verantwortlich sind. Ihr Sekret ist unter anderem an der Ionenbalance, der immunologischen Barriere sowie wahrscheinlich auch an der Ligand-Rezeptor-Bindung beteiligt (Hummel & Welge-Luessen, 2009).

Der zentrale Abschnitt des Riechsinnens setzt sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Komponenten zusammen. Im zentralen Nervensystem (ZNS) kommt es gleichzeitig oder nacheinander zu einer Aktivierung verschiedener Kerngebiete bzw. Rindenareale. Diese sind insbesondere auf phylogenetisch alte Strukturen des Telencephalon (Paläo- und Archicortex) konzentriert und beschränken sich dort vorwiegend auf das basale Vorderhirn und den medialen Temporallappen (Hummel & Welge-Luessen, 2009). Die zentralen Anteile der Riechbahn lassen sich in den primären, sekundären und tertiären olfaktorischen Cortex unterteilen. Der Bulbus olfactorius stellt als Ausstülpung des Telencephalons den primären olfaktori-

schen Cortex dar. Darin befinden sich die Glomeruli, in welchen die Axone der olfaktorischen Neuronen synaptisch auf die Dendriten der Mitralzellen verschaltet werden (Albrecht & Wiesmann, 2006). Die Axone der Mitralzellen verlaufen gemeinsam in Bündeln, den sogenannten Filae olfactoriae. Die Gesamtheit dieser Filae wird wiederum als Nervus olfactorius, dem ersten Hirnnerven, bezeichnet (Albrecht & Wiesmann, 2006).

Der sekundäre olfaktorische Cortex besteht aus den Axonbündeln der Mitralzellen, die den Tractus olfactorius bilden und an der Hirnbasis weiter nach zentral ziehen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Im Trigonum olfactorium teilen sich die Axonformationen in drei Äste. Alle Hirnareale, die direkte Projektionen aus der Stria olfactoria lateralis, einem dieser drei Äste, erhalten, gehören auch dem sekundären olfaktorischen Cortex an. Die größte sekundäre olfaktorische Struktur ist der piriforme Cortex.

Bestandteile des tertiären olfaktorischen Cortex erhalten Signale von dem sekundären olfaktorischen Cortex. Dabei hervorzuheben ist der präfrontale Cortex, weil dieses Areal für die Identifikation, Diskriminierung sowie für die Interaktion mit anderen Sinnesqualitäten eine zentrale Bedeutung zu haben scheint (Albrecht & Wiesmann, 2006). Die zahlreichen Verbindungen und Projektionen innerhalb und zwischen den zentral olfaktorischen Cortices stellen eine komplexe und noch nicht im Detail verstandene Vernetzung dar (Albrecht & Wiesmann, 2006).

1.3.3 Physiologie

Im vorigen Abschnitt wird der anatomisch-histologische Aufbau des Riechorgans näher erläutert. Der folgende Teil zeigt den physiologischen Weg auf, wie ein Duftmolekül den Riechsinn am Riechepithel stimuliert, diese Wahrnehmung ins zentrale Nervensystem gelangt und schließlich verarbeitet wird. Um Gerüche wahrnehmen zu können, müssen Duftmoleküle per Luftstrom an die Riechschleimhaut gelangen. Das kann einerseits orthonasal aus der Umgebung erfolgen, andererseits auch retronasal aus dem Mundraum, beispielsweise während des Kauens von Nahrung. Hydrophile Moleküle können während der Ventilation ohne Weiteres durch die nasale Schleimschicht an die membranständigen Rezeptoren der olfaktorischen Neurone gelangen. Für diesen Schritt benötigen hydrophobe Duftmoleküle sogenannte OBPs (odorant binding proteins), die hydrophobe Riechpartikel binden und zum Rezeptor transportieren (Albrecht & Wiesmann, 2006). Ein bestimmtes Duftmolekül bindet anschließend an einen G-Protein gekoppelten, membranständigen Rezeptor eines olfaktorischen Neurons. Etwa 360 genetisch unterschiedlich codierte Membranrezeptoren weist das menschliche Genom auf. Lange Zeit wurde angenommen,

dass ein olfaktorisches Neuron exakt ein bestimmtes Duftrezeptorprotein exprimiert. Mittlerweile wird diese These hinterfragt, da Untersuchungen gezeigt haben, dass durch alternatives Spleißen verschiedene Rezeptoren in einer Zelle genetisch codiert sein könnten. Beim alternativen Spleißen handelt es sich um einen Begriff aus der Proteinbiosynthese. Es beschreibt die Bildung mehrerer Proteine aus einem einzigen Gen, was maßgeblich zur Komplexität des Proteoms (Gesamtheit aller Proteine) beiträgt (Heyd, 2014).

Durch intrazelluläre Signalkaskaden und generierte Aktionspotentiale wird die Duftinformationen durch das Axon des Neurons fortgeleitet (Albrecht & Wiesmann, 2006). Das Signal wird anschließend im Glomerulus synaptisch durch Glutamat als Neurotransmitter auf eine Mitralzelle übertragen. Dieser Vorgang findet im Bulbus olfactorius statt, welcher als erste zentrale Schaltstelle gilt. Verschiedene Zellentitäten, darunter die periglomerulären und die Körnerzellen, üben eine geruchsmodulierende Funktion aus. Durch inhibierende Signale über synaptische Verbindungen können an dieser Stelle die Sensitivität für die Geruchswahrnehmung kontrastiert werden (Hummel & Welge-Luessen, 2009). Die Geruchsinformation wird ins ZNS zu den verschiedenen Projektionsorten fortgeleitet, sodass eine zentrale Verarbeitung des Duftmoleküls hinsichtlich Verhaltens, Emotionen und Erinnerungen ermöglicht wird (Albrecht & Wiesmann, 2006). Der zentrale Teil der Riechbahn zeichnet sich durch eine nahezu ipsilaterale Projektion, einer fehlenden thalamischen Modulation und einer intimen Überlappung mit dem limbischen System aus (Steinbach et al., 2008). Durch die fehlende thalamische Modulation der Geruchsinformationen können diese auch ohne bewusste Wahrnehmungen verarbeitet werden. Es gilt festzuhalten, dass der Mensch mit knapp 400 Riechrezeptoren über 10.000 verschiedene Gerüche wahrnehmen kann. Dies wird ermöglicht, indem Duftmoleküle mit verschiedenen Affinitäten eine charakteristische Gruppe von Rezeptoren binden und aktivieren. Darüber hinaus wird durch modulierende Interneurone die Erkennung unterschiedlicher Gerüche weiter erhöht (Albrecht & Wiesmann, 2006).

1.3.4 Einteilung von Riechstörungen

Riechstörungen weisen verschiedene Ausprägungen auf und können dementsprechend kategorisiert werden. Man unterscheidet zunächst quantitative von qualitativen Riechstörungen. Die quantitativen Störungen entstehen durch Verminderung, bzw. Aufhebung oder, wenn auch deutlich seltener, durch eine Verstärkung von Geruchswahrnehmungen. Qualitative

Riechstörungen basieren dagegen auf einer veränderten, verfälschten oder halluzinatorischen Geruchswahrnehmung (AWMF Leitlinie HNO, 2016). Eine Übersicht beider Formen und deren Subtypen sind in *Tabellen 4 und 5* aufgeführt.

Tabelle 4: Quantitative Riechstörungen

Hyperosmie	übernormale Funktion (sehr selten)
Normosmie	normale Empfindlichkeit
Hyposmie	verringerte Empfindlichkeit
Anosmie	
- funktionell	sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung; eine sinnvolle Nutzung des Riechsinn im Alltag ist nicht mehr möglich
- komplett	vollständiger Verlust des Riechvermögens, kein Restriechvermögen nachweisbar

(AWMF Leitlinie HNO, 2016)

Tabelle 5: Qualitative Riechstörungen

Parosmie	veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
Pseudosmie	fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte; Krankheitswert nur in Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung
Olfaktorische Intoleranz	übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler Sensitivität

(Hummel & Welge-Luessen, 2009)

1.3.5 Epidemiologie von Riechstörungen

Schon in HNO-Kliniken werden in Deutschland etwa 79.000 Patienten pro Jahr aufgrund des Symptoms Riechstörung vorstellig (Forster et al., 2004). Die wahre Patientenzahl dürfte weitaus höher liegen, da die Fälle im niedergelassenen Bereich sowie anderen Fachdisziplinen nicht miteinbezogen wurden (Damm et al., 2004). Laut Hoffmann und Kollegen (1998) ergab eine Untersuchung im Jahr 1994 für die USA, dass dort 2,1 Millionen Erwachsene subjektiv chronische, mindestens drei Monate anhaltende Probleme mit dem Riechsinn hatten. Das entspricht einem Anteil von etwa 1 % der Gesamtbevölkerung

(Hoffman et al., 1998). Eine populationsbasierte Studie aus Skövde (2004) in Schweden untersuchte das Riechvermögen einer repräsentativen Kohorte mithilfe eines Geruchsidentifikationstests (Bramerson et al., 2004). Knapp 20 % aller Probanden wiesen demnach eine olfaktorische Dysfunktion auf. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Riechleistung mit steigendem Alter abnimmt und Frauen im Vergleich zu Männern ein stärker ausgeprägtes Riechvermögen aufweisen (Bramerson et al., 2004; Steinbach et al., 2008). Durch den demografischen Wandel und der damit einhergehenden Alterung der Gesellschaft, kann zukünftig der Riechstörung eine steigende Relevanz beigemessen werden.

1.3.6 Ursachen von Riechstörungen

Die Ursachen für Riechstörungen sind vielfältig. Im Allgemeinen gelten Infektionen des oberen Respirationstraktes, Sinusitis sowie Polyposis nasi und Schädel-Hirn-Traumata als die häufigsten Ursachen (Hummel & Welge-Luessen, 2009). Die Häufigkeitsverteilung dieser Ursachen ist allerdings stark davon abhängig, in welchem Setting die Häufigkeiten erhoben werden. Im Jahr 2000 wurde eine Umfrage zu Ursachen von Riechstörungen an insgesamt 200 HNO-Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass Entzündungen der Nasen bzw. der Nasennebenhöhlen mit 53 % den größten Anteil bei Ursachen für Riechstörungen ausmachten, gefolgt von respiratorischen Infekten mit 19 %. Dagegen stellten Schädel-Hirn-Traumata mit 6 % und die idiopathische Genese mit 5 % nur einen kleinen Teil dar (Damm et al., 2004). Eine Erhebung des *Smell-and-Taste-Centers* der University of Pennsylvania zeigte im Vergleich eine andere Häufigkeitsverteilung: Riechstörungen waren auch hier mit 26 % am häufigsten auf postvirale Ursachen zurückzuführen, jedoch dicht gefolgt von Riechstörungen idiopathischer Genese (22 %) und Schädel-Hirn-Traumata bedingten Riechstörungen (18 %). Diese Zahlen decken sich größtenteils mit Angaben der Riech- und Geschmackszentren aus Wien und Dresden (Damm et al., 2004). Eingeschränktes Riechvermögen kann darüber hinaus auch Folge neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Grunderkrankung sein. Insbesondere neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder das idiopathische Parkinson-Syndrom gehen mit dem Begleitsymptom der olfaktorischen Dysfunktion einher. Aber auch internistische Krankheitsbilder, beispielsweise Diabetes mellitus, können Riechstörungen hervorrufen (AWMF Leitlinie HNO, 2016).

Neben den oben genannten Ursachen kann die olfaktorische Funktion auch von bestimmten Medikamenten beeinflusst werden (s. Anhang, *Tabelle 18*). Ein Beispiel dafür sind die

Dihydropyridin- und Benzothiazepin-Substanzklassen der Calcium-Antagonisten zur Behandlung eines arteriellen Hypertonus.

Auch im Rahmen der erstmalig im Dezember 2019 aufgetreten Covid-19 Pandemie spielen Riechstörungen eine wohl wesentliche Rolle. Laut einer Übersichtsarbeit von Otte und Kollegen aus Juni 2020 tritt bei etwa zwei Drittel aller an Covid-19 erkrankten Personen eine Riech- oder Geschmacksstörung auf (Otte et al., 2020). Diese Symptomatik ist anscheinend durch einen akuten Beginn und eine rasche Erholung charakterisiert, wodurch sie sich von bekannten postviralen Riechstörungen unterscheidet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und validierten Riechtestungen benötigt, um klare Aussagen bezüglich Riechstörungen im Rahmen einer Covid-19 Erkrankung treffen zu können (Otte et al., 2020).

1.4 Kenntnisstand Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem olfaktorischen System

Diabetes kann im Krankheitsverlauf sowohl periphere als auch zentrale Nervenschädigungen hervorrufen. Die dafür bisher bekannten Pathomechanismen sind auf mikrovaskuläre Schädigungen zurückzuführen (Thornalley & Beltramo, 2009). Mikroangiopathien sind im Gegensatz zu makroangiopathischen Veränderungen diabetesspezifisch. Während der Diabetes einen von mehreren Risikofaktoren für makrovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall darstellt, scheinen mikrovaskuläre Veränderungen fast ausschließlich durch diabetesbedingte Hyperglykämien verursacht zu werden (Saely et al., 2016). Daneben ist auch der arterielle Hypertonus als Risikofaktor einer cerebralen Mikroangiopathie anzusehen. Pathophysiologisch ist daher zu erwarten, dass die Korrektur einer Hyperglykämie die Mikroangiopathie effizienter reduziert als die Makroangiopathie (Saely et al., 2016). Allgemein betrachtet ist die Datenlage hinsichtlich des zu untersuchenden Zusammenhangs bislang uneindeutig. Diesbezüglich existieren einzelne Studien mit geringen Probandenzahlen. In der Fachliteratur wird das Krankheitsbild Diabetes als seltene Ursache von Riechstörungen angegeben (Hummel & Welge-Luessen, 2009). In den letzten Jahren postulierten verschiedene Untersuchungen unabhängig voneinander, dass der Diabetes auch den Riechsinn beeinflusst und somit das Riechvermögen einschränkt (Gouveri et al., 2014; Le Floch et al., 1993; Yazla et al., 2018). So wurde in einer griechischen Untersuchung die Riechleistung von Typ-2 Diabetikern und Nichtdiabetikern verglichen (Gouveri et al., 2014). Für die Einschätzung des

Riechvermögens sind sogenannte Riechstifte (s. u.) eingesetzt worden. Es konnte eine Assoziation zwischen Diabetes und einer verminderten olfaktorischen Funktion gezeigt werden. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Diabetiker mit makro- bzw. mikrovaskulären Komplikationen eine schwächere Riechleistung aufweisen als Diabetiker ohne die genannten Komplikationen. Die Güte der Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA1c-Wert, stand dagegen in keinem Zusammenhang mit erzielten Resultaten im Riechtest (Gouveri et al., 2014). Vergleichbare Ergebnisse unter ähnlichen Studienbedingungen sind bei einer Untersuchung aus den neunziger Jahren in den USA beobachtet worden (Le Floch et al., 1993). Andere Untersuchungen wiederum konnten den Zusammenhang nicht nachweisen (Altundag et al., 2017; Naka et al., 2010). Naka und Kollegen (2010) zeigten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Riechvermögens zwischen Nichtdiabetikern und unkomplizierten Diabetikern ohne Neben- oder Folgeerkrankungen. Dagegen verfügten als kompliziert eingestufte Diabetiker mit Neben- oder Folgeerkrankungen über eine verminderte olfaktorische Funktion. Diese Ergebnisse führten die Autoren zu der Annahme, dass Komorbiditäten ein entscheidender Faktor für die Entwicklung einer chemosensorischen Dysfunktion seien und nicht der Diabetes selbst (Naka et al., 2010). Darüber hinaus zeigten auch in einer anderen Arbeit unkomplizierte Typ-1 Diabetiker im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine Assoziation zu verminderter Riechleistung (Altundag et al., 2017).

Auf biochemischer Ebene wurde mithilfe von Experimenten an Mäusen der Einfluss von Hyperglykämien auf die axonale Signalweiterleitung in olfaktorischen Rezeptorneuronen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass chronische Hyperglykämien (Nüchternblutglukose = 200–550 mg/dl) oxidativen Stress induzieren und dadurch die axonalen Transportproteine bei Mäusen mit einem induzierten Diabetes im Vergleich zu gesunden nicht diabetischen Mäusen (Nüchternblutglukose < 200 mg/dl) deutlich reduziert waren (Sharma et al., 2010). Rückschließend auf den menschlichen Organismus kann vermutet werden, dass die neuronale Weiterleitung von Duftinformationen bei Diabetikern bedingt durch chronische Hyperglykämien vermindert sein kann. Insulinrezeptoren sind im menschlichen Hirn omnipräsent, auch in primären olfaktorischen Regionen wie beispielsweise dem Bulbus olfactorius. Insulin stimuliert die Expression von Rezeptoren in Mitralzellen und sorgt für eine Protektion sowie Regeneration der Riechschleimhaut (Schopf et al., 2015). Die durch absoluten (Typ-1) oder relativen (Typ-2) Insulinmangel ausfallenden Mechanismen könnten somit eine Herabsetzung des Riechvermögens nach sich ziehen.

2 ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung Diabetes mellitus und Funktionseinschränkungen des olfaktorischen Systems erkennbar ist. Aufgrund des bekannten diabetischen neuropathologischen Mechanismus und der Erkenntnisse auf biochemischer Ebene (s. *Kap. 1.4*) wird als zentrale Arbeitshypothese angenommen, dass Diabetes bzw. dessen fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit einer olfaktorischen Dysfunktion einhergehen. Die aktuelle Studienlage ist hinsichtlich dieser Fragestellung unklar (s. *Kap. 1.4*). Mit der Untersuchung des Riechvermögens bei Diabetikern wird somit ein möglicher Aspekt diabetesbedingter Neuropathie näher untersucht. Es ist bekannt, dass periphere Nervenfasern durch diabetesbedingte Mikroangiopathien geschädigt werden können. Unklar ist, ob sich chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel auch auf das Riechvermögen auswirken und dadurch eine Dysfunktion des Riechens hervorgerufen wird.

