

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

Der Einfluss der Reizdauer auf das olfaktorisch evozierte Potenzial

Dissertationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin Doctor
medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Christiane Hutsch geb. Wohlgemuth
aus Großenhain

Dresden 2012

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

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.:

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	4
1.1. Überblick	4
1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechsinn	4
1.2.1. Makroskopischer Aufbau des Riechorgans	4
1.2.2. Mikroskopischer Aufbau der Riechschleimhaut	4
1.2.3. Zentrales olfaktorisches System	6
1.2.4. Signaltransduktion	6
1.2.5. Die olfaktorische Wahrnehmung	7
1.3. Olfaktorische Testmethoden	8
1.4. Das chemosensorisch evozierte Potenzial	9
1.5. trigeminales System	10
1.6. trigeminale Testmethoden	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Probandenauswahl	13
2.2. Verwendete Duftstoffe	14
2.3. Reizapparatur	14
2.4. Untersuchungsablauf	17
2.4.1. Vorbereitung	17
2.4.2. Durchführung der Potenzialmessungen	18
2.4.3. Psychophysische Messung	19
2.4.4. Ergebnisauswertung der Potenziale	20
3. Ergebnisse	22
3.1. OERP-Daten	22
3.2. Psychophysische Daten	28
3.2.1. Intensitätseinschätzung	28
3.2.2. Reizdauerabschätzung	30
4. Diskussion	33
4.1. Einfluss der Konzentration	33
4.2. Einfluss der Reizdauer	35
4.2.1. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von olfaktorischen Reizen	35
4.2.2. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von trigeminalen Reizen	36
4.2.3. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von gemischt olfaktorisch trigeminalen Reizen	37

4.2.4.	Schlussfolgerung	39
4.3.	Stimuli mit hohen Konzentrationen und langen Reizdauern werden von den Probanden als intensiver riechend beurteilt als solche mit niedriger Konzentration oder kürzerer Reizdauer	39
4.4.	Die Probanden sind in der Lage unterschiedlich lange Reizdauern richtig zu erkennen	40
5.	Zusammenfassung	40
5.1.	In deutscher Sprache	42
5.2.	In englischer Sprache	43
6.	Literaturangaben	44
7.	Anhang	48
7.1.	Tabellenverzeichnis	48
7.2.	Abbildungsverzeichnis	48
7.3.	Erklärung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben	49
7.4.	Eidesstattliche Erklärung	50
7.5.	Danksagung	51
7.6.	Lebenslauf	52
7.7.	Publikationen	53

Abkürzungsverzeichnis

CO ₂	Kohlendioxid
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
PEA	Phenylethylalkohol
OERP	olfaktorisch evoziertes Potenzial
EOG	Elektroolfaktogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomografie
MSI	Magnetic Source Imaging
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
ME	Main exhaust
ORN	Olfaktorisches Rezeptor Neuron
NMP	negatives Mukosapotenzial

1. Einleitung

1.1. Überblick

Jahrelang wurde der Riechsinn in der Medizin vernachlässigt. Der Verlust des Riechvermögens wurde lediglich als Einbuße der Lebensqualität gesehen und nicht weiter beachtet. Dies änderte sich erst in den letzten ca. 20 Jahren als standardisierte Mess- und Diagnostikmethoden zur Erfassung des Riechvermögens entwickelt wurden. Auch die Erforschung der Anatomie und Physiologie des Riechsinnns erzielte in den vergangenen Jahren einige Fortschritte.

1.2. Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechsinnns

1.2.1. Makroskopischer Aufbau des Riechorgans:

Die Nase des Menschen unterteilt man in das Vestibulum nasi und das Cavum nasi. Sie wird durch das Septum nasi geteilt. An der lateralen Wand befinden sich die Nasenmuscheln (Conchae nasales).