Folgende Fragestellungen sollen behandelt werden:

- 1) Wie hoch ist die Prävalenz von Riechstörungen und Diabetes mellitus in einer populationsbezogenen Kohortenstudie aus dem Ruhrgebiet im mittleren bis hohen Alter?
- 2) Gibt es einen Unterschied in der Riechleistung zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern?
- 3) Unterscheidet sich die Riechleistung zwischen diabetischen Probanden in Bezug auf verschiedene Erkrankungsstadien?

Bei Bestätigung der Hypothesen könnte künftig die olfaktorische Dysfunktion als ein diabetischer Folgeschaden eingestuft werden. Mit diesem Wissen könnten sich Diabetiker und auch behandelnde Ärzte stärker motivieren, bzw. dafür einsetzen, eine möglichst effektive und disziplinierte antidiabetische Therapie einzuhalten, um Folgeschäden zu vermeiden. Dies gilt ebenso für Diabetiker im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, falls diese Probandengruppe ein vermindertes Riechvermögen im Vergleich zu Diabetikern in Anfangsstadien aufweisen sollte. Zudem liegen für Deutschland bislang wenige Daten zu Prävalenz und Umfang von Riechstörungen vor. Die Erhebung der Prävalenz von Riechleistung und Riechstörungen im Rahmen dieser Arbeit kann somit wichtige Informationen für die allgemeine ältere Bevölkerung in Deutschland bereitstellen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Die Heinz Nixdorf Recall Studie

Die Grundlage dieser Arbeit beruht auf gewonnenen Informationen durch die Heinz Nixdorf Recall (HNR) Studie. Bei dieser Studie handelt es sich um eine populationsbasierte Datenerhebung zufällig und repräsentativ ausgewählter Probanden aus den Registern der Einwohnermeldeämter der Ruhrgebietsstädte Bochum, Essen und Mülheim an der Ruhr. Der Grundgedanke dieser breit angelegten, wissenschaftlichen Untersuchung ist die verbesserte Bestimmung des Herzinfarkttrisikos bei asymptomatisch erkrankten Personen, beispielsweise mittels bildgebender Verfahren und der damit verbundenen Bestimmung des arteriellen Kalkgehalts. Das Akronym *Recall* im Titel der Studie steht für *Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle* (Erbel et al., 2012b). Initial sind insgesamt $n = 9484$ Personen kontaktiert worden, um an der Studie teilzunehmen. Davon wurden bereits $n = 1017$ Personen (10,7 %) vor Studienbeginn aufgrund von falscher Adresse, Umzug, Tod, mangelhafte deutsche Sprachkenntnisse, manifester KHK oder eines schlechten allgemeinen Gesundheitszustands ausgeschlossen (Stang et al., 2005). Im Rahmen der Ersterhebung (t_0) nahmen $n_{t_0} = 4814$ Probanden freiwillig und nach schriftlichem Einverständnis im Alter zwischen 45 und 75 Jahren an der Studie teil. Dies entsprach einer Rekrutierungsrate von 55,8 %. Mit 90,2 % war die Wiederteilnehmerrate für die zweite Erhebung (t_1) vergleichsweise hoch (Erbel et al., 2012a). Mit noch $n_{t_2} = 3097$ Probanden zum dritten Erhebungszeitpunkt (t_2) betrug die Wiederteilnehmerrate 71,3 % im Vergleich zu t_1 . Zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten wurde für jeden Probanden eine Vielzahl an sozialen sowie gesundheits- und umweltbezogenen Informationen gewonnen (Erbel et al., 2012a). In standardisierten- und computerassistierten Interviews wurden Fragen zur Krankengeschichte sowie zum persönlichen Lebensstil und zur Lebensqualität beantwortet. Darüber hinaus erfolgten körperlich-medizinische Untersuchungen, wie Blutdruckmessung und die Gewinnung von Blut- und Urinproben. Die Durchführung der Untersuchungen fand im Studienzentrum in der Nähe des Universitätsklinikums in Essen statt (Stang et al., 2005). Primäre Endpunkte sind das erstmalige Auftreten eines nicht tödlichen Myokardinfarkts oder der kardial bedingte Tod. Die primären und sekundären Endpunkte sind in der *Tabelle 6* aufgeführt. Alle Endpunkte wurden von einem für die Versuchsbedingung blinden Endpunktkomitee festgelegt, das aus fünf unabhängigen Kardiologen und einem Epidemiologen besteht

(Schmermund et al., 2002). Die Studie wurde von den institutionellen, lokalen Ethikkommissionen genehmigt und umfasst erweiterte Qualitätsmanagementverfahren einschließlich einer Zertifizierung nach DIN ISO 9001: 2000. Die Einverständniserklärung wurde von allen Teilnehmern eingeholt (Moebus et al., 2009). Unterstützt und gefördert wurde die Studie insbesondere durch die Heinz-Nixdorf-Stiftung (Erbel et al., 2012a).

Tabelle 6: Primäre und sekundäre Studienendpunkte der Heinz Nixdorf Recall Studie

Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - nicht tödlicher Myokardinfarkt - kardial bedingter Tod
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität sonstiger Ursache - (Major) zerebrovaskuläre Ereignisse - chirurgische oder interventionelle koronare Revaskularisation - angiografisch diagnostizierte neu aufgetretene periphere Gefäßerkrankung - kardial bedingte Hospitalisation - Einleitung medikamentöser Therapie bei kardialer Erkrankung

(Schmermund et al., 2002)

Die HNR Studie besteht aus insgesamt drei Erhebungszeitpunkten (t_0 , t_1 , t_2). Die erste Studierhebung (t_0) fand zwischen Dezember 2000 und August 2003 statt, gefolgt von der zweiten Erhebung (t_1 von 2006 bis 2008) und dem dritten Erhebungszeitraum (t_2) von Juni 2011 bis September 2016. Die Erfassung des Riechvermögens erfolgte ausschließlich zum Zeitpunkt der Dritterhebung (t_2). Sämtliche weitere Variablen (Expositions- und Kovariablen) wurden ebenfalls aus der Dritterhebung (t_2) verwendet. Die Querschnittsanalyse zur Untersuchung des Zusammenhangs von Diabetes und dem olfaktorischen System wurde entsprechend mit der Studienpopulation aus der t_2 -Erhebung durchgeführt.

3.2 Expositionsvariable: Diabetes mellitus

Die Erfassung der Prävalenz des Diabetes mellitus in der Studienpopulation basierte auf drei Säulen. Neben der Eigenangabe der Probanden wurde die aktuelle Probandenmedikation sowie der Glukosespiegel am Untersuchungstag herangezogen.

Eigenangabe des Probanden

Mithilfe eines computerassistierten, persönlichen Interviews (CAPI) erfolgte eine medizinische Anamneseerhebung. Das geschulte Studienpersonal stellte dem jeweiligen Probanden im standardisierten Wortlaut gemäß des Programms *Dateneingabe für Interviews im Online-Verfahren* (DAIMON; (Holle et al., 2000) eine Vielzahl von Fragen zur eigenen Krankengeschichte. Im Rahmen dessen beantwortete der Proband unter anderem, ob dieser an Diabetes erkrankt sei und ob diese Diagnose durch einen Arzt bestätigt worden sei.

Aktuelle Medikation des Probanden

Die Medikamentenanamnese (u. a. Präparat, Anzahl und Dosierung) erfolgte bei jedem Probanden mithilfe eines Instruments zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten (IDOM), das auf Datensätze des gesetzlichen Krankenversicherungs-Arzneimittelindex zurückgreift (Mühlberger et al., 2003). Dabei wurde auch die Applikation antidiabetischer Medikamente evaluiert. Sowohl die oralen antidiabetischen Pharmaka als auch die Insulinapplikation sowie dessen Kombination wurde berücksichtigt.

Laborchemische Untersuchung

Zur Bestimmung des Glukosespiegels im Serum erfolgte eine venöse Blutentnahme gemäß eines standardisierten Verfahrens und unter Einhaltung geltender Hygieneregeln. Die Probanden wurden vom Studienpersonal befragt, ob sie bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine achtstündige Nahrungskarenz eingehalten haben (= Nüchternglukose) oder nicht (= Gelegenheitsglukose). Diese Information war zur Diagnosestellung von Relevanz (vgl. *Tabelle 2*). Die Entnahme erfolgte mittels NaF-Monovette aus einer möglichst ungestauten Vene. Für die Parameter-Bestimmung in mg/dl wurde das Gerät *ADVIA-Chemistry Systems* der Firma Siemens verwendet. Die Bestimmungsmethode des Geräts beruht auf der Nutzung des Enzyms Hexokinase. Dabei wird die zu bestimmende Glukose der Probe in Anwesenheit von Hexokinase mit ATP phosphoryliert. Das entstandene Glukose-6-Phosphat wird enzymatisch durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase unter Reduktion von NAD zu NADH oxidiert. Anschließend wird der Glukosegehalt photometrisch bei einer Wellenlänge von 340 nm unter Abzug der Extinktion von Puffer, ATP und NAD bestimmt.

Ein weiterer, diabetesspezifischer Laborparameter ist der HbA1c-Wert. Dieser gibt an, wie viel Prozent des Hämoglobins in den Erythrozyten glykiert ist. Die Bindung der Glukose an das Hämoglobin ist irreversibel. Somit spiegelt der HbA1c-Wert die Güte einer Diabetes-einstellung wider und wird zur Beurteilung der längerfristigen Blutzuckereinstellung von diabetischen Probanden herangezogen. Der Anteil des HbA1c am gesamten Hämoglobin repräsentiert die Blutglukosekonzentration in den zurückliegenden acht Wochen (Dörner, 2013). Zur Bestimmung des Parameters erfolgte eine Blutentnahme mittels EDTA-Vollblut-Monovette. Daraufhin wurde im Labor die HPLC-Methode (high performance liquid chromatography) angewendet. Das dafür genutzte Gerät war der *Automated Glykohemoglobin Analyser G8* der Firma Tosoh Bioscience. Diabetiker wurden zwecks Analysen durch einen Grenzwert von 7 % in zwei Gruppen eingeteilt. Dieser Grenzwert wird ebenfalls in ähnlichen Untersuchungen genutzt und dient der Vergleichbarkeit von Ergebnissen (Altundag et al., 2017). Die Gruppe der unbekanntenen Diabetiker gab weder an, bisher an Diabetes erkrankt zu sein, noch eine antidiabetische Medikation eingenommen zu haben. Lediglich laborchemisch zeigte sich bei dieser Gruppe ein mit dem Diabetes vereinbarter Befund (vgl. *Tabelle 2*).

3.3 Outcomevariable: Riechleistung

Die Erfassung der olfaktorischen Funktion erfolgte ausschließlich im Rahmen der t_2 -Erhebung von 2011 bis 2016. Dafür wurde ein Screening-Test durchgeführt, der im klinischen Alltag leicht und schnell anzuwenden ist. Dazu wurden Riechstifte, sogenannte *Sniffin`-Sticks*, der Firma Burghart Medizintechnik GmbH (Wedel) verwendet. Der Hersteller bietet neben dem Screening-Test auch eine erweiterte Version an, die neben dem Identifikationstest auch einen Schwellen- und Diskriminationstest beinhaltet. Dessen Anwendung ist zur detaillierteren Untersuchung des Riechvermögens indiziert (Burghart Bedienungsanleitung). Jedem Probanden wurden insgesamt zwölf verschiedene Riechstifte präsentiert, wobei jeder dieser Stifte ein bestimmtes alltägliches Duftaroma enthielt. Folgende Düfte wurden den Probanden präsentiert: Orange, Leder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritze, Kaffee, Nelke, Ananas, Rose und Fisch (Tebrugge et al., 2018). Der Testablauf erfolgte nach einer internen SOP (standard operation procedure) der HNR Studie. Gemäß dieser standardisierter Testregeln und durch geschultes Studienpersonal wurde den Probanden jeder Duft für jeweils drei Sekunden präsentiert, indem die Kappe des Stifts abgenommen und dieser etwa zwei Zentimeter unterhalb der Nasenlöcher gehalten wurde. Direkt nach einer solchen

Riechprobe sollte der Proband den korrekten Duft aus vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten angeben (single choice). Falls der Proband das Aroma keiner der dafür vorgesehenen Antwortmöglichkeiten zuordnen konnte, wurde dieser gebeten sich dennoch für diejenige Antwort zu entscheiden, welche für den Probanden am ehesten zutrifft (forced choice). Für die Testauswertung wurde der statistisch zufällig erreichbare Wert mitberücksichtigt und dementsprechend als Grenze für die Anosmie nicht der absolute Nullwert verwendet. Pro korrekt identifiziertem Duftstift wurde ein Punkt vergeben, sodass die minimale Testpunktzahl null Punkte und die maximale Testpunktzahl zwölf Punkte betrug. Um sicherzustellen, dass das Riechvermögen nicht von Umgebungseinflüssen verzerrt wird, wurde der Proband gebeten 15 Minuten vor Testbeginn bei Durst ausschließlich Wasser zu trinken sowie auf Rauchen, Bonbons, Kaugummi und Nahrungszufuhr zu verzichten. Der Identifikationstest diente der orientierenden Feststellung, ob ein Proband ein intaktes oder nicht intaktes Riechvermögen aufweist.

Für die Bewertung der Testergebnisse wurden in Anlehnung an Empfehlungen und andere Untersuchungen drei Kategorien erstellt (Hummel et al., 2001). Jeder Proband wurde gemäß des erreichten Testergebnisses einer der folgenden Kategorien (*Tabelle 7*) zugeordnet.

Tabelle 7: Kategorien Riechleistung

Kategorie Riechleistung	Punktzahl Riechtest
Anosmie	0–6
Hyposmie	7–10
Normosmie	11–12

(Hummel et al., 2001)

Als weiteren Parameter zur Evaluation der Riechleistung wurde die durchschnittlich erreichte Punktzahl im oben beschriebenen Test herangezogen. Darüber hinaus sollten die Probanden vor der Testung eine subjektive Selbsteinschätzung hinsichtlich des persönlichen Riechvermögens abgeben. Dabei sollten die Probanden zwischen verminderter, normaler oder erhöhter Riechfunktion wählen.

Zur Durchführung von Regressionsanalysen (s. u. a. *Kap. 3.5.3*) wurde die Riechleistung zusätzlich in zwei Kategorien eingeteilt: Eine nicht intakte Riechleistung liegt bei einem Testergebnis von null bis acht Punkten vor. Demgegenüber entspricht ein Ergebnis zwischen

neun bis zwölf Punkten einer intakten Riechleistung. Mit der Wahl dieses Grenzwertes werden die vorherigen drei Kategorien adäquat in zwei Kategorien umgewandelt, indem der neue Grenzwert die mittlere Kategorie (Hyposmie) wiederum in zwei identisch große Anteile (jeweils zwei Punkte) differenziert. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde im Rahmen der Regressionsanalysen auf die Auswertung der durchschnittlich erreichten Punktzahl im Riechtest als stetige Variable verzichtet, da der überwiegende Teil vergleichbarer Untersuchungen die Riechleistung in Form von Kategorien betrachtet und ausgewertet hat.

3.4 Kovariablen

Bei einem Zusammenhang zwischen zwei Variablen können andere Faktoren diesen Zusammenhang beeinflussen (*confounding*). Mögliche Einflussfaktoren wurden durch Literaturrecherche a priori definiert. Als Kontrollvariablen wurden demnach Alter, Geschlecht, BMI, systolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, Rauchstatus, Alkoholkonsum und sozioökonomischer Status in Form der Anzahl an Ausbildungsjahren erfasst.

Geschlecht und Alter

Das Geschlecht wurde als dichotome Variable (männlich = 1 und weiblich = 0) und das Alter in Lebensjahren als stetige Variable erfragt und dokumentiert.

BMI

Für die Berechnung des Body-Mass-Index wurden Körpergröße und -gewicht ermittelt. Gemäß der Formel Körpermasse (in kg) / Körpergröße (in m)² wurde der BMI als stetige Variable angegeben.

Blutdruck, systolisch

Im Rahmen der Befragungen und Untersuchungen erfolgten zu jedem Erhebungszeitpunkt (t_0 , t_1 , t_2) jeweils drei Blutdruckmessungen mithilfe eines automatisch oszillometrischen Blutdruckmessgeräts (Omron HEM-705CP; OMRON Corporation; (Hölting, 2016)). Für diese Arbeit wurde die dritte Blutdruckmessung im t_2 -Erhebungszeitraum zur Bestimmung des systolischen Blutdrucks in mmHg herangezogen und als stetige Variable erfasst.

LDL

Nach venöser Blutentnahme wurde der laborchemische Parameter im Zentrallabor des Uniklinikums Essen mittels standardisierter Verfahren unter Verwendung des *ADVIA 1650 Systems*, Siemens Healthcare Diagnostik, Eschborn, in mg/dl als stetige Variable bestimmt (Erbel et al., 2012b).

Rauchstatus

Der Rauchstatus wurde im Rahmen des Interviews (CAPI) ermittelt und in drei Kategorien eingeteilt: Nie-Raucher (= 0), Ex-Raucher (= 1) und Jetzt-Raucher (= 2). Die Probanden, die innerhalb des vergangenen Jahres geraucht hatten, wurden als Jetzt-Raucher definiert.

Alkoholkonsum

Der durchschnittliche Konsum von reinem Alkohol wird in Gramm pro Woche und Proband als stetige Variable angegeben. Die Berechnung basiert auf Eigenangaben der Probanden hinsichtlich Anzahl und Alkoholgehalt alkoholischer Getränke pro Woche. Aus diesen Informationen wurde die Menge reinen Alkohols bestimmt.

Ausbildungsjahre

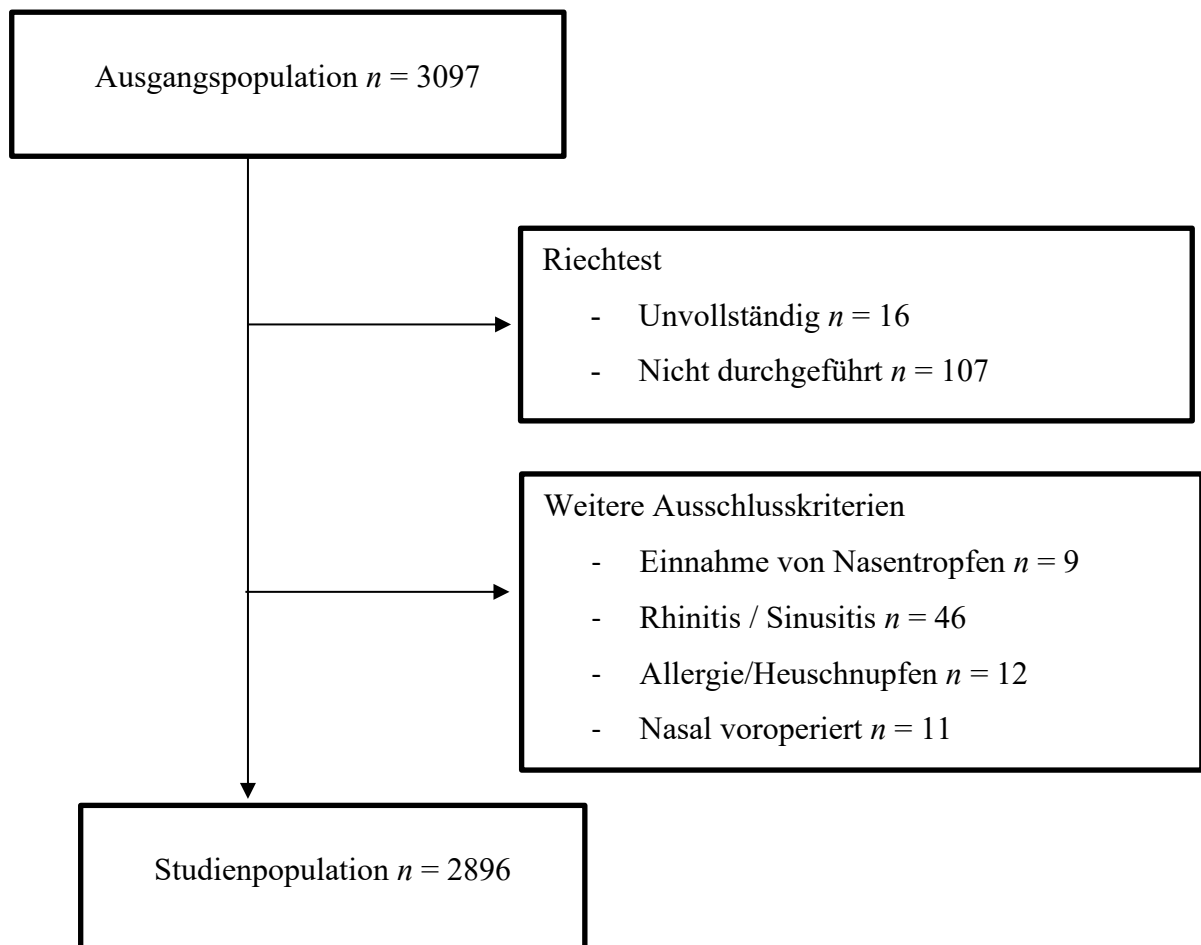
Die Anzahl an Ausbildungsjahren als stetig skalierte Variable wurde durch Eigenangabe der Probanden erhoben und kann für die Einschätzung des Bildungs- bzw. sozioökonomischen Status herangezogen werden (Moebus et al., 2009).

3.5 Statistische Methoden

3.5.1 Bildung der Studienpopulation

Die Herleitung der Studienpopulation kann dem Flussdiagramm in *Abbildung 1* entnommen werden. An der Dritterhebung (t_2) nahmen insgesamt $n_{t_2} = 3097$ Probanden teil. Insgesamt $n = 123$ wurden aufgrund unvollständiger oder fehlender Angaben im Riechtest von der Analyse ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren den Riechsinn beeinflussende Faktoren, die auf anamnestische Angaben beruhen und in dieser Arbeit wie folgt festgelegt wurden: nasale Voroperationen, chronischen Applikation von Nasentropfen, akute Rhinitis, allergische Rhinitis und Sinusitis. Durch Berücksichtigung der Ausschlusskriterien ergab sich eine Studienpopulation von insgesamt 2896 Probanden zwischen 55 und 86 Jahren mit einem Frauenanteil von 51,4 %.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bildung der Studienpopulation im t_2 -Erhebungszeitraum



3.5.2 Deskription

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Software-Programms IBM®-SPSS®-Statistics (Version 26) durchgeführt. Die olfaktorische Funktion wird maßgeblich von Geschlecht und Alter beeinflusst (Bramerson et al., 2004; Steinbach et al., 2008). Daher erfolgt bei der Deskription der Studienpopulation eine Differenzierung nach Geschlecht (männlich/weiblich) und Altersklassen (55–64; 65–74; 75–86 Jahre). Nominal und ordinal skalierte Variablen werden mittels gültiger (Spalten-)Prozentangaben und der absoluten Probandenanzahl (n) angegeben. Für die Deskription von metrisch skalierten Daten wird der Mittelwert (M) und die dazugehörige Standardabweichung (SD) aufgeführt. Fehlende Werte (*missings*) für die einzelnen Variablen sind jeweils unterhalb der Tabellen aufgeführt zu finden.

3.5.3 Regressionsanalysen

Die Regressionsanalyse ist ein flexibles und häufig eingesetztes Verfahren, das in der Medizin unter anderem für Ursachen- und Wirkungsanalyse angewandt wird. Damit soll die Art des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen beschrieben werden (Weiß, 2010). Neben deskriptiv-statistischen Untersuchungen wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Diabetes und dem olfaktorischen System detaillierter nachzugehen. Die logistische Regression ist ein multivariates Verfahren zur Analyse von dichotomen abhängigen Variablen (Best & Wolf, 2010). Die Riechleistung wird als abhängige, dichotome Variable mit zwei Ausprägungen (intakte und nicht intakte Riechfunktion) charakterisiert. Eine nicht intakte Riechfunktion liegt definitionsgemäß bei einem Riechtestergebnis von 0 bis 8 Punkten vor, eine intakte Riechfunktion entsprechend bei einem Testergebnis von 9 bis 12 Punkten. Als unabhängige Variable wird die Erkrankung Diabetes (ja vs. nein), bzw. das diabetische Erkrankungsstadium (HbA1c-Wert, antidiabetische Medikation, diabetesbedingte Komplikationen) herangezogen. Die Interpretation der Einflussstärke β (Regressionskoeffizient) ist im Rahmen logistischer Regressionsmodelle erschwert. Daher wird in der Literatur häufig empfohlen, nicht β , sondern e^β zu interpretieren. Der statistische Kennwert e^β gibt an, um welchen Faktor sich die Odds der Beobachtung des untersuchten Ereignisses unter dem gegebenen Modell verändern, wenn die unabhängige Variable x um eine Einheit erhöht wird. Anders formuliert handelt es sich dabei um ein Odds Ratio (Best & Wolf, 2012). Die Effektschätzer werden somit in Form vom Odds Ratio und dessen 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Odds Ratio (OR):

Dieses in der Epidemiologie gebräuchliche Effektmaß ist definiert als Verhältnis der Chancen zwischen exponierten und nicht exponierten Personen (Rumpf, 2010). Auf diese Arbeit bezogen sind exponierte Personen Diabetiker, bzw. Diabetiker im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und nicht exponierte Personen sind Nichtdiabetiker, bzw. Diabetiker in einem anfänglichen Erkrankungsstadium.

Konfidenzintervall (KI):

Das Konfidenzintervall beschreibt einen Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines interessierenden Parameters (z. B. OR) aus einer Stichprobe (Bender, 2001). Es ist abhängig von der gezogenen Stichprobe und weist damit eine Zufallsschwankung auf. Ein 95 %-KI ist ein Bereich, der den theoretischen (unbekannten) Wert des interessierenden Parameters mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % beinhaltet. Zudem ist die Ableitung statistischer Signifikanz aus einem solchen Intervall möglich. Liegt der Wert des *Null-Effekts*, beim OR beispielsweise der Wert 1, nicht in dem Konfidenzintervall, so bedeutet dies ein signifikantes Ergebnis zum Niveau $\alpha = 5\%$ für den Ausschluss eines Null-Effekts (Bender, 2001). Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um die Sekundäranalyse einer Kohortenstudie handelt, werden die hier verwendeten Konfidenzintervalle allerdings rein deskriptiv verstanden.

4 ERGEBNISSE

4.1 Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation

In *Tabelle 8* sind die allgemeinen Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt, jeweils gesamt, als auch stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen. *Tabelle 8* zeigt ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis in der Studienpopulation (48,6 % männliche Probanden). Das Durchschnittsalter beträgt 68,6 Jahre. Der jüngste Proband war zum Zeitpunkt der t_2 -Erhebung 55 Jahre und der älteste Proband 86 Jahre alt. Durchschnittlich weisen die Probanden etwa 14 Bildungsjahre auf. Sowohl Männer im Vergleich zu Frauen, als auch jüngere verglichen mit älteren Probanden haben insgesamt mehr Ausbildungsjahre vorzuweisen. Die Diabetesprävalenz beträgt 17,1 %. In der jüngsten Altersklasse fällt auf, dass Diabetes eher Männer als Frauen aufweisen (17 % vs. 10 %), während sich mit zunehmendem Alter diese Unterschiede mit einer Prävalenz von rund 20 % in beiden Geschlechtern nivellieren. Bezogen auf den Blutdruck weisen Männer in allen Altersgruppen einen höheren, systolischen Blutdruck auf (131 mmHg, 134 mmHg, 132 mmHg) als die Frauen, auch wenn Frauen deutlich stärkere altersbezogene Anstiege im systolischen Blutdruck aufweisen (121 mmHg, 126 mmHg, 131 mmHg). Der von den Studienteilnehmern angegebene, wöchentliche Alkoholkonsum zeigt die bekannten, großen Unterschiede zwischen den Geschlechtern, mit deutlich höheren Konsummengen bei den Männern. Bei beiden Geschlechtern liegt der Alkoholkonsum bei der jüngsten Altersgruppe am höchsten. Andererseits gaben rund die Hälfte (51 %) der Probanden an, binnen einer Woche keinen Alkohol zu konsumieren. Von diesen Probanden sind 58,6 % weiblich. Zudem weisen hohe Standardabweichungen auf große interindividuelle Unterschiede hinsichtlich des Konsumverhaltens hin. Interessanterweise ist mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern ein sinkender LDL-Cholesteringehalt zu verzeichnen. Jeder achte Proband ist zum Erhebungszeitpunkt aktiver Raucher (12,5 %) mit den höchsten Anteilen in der jüngsten Altersklasse bei beiden Geschlechtern (bei den Männern 21,9 % bzw. bei den Frauen 19,5 %). Knapp jeder zweite Proband (44,0 %) ist Ex-Raucher, darunter finden sich mehr Männer als Frauen. Die untersuchte Population liegt mit einem mittleren BMI-Wert von 28,3 definitionsgemäß im prä-adipösen Bereich (Ordemann et al., 2017). Dieser Wert ist in allen Subgruppen nahezu identisch.

Tabelle 8: Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation, gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen

	Gesamt (2896)	Männer (<i>n</i> = 1438)			Frauen (<i>n</i> = 1488)		
		Altersklasse (Jahre)			Altersklasse (Jahre)		
Altersklasse		55–64	65–74	75–86	55–64	65–74	75–86
Anzahl in % (<i>n</i>)		34,1 (480)	42,6 (600)	23,3 (328)	34,7 (516)	41,3 (615)	24,0 (357)
Alter, <i>M</i> , <i>SD</i> (in Jahren)	68,6 ± 7,3	60,6 ± 2,3	69,8 ± 2,8	78,5 ± 2,9	60,5 ± 2,4	69,4 ± 2,9	78,5 ± 2,9
Bildungsjahre in Jahren	14,2 ± 2,4	15,2 ± 2,3	14,9 ± 2,3	14,9 ± 2,3	14,2 ± 2,2	13,5 ± 2,0	12,4 ± 1,9
Diabetes melli- tus in % (<i>n</i>)	17,1 (494)	16,9 (81)	23,8 (143)	19,5 (64)	10,1 (52)	13,3 (82)	20,2 (72)
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 4,9	28,4 ± 4,2	28,5 ± 4,1	28,4 ± 3,8	27,9 ± 5,9	27,9 ± 5,4	28,9 ± 4,9
RR systolisch (mmHg)	128,9 ± 19,4	131,1 ± 17,3	133,5 ± 18,9	132,0 ± 19,6	120,8 ± 17,3	126,4 ± 19,4	131,1 ± 21,2
LDL (mg/dl)	130,0 ± 35,4	131,1 ± 35,1	123,5 ± 35,9	119,5 ± 33,9	137,0 ± 34,4	134,4 ± 34,3	131,3 ± 36,0
Alkohol (g/Woche)	63,9 ± 123,3	105,2 ± 157,6	100,8 ± 168,8	73,7 ± 113,6	39,2 ± 69,8	34,3 ± 69,5	23,9 ± 79,1
Rauchstatus in % (<i>n</i>)							
Nie	43,5 (1256)	28,0 (134)	29,8 (178)	33,6 (110)	41,8 (215)	58,0 (356)	74,3 (263)
Ex	44,0 (1268)	50,1 (240)	60,3 (360)	58,4 (191)	38,7 (199)	32,4 (199)	22,3 (79)
Jetzt	12,5 (361)	21,9 (105)	9,9 (59)	8,0 (26)	19,5 (100)	9,6 (59)	3,4 (12)

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; RR = Blutdruck; LDL = Low-Density Lipoprotein
Missings (*n*): BMI = 27; RR syst. = 6; LDL-Cholesterin = 26; Alkoholkonsum = 18; Rauchstatus = 11; Bildungsjahre = 4
Alter, Bildungsjahre, BMI, RR syst., LDL und Alkohol: jeweils Mittelwert (*M*) ± Standardabweichung (*SD*)

4.2 Olfaktorische Funktion in der Studienpopulation

Die Probanden schätzten ihre Riechleistung zunächst selbst ein und anschließend wurde die Riechleistung mittels Riechstiften (Sniffin'-Sticks) erfasst. *Tabelle 9* zeigt, dass 72 % der Probanden ihre Riechleistung als unauffällig bewerten, nahezu jeder fünfte Proband (18,3 %) für sich ein vermindertes Riechvermögen annimmt und 9,3 % ihren Geruchssinn sogar als erhöht beurteilen. Erwähnenswert dabei ist, dass Männer für sich eine eher verminderte und Frauen eine eher erhöhte Riechleistung annehmen. Auch ältere Probanden schätzen unabhängig vom Geschlecht ihr Riechvermögen häufiger vermindert ein, als die jüngeren Altersgruppen.

Der Riechtest (Sniffin'-Test) ergibt folgende Resultate: Insgesamt und auch in allen Subgruppen macht die Gruppe der Hyposmatiker den größten Anteil mit rund 65 % aus. Dabei identifizierten 10,6 % aller Probanden sechs oder weniger von insgesamt zwölf Gerüchen korrekt und gelten somit per definitionem als anosmisch. Dagegen weist ein Viertel der Probanden (24,7 %) gemäß der Testung eine Normosmie auf. Unterschiede sind in der Riechleistung zwischen Männern und Frauen sowie zwischen älteren und jüngeren Teilnehmern festzustellen, deren Anteil sich mit der Selbsteinschätzung ähneln. Frauen erzielen deutlich häufiger normosmotische Riechleistungen als jeweils gleichaltrige Männer (z. B. 41,6 % vs. 24,5 % in der Altersklasse 55–64 Jahre). Bei Probanden aus den höchsten Altersklassen werden deutlich häufiger anosmotische Werte im Riechtest festgestellt als bei den jüngsten Probanden (z. B. 25,5 % vs. 6,3 % bei den Männern).

Als weiterer Parameter zur Beschreibung der Riechleistung vom Riechtest kann die Anzahl der korrekt identifizierten Gerüche herangezogen werden. Der Mittelwert der Studienpopulation liegt bei 9,1 von maximal 12 möglichen korrekt identifizierten Gerüchen. Auch hier zeigt sich, dass Frauen im Vergleich zu Männern in allen Altersklassen häufiger die angebotenen Gerüche richtig identifizierten, die Riechleistung aber insgesamt mit steigendem Alter abnimmt.