1.2.2. Mikroskopischer Aufbau der Riechschleimhaut:

Die Conchae in der Nasenhöhle des Menschen sind mit Schleimhaut überzogen. Man unterscheidet dabei respiratorisches mehrreihiges Zylinderepithel mit Kinozilien und Becherzellen vom Riechepithel. Das menschliche Riechepithel besitzt eine Größe von ca. 2x5 cm! und setzt sich aus verschiedenen Zelltypen, wie den Sinneszellen, Basalzellen, Drüsenzellen und Stützzellen, zusammen. Es breitet sich von der Concha nasalis superior bis hin zur Oberseite der mittleren Nasenmuschel aus. Die Basalzellen bilden den Grundstock des Riechepithels. Sie sind adulte Stammzellen und können sich in neuronale Vorläuferzellen umwandeln. Aus diesen entstehen dann unreife und schließlich reife Nervenzellen. Die durchschnittliche Lebensdauer der Riechzellen beträgt circa ein bis vier Monate. Durch ihre Fähigkeit zur Regeneration nehmen diese Nervenzellen eine besondere Stellung im ausgereiften Nervensystem ein.

Riechzellen sind bipolare Zellen und bilden das erste Neuron der Riechbahn. Sie besitzen am apikalen Teil unbewegliche Zilien welche in den das Riechepithel überziehenden Schleim gebettet sind. Diese Zilien besitzen eine Länge von ca. 5-20µm und spielen eine wichtige Rolle in der Interaktion mit den Duftmolekülen. Diese durchdringen den Mucus und interagieren anschließend mit Rezeptorproteinen welche sich in der Ziliarmembran der

1.2.3. Zentrales olfaktorisches System

Der Bulbus olfactorius bildet den primären olfaktorischen Kortex.

Die Axone (ca. 30.000) der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius. Ein großer Teil dieser Fasern projiziert auf den entorhinalen und piriformen Kortex beziehungsweise zu den Amygdala. Diese Strukturen werden als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet. Von dort wiederum werden Projektionen an verschiedene Hirnareale weitergeleitet, welche den tertiären olfaktorischen Kortex bilden. Hierzu gehören der Cortex orbitofrontalis, der Hippokampus, Teile des Striatum, Pallidums, des Hypothalamus, des Thalamus, des Gyrus cinguli und der Inselkortex (Albrecht & Wiesmann 2006).

Diese Areale spielen eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Emotionen und Erinnerungen. Der größte Teil der olfaktorischen Fasern projiziert direkt ungekreuzt auf die ipsilateralen Hirnareale. Außerdem laufen Bahnen ohne Umschaltung im Thalamus in das limbische System und ermöglichen somit dass Geruchsempfindungen auch ohne bewusste Wahrnehmung verarbeitet werden können (Seiden, 1996; Hatt, 2010; Müller *et al.* 2005; Albrecht & Wiesmann 2006; Bommas-Ebert *et al.* 2006).

Der Geruchsreiz unterscheidet sich hiermit von anderen sensorischen Systemen, welche erst nach mehreren Verschaltungen in höheren Zentren zum limbischen System projizieren können (Pause *et al.* 1997).

1.2.4. Signaltransduktion:

Das Duftmolekül bindet an die Proteinrezeptoren in den Zilien der olfaktorischen-Rezeptor-Neurone (ORN). (Abb. 2) Durch die Bindung kommt es zur Aktivierung eines G-Proteins. Dieses wiederum aktiviert die Adenylatzyklase III, welche ATP in cAMP umwandelt. Durch cAMP werden nun Kationenkanäle geöffnet und es strömen hauptsächlich Natrium- und Kalziumionen in die Riechsinneszelle ein und führen zu einer Depolarisation. Durch den Anstieg der ziliären Kalziumkonzentration kommt es weiterhin zur Aktivierung von Chloridkanälen die einen Chloridfluß aus den Zilien in den Mukus verursachen. Man vermutet, dass auch Inositoltrisphosphat bei der Signaltransduktion eine Rolle spielt. Außerdem hat man bei einer großen Anzahl an Spezies herausgefunden, dass das Kalziumsignal durch spezielle Kalziumkanäle (voltage-gated calcium channels) verstärkt und fortgeleitet wird. Dopamin hemmt diese Kanäle und damit auch die Empfindlichkeit der olfaktorischen Rezeptorneurone.

map“ bezeichnet wird, vorliegt und dieses dann vom Gehirn erkannt und verarbeitet wird (Wiederer, 2004; Müller *et al.* 2005; Hummel & Welge-Lüssen 2006; Hatt, 2010).

Der Mensch ist somit in der Lage eine fast unendliche Zahl an Düften zu unterscheiden. Das Aktivierungsmuster der Rezeptoren wird auch entscheidend durch die Duftstoffkonzentration geprägt. Bei niedrigen Konzentrationen werden nur die Duftstoffmoleküle mit hoher Rezeptoraffinität gebunden, während höhere Konzentrationen auch Rezeptoren aktivieren an die der Duftstoff mit niedriger Affinität bindet (Albrecht & Wiesmann, 2006). Inwieweit die Reizdauer mit der ein Duftstoff in die Nase gelangt das Riechen beeinflusst, damit soll sich diese Arbeit auseinandersetzen.

1.3. Olfaktometrische Testmethoden:

Jedes Jahr werden etwa 79 000 Patienten in deutschen HNO-Kliniken aufgrund von Riechverlust behandelt (Damm *et al.* 2004). Besonders in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Alzheimer oder Parkinson, die häufig mit einem Riechverlust einhergehen, haben Riechtests eine wichtige Stellung eingenommen (Hähner & Welge-Lüssen 2010). Ähnlich wird auch für den Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Zustand nach Laryngektomie häufig ein Riechverlust festgestellt (Müller *et al.* 2005; Leon *et al.* 2007).

Zur Erfassung der Riechfunktionen beim Menschen stehen zahlreiche Messmethoden zur Verfügung. Man unterscheidet dabei zwischen psychophysischen und objektiven (elektrophysiologischen und bildgebenden) Verfahren. Bei den psychophysischen Tests handelt es sich um subjektive Wahrnehmungen die stark abhängig von der Testperson sind. Ihr Vorteil ist jedoch die schnelle Durchführbarkeit und die einfache Handhabung. Die wichtigsten standardisierten Tests sind hierbei der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), der Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC) und der Sniffin' Sticks Test (Wolfensberger *et al.* 2000; Eibenstein *et al.* 2005). Beim UPSIT muss der Patient 40 Duftstoffe anhand einer Liste mit jeweils 4 Auswahlmöglichkeiten identifizieren. Die Düfte befinden sich auf Papier und werden durch Reibung freigesetzt. Da der UPSIT kommerziell hergestellt wird, ist er leicht verfügbar und sogar als Selbsttest durchführbar (Delank, 1998).

Der CCCRC ist eine Kombination aus Schwellen- und Identifikationstest. Für die Riechschwelle wird Buthanol verwendet. Der Identifikationstest wird für 10 Gerüche mit Hilfe von eindrückbaren Plastikflaschen ermittelt. Im Gegensatz zum UPSIT wird der CCCRC nicht kommerziell angeboten. Sowohl der UPSIT als auch der CCCRC enthalten Duftstoffe die in Europa vielen Menschen ungeläufig sind, wie beispielsweise „root beer“ oder

„wintergreen“. Ihr Anwendungsgebiet ist somit mehrheitlich auf Nordamerika beschränkt (Wolfensberger et al. 2000).

In Deutschland hat sich in den letzten 10 Jahren der Sniffin' Sticks Test als Verfahren zur Bestimmung der Riechfunktion im klinischen Alltag durchgesetzt (Hummel *et al.* 2007). Auch für diese Arbeit wurde er angewendet. Dabei werden Duftstoffe in Propylenglykol gelöst und in Filzstifte abgefüllt. Dadurch wird bei jeder Untersuchung definierte Mengen an Duftstoff abgegeben und die Umgebung nicht kontaminiert. Die Haltbarkeit der Stifte beträgt in etwa 6 bis 9 Monate. Der Test mit den Sniffin' Sticks Test besteht aus drei Einzeluntersuchungen, der Geruchsidentifikation, der Diskrimination von Düften und der Schwellentestung. Eine exakte Testbeschreibung findet sich im Kapitel Material und Methoden. Auch der Sniffin' Sticks Test wird kommerziell vertrieben.