Tabelle 9: Ergebnisse der befragten und gemessenen Riechleistung, gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen

	Gesamt	Männer (<i>n</i> = 1403)			Frauen (<i>n</i> = 1480)		
		Altersklasse (Jahre)			Altersklasse (Jahre)		
Altersklasse		55–64	65–74	75–86	55–64	65–74	75–86
Anzahl, in % (<i>n</i>)	2883	34,2 (480)	42,6 (597)	23,2 (326)	34,7 (514)	41,3 (611)	24,0 (355)
Befragungsergebnisse, in % (<i>n</i>)							
Vermindert	18,3 (527)	19,0 (91)	20,3 (121)	24,5 (80)	14,2 (73)	15,2 (93)	19,4 (69)
Unauffällig	72,4 (2088)	72,7 (349)	72,7 (434)	69,9 (228)	74,3 (382)	72,0 (440)	17,8 (255)
Erhöht	9,3 (268)	8,3 (40)	7,0 (42)	5,5 (18)	11,5 (59)	12,8 (78)	8,7 (31)
Korrekt identifizierte Gerüche							
Anzahl erkannter Gerüche (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	9,1 ± 2,0	9,3 ± 1,7	9,0 ± 1,9	7,9 ± 2,3	9,9 ± 1,7	9,4 ± 1,8	8,2 ± 2,3
Anzahl erkannter Gerüche, in %	75,4	77,8	74,6	65,5	82,2	78,2	68,6
Riechleistungskategorien, in % (<i>n</i>)							
Anosmie	10,6 (305)	6,3 (30)	9,6 (57)	25,5 (83)	3,3 (17)	6,9 (42)	21,7 (76)
Hyposmie	64,7 (1853)	69,2 (330)	71,0 (421)	63,7 (207)	55,1 (281)	64,3 (391)	63,5 (223)
Normosmie	24,7 (706)	24,5 (117)	19,4 (115)	10,8 (35)	41,6 (212)	28,8 (175)	14,8 (52)

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; Anosmie 0-6 Punkte; Hyposmie 7-10 Punkte, Normosmie 11-12 Punkte Missings (*n*): Befragungsergebnisse = 13; Korrekt identifizierte Gerüche bzw. Riechleistungskategorien = 32

4.3 Charakteristika diabetischer Probanden

Insgesamt gibt es in der Analysepopulation 494 Probanden (17,1 %) mit Diabetes mellitus (*Tabelle 10*). Ein unentdeckter Diabetes im Rahmen der t_2 -Erhebung wurde bei insgesamt 58, insbesondere jüngeren Probanden, durch erhöhte Blutglukosewerte festgestellt. Der durchschnittliche Glukosespiegel ist erwartungsgemäß bei diabetischen Probanden erhöht (140,3 mg/dl). Männer weisen tendenziell höhere Glukosekonzentrationen auf im Vergleich zu Frauen. Der HbA_{1c}-Wert beträgt durchschnittlich 7,0 %. Wie in anderen Untersuchungen (s. S. 24) wird dieser Wert auch in dieser Arbeit als Grenzwert zur Beurteilung der diabetischen Therapiekontrolle herangezogen. Die Erkrankungsdauer liegt bei durchschnittlich 5,1 Jahre. Dass die Krankheitsdauer mit steigendem Alter zunimmt, lässt sich nur bei den Männern beobachten. Vergleichsweise hohe Standardabweichungen lassen auf interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer einzelner Probanden in den jeweiligen Altersgruppen schließen. Zudem machten lediglich 33 % ($n = 163$) der diabetischen Probanden Angaben zur Krankheitsdauer. Wie bereits in *Kapitel 1* angemerkt, ist die antidiabetische Therapie vielschichtig und individuell am Patienten orientiert. *Tabelle 10* zeigt, dass sich etwa ein Fünftel, insbesondere Frauen, mit keiner, bzw. einer diätetisch eingestellten Therapie im Sinne einer Lebensstilmodifikation auf der ersten Therapiestufe befindet. Der Großteil wird medikamentös mit oralen Antidiabetika, bzw. mit einer Insulin-Substitutionstherapie behandelt (80,4 %). Es gibt eine Reihe von diabetesbedingten Komplikationen, die sich individuell im Krankheitsverlauf manifestieren können. In *Tabelle 10* sind diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie zusammengefasst. Mehr als ein Fünftel (21,5 %) der diabetischen Probanden leiden an mindestens einer dieser krankheitsspezifischen Folgeschäden, insbesondere im fortgeschrittenen Alter.

Tabelle 10: Charakteristika diabetischer Probanden ($n = 494$), gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen

	Gesamt ($n = 494$)	Männer ($n = 288$)			Frauen ($n = 206$)		
		Altersklasse (in Jahren)			Altersklasse (in Jahren)		
Altersklasse		55–64	65–74	75–86	55–64	65–74	75–86
Diabetes, in % (n)							
Bekannt	88,3 (436)	81,5 (66)	90,2 (129)	87,5 (56)	82,7 (43)	95,1 (78)	88,9 (64)
Unbekannt	11,7 (58)	18,5 (15)	9,8 (14)	12,5 (8)	17,3 (9)	4,9 (4)	11,1 (8)
Glukose, (mg/dl), ($M \pm SD$)	140,3 $\pm 46,5$	156,3 $\pm 48,4$	142,3 $\pm 49,1$	139,3 $\pm 37,4$	126,6 $\pm 36,4$	132,2 $\pm 45,3$	138,8 $\pm 49,7$
HbA1c (%), ($M \pm SD$)	7,0 $\pm 1,1$	7,3 $\pm 1,5$	6,9 $\pm 1,0$	7,0 $\pm 0,8$	6,6 $\pm 0,9$	7,0 $\pm 1,0$	7,1 $\pm 1,1$
Gut kontrollierter Diabetes (HbA1c < 7 %), in % (n)	59,5 (291)	52,5 (42)	62,9 (90)	55,6 (35)	69,2 (36)	63,0 (51)	52,9 (37)
KH-Dauer, in Jahren ($M \pm SD$)	5,1 $\pm 7,0$	4,7 $\pm 8,4$	5,3 $\pm 5,2$	6,3 $\pm 5,8$	3,3 $\pm 3,0$	6,4 $\pm 10,9$	4,7 $\pm 4,5$
Therapie, in % (n)							
Keine bzw. Diät	19,6 (80)	14,1 (9)	16,5 (20)	11,6 (6)	27,5 (11)	33,4 (24)	16,6 (10)
Medikamentös bzw. Insulin	80,4 (414)	85,9 (72)	83,5 (123)	88,4 (58)	72,5 (41)	66,6 (58)	83,4 (62)
Komplikationen*, in % (n)	21,5 (106)	17,3 (14)	23,8 (34)	21,9 (14)	13,5 (7)	18,3 (15)	30,6 (22)

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KH-Dauer = Krankheitsdauer. *diabetische Nephropathie, - Neuropathie und - Retinopathie. Missings (n): Glukosekonzentration = 5; HbA1c-Anteil = 5; Gut kontrollierter Diabetes = 5, KH-Dauer = 331; Therapie = 85; Komplikationen = 8

4.4 Diabetes und Riechleistung

In *Abbildung 2* ist ein Streudiagramm aufgeführt, das die Korrelation zwischen dem HbA1c-Anteil in den Erythrozyten (in Prozent, X-Achse) und der Riechleistung (0–12 Punkte, Y-Achse) grafisch darstellt. Die geschätzte lineare Regressionsgerade weist eine negative Steigung ($-0,21$) auf. Diese zeigt an, dass ein steigender HbA1c-Spiegel tendenziell mit einer reduzierten Riechleistung einhergeht und somit den vermuteten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und olfaktorischer Dysfunktion bestärkt. Der Parameter R^2 wird standardmäßig zur Bewertung der Güte eines linearen Regressionsmodells herangezogen (Ring et al., 2006). Der Wert von $0,01$ ist allerdings als sehr gering einzuschätzen und zeigt an, dass prinzipiell kein, bzw. ein sehr schwacher linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht.

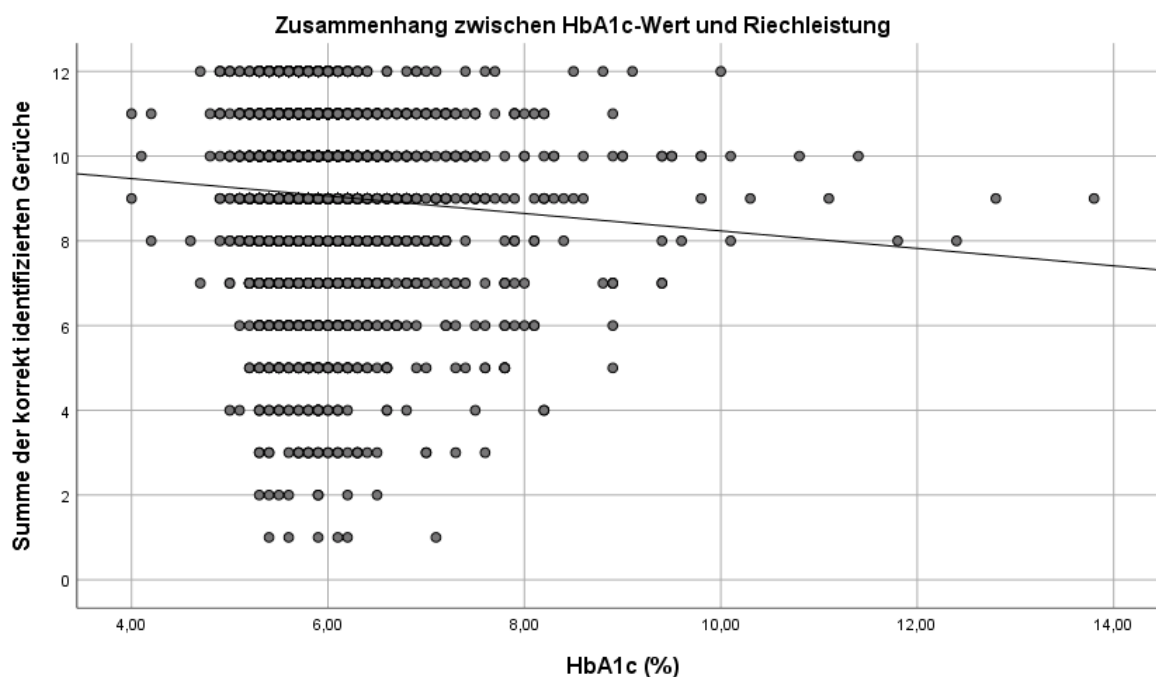
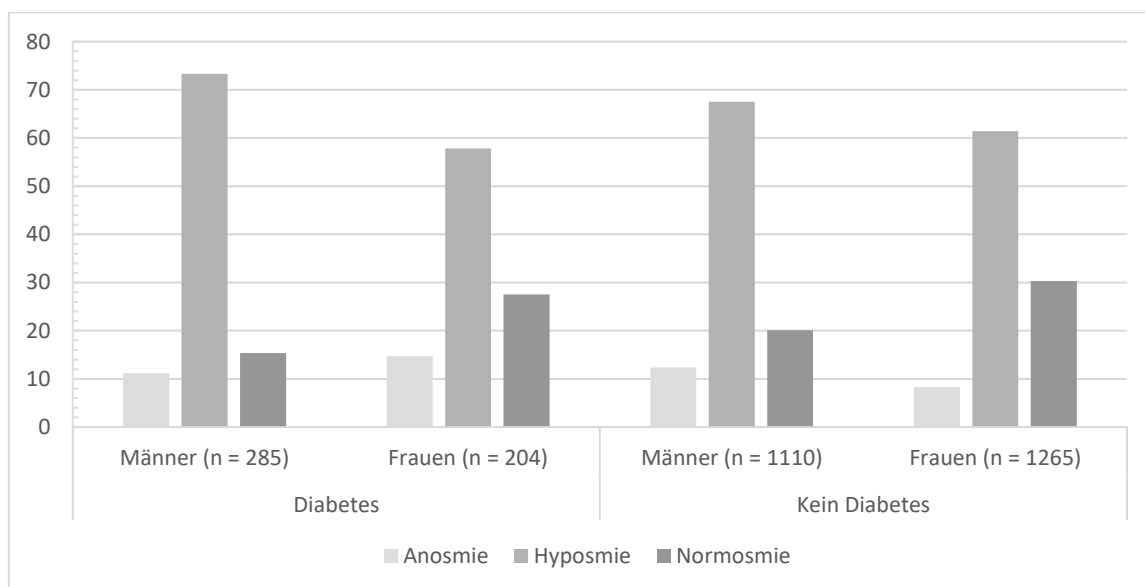


Abbildung 2: Legende
 Regressionsgleichung: $y = 10,29 - 0,21 * x$; Regressionskoeffizient $R^2 = 0,01$
 • Riechleistung — Regressionsgerade

In *Abbildung 3* sind die Häufigkeitsverteilungen der Riechleistung (in %) im Vergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern geschlechterstratifiziert aufgeführt. Der Anteil an Probanden mit normaler Riechleistung (Normosmie) ist bei beiden Gruppen der Nichtdiabetiker vergleichsweise höher (z. B. $30,3\%$ vs. $27,5\%$ bei den Frauen). Die Diagnose Anosmie wird geschlechterunabhängig häufiger bei den Diabetikern beobachtet

(12.7 % vs. 10.2 %). Geschlechterstratifiziert zeigt sich allerdings etwas überraschend, dass nur bei den Diabetikerinnen im Vergleich zu den Nichtdiabetikerinnen deutlich häufiger eine Anosmie beobachtet wurde (14,7 % vs. 8,3 %), während bei den Diabetikern der Anteil mit Anosmie sogar geringfügig niedriger als bei den Nichtdiabetikern ist (11,2 % vs. 12,4 %). Der Vergleich zwischen einem unbekanntem und einem vorbekanntem Diabetes ergab nahezu identische Ergebnisse, sodass diese Resultate hier nicht weiter berichtet werden und diese Differenzierung auch in der weiteren Analyse nicht vorgenommen wurde. Eine entsprechende Tabelle ist im Anhang aufgeführt (*Tabelle 21, S. 64*).

Abbildung 3: Riechvermögen stratifiziert nach Diabetes-Status und Geschlecht (in %)



Zur Prüfung der Plausibilität der Ergebnisse sind in *Tabelle 11* neben den erreichten Punktzahlen im Riechtest auch die HbA1c-Werte der jeweiligen Gruppen aufgeführt und erwartungsgemäß in den Gruppen der diabetischen Probanden erhöht. Insgesamt identifizierten die Nichtdiabetiker geringfügig mehr Gerüche als die Diabetiker. Die größte Differenz von 0,4 Punkten wird bei den Frauen beobachtet (9,3 vs. 8,9 Punkte).

Zusammenfassend zeigen die deskriptiven Ergebnisse, dass Diabetiker eine eher verminderte Riechleistung im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Kontrollprobanden) aufweisen. Anhaltspunkte dafür sind bei den Diabetikern ein jeweils prozentual höherer Anteil an Probanden mit Anosmie, ein geringerer Anteil an Probanden mit Normosmie sowie eine durchschnittlich niedrigere Punktzahl im Riechtest.

Tabelle 11: Vergleich der Riechleistung zwischen Diabetikern ($n = 489$) und Nichtdiabetikern ($n = 2375$)

Diabetes	Punktzahl Riechtest ($M \pm SD$)	HbA1c in % ($M \pm SD$)
Gesamt (n)		
Ja (489)	$8,8 \pm 2,0$	$7,0 \pm 1,1$
Nein (2375)	$9,1 \pm 2,0$	$5,7 \pm 0,4$
Männer (n)		
Ja (285)	$8,7 \pm 2,0$	$7,0 \pm 1,1$
Nein (1110)	$8,9 \pm 2,0$	$5,8 \pm 0,4$
Frauen (n)		
Ja (204)	$8,9 \pm 2,0$	$6,9 \pm 1,0$
Nein (1265)	$9,3 \pm 1,9$	$5,8 \pm 0,4$

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

4.5 Diabetisches Erkrankungsstadium und Riechleistung

Die Tabellen 12 und 13 zeigen Ergebnisse des Vergleichs der Riechleistung unter Diabetikern. Verglichen wurden die Ergebnisse hinsichtlich der diabetologischen Stoffwechsellage, der antidiabetischen Therapie sowie diabetesbedingten Komplikationen. Die Ergebnisse in Bezug auf einen aktuell unzureichend eingestellten Diabetes mit erhöhten HbA1c-Werten oberhalb von 7 % im Vergleich zu den Diabetikern mit HbA1c-Werten unterhalb von 7 % fallen uneindeutig aus. So ist der Anteil der Anosmotiker unter den unzureichend eingestellten Diabetiker zwar etwas höher als im Vergleich zu den gut eingestellten Diabetikern (15,3 % vs. 11,1 %). Erstaunlicherweise liegt aber bei den unzureichend eingestellten Diabetikern auch der Anteil der Normosmotiker (23,5 % vs. 18,8 %) höher als bei den gut eingestellten Diabetikern. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung sind deutliche Unterschiede auszumachen. Bei den Männern ist der Anteil von Anosmotikern in beiden Gruppen nahezu identisch (10,9 % vs. 11,9 %). Bei Frauen mit HbA1c-Werten oberhalb von 7 % hingegen ist der Anteil an Probanden mit Anosmie nahezu verdoppelt im Vergleich zu Frauen mit HbA1c-Werten unterhalb von 7 % (20,5 % vs. 11,4 %). Ein dazu gegensätzliches Bild zeigt sich in der Kategorie Normosmie: Frauen weisen dort ähnliche

Häufigkeiten auf, unabhängig vom HbA1c-Wert (27,6 % vs. 28,2 %). Dagegen zeigen unzureichend eingestellte, männliche Diabetiker fast doppelt so hohe Raten an Normosmie im Vergleich zu den gut eingestellten, männlichen Diabetikern (20,3 % vs. 12,1 %). Insgesamt betrachtet erscheint der Eindruck, dass Männer mit HbA1c-Werten über 7 % eine stärkere Riechleistung aufweisen, insbesondere durch einen größeren Anteil an Normosmotikern und geringfügig besseren Resultaten bei der Anzahl korrekt identifizierter Gerüche (8,8 vs. 8,6 Punkte). Andererseits zeigen unter den Frauen die Teilnehmerinnen mit HbA1c-Werten ≤ 7 % bessere Riechleistungen, indem deren Anosmie-Anteil deutlich geringer ist und vergleichsweise mehr Gerüche korrekt identifiziert wurden (9,1 vs. 8,7). Die unterschiedlichen geschlechtsspezifischen Ergebnisse scheinen sich in der Betrachtung aller diabetischer Probanden zu nivellieren.