Zu den objektiven Methoden zur Untersuchung des Riechvermögens zählen das Elektroolfaktogramm, olfaktorisch evozierte Potenziale, die Positronenemissionstomographie (PET), das Magnetic Source Imaging (MSI) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Kobal & Kettenmann 2000; Müller *et al.* 2005).

Beim Elektroolfaktogramm werden elektrische Potenziale direkt mit Hilfe einer Elektrode vom Riechepithel abgeleitet (Hummel & Welge-Luessen 2006). Aufgrund seiner unterschiedlichen Verteilung kann nicht bei jedem Probanden ein Olfaktogramm abgeleitet werden. Außer in einzelnen klinischen Studien findet diese Methode in der Praxis jedoch keine Anwendung. Ähnliches gilt auch für die bildgebenden Methoden zur Erfassung der Riechfunktion. Diese Verfahren dienen der näheren Erforschung der funktionellen Topographie des olfaktorischen Systems, finden jedoch keine breite Anwendung im klinischen Alltag.

1.4. Das chemosensorisch evozierte Potenzial:

Dies verhält sich anders bei den chemosensorisch evozierten Potenzialen, welche in einigen Kliniken bereits zur Routinediagnostik von Riechstörungen gehören. Auch in der vorliegenden Arbeit kam dieses Verfahren zur Anwendung. Chemosensorisch evozierte Potenziale sind polyphasische Potenziale, die sich aus dem EEG ableiten. Sie werden mit Hilfe von an der Kopfhaut befestigten Elektroden gemessen. Bei den chemosensorisch evozierten Potenzialen unterscheidet man zwischen olfaktorisch evozierten Potenzialen, welche durch rein olfaktorische Stimuli erzeugt werden und chemosomatosensorisch evozierten Potenzialen, welche durch Reizung des Nervus Trigemini entstehen (Kobal, 1981; Welge-Lüssen, 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurden olfaktorisch evozierte Potenziale abgeleitet. Sie spiegeln die Aktivierung kortikaler Neurone wieder. Je mehr Neurone durch den vom Olfaktometer

abgegebenen Duftreiz erregt werden umso größer wird auch die Amplitude des Potenzials. Chemosensorische Potenziale werden vor allem im temporalen Kortex und Inselkortex erzeugt (Kettenmann *et al.* 1997). Da das EEG durch die Aktivität zahlreicher Neurone ein verrauschtes Signal ist, muss es von der Hintergrundaktivität herausgefiltert werden. Dies wird erreicht, indem man die gewonnenen Werte mittelt und somit die zufälligen Aktivitäten sich gegenseitig auslöschen und nur noch die nicht zufälligen Aktivitäten bestehen bleiben. Dies gelingt aber nur wenn man eine genügend große Anzahl an Stimuli wählt, was wiederum die Untersuchung zeitlich sehr lang werden lässt. Die olfaktorisch evozierten Potenziale haben eine typische Form und eigene Nomenklatur. Die erste positive Spitze (Positiv 1: P1), erscheint typischerweise mit einer Latenz von mehr als 250 msec. Es folgt ein großer negativer Ausschlag (Negativ 1: N1) und der so genannte späte positive Komplex P2. Die Morphologie der Potenziale hängt entscheidend vom Stimulus ab. Bereits 1984 hat Mozell in seiner Studie den Einfluss verschiedener Stimulusvariablen auf den Nervus olfactorius untersucht. Darin beschreibt er, dass sechs voneinander abhängige Variablen den Stimulus charakterisieren, der den Riechrezeptoren angeboten wird. Diese Variablen sind die (1.) Anzahl der Duftmoleküle, (2.) die Reizdauer, (3.) das aufgenommene Duftvolumen, (4.) die Konzentration, (5.) das Volumen pro Zeit und schließlich (6.) die Anzahl der Moleküle pro Zeit (Mozell *et al.* 1984).

Diese Arbeit hier beschäftigt sich nun ausführlich mit dem Einfluss der Reizdauer auf die olfaktorisch evozierten Potenziale.

Von auditorisch evozierten Potenzialen weiß man, dass die Reizdauer einen signifikanten Effekt bei der Ausbildung von Amplituden und Latenzen hat (Eddins & Peterson 1999; Kushnerenko *et al.* 2001). Zwar gibt es Studien die den Einfluss der Reizdauer auf trigeminale Duftstoffe (Frasnelli *et al.* 2003) und auch auf gemischt olfaktorisch-trigeminale Duftstoffe untersuchen (Kobal, 1981), jedoch liegt bis heute noch keine Arbeit vor, die sich hauptsächlich der Reizdauer bei rein olfaktorisch erzeugten Potenzialen widmete.

1.5. trigeminales System

Bei der Wahrnehmung von Duftstoffen spielt nicht nur das olfaktorische System eine wichtige Rolle, sondern auch die trigeminale Informationsverarbeitung. Der Nervus trigeminus ist der 5. Hirnnerv und gemischt sensibel und motorisch. Nach dem Ganglion trigeminale spaltet er sich in seine drei großen Hauptäste den Nervus ophthalmicus, den Nervus maxillaris und den Nervus mandibularis auf. Der Nervus ophthalmicus versorgt das Auge, die Stirnhaut sowie die Schleimhaut der oberen Nasennebenhöhlen und die Nasenscheidewand sensibel. Der Nervus maxillaris versorgt die Gesichtshaut zwischen Auge und Lippen und den

vorderen Schläfenbereich lateral des Auges sowie die Schleimhaut der Nasenhöhle und des Gaumens und den Oberkiefer sensibel. Der Nervus mandibularis versorgt mit seinen motorischen Ästen die gesamte Kaumuskulatur und innerviert sensibel die Gesichtshaut im Bereich des Kinns und Unterkiefers bis zur Schläfenregion. Weiterhin versorgt er sensibel die vorderen zwei Drittel der Zunge und den Unterkiefer inklusive der Wangenschleimhaut (Trepel, 1999).

Die meisten Duftstoffe sind keine reinen olfaktorischen Duftstoffe, sondern verursachen ebenso eine trigeminal vermittelte Empfindung (Doty *et al.* 1978). Die trigeminal vermittelten Empfindungen werden zumeist als brennend, stechend, warm, kühl oder kribbelnd beschrieben, wobei besonders die Variation von Konzentration und Interstimulusintervall eine wesentliche Rolle bei der Wahrnehmung spielen (Hummel & Kobal 1999). Die afferenten Bahnen werden von 2 Faserarten bestimmt. Den unmyelinisierten A-delta Fasern und den myelinisierten C-Fasern. Während die C-Fasern für die Weiterleitung von Informationen, welche im Gehirn als brennende schmerzhaftere Ereignisse bewertet werden und erst mit einigen Sekunden Verzögerung wahrgenommen werden, verantwortlich sind, so sind A-delta Fasern für die Weiterleitung von Informationen zuständig, welche im Gehirn als scharfe und stechende Reize bewertet werden und unmittelbar nach der Applikation wahrgenommen werden (Hummel, 2000). So werden beispielsweise wiederholt dargebotene Reize mit einem Interstimulusintervall (ISI) von unter 3 Sekunden als zunehmend brennend bewertet. Ursächlich hierfür ist die vorherrschende Aktivität der C-Fasern, welche als Sensitivierung bezeichnet wird. Der zunehmende Schmerz bei so kurzem ISI wird als Wind up Phänomen bezeichnet und durch zentralnervöse Summation hervorgerufen. Im Gegensatz dazu beobachtete man bei einem abnehmenden Interstimulusintervall auf unter 20 Sekunden eine Abnahme des stechenden Sensationsempfindens welches durch eine Aktivität der A-delta Fasern verursacht wird und als Desensibilisierung bezeichnet wird. Hier konnte keine Summation beobachtet werden (Hummel & Kobal 2002).