Tabelle 12: Vergleich der Riechleistung nach HbA1c-Spiegel ($n = 484$), gesamt und stratifiziert nach Geschlecht

	Anosmie % (n)	Hyposmie % (n)	Normosmie % (n)	Punktzahl Riechtest ($M \pm SD$)
Gesamt, HbA1c (n)				
≤ 7 % (288)	11,1 (32)	70,1 (202)	18,8 (54)	8,8 \pm 1,9
> 7 % (196)	15,3 (30)	61,2 (120)	23,5 (46)	8,8 \pm 2,2
Männer (n)				
≤ 7 % (165)	10,9 (18)	77,0 (127)	12,1 (20)	8,6 \pm 1,9
> 7 % (118)	11,9 (14)	67,8 (80)	20,3 (24)	8,8 \pm 2,1
Frauen (n)				
≤ 7 % (123)	11,4 (14)	61,0 (75)	27,6 (34)	9,1 \pm 1,9
> 7 % (78)	20,5 (16)	51,3 (40)	28,2 (22)	8,7 \pm 2,3

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Ein anderes Bild mit einheitlichen Tendenzen zeigt sich in *Tabelle 13*, indem u. a. Diabetiker mit antidiabetischer Medikation, bzw. Insulin-Substitution und diätetisch eingestellte Diabetiker verglichen werden. Diabetiker, deren Diabetes diätetisch behandelt wird, befinden sich mutmaßlich in einem Anfangsstadium der Erkrankung. Diätetisch eingestellte Diabetiker

zeigen im Vergleich zu Probanden mit antidiabetischer-, bzw. Insulintherapie nicht nur geringfügig höhere Punktzahlen im Riechtest (9,0 vs. 8,7), sondern auch einen erhöhten Anteil von Normosmie (22,8 % vs. 18,8 %) und einen erniedrigten Anteil von Anosmie (10,1 % vs. 13,5 %). Ein ähnliches Bild ergibt sich bei den Probanden mit diabetesbedingten Komplikationen (*Tabelle 13*). Diese Gruppe zeigt prozentual mehr Probanden mit Anosmie (15,2 % vs. 11,8 %) und weniger Probanden mit Normosmie (16,2 % vs. 21,8 %) gegenüber Diabetikern ohne Komplikationen. Die geschlechterstratifizierte Analyse zeigt hinsichtlich antidiabetischer Medikation und diabetesbedingter Komplikationen keine Unterschiede. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ist in den Gruppen mit antidiabetischer Medikation und mit krankheitsbedingten Komplikationen der Anteil an Anosmie jeweils höher, der Anteil an Normosmie und die erreichte Punktzahl im Riechtest jeweils geringer. Entsprechende tabellarische Darstellungen sind im Anhang (s. Anhang, *Tabellen Nr. 22/23*) aufgeführt.

Tabelle 13: Vergleich der Riechleistung nach Einnahme antidiabetischer Therapie und diabetischen Komplikationen

	Anosmie % (<i>n</i>)	Hyposmie % (<i>n</i>)	Normosmie % (<i>n</i>)	Punktzahl Riechtest (<i>M</i> ± <i>SD</i>)
Einnahme Antidiabetika, in % (<i>n</i> = 404)				
Nein (79)	10,1 (8)	67,1 (53)	22,8 (18)	9,0 ± 1,9
Ja (325)	13,5 (44)	67,7 (220)	18,8 (61)	8,7 ± 2,0
Diabetes-Komplikationen, in % (<i>n</i> = 486)				
Nein (381)	11,8 (45)	66,4 (253)	21,8 (83)	8,9 ± 2,0
Ja (105)	15,2 (16)	68,6 (72)	16,2 (17)	8,6 ± 1,8

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung

4.6 Ergebnisse der Regressionsanalysen

4.6.1 Überblick

Zur Schätzung der Effektstärke des Zusammenhangs zwischen Diabetes und dem Riechvermögen unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, wurden drei verschiedene Regressionsmodelle angewendet: Modell 1 schätzt den unadjustierten oder auch kruden Zusammenhang zwischen Diabetes und Riechleistung (nicht intakt, bzw. intakt, s. *Kap. 3.3*). In Modell 2 erfolgt eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht, während in Modell 3 die Volladjustierung unter Hinzunahme der Variablen BMI, LDL-Cholesterin, Rauchstatus, systolischer Blutdruck, Alkoholkonsum und Ausbildungsjahre erfolgt. Die Modelle 1 bis 3 werden jeweils für zwei verschiedene Analysepopulationen durchgeführt. Die erste Analysepopulation umfasst die gesamte Studienpopulation ($n = 2762$). Damit soll der Zusammenhang zwischen Diabetes und olfaktorischer Dysfunktion geschätzt werden. Die zweite Analysepopulation umfasst ausschließlich Diabetiker ($n = 494$). Hier soll die Frage beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem diabetischen Erkrankungsstadium und olfaktorischer Dysfunktion besteht. Das Erkrankungsstadium wurde anhand der HbA1c-Konzentration, dem antidiabetischen Therapieschema und diabetesbedingten Komplikationen charakterisiert. Nicht alle Diabetiker machten Angaben zur antidiabetischen Therapie, sodass sich die Anzahl an Probanden für diese Analyse verringert ($n = 389$). Angaben zu den allgemein relevanten Variablen lagen nicht für jeden Probanden vor, sodass sich die Probandenanzahl wie jeweils aufgeführt geringfügig vermindert.

4.6.2 Analysepopulation 1

Das Ergebnis der nicht adjustierten Regressionsanalyse (Modell 1) ergab ein deutlich erhöhtes OR von 1,28 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,04 bis 1,58. Das heißt, dass Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetiker ein um 28 % erhöhtes Chancenverhältnis für eine olfaktorische Dysfunktion (hier definiert als verminderte Riechleistung von weniger als neun Punkten beim Riechtest) haben. Allerdings sinkt das OR nach der Adjustierung für Geschlecht und Alter (Modell 2) und im volladjustierten Modell 3 deutlich (Modell 3: OR 1,04; 95 %-KI 0,83–1,31). Zudem werden die Konfidenzintervalle breiter. Somit ist nach der Adjustierung kein Zusammenhang mehr zu beobachten.

Der schon in der Deskription beobachtete geringere Anteil der Frauen mit verminderter Riechleistung erhärtet sich in der Regressionsanalyse durch ein adjustiertes OR von 0,73 mit einem 95 %-KI von 0,62–0,86 (s. Modell 2). Auch die Bedeutung des Alters zeigt sich in

der Regressionsanalyse, indem die Riechfunktion mit steigendem Alter abnimmt (OR 1,09; 95 %-KI 1,07–1,10). Zudem zeigen die Analysen, dass sich mit zunehmenden BMI das Chancenverhältnis für eine olfaktorische Dysfunktion erhöhen kann (OR 1,02; 95 %-KI 1,00–1,03). Rauchen ist mit einer olfaktorischen Dysfunktion assoziiert, auch wenn das OR mit 1,18 niedriger liegt, als man vermuten könnte. Eine Assoziation zeigt sich ebenfalls zwischen Riechleistung und dem sozioökonomischen Status, hier der Anzahl der Bildungsjahre. Die OR von 0,94 bedeutet, dass eine höhere Anzahl an Bildungsjahren das Chancenverhältnis für eine verminderte Riechleistung senkt (95 %-KI 0,91–0,98). Sämtliche weitere Kovariablen (LDL-Spiegel, systolischer Blutdruck, wöchentlicher Alkoholkonsum) scheinen diesem Modell zufolge nicht mit dem Riechvermögen assoziiert zu sein.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Diabetes und der olfaktorischen Funktion (Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervalle), ($n = 2762$)

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 (95 %-KI)
Diabetes (ja vs. nein)	1,28 (1,04–1,58)	1,12 (0,91–1,39)	1,04 (0,83–1,31)
Geschlecht (w vs. m)		0,73 (0,62–0,86)	0,69 (0,57–0,84)
Alter (in Jahren)		1,09 (1,07–1,10)	1,09 (1,07–1,10)
BMI			1,01 (1,00–1,03)
LDL-Cholesterin			1,00 (1,00–1,00)
Rauchstatus			1,16 (1,02–1,33)
RR systolisch			1,00 (1,00–1,00)
Alkoholkonsum			1,00 (1,00–1,00)
Bildungsjahre			0,94 (0,91–0,98)

Geschlecht (w = weiblich, m = männlich); BMI = Body Mass Index in kg/m^2 ; RR = Blutdruck in mmHg; LDL = Low-Density Lipoprotein in mg/dl ; Alkoholkonsum in g/Woche

4.6.3 Analysepopulation 2

Im vorigen Modell konnten nach den Adjustierungen der Kovariablen LDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck und Alkoholkonsum praktisch keine Änderungen des Effektschätzers für Diabetes und Riechleistung beobachtet werden. Aufgrund dessen und einer deutlich geringeren Fallzahl (ausschließlich Diabetiker) werden für die Regressionsanalysen der zweiten Analysepopulation diese Kovariablen nicht mehr berücksichtigt. Insgesamt wurden drei Charakteristika herangezogen, um das Erkrankungsstadium des Diabetes zu beschreiben. Die diabetischen Probanden wurden nach dem HbA1c-Wert, der antidiabetischen Therapiestufe und krankheitsbedingten Komplikationen in jeweils zwei Gruppen eingeteilt. Analog zur Analysepopulation 1 wurden crude und adjustierte Regressionsanalysen durchgeführt.

Analysepopulation 2.1: Zusammenhang zwischen Diabetes-Einstellung und Riechleistung

Der Regressionsanalyse 2.1 in *Tabelle 15* zufolge besteht kein Zusammenhang zwischen der Güte der Diabeteseinstellung gemessen am HbA1c-Wert und der Riechleistung. Die OR liegen sowohl im cruden als auch in den adjustierten Modellen bei 1. (Modell 1: OR 1,01) Im adjustierten Modell 2 zeigen Alter und Geschlecht jeweils ähnliche Effekte auf die Riechleistung wie in der Analysepopulation 1. Allerdings ist beim Geschlecht ein abgeschwächter Effekt in Form eines verbreiterten 95 %-Konfidenzintervall zu beobachten. Vermutlich ist die geringere Fallzahl ein erklärender Faktor. Ähnliche Rückschlüsse lassen sich auch auf die in Modell 3 hinzugefügten Kovariablen ziehen. Die 95 %-Konfidenzintervalle dieser Variablen sind im Vergleich zur ersten Regressionsanalyse verbreitert und nehmen sowohl Werte kleiner als auch größer eins an (vgl. *Tabelle 14*).

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Diabetes-Einstellung und Riechleistung ($n = 474$)

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 (OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
HbA1c ($> 7\%$ vs. $\leq 7\%$)	1,01 (0,69–1,48)	0,98 (0,66–1,45)	0,96 (0,65–1,43)
Geschlecht (w vs. m)		0,82 (0,55–1,21)	0,81 (0,51–1,29)
Alter (in Jahren)		1,09 (1,06–1,12)	1,09 (1,06–1,13)
BMI			1,01 (0,98–1,05)
Rauchstatus			1,26 (0,92–1,73)
Bildungsjahre			0,97 (0,88–1,06)

Geschlecht (w = weiblich, m = männlich); BMI = Body Mass Index in kg/m^2 ; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Analysepopulation 2.2: Zusammenhang zwischen antidiabetischer Therapie und Riechleistung

Das Ergebnis der kruden Regressionsanalyse ergab ein deutlich erhöhtes OR von 1,35; allerdings mit einem sehr breiten 95 %-Konfidenzintervall von 0,79–2,30 (*Tabelle 16*). Das hieße, dass Diabetiker mit antidiabetischer Therapie im Vergleich zu diätetisch eingestellten Diabetikern ein um 35 % erhöhtes Chancenverhältnis besäßen, eine olfaktorische Dysfunktion aufzuweisen. Da das Konfidenzintervall allerdings die eins schneidet ist diese Einschätzung lediglich hypothesengenerierend zu verstehen. Sowohl nach der Adjustierung für Geschlecht und Alter als auch im volladjustierten Modell ändert sich das OR nur geringfügig (Modell 3: OR 1,26; 95 %-KI 0,72–2,21).

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen antidiabetischer Therapie und Riechleistung ($n = 398$)

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
Therapie (medikamentös vs. diätetisch)	1,35 (0,79–2,30)	1,27 (0,73–2,21)	1,26 (0,72–2,21)
Geschlecht (w vs. m)		0,84 (0,54–1,30)	0,76 (0,45–1,27)
Alter (in Jahren)		1,09 (1,06–1,13)	1,09 (1,06–1,13)
BMI			1,02 (0,98–1,06)
Rauchstatus			1,23 (0,87–1,75)
Bildungsjahre			0,93 (0,84–1,04)

Therapie: Diabetiker mit antidiabetischer- bzw. Insulintherapie vs. Diabetiker ohne bzw. diätetische Therapie; Geschlecht (w = weiblich, m = männlich); BMI = Body Mass Index in kg/m^2 ; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Analysepopulation 2.3: Zusammenhang zwischen diabetesbedingten Komplikationen und Riechleistung

Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mit diabetespezifischen Komplikationen und Riechstörungen ist im kruden Modell nicht erkennbar (OR 1,07; 95 %-KI 0,72–1,60). In den adjustierten Modellen zeigt sich allerdings ein leicht protektiver Effekt, dessen Bedeutung durch das breite Konfidenzintervall allerdings fraglich ist (Modell 3: OR 0,93; 95 %-KI 0,61–1,42). Wie der *Tabelle 17* zu entnehmen ist, zeigen sich in allen drei Modellen breite, den Wert 1 umschließende Konfidenzintervalle, sodass ein Zusammenhang zwischen diabetischen Komplikationen und einer olfaktorischen Dysfunktion dieser Analyse zufolge nicht besteht. Die Kovariablen zeigen keine wesentlichen Änderungen verglichen mit den Regressionsanalysen 2.1 und 2.2.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen diabetischen Komplikationen und Riechleistung ($n = 479$)

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 (95 %-KI)
Komplikationen (ja vs. nein)	1,07 (0,72–1,60)	0,91 (0,60–1,38)	0,93 (0,61–1,42)
Geschlecht (w vs. m)		0,78 (0,53–1,16)	0,76 (0,48–1,21)
Alter (in Jahren)		1,09 (1,06–1,12)	1,09 (1,06–1,12)
BMI			1,01 (0,97–1,05)
Rauchstatus			1,27 (0,93–1,73)
Bildungsjahre			0,96 (0,87–1,05)

Komplikationen: Diabetiker mit diabetologischen Komplikationen vs. Diabetiker ohne diabetologische Komplikationen; Geschlecht (w = weiblich, m = männlich); BMI = Body Mass Index in kg/m^2 ; OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

In Zusammenschau der Regressionsanalysen für die Analysepopulation 2 lässt sich kein Zusammenhang zwischen Diabetes im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und einer olfaktorischen Dysfunktion nachweisen. Ein schwacher Zusammenhang zeigt sich zwar zwischen antidiabetischer Medikation und olfaktorischer Dysfunktion. Andererseits konnten hinsichtlich diabetesbedingten Komplikationen und eines erhöhten HbA1c-Levels unter jeweiliger Adjustierung sogar unerwartet Tendenzen mit eher protektiven Effekten beobachtet werden, die allerdings nicht überbewertet werden sollten.

In den adjustierten Regressionsmodellen, insbesondere in der ersten Analysepopulation, zeigen verschiedene Kovariablen einen relevanten Einfluss auf die Riechleistung. Wie zu erwarten war, sind Alter und Geschlecht wesentliche Einflussfaktoren. Demnach sind ein steigendes Lebensalter und das männliche Geschlecht mit einer stärkeren Abnahme der Riechleistung assoziiert. Schwächere Zusammenhänge zwischen Diabetes und olfaktorischer Dysfunktion scheinen beim Rauchen sowie erhöhtem BMI vorzuliegen.

4.6.4 Sensitivitätsanalysen

Geschlechtsspezifisch

Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden zudem alle Regressionsanalysen geschlechtsspezifisch analysiert. Die Regressionsanalysen ergaben für beide Geschlechter ähnliche Chancenverhältnisse (s. Anhang, *Tabellen 24–27*). Allerdings zeigte sich, dass bei Analysepopulation 1 nur die OR bei den Frauen im kruden Modell mit 1,40 (95 %-KI 1,02–1,93) deutlich erhöht war, während bei den Männern bereits im kruden Modell die OR mit 1,13 (95 %-KI 0,86–1,49) nur sehr geringfügig erhöht ist und zudem das 95 %-KI die eins schneidet. Ein Zusammenhang ist allerdings auch hier nach Adjustierung nicht mehr erkennbar. Die entsprechenden Tabellen sind im Anhang aufgeführt (*Tabellen 24–27*).

Ein weiterer deutlicher geschlechtsspezifischer Effekt zeigte sich in Bezug auf diabetische Therapie (*Tabelle 26*). Hier fallen deutliche erhöhte ORs bei den Männern auf, die eine medikamentöse Diabetestherapie erhalten im Vergleich zu den Männern, deren Therapie auf diätische Maßnahmen beruhen. Im Gegensatz zu den anderen Adjustierungsmodellen steigt die OR nach der Adjustierung sogar noch an (OR 1,64; 95 %-KI 0,72–3,73). Die Breite der Konfidenzintervalle zeigt aber auch hier, dass weitere Studien mit höheren Fallzahlen für evidenzbasierte Aussagen wünschenswert wären.

Medikation

Bestimmte Medikamente können die olfaktorische Funktion beeinflussen (s. Anhang, *Tabelle 18*). Da Calcium-Antagonisten von 15,7 % ($n = 454$) der Studienpopulation regelmäßig eingenommen werden, ist der Zusammenhang zwischen Einnahme dieser Pharmaka und der Riechleistung näher betrachtet worden. Demnach weisen Probanden mit Calcium-Antagonisten in der Regelmedikation eine vergleichsweise geringere Leistung im Riechtest auf, indem durchschnittlich weniger Gerüche korrekt identifiziert wurden und der Anteil an Anosmotikern höher und der Anteil an Normosmotikern geringer ist. Ein Effekt im Rahmen einer Regressionsanalyse kann allerdings nicht ausgemacht werden. Es zeigen sich durch Hinzunahme dieser Kovariable keine relevanten Veränderungen auf andere unabhängige Variablen, sodass die Ergebnisse (s. Anhang, *Tabelle 19 und 20*) hier nicht weiter einzeln aufgeführt werden.

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild Diabetes mellitus und der olfaktorischen Funktion untersucht. In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit aufgegriffen und vergleichbaren, nationalen und internationalen Studien gegenübergestellt sowie in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

5.1 Prävalenz Diabetes mellitus

Wie einführend bereits erwähnt, liegt die Typ-2 Diabetesprävalenz in der deutschen erwachsenen Bevölkerung bei 7–8 % (Jacobs & Rathmann, 2018). Die Diabetesprävalenz der Studienpopulation ist mit 17,1 % demnach vergleichsweise hoch. Diese Beobachtung kann auf verschiedene Gründe zurückgeführt werden: Einer der Hauptgründe ist der deutlich höhere Altersdurchschnitt der Studienpopulation im Vergleich zur Gesamtpopulation in Deutschland. Ein steigendes Lebensalter geht mit einer erhöhten Prävalenz des Diabetes einher (C. Heidemann et al., 2013). Außerdem stellen die unbekannteren Diabetiker der Studienpopulation mit 12 % einen gewissen Anteil dar, der bei Angabe der allgemeinen Prävalenz nicht miteinbezogen wird.

In der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahre sind mehr Männer als Frauen an Diabetes erkrankt (17 % vs. 10 %). Die Ergebnisse der HNR Studie zeigen, dass sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede mit steigendem Alter ausgleichen. Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit einer Erhebung der Diabetesprävalenz in Deutschland anhand von ICD-kodierten Diagnosedaten (Tamayo et al., 2016).

Die KORA Studie, eine mit der HNR Studie vergleichbare, populationsbasierte Untersuchung aus dem Raum Augsburg, hat ebenfalls das Vorkommen des Diabetes untersucht. Hierbei zeigte sich in der Altersgruppe zwischen 55 und 74 Jahren eine Diabetesprävalenz von 8,4 %. Die Prävalenz unbekannter Diabetiker lag in der gleichen Altersgruppe bei 8,2 % diabetischer und nicht diabetischer Probanden, sodass die Diabetesprävalenz fast doppelt so hoch war, wie zunächst angenommen (Giani et al., 2004). Das entspricht einer insgesamt ähnlichen und somit vergleichbaren Prävalenz wie in der HNR Studie.

5.2 Prävalenz Riechstörungen

Die Prävalenz von Riechstörungen in der Studienpopulation ist hoch. Insgesamt weisen drei Viertel der Probanden eine Anosmie oder Hyposmie und somit eine eingeschränkte Riechfunktion auf. Etwa jeder zehnte Proband gilt laut Riechtest als Anosmotiker und weitere

zwei Drittel als Hyposmotiker. Dieser erhebliche Anteil kann unter anderem auf das höhere Alter der Studienpopulation zurückgeführt werden. Die hier erzielten Ergebnisse sind nur bedingt mit anderen Studienergebnissen vergleichbar, da sowohl die Messung als auch die Kategorisierung der Riechleistung unterschiedlich gehandhabt wird. Zudem variieren auch die Probandencharakteristika deutlich. Landis und Kollegen (2004) führten eine Untersuchung zur Bestimmung der Prävalenz von olfaktorischer Dysfunktion in der allgemeinen, deutschen Bevölkerung mit $n = 1240$ Teilnehmern durch. Teilnehmer mit vorbekannter Riechstörung wurden ausgeschlossen. Probanden mit subjektiv verminderter Riechleistung wurde nasal-endoskopisch untersucht und bei Auffälligkeiten ebenfalls nicht berücksichtigt. Wie in dieser Arbeit wurde ein Identifikationstest, allerdings mit 16 statt 12 Riechstiften, durchgeführt. In der Studie von Landis und Kollegen (2004) wurde bei 4,7 % der Teilnehmer eine Anosmie festgestellt, womit die Zahl an Anosmotikern im Vergleich zur HNR Studie mit 10,6 % deutlich geringer ausfällt. Besonders große Prävalenzunterschiede zeigen sich bei der Hyposmie, die in der Studie von Landis und Kollegen (2004) bei nur 16 % lag, im Gegensatz zur HNR Studie mit 64,7 %. Der erhebliche Unterschied, insbesondere bei der Hyposmie, kann primär an der deutlich jüngeren Altersstruktur (Durchschnittsalter von 41,7 vs. 68,6 Jahre) und den strengeren Ausschlusskriterien liegen.

Eine populationsbasierte Studie aus Schweden (Bramerson et al., 2004) hat die Prävalenz olfaktorischer Dysfunktion bei $n = 1387$ Probanden erhoben. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren aufgrund ähnlicher Altersstruktur und auch aufgrund einer übereinstimmenden Methodik zur Erfassung der Riechleistung vergleichbar mit den Zahlen von Landis und Kollegen (2004). Etwa ein Fünftel der Probanden zeigte eine Riechstörung, nämlich 5,8 % eine Anosmie und 13,3 % eine Hyposmie (Bramerson et al., 2004). Bramerson und Kollegen (2004) verwendeten den *Scandinavian Odor Identification Test* (SOIT), welcher entsprechend wie die Testung von Landis und Kollegen (2004) als ein Identifikationstest mit 16 Riechstiften aufgebaut war.

In einer amerikanischen Studie, die explizit die Prävalenz von Riechstörungen ermittelt hat, wurde eine Studienpopulation mit ähnlichen Charakteristika ($n = 2491$; 68,7 Jahre; 42 % männlich) wie in der HNR Studie untersucht (Murphy et al., 2002). Allerdings liegt auch in dieser Studie die Prävalenz einer verminderten Riechleistung mit 24,5 % niedriger als in der HNR Studie. Anders als in der HNR Studie bestand der Geruchs-Identifikationstest in der amerikanischen Studie aus acht Duftproben und ab fünf oder weniger korrekt identifizierten Gerüchen lag per definitionem eine olfaktorische Dysfunktion vor. Außerdem war der Anteil

männlicher Probanden geringer (42,0 % vs. 48,6 %), was für die vergleichsweise niedrigeren Prävalenzen von Riechstörungen eine Rolle spielen kann.

In einer weiteren amerikanischen Untersuchung wurde die Häufigkeit olfaktorischer Dysfunktion bei einer hochaltrigen Population (80,4 Jahre) mit Depression ermittelt (Sivam et al., 2016). Insgesamt wurden $n = 1018$ Probanden eingeschlossen. Der Geruchs-Identifikationstest ist wie der Test in der HNR Studie aufgebaut und somit gut zu vergleichen. Die durchschnittlich erreichte Punktzahl betrug in der amerikanischen Studie 8,3, die damit niedriger lag, als in der HNR Population mit 9,1 Punkten. Insgesamt 23,9 % der Probanden der Studie von Sivam und Kollegen (2016) zeigten eine Normosmie mit elf, bzw. zwölf korrekt identifizierten Gerüchen (Sivam et al., 2016). Damit ist die Prävalenz dieser amerikanischen Studienpopulation vergleichbar mit der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Prävalenz von 24,7 %. Weitere Angaben zur Häufigkeitsverteilung der konventionellen Riechkategorien machten Sivam und Kollegen (2016) allerdings nicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Angaben zur Prävalenz von Riechstörungen in der Literatur nicht einheitlich sind und die erhobene Prävalenz in der HNR Studienpopulation insgesamt vergleichsweise hoch ist. Gründe hierfür können sowohl in der Verwendung verschiedener Riechtest-Instrumentarien als auch unterschiedlicher Definitionen von verminderter Riechleistung sowie insbesondere deutliche Unterschiede in der Altersstruktur zwischen den einzelnen Studienpopulationen sein.

5.3 Zusammenhang Diabetes mellitus und olfaktorische Funktion

Die deskriptive Analyse dieser Arbeit gibt Hinweise, dass Probanden mit Diabetes mellitus eine vergleichsweise verringerte, olfaktorische Funktion aufweisen. Ein steigender HbA1c-Wert kann demnach in der gesamten Studienpopulation mit einer geringeren Leistung im Riechtest assoziiert sein (vgl. *Abbildung 2*). Zudem ist der Anteil an Probanden mit Anosmie in der Gruppe der Diabetiker stärker vertreten (12,7 % vs. 10,2 %) und mit Normosmie geringer (20,4 % vs. 25,5 %). Dazu ist auch die durchschnittlich erreichte Punktzahl im Riechtest bei Diabetikern niedriger als bei den Nichtdiabetikern (8,8 vs. 9,1 Punkte). Erwähnenswert dabei ist, dass die Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern älter sind (69,9 vs. 68,3 Jahre) und einen größeren Anteil an Männern aufweisen (58,3 % vs. 46,6 %). Diese Umstände können die verminderte olfaktorische Funktion mitbegründen, da Alter und Geschlecht maßgeblichen Einfluss auf die Riechfunktion ausüben.

Die Erkenntnisse aus dem deskriptiven Ergebnisteil lassen sich in den Resultaten der kruden Regressionsanalysen nachvollziehen: Die Effektschätzer zeigen ein erhöhtes Risiko für eine nicht intakte Riechleistung von Diabetikern (OR 1,28; 95 %-KI 1,04–1,58). Durch die Adjustierung, insbesondere nach Alter und Geschlecht, sinken die Effektschätzer allerdings deutlich und die Konfidenzintervalle umschließen den Wert 1, sodass die adjustierten Modelle eher auf keinen Zusammenhang zwischen Diabetes und Riechfunktion verweisen.

Wie im Einführungsteil angedeutet, ist die Studienlage hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Diabetes und der olfaktorischen Funktion nicht eindeutig. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es in der Literatur lediglich Studien mit in der Regel geringen Probandenzahlen. Zudem variieren die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Testverfahren zur Erhebung der Riechleistung, was eine Vergleichbarkeit erschwert und verschiedene Studienaussagen bedingen kann.

Gouveri und Kollegen (2014) zeigten in einer Studie mit $n = 154$ Probanden eine Assoziation zwischen Typ-2 Diabetes und einer verminderten olfaktorischen Funktion. Zur Erhebung der Riechleistung wurde mit Riechstiften eine im Vergleich detailliertere Form mit zusätzlicher Diskriminations- und Identifikationstestkomponente durchgeführt (Gouveri et al., 2014). In allen Komponenten des Riechtests, also auch dem Geruchs-Identifikationstest, erreichten Diabetiker, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, schwächere Testergebnisse (Gouveri et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse zeigten weitere Untersuchungen (Le Floch et al., 1993; Mehdizadeh Seraj et al., 2015; Yazla et al., 2018).

Eine deutsch-österreichische Studie mit $n = 104$ Probanden aus dem Jahr 2010 konnte demgegenüber keinen Unterschied hinsichtlich olfaktorischer Funktion zwischen unkomplizierten Diabetikern und gesunden Kontrollprobanden feststellen (Naka et al., 2010). Zur Bewertung der Riechleistung wurde ein Sniffin'-Stick Test mit fünf Riechstiften verwendet. Zudem präsentierten diabetische Probanden mit Komorbiditäten (u. a. Leber- und Niereninsuffizienz und Schilddrüsendysfunktion), bzw. Medikamentenanamnese (u. a. Antidepressiva, -epileptika, -rheumatika) verminderte Riechleistungen, verglichen zu Diabetikern ohne Komorbiditäten, sodass die Autoren die Komorbiditäten, bzw. Medikation und nicht den Diabetes als einen wichtigen Faktor für die Entwicklung einer olfaktorischen Dysfunktion einstufen. Eine ähnlich angelegte Studie ($n = 70$) mit ausschließlich Typ-1 Diabetikern konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen Typ-1 Diabetes und olfaktorischer Dysfunktion ausmachen (Altundag et al., 2017).

Ein Review-Artikel aus dem Jahr 2017 hat sämtliche Studien, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und olfaktorischer Dysfunktion untersuchten, aufgegriffen, verglichen und diskutiert (Zaghloul et al., 2018). Insgesamt konstatierten die Autoren eine begrenzte Studienlage mit divergierenden Studienergebnissen. Dadurch sei eine Klärung des Zusammenhangs zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschließend möglich.

5.4 Zusammenhang diabetisches Erkrankungsstadium und olfaktorische Funktion

Zur Einschätzung des diabetischen Erkrankungsstadiums wurden in dieser Arbeit verschiedene Kriterien herangezogen. Die deskriptiven Ergebnisse zeigen, dass fortgeschrittene Erkrankungsstadien des Diabetes mit einer verminderten olfaktorischen Funktion assoziiert sein können. Hinweise dafür ergeben sich insbesondere bei Diabetikern mit medikamentöser, - bzw. Insulintherapie. In dieser Gruppe ist der Probandenanteil mit Anosmie vergleichsweise erhöht (13,5 % vs. 10,1 %) und der Anteil an Probanden mit Normosmie erniedrigt (18,8 % vs. 22,8 %). Zudem zeigt diese Probandengruppe geringere, durchschnittliche Punktzahlen im Riechtest (8,7 vs. 9,0). Im Rahmen der Regressionsanalysen dieser Arbeit zeigte sich eine deutlich erhöhte OR für eine olfaktorische Dysfunktion für Diabetiker mit antidiabetischer Therapie, wenn auch mit einem breitem KI (OR 1,35; 95 %-KI 0,79–2,30).

Eine mit dieser Arbeit vergleichbare Untersuchung analysierte den Zusammenhang zwischen Diabetes und olfaktorischer Dysfunktion bei $n = 3151$ Probanden im Rahmen einer populationsbasierten Studie in den USA (Chan et al., 2017). Für die Erfassung der olfaktorischen Funktion verwendeten Chan und Kollegen (2017) ebenfalls Sniffin'-Sticks sowie zur statistischen Auswertung adjustierte logistische Regressionsmodelle. Anders als bei dieser Untersuchung (vgl. Kap. 4.6.2) sahen Chan und Kollegen (2017) die Diabetiker nicht als eine Gruppe an, sondern differenzierten direkt zwischen verschiedenen diabetischen Therapieschemata. Zudem wurde ein Test, bestehend aus acht statt zwölf Geruchsproben, eingesetzt, wonach ab fünf oder weniger korrekt identifizierte Gerüche eine olfaktorische Dysfunktion vorlag. Demnach zeigten sowohl diätetisch eingestellte Diabetiker, als auch Diabetiker mit oral antidiabetischer Medikation dieser Untersuchung zufolge sogar ein überraschend verringertes Risiko für eine olfaktorische Dysfunktion im Vergleich zu Nichtdiabetikern (OR 0,62; 95 %-KI 0,33–1,18 bzw. 0,85; 0,63–1,15). Im Gegensatz dazu waren insulinpflichtige Diabetiker einem erhöhten Risiko für eine olfaktorische Dysfunktion ausge-

setzt, sowohl im Vergleich zu Nichtdiabetikern als auch im Vergleich zu diätetisch eingestellten Diabetikern (OR 1,99; 95 %-KI 1,13–3,48 bzw. 2,97; 1,46–6,04). Die hier aufgeführten Zahlen entstammen dem für Geschlecht, Alter und Ethnie adjustierten Modell. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist erschwert, da oral antidiabetische Medikation und Insulinsubstitution zusammen betrachtet worden sind. Zudem konnten Chan und Kollegen (2017) keine Assoziation zwischen Erkrankungsdauer und Riechleistung ausmachen (Chan et al., 2017). Insulin übt protektive Effekte auf die Riechschleimhaut aus (Schopf et al., 2015), sodass die oben beschriebenen Beobachtungen hinsichtlich eines erhöhten Risikos für eine olfaktorische Dysfunktion unter Insulinsubstitution bei mutmaßlich fortgeschrittener Insulinresistenz mit pathophysiologischen Prozessen vereinbar und erklärbar wären.

Für Probanden mit erhöhten ($> 7\%$) HbA1c-Spiegeln konnten keine Zusammenhänge mit der Riechfunktion beobachtet werden. Im Rahmen der Gegenüberstellung nach HbA1c-Spiegel konnten zwar geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Riechleistung ausgemacht werden. Bei geschlechtsunabhängiger Betrachtung scheinen sich diese Differenzen allerdings zu nivellieren (vgl. *Kap. 4.5*). Andere Untersuchungen analysierten auch den Zusammenhang zwischen HbA1c-Spiegel und Riechleistung: In sämtlichen Studien konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen HbA1c-Wert und Riechleistung gezeigt werden (Altundag et al., 2017; Le Floch et al., 1993; Naka et al., 2010; Weinstock et al., 1993). Somit sind sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit der Literatur vereinbar.

Diabetische Probanden mit krankheitsbedingten Komplikationen zeigen im Vergleich zu Probanden ohne Komplikationen ähnliche Riechleistungen wie Probanden mit antidiabetischer Medikation im Vergleich zu diätetisch eingestellten Diabetikern. Denn Probanden mit diabetischen Komplikationen zeigen auch häufiger Anosmie- (15,2 % vs. 11,8 %) und seltener Normosmie- entsprechende Riechtestergebnisse (16,2 % vs. 21,8 %). Ebenfalls ist die Anzahl korrekt identifizierter Gerüche leicht vermindert (8,6 vs. 8,9 Punkte). Diese Beobachtungen spiegeln sich in der Regressionsanalyse bei einer OR von 1,07 (95% -KI 0,72–1,60) nicht wider. Duda-Sobczak und Kollegen (2017) untersuchten die olfaktorische Funktion von Typ-1 Diabetikern mit und ohne diabetesbedingten Komplikationen. Als zentrales Ergebnis wurde gezeigt, dass Probanden mit diabetesbedingter Neuropathie verminderte Riechleistungen aufweisen im Vergleich zu Probanden ohne Neuropathie (Duda-Sobczak et al., 2017). Eine ähnlich angelegte Studie, allerdings mit Typ-2 Diabetikern, zeigte wiederum keine Unterschiede hinsichtlich

Riechleistung zwischen Diabetikern mit und ohne einer peripheren diabetischen Neuropathie (Yazla et al., 2018). Weil dieser Untersuchung zufolge Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetiker geringere Riechleistungen zeigten, vermuten die Autoren eine zentral-diabetogene Neuropathie. Der Vergleich oben genannter Studienergebnisse mit den Resultaten dieser Untersuchung ist allerdings erschwert. Denn in dieser Arbeit wurden verschiedene diabetische Komplikationen zusammengefasst. Demgegenüber sind in anderen Studien jeweils einzelne Komplikationen gesondert aufgeführt und hinsichtlich Riechleistung untersucht worden.

Zusammenfassend betrachtet werden Studien durch die Resultate dieser Arbeit unterstützt, die keine direkten Zusammenhänge zwischen Diabetes, bzw. dessen fortgeschrittene Erkrankungsstadien und einer eingeschränkten Riechfunktion ausgemacht haben.

5.5 Stärken und Limitationen

Das Aufzeigen der Stärken und Limitationen dieser Arbeit ist notwendig, um die Ergebnisse sowie die Abhandlung als Ganzes in den wissenschaftlichen Kontext einordnen zu können. Als eine Stärke dieser Arbeit ist die qualitativ hohe und breite Datenerhebung im Rahmen der nach DIN ISO 9001:2000 zertifizierten HNR Studie anzuführen. Mithilfe von geschultem Studienpersonal und standardisierten Protokollen ist eine hohe Datenplausibilität, bzw. -validität gegeben. Pro Studienteilnehmer wurden eine Vielzahl an Informationen eingeholt, wodurch die Berücksichtigung interessierender Kovariablen möglich wird. Eine weitere Stärke dieser Arbeit stellt die ausreichend hohe Anzahl an (älteren) Probanden dar. Verglichen mit thematisch ähnlichen Arbeiten existieren lediglich wenige, andere Untersuchungen mit einer derart hohen Probandenanzahl.

Die Analyse im Querschnitt ist als eine Limitation anzuführen. Dadurch bleiben, im Gegensatz zu Längsschnittuntersuchungen, Rückschlüsse zu zeitlichen Entwicklungen und Kausalitäten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und olfaktorischer Funktion verwehrt. Zudem ist die HNR Studie primär dafür ausgelegt, kardiovaskuläre Fragestellungen zu beantworten. Aufgrund dessen wurde die olfaktorische Funktion lediglich einmalig anhand einer Screening-Version des Riechtests mit Sniffin'-Sticks erhoben. Eine detailliertere Erfassung der Riechleistung mit Schwellen- und Diskriminationskomponente könnte die olfaktorische Funktion spezifischer einordnen, bzw. die Sensitivität erhöhen (Lötsch et al., 2007). Zudem erfolgte vor der Testung mit Sniffin'-Sticks keine HNO-ärztliche, nasale Inspektion, was in anderen Untersuchungen praktiziert worden ist (Landis

et al., 2004). Überdies wurden die Diabetiker der Studienpopulation für diese Arbeit nicht nach diabetischen Subtypen differenziert betrachtet. Darüber hinaus wurde der genaue Zeitpunkt der Diabetesdiagnose nicht mitberücksichtigt, sodass keine Aussagen über Auswirkungen der Erkrankungsdauer auf das olfaktorische System möglich sind. Außerdem wurden Probanden mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson nicht von der Analysepopulation ausgeschlossen. Dadurch können die Resultate der olfaktorischen Funktion dieser Probanden aufgrund kognitiver Einschränkungen verzerrt sein. Eine weitere mögliche Fehlerquelle bezüglich Erhebung der olfaktorischen Funktion könnten insbesondere unkooperative Probanden sein, die im Rahmen der forced choice Methode die zu identifizierenden Gerüche bloß erraten haben.

5.6 Ausblick

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der Studienpopulation der HNR Studie kein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der olfaktorischen Funktion festgestellt werden kann. Zwar zeigen sich erhöhte Prävalenzen von Riechstörungen in der Diabetikerpopulation, diese sind allerdings im Wesentlichen durch das höhere Alter der Diabetiker begründet. Die Analysen ergaben allerdings Hinweise, dass diabetische Probanden ein erhöhtes Risiko für eine nicht intakte olfaktorische Funktion aufweisen könnten. Diesbezüglich sind weitere Studien notwendig. Insbesondere bisher noch nicht erfolgte Längsschnittstudien sind interessant, um eine mögliche kausale Entwicklung über einen zeitlichen Verlauf beobachten zu können. Außerdem könnten Studiendesigns wie Metaanalysen einen erheblichen wissenschaftlichen Beitrag zur weiteren Klärung der Fragestellung leisten. Auch können weitere Grundlagenforschung, bzw. Untersuchungen auf biochemischer Ebene nützlich sein, um pathophysiologische Mechanismen genauer nachvollziehen zu können. Bisher sind Riechstörungen häufig unterdiagnostiziert und der Riechsinn nimmt verglichen mit anderen Sinnesqualitäten wie dem Sehen und Hören eine häufig noch untergeordnete Bedeutung ein. Darüber hinaus wird Diabetes mellitus weiterhin eine wachsende Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellen. Somit gibt es ein allgemeines Interesse, die Erkrankung Diabetes mellitus und deren pathophysiologischen Folgen weiter zu verstehen. Eine weitere Anregung für zukünftige Studien kann die Untersuchung der Riechfunktion von Personen sein, die sich in prädiabetischen Stadien, wie der gestörten Glukosetoleranz, befinden. Es wäre interessant festzustellen, ob sich bei diesen Personen bereits Tendenzen

einer verminderten Riechfunktion abzeichnen. Dazu sollte die weitere Analyse anderer möglicher Auslöser, bzw. Risikofaktoren für Riechstörungen vorangetrieben werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl Diabetes mellitus als auch Riechstörungen gehen mit Einschränkungen der Lebensqualität einher. Bislang ist die Studienlage in Bezug auf Effekte eines Diabetes mellitus Typ-2 auf die Riechleistung widersprüchlich. Die vorliegende Arbeit ging der Frage nach, ob es einen Zusammenhang zwischen Diabetes sowie dem Erkrankungsstadium von Diabetes und der olfaktorischen Funktion gibt. Hierzu wurde eine Querschnittsanalyse mit 2896 Probanden (55–86 Jahre) im Rahmen der Dritterhebung der Heinz Nixdorf Recall Studie durchgeführt. Die olfaktorische Funktion wurde mithilfe eines Identifikationstests mit Sniffin'-Sticks erhoben. Mittels logistischer Regressionen wurden Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) geschätzt. Die Riechleistung (< 9 Punkte vs. ≥ 9 Punkte im Riechtest) wurde als abhängige Variable und Diabetes, bzw. dessen Erkrankungsstadium (HbA1c-Wert, antidiabetische Medikation, diabetesbedingte Komplikationen) als unabhängige Variable verwendet. Die Prävalenz von Normosmie lag bei Diabetikern niedriger als bei Nichtdiabetikern (20,4 % vs. 25,5 %). Anosmie lag bei 12,5 % der Diabetiker vor (Nichtdiabetiker 10,2 %). Die crude OR von 1,28 (95 %-KI 1,04–1,58) zeigt ein deutlich höheres Chancenverhältnis für Diabetiker für eine verminderte Riechfunktion. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Sozialstatus, Alkoholkonsum, LDL-Cholesterin und systolischen Blutdruck sinkt die OR allerdings auf eins, weshalb ein Zusammenhang nicht mehr erkennbar ist. Ebenso lassen sich keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen diabetischen Erkrankungsstadium und olfaktorischer Funktion feststellen. HbA1c-Werte ober- und unterhalb von 7 % diskriminierten die Riechleistungen nicht. Allerdings deutet sich bei pharmakologisch therapierten Diabetikern eine erhöhte Odds Ratio von 1,35 für eine verminderte Riechfunktion an (95 %-KI 0,79–2,30). Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Ergebnisse der bisherigen Studien, die keine Zusammenhänge finden konnten. Vergleiche mit der Literatur sind erheblich eingeschränkt durch die Verwendung sehr unterschiedlicher Riechtestmethoden sowie großer Unterschiede in der Definition von Riechstörungen und Studienpopulationen. Dadurch ist möglicherweise auch die in der Heinz Nixdorf Recall Studie vergleichsweise hohe Prävalenz von Riechstörungen zu erklären. Insgesamt zeigt sich, dass bei höherem Alter von einer abnehmenden Riechleistung auszugehen ist. Die Folgen und Gründe für diese Abnahme, insbesondere auch vor dem Hintergrund zunehmender Komorbiditäten, sollte die Bedeutung der Riechleistung für eine gute Lebensqualität in möglichst längsschnittlichen Studien intensiv weiter beforscht werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmed, A. M. (2002): History of diabetes mellitus. Saudi Med J 23, 373-378.
2. Albrecht, J., Wiesmann, M. (2006): [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. Nervenarzt 77, 931-939.
3. Altundag, A., Ay, S. A., Hira, S., Salihoglu, M., Baskoy, K., Deniz, F., Tekeli, H., Kurt, O., Yonem, A., Hummel, T. (2017): Olfactory and gustatory functions in patients with non-complicated type 1 diabetes mellitus. Eur Arch Otorhinolaryngol
4. American Diabetes, A. (2014): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 37 Suppl 1, S81-90.
5. AWMF online-Leitlinie HNO (2016): Sk2-Leitlinie 017/050, Riech- und Schmeckstörungen (Leitlinien der dt. Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohr Heilkunde, Kopf- und Hals Chirurgie, [www. awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0501_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0501_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf)).
6. Bender, R. (2001): Was ist ein Konfidenzintervall? DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift 126, T 41-T 41.
7. Best, H., Wolf, C. (2010). Logistische Regression. In: C. Wolf, H. Best (Hrsg.): Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse. S. 827-854. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften
8. Best, H., Wolf, C. (2012): Modellvergleich und Ergebnisinterpretation in Logit- und Probit-Regressionen. KZfSS Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie 64, 377-395.
9. Bramerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., Bende, M. (2004): Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. Laryngoscope 114, 733-737.

10. Burghart Medizintechnik, H. Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Germany: <http://www.burghart-mt.de/de/medizintechnik/sniffinsticks-taste-strips/standardtests.html> (26.10.2020)
11. Chan, J. Y. K., García-Esquinas, E., Ko, O. H., Tong, M. C. F., Lin, S. Y. (2017): The Association between Diabetes and Olfactory Function in Adults. *Chemical Senses* 43, 59-64.
12. Croy, I., Nordin, S., Hummel, T. (2014): Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses* 39, 185-194.
13. Damm, M., Temmel, A., Welge-Lussen, A., Eckel, H. E., Kreft, M. P., Klusmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K. B., Hummel, T. (2004): [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO* 52, 112-120.
14. Dörner, K. (2013): Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie: Thieme.
15. Drewes, A. M., Søfteland, E., Dimceviski, G., Farmer, A. D., Brock, C., Frøkjær, J. B., Krogh, K., Drewes, A. M. (2016): Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms. *World journal of diabetes* 7, 14.
16. Duda-Sobczak, A., Araszkievicz, A., Urbas, M., Borucki, L., Kulas, K., Chudzinski, M., Suwalska, A., Zozulinska-Ziolkiewicz, D. (2017): Impaired olfactory function is related to the presence of neuropathy in adults with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 14, 139-143.
17. El-Sabbagh, A., Moebus, S. (2019): Der Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der olfaktorischen Funktion in der älteren Population: Universität Duisburg-Essen.
18. Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Mohlenkamp, S., Bauer, M., Kalsch, H., Jockel, K. H. (2012a): [The Heinz Nixdorf Recall study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 809-815.

19. Erbel, R., Lehmann, N., Mohlenkamp, S., Churzidse, S., Bauer, M., Kalsch, H., Schermund, A., Moebus, S., Stang, A., Roggenbuck, U., Brocker-Preuss, M., Dragano, N., Weimar, C., Siegrist, J., Jockel, K. H., Heinz Nixdorf Recall Study, I. (2012b): Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Hypertension* 59, 44-53.
20. Forster, G., Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K. B., Just, T., Muttray, A., Seeber, H., Temmel, A., Welge-Lussen, A. (2004): [Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy]. *HNO* 52, 679-684.
21. Giani, G., Janka, H., Hauner, H., Standl, E., Schiel, R., Neu, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J. (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft
22. Gouveri, E., Katotomichelakis, M., Gouveris, H., Danielides, V., Maltezos, E., Papanas, N. (2014): Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology* 65, 869-876.
23. Häussler, B., Klein, S., Hagenmeyer, E. G. (2010): Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven ; 20 Tabellen: Thieme.
24. Heidemann, C., Du, Y., Paprott, R., Haftenberger, M., Rathmann, W., Scheidt-Nave, C. (2016): Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabet Med* 33, 1406-1414.
25. Heidemann, C., Du, Y., Scheidt-Nave, C. (2011): Diabetes mellitus in Deutschland.
26. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., Scheidt-Nave, C. (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 668-677.

- 27: Herold G. (2015): Innere Medizin; Jahrgang 2016, Köln: Herold-Verlag: s. bes. S. 727-728, 734, 738
28. Heyd, F. (2014): Alternatives Spleißen; Prinzipien, funktionelle Konsequenzen und therapeutische Relevanz. [Alternative splicing; principles, functional consequences and therapeutic implications]. Dtsch Med Wochenschr 139, 339-342.
29. Hoffman, H. J., Ishii, E. K., MacTurk, R. H. (1998): Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). Ann N Y Acad Sci 855, 716-722.
30. Holle, R., Giesecke, B., Nagl, H. (2000): PC-gestützte Datenerhebung als Beitrag zur Qualitätssicherung in Gesundheitssurveys: Erfahrungen mit DAIMON im KORA-Survey 2000. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health 8, 165-173.
31. Hölting, S. K. (2016). *Assoziation von Antihypertensiva-Einnahme und Diabetes mellitus nach 5 Jahren Follow up-Ergebnisse der Heinz Nixdorf Recall Studie*. Universität Duisburg-Essen.
32. Hummel, T., Rosenheim, K., Konnerth, C.-G., Kobal, G. (2001): Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology 110, 976-981.
33. Hummel, T., Welge-Luessen, A. (2009): Riech- und Schmeckstörungen. Georg Thieme Verlag, 95-105.
34. Jacobs, E. Rathmann, W. (2018): Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. Deutscher Gesundheitsbericht, 10.

35. Jecht, M. (2017): Direkte Kosten für die Behandlung des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Der Diabetologe* 13, 358-359.
36. Landgraf, R., Kellerer, M., Fach, E.-M., Gallwitz, B., Hamann, A., Joost, H.-G., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Reuter, H.-M. (2017): Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 12, S141-S156.
37. Landis, B. N., Konnerth, C. G., Hummel, T. (2004): A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114, 1764-1769.
38. Le Floch, J. P., Le Lievre, G., Labroue, M., Paul, M., Peynegre, R., Perlemuter, L. (1993): Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care* 16, 934-937.
39. Lötsch, J., Reichmann, H., Hummel, T. (2007): Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chemical Senses* 33, 17-21.
40. Martin, S. (2018): Wie rückt man dem Zucker ohne Medikamente zu Leibe? *Info Diabetologie* 12, 36-42.
41. Mehdizadeh Seraj, J., Mehdizadeh Seraj, S., Zakeri, H., Bidar, Z., Hashemi, S., Mahdavi Parsa, F., Yazdani, N. (2015): Olfactory dysfunction in Iranian diabetic patients. *Acta Med Iran* 53, 204-206.
42. Moebus, S., Stang, A., Mohlenkamp, S., Dragano, N., Schmermund, A., Slomiany, U., Hoffmann, B., Bauer, M., Broecker-Preuss, M., Mann, K., Siegrist, J., Erbel, R., Jockel, K. H., Heinz Nixdorf Recall Study, G. (2009): Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort--results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia* 52, 81-89.
43. Mühlberger, N., Behrend, C., Stark, R. (2003): Datenbankgestützte Online-Erfassung von Arzneimitteln im Rahmen gesundheitswissenschaftlicher Studien, Erfahrungen mit

- der IDOM-Software. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2003, 601-611.
44. Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., Klein, R., Nondahl, D. M. (2002): Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288, 2307-2312.
45. Naka, A., Riedl, M., Luger, A., Hummel, T., Mueller, C. A. (2010): Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267, 547-550.
46. Nauck, M., Petermann, A., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R., Freckmann, G., Heinemann, L. (2017): Definition, klassifikation und diagnostik des diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 12, S94-S100.
47. Ordemann, J., Elbelt, U., Stengel, A., Hofmann, T. (2017). Adipositas-erkrankung. In: J. Ordemann, U. Elbelt (Hrsg.): Adipositas- und metabolische Chirurgie. S. 1-21. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
48. Otte, M. S., Klussmann, J. P., Luers, J. C. (2020): [Smell disorders at COVID-19 - the current level of knowledge]. *Laryngorhinootologie* 99, 531-535.
49. Rathmann, W., Meisinger, C. (2010): Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? *Der Diabetologe* 6, 170-176.
50. Resl, M., Clodi, M. (2010): [Diabetes and cardiovascular complications]. *Wien Med Wochenschr* 160, 3-7.
51. Ring, C., Ryll, A., Gaus, W. (2006): Das Bestimmtheitsmaß R^2 bei linearen Regressionsmodellen mit und ohne Intercept - die Tücken der Statistikprogramme. *WiSt - Wirtschaftswissenschaftliches Studium* 35, 607-612.
52. Rumpf, H.-J. (2010): Was ist ein Odds Ratio? *PPmP-Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 60, 190-191.

53. Saely, C. H., Vathie, K., Drexel, H. (2016): Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus. *Der Diabetologe* 12, 154-161.
54. Sanke, H., Mita, T., Yoshii, H., Yokota, A., Yamashiro, K., Ingaki, N., Onuma, T., Someya, Y., Komiya, K., Tamura, Y., Shimizu, T., Ohmura, C., Kanazawa, A., Fujitani, Y., Watada, H. (2014): Relationship between olfactory dysfunction and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 106, 465-473.
55. Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., Costanzo, R. M. (2004): Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130, 317-319.
56. Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *American heart journal* 144, 212-218.
57. Schopf, V., Kollndorfer, K., Pollak, M., Mueller, C. A., Freiherr, J. (2015): Intranasal insulin influences the olfactory performance of patients with smell loss, dependent on the body mass index: A pilot study. *Rhinology* 53, 371-378.
58. Sharma, R., Buras, E., Terashima, T., Serrano, F., Massaad, C. A., Hu, L., Bitner, B., Inoue, T., Chan, L., Pautler, R. G. (2010): Hyperglycemia induces oxidative stress and impairs axonal transport rates in mice. *PLoS One* 5, e13463.
59. Sivam, A., Wroblewski, K. E., Alkorta-Aranburu, G., Barnes, L. L., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Pinto, J. M. (2016): Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chem Senses* 41, 293-299.

60. Spehr, M., Gisselmann, G., Poplawski, A., Riffell, J. A., Wetzel, C. H., Zimmer, R. K., Hatt, H. (2003): Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299, 2054-2058.
61. Stang, A., Moebus, S., Dragano, N., Beck, E. M., Mohlenkamp, S., Schmermund, A., Siegrist, J., Erbel, R., Jockel, K. H. Heinz Nixdorf Recall Study Investigation, G. (2005): Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* 20, 489-496.
62. Steinbach, S., Hundt, W., Zahnert, T. (2008): [The sense of smell in daily life]. *Laryngorhinootologie* 87, 657-668; quiz 669-672.
63. Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuss, O. S. Rathmann, W. (2016): The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113, 177-182.
64. Tao, Z., Shi, A., Zhao, J. (2015): Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys* 73, 181-185.
65. Tebrugge, S., Winkler, A., Gerards, D., Weimar, C., Moebus, S., Jockel, K. H., Erbel, R., Jokisch, M., Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G. (2018): Olfactory Function is Associated with Cognitive Performance: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Alzheimers Dis* 63, 319-329.
66. Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., Hummel, T. (2002): Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 635-641.
67. Thornalley, P. J. Beltramo, E. (2009): *Komplikationen des Diabetes mellitus: Pathophysiologie und pathogenetisch orientierte Therapieoptionen ; internationaler Experten-Workshop, September 2008, Rom, Italien ; 15 Tabellen: Thieme.*
68. VersorgungsLeitlinie, N. (2013): *Therapie des Typ-2-Diabetes. Auflage, Version 1*

69. Weinstock, R. S., Wright, H. N., Smith, D. U. (1993): Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol Behav* 53, 17-21.
70. Weiß, C. (2010): *Basiswissen Medizinische Statistik*: Springer Berlin Heidelberg.
71. WHO-Faktenblatt Diabetes, April 2016, http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/305391/Diabetes-Fact-Sheet-ge.pdf (26.10.2020)
72. Winkler, A., Dlugaj, M., Weimar, C., Jockel, K. H., Erbel, R., Dragano, N., Moebus, S. (2014): Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *J Alzheimers Dis* 42, 1269-1277.
73. Yazla, S., Ozmen, S., Kiyici, S., Yildiz, D., Haksever, M., Gencay, S. (2018): Evaluation of olfaction and taste function in type 2 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 34
74. Zaghoul, H., Pallayova, M., Al-Nuaimi, O., Hovis, K. R., Taheri, S. (2018): Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions. *Diabetic Medicine* 35, 41-52.

8 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 18: Riechsinn beeinflussende Pharmaka (El-Sabbagh & Moebus, 2019)

ATC-Code	Wirkstoff
C05AE03	Diltiazem
C08CA05	Nifedipin
J01GA	Streptomycins
L01BA01	Methothrexat
R05DA04	Codeine
C01BB01	Lidocaine
M01CC01	Penicillamine
N06BA01	Amphetamin
N06CA01	Amitryptilin
A03BA	Strychnin (Alkaloide)

Tabelle 19: Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne Calciumkanal-Antagonisten

Calciumka- nal- Antagonis- ten	Anosmie % (<i>n</i>)	Hyposmie % (<i>n</i>)	Normosmie % (<i>n</i>)	Punktzahl Riechtest (<i>M</i> ± <i>SD</i>)
Gesamt (<i>n</i>)				
Ja (449)	13,0 (59)	66,5 (302)	19,4 (88)	8,8 ± 2,0
Nein (2415)	10,1 (246)	63,5 (1551)	25,3 (618)	9,1 ± 2,0

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

Tabelle 20: Analysepopulation 1, Einfluss von Diabetes auf die Riechleistung unter Berücksichtigung von Calciumkanal-Antagonisten ($n = 2819$)

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
Diabetes vs. kein Diabetes	1,36 (1,07–1,72)	1,16 (0,91–1,49)	1,09 (0,84–1,41)
Geschlecht (w vs. m)		0,58 (0,48–0,69)	0,57 (0,47–0,70)
Alter (in Jahren)		1,07 (1,05–1,08)	1,07 (1,05–1,08)
BMI			1,02 (1,00–1,04)
Calciumblocker			1,03 (0,79–1,34)
LDL			1,00 (1,00–1,00)
RR syst.			1,00 (1,00–1,01)
Rauchstatus			1,18 (1,03–1,34)
Alkoholkonsum			1,00 (1,00–1,00)
Bildungsjahre			0,97 (0,93–1,01)

Geschlecht (w = weiblich, m = männlich); BMI = Body Mass Index in kg/m^2 ; RR = Blutdruck in mmHg; LDL = Low-Density Lipoprotein in mg/dl; Alkoholkonsum in g/Woche; Calciumblocker (ja vs. nein); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 21: Vergleich Riechleistung zwischen bekannten und unbekanntem Diabetikern

Diabetiker (n)	Anosmie % (n)	Hyposmie % (n)	Normosmie % (n)	Punktzahl Riechtest ($M \pm SD$)
Bekannt (431)	12,8 (55)	66,8 (288)	20,4 (88)	8,8 \pm 2,0
Unbekannt (58)	12,1 (7)	67,2 (39)	20,7 (12)	8,8 \pm 1,9

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 22: Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne antidiabetische Therapie, geschlechtsstratifiziert

Diabetes- Therapie	Anosmie % (<i>n</i>)	Hyposmie % (<i>n</i>)	Normosmie % (<i>n</i>)	Punktzahl Riechtest (<i>M</i> ± <i>SD</i>)
Männer (<i>n</i>)				
Ja (199)	11,6 (23)	73,4 (146)	15,1 (30)	8,7 ± 1,9
Nein (35)	8,6 (3)	74,3 (26)	17,1 (6)	8,9 ± 2,1
Frauen (<i>n</i>)				
Ja (126)	16,7 (21)	58,7 (74)	24,6 (31)	8,8 ± 2,1
Nein (44)	11,4 (5)	60,4 (27)	27,3 (12)	9,1 ± 1,8

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

Tabelle 23: Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne diabetische Komplikationen, geschlechtsstratifiziert

Diabetes- Komplikationen	Anosmie % (<i>n</i>)	Hyposmie % (<i>n</i>)	Normosmie % (<i>n</i>)	Punktzahl Riechtest (<i>M</i> ± <i>SD</i>)
Männer (<i>n</i>)				
Ja (86)	14,0 (12)	75,6 (65)	10,5 (9)	8,4 ± 2,1
Nein (199)	10,1 (20)	72,4 (144)	17,6 (35)	8,8 ± 1,9
Frauen (<i>n</i>)				
Ja (68)	20,6 (14)	61,8 (42)	17,6 (12)	8,5 ± 2,0
Nein (136)	11,8 (16)	55,9 (76)	32,4 (44)	9,1 ± 2,1

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

Tabelle 24: Analysepopulation 1, Zusammenhang zwischen Diabetes und der Riechleistung, geschlechtsstratifiziert

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 (95 %-KI)
Männer (n = 1344)			
Diabetes (ja vs. nein)	1,13 (0,86–1,49)	1,09 (0,82–1,44)	1,04 (0,78–1,40)
Alter (Jahre)		1,08 (1,06–1,09)	1,08 (1,06–1,10)
BMI			1,02 (0,99–1,05)
LDL-Cholesterin			1,00 (1,00–1,00)
Rauchstatus			1,14 (0,94–1,37)
RR systolisch			1,00 (0,99–1,01)
Alkoholkonsum			1,00 (1,00–1,00)
Bildungsjahre			0,93 (0,88–0,98)
Frauen (n = 1418)			
Diabetes (ja vs. nein)	1,40 (1,02–1,93)	1,16 (0,83–1,62)	1,02 (0,72–1,46)
Alter (Jahre)		1,10 (1,08–1,11)	1,10 (1,08–1,12)
BMI			1,01 (0,99–1,04)
LDL-Cholesterin			1,00 (0,99–1,00)
Rauchstatus			1,22 (1,01–1,47)
RR systolisch			1,00 (0,99–1,00)
Alkoholkonsum			1,00 (1,00–1,00)
Bildungsjahre			0,97 (0,91–1,03)

BMI in (kg/m²), Rauchstatus (ja vs. nein), LDL-Cholesterin (mg/dl), RR systolisch (mmHg), Alkoholkonsum (g/Woche)
OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 25: Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen Diabetes-Einstellung und Riechleistung ($n = 474$), geschlechtsstratifiziert

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 (OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
Männer ($n = 278$, missings = 10)			
HbA1c ($> 7\%$ vs. $\leq 7\%$)	0,88 (0,54–1,44)	0,91 (0,54–1,51)	0,89 (0,53–1,48)
Alter (Jahre)		1,08 (1,04–1,12)	1,08 (1,04–1,13)
BMI			1,04 (0,98–1,10)
Rauchstatus			1,05 (0,69–1,59)
Bildungsjahre			0,97 (0,86–1,08)
Frauen ($n = 196$, missings = 10)			
HbA1c ($> 7\%$ vs. $\leq 7\%$)	1,23 (0,68–2,24)	1,09 (0,58–2,04)	1,08 (0,57–2,04)
Alter (Jahre)		1,10 (1,05–1,15)	1,11 (1,05–1,17)
BMI			1,00 (0,95–1,04)
Rauchstatus			1,64 (1,00–2,67)
Bildungsjahre			0,96 (0,79–1,16)

BMI in (kg/m^2), Rauchstatus (ja vs. nein); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 26: Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen antidiabetischer Therapie und Riechleistung ($n = 398$), geschlechtsstratifiziert

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
Männer ($n = 230$, missings = 58)			
Therapie Ja vs. Nein	1,53 (0,70–3,36)	1,58 (0,70–3,57)	1,64 (0,72–3,73)
Alter (Jahre)		1,08 (1,04–1,13)	1,09 (1,04–1,13)
BMI			1,05 (0,99–1,12)
Rauchstatus			0,93 (0,58–1,49)
Bildungsjahre			0,93 (0,82–1,06)
Frauen ($n = 168$, missings = 38)			
Therapie Ja vs. Nein	1,21 (0,58–2,51)	1,00 (0,46–2,19)	0,96 (0,43–2,12)
Alter (Jahre)		1,11 (1,05–1,17)	1,12 (1,05–1,19)
BMI			1,01 (0,96–1,06)
Rauchstatus			1,77 (1,02–3,07)
Bildungsjahre			0,91 (0,74–1,13)

BMI in (kg/m^2), Rauchstatus (ja vs. nein); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 27: Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen diabetischen Komplikationen und Riechleistung ($n = 479$), geschlechtsstratifiziert

	Modell 1 OR (95 %-KI)	Modell 2 OR (95 %-KI)	Modell 3 OR (95 %-KI)
Männer ($n = 280$, missings = 8)			
Komplikationen Ja vs. Nein	0,90 (0,53–1,53)	0,82 (0,47–1,42)	0,87 (0,50–1,52)
Alter (Jahre)		1,08 (1,04–1,12)	1,08 (1,04–1,13)
BMI			1,03 (0,98–1,09)
Rauchstatus			1,05 (0,69–1,59)
Bildungsjahre			0,96 (0,86–1,08)
Frauen ($n = 199$, missings = 7)			
Komplikationen Ja vs. Nein	1,36 (0,74–2,52)	1,04 (0,54–2,00)	1,03 (0,53–2,00)
Alter (Jahre)		1,10 (1,05–1,15)	1,11 (1,05–1,17)
BMI			0,99 (0,95–1,04)
Rauchstatus			1,64 (1,01–2,68)
Bildungsjahre			0,94 (0,78–1,13)

BMI in (kg/m^2), Rauchstatus (ja vs. nein); OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall

9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flussdiagramm zur Bildung der Studienpopulation im <i>t2</i> -Erhebungszeitraum	28
Abbildung 2	Zusammenhang zwischen HbA1c-Wert und Riechleistung	37
Abbildung 3	Riechvermögen stratifiziert nach Diabetes-Status und Geschlecht	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation des Diabetes mellitus	9
Tabelle 2	Diagnosekriterien Diabetes	10
Tabelle 3	Therapiealgorithmus des Typ-2 Diabetes	11
Tabelle 4	Quantitative Riechstörungen	16
Tabelle 5	Qualitative Riechstörungen	16
Tabelle 6	Primäre und sekundäre Studienendpunkte der Heinz Nixdorf Recall Studie	22
Tabelle 7	Kategorien Riechleistung	25
Tabelle 8	Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation, gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen	32
Tabelle 9	Ergebnisse der befragten und gemessenen Riechleistung, gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen	34
Tabelle 10	Charakteristika diabetischer Probanden ($n = 494$), gesamt und stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen	36
Tabelle 11	Vergleich der Riechleistung zwischen Diabetiker ($n = 489$) und Nichtdiabetiker ($n = 2375$)	39
Tabelle 12	Vergleich der Riechleistung nach HbA1c-Spiegel ($n = 484$), gesamt und stratifiziert nach Geschlecht	40
Tabelle 13	Vergleich der Riechleistung nach Einnahme antidiabetischer Therapie und diabetischen Komplikationen	41
Tabelle 14	Zusammenhang zwischen Diabetes und der olfaktorischen Funktion (Odds Ratio und 95 % Konfidenzintervalle), ($n = 2762$)	43

Tabelle 15	Zusammenhang zwischen Diabetes-Einstellung und Riechleistung ($n = 474$)	45
Tabelle 16	Zusammenhang zwischen antidiabetischer Therapie und Riechleistung ($n = 398$)	46
Tabelle 17	Zusammenhang zwischen diabetischen Komplikationen und Riechleistung ($n = 479$)	47
Tabelle 18	Riechsinn beeinflussende Pharmaka	68
Tabelle 19	Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne Calciumkanal-Antagonisten	68
Tabelle 20	Analysepopulation 1, Einfluss von Diabetes auf die Riechleistung unter Berücksichtigung von Calciumkanal-Antagonisten ($n = 2819$)	69
Tabelle 21	Vergleich Riechleistung zwischen bekannten und unbekanntem Diabetikern	69
Tabelle 22	Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne antidiabetische Therapie, geschlechtsstratifiziert	70
Tabelle 23	Vergleich Riechleistung zwischen Probanden mit und ohne diabetische Komplikationen, geschlechtsstratifiziert	70
Tabelle 24	Analysepopulation 1, Zusammenhang zwischen Diabetes und der Riechleistung, geschlechtsstratifiziert	71
Tabelle 25	Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen Diabetes-Einstellung und Riechleistung ($n = 474$), geschlechtsstratifiziert	72
Tabelle 26	Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen antidiabetischer Therapie und Riechleistung ($n = 398$), geschlechtsstratifiziert	73
Tabelle 27	Analysepopulation 2, Zusammenhang zwischen diabetischen Komplikationen und Riechleistung ($n = 479$), geschlechtsstratifiziert	74

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADA	American Diabetes Association
ADVIA	Copyright geschützter Name der Firma Siemens
ATC-Code	Anatomischer-Therapeutischer-Chemischer-Code
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
CAPI	Computer-assistiertes persönliches Interview
DAIMON	Dateneingabe für Interviews im Online-Verfahren
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
HbA1c	Hämoglobin A1c
HPLC	high performance liquid chromatography
IDOM	Instruments zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low-Density Lipoprotein
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NaF	Natrium-Fluorid
NAD (-H)	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (-Hydrogen)
nm	Nanometer
NPG	Nüchternplasmaglukose
OBP	Odorant Binding Protein
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RECALL	Risk, Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle
SOP	standard operation procedure
SPSS	Statistical Package für Social Science
WHO	World Health Organisation
ZNS	zentrales Nervensystem

11 DANKSAGUNG

Ein besonders großer Dank gilt meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. Moebus, die mich in meinem Vorhaben immer unterstützt, sehr viele konstruktive Anmerkungen gegeben und mich immer wieder motiviert hat. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Frau Roggenbuck und Herrn Ahmed, die mir bei Fragen hinsichtlich der Heinz Nixdorf Recall Studie, bzw. rund um die statistische Auswertung zur Seite standen. Außerdem bedanke ich mich bei allen Personen, die mich auf dem Weg zur Promotion unterstützt haben, insbesondere bei meiner Partnerin, meinen Eltern und Geschwistern.

12 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.