Vielmehr sorgen Habituation, also die Gewöhnung an den Geruchsstoff bei wiederholter Darbietung, und die Adaptation, also das Nachlassen der Reaktion auf einen Reiz wenn dieser kontinuierlich dargeboten wird, für die Abnahme des stechenden Empfindens (Hummel & Kobal 1999; Dietz, 2006).

1.6. trigeminale Testmethoden

Als Testmethode des trigeminalen Systems ist die Ableitung des negativen Mukosapotenzial (NMP) zu erwähnen. Bereits 1981 hatte Kobal bei Ableitungen von der Regio respiratoria das Elektrotrigeminogramm und den Zusammenhang zwischen dessen negativer Komponente und dem Auftreten von Schmerzen in der Nase entdeckt (Kobal, 1981).

Das negative Mukosapotenzial wird mittels Silberdrahtelektroden aufgezeichnet welche unter endoskopischer Kontrolle in das Nasenseptum eingebracht werden (Thuerauf *et al.* 2006).

Das gemessene Potenzial wird durch die Reizung von trigeminalen Nozizeptoren in der Nasenschleimhaut verursacht. Im Gegensatz zum chemosomatosensorisch evozierten Potenzial welches ein zentrales Schmerzsignal darstellt, ist das NMP ein peripheres Signal (Lötsch *et al.* 1997).

2. Material und Methoden

2.1. Probandenauswahl und Eingangsuntersuchungen

Insgesamt nahmen 20 gesunde freiwillige Probanden an den Versuchen teil (10 Frauen und 10 Männer im Alter zw. 19 und 30 Jahren; Altersdurchschnitt 24 Jahre). Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ablauf und Dauer der Versuche erfolgte die Einverständniserklärung des Probanden. Danach wurde der Proband mit Hilfe eines Spekulum HNO-ärztlich untersucht, um eventuelle Septumdeviationen oder Nasenpolypen festzustellen, welche die Nasenatmung beeinträchtigen. Alle Teilnehmer berichteten über normales Riech- und Schmeckverhalten, sowie keinerlei sinunasaler Erkrankungen. Zur Verifizierung der gemachten Angaben erfolgte die beidseitige Testung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks Test. Diese Untersuchung besteht aus drei Einzeltests zur Ermittlung der Riechschwelle der Diskriminationsfähigkeit und der Identifikation verschiedener Duftstoffe.

Zur Feststellung der Riechschwelle wird der Proband mittels einer Maske verblindet. Den Probanden werden jeweils drei Riechstifte im Abstand von circa 5 Sekunden angeboten; nur ein Stift enthält Phenylethylalkohol, einen Rosenduft, in verschiedenen Konzentrationen, die anderen enthalten lediglich Lösungsmittel. Aufgabe des Probanden ist es, denjenigen Stift herauszufinden, der nach PEA riecht. Jeder Stift wird nur einmal angeboten. Insgesamt gibt es 16 Konzentrationsstufen. Begonnen wird bei der niedrigsten Konzentration. Eine bestimmte Riechstoffkonzentration gilt nur dann als richtig identifiziert, wenn der Stift, der den Riechstoff enthält, zweimal hintereinander erkannt worden ist. Daraufhin wird ihm die nächsthöhere Verdünnungsstufe angeboten. Trifft der Proband eine falsche Entscheidung, so wird ihm daraufhin das Triplet in der nächstniedrigeren Verdünnung angeboten, solange bis der Proband eine Verdünnungsstufe korrekt identifiziert. Die Testung ist beendet, wenn 7 solche Wendepunkte durchlaufen sind. Der Mittelwert aus den 4 letzten durchlaufenen Wendepunkten definiert die Geruchsschwelle.

Im Diskriminationstest geht es darum herauszufinden wie gut Gerüche unterschieden werden. Er wird ebenfalls verblindet durchgeführt. Dem Teilnehmer werden 16 Triplets angeboten; wovon zwei Stifte gleich riechen, nur ein Stift dieses Triplets enthält einen anderen Duft. Aufgabe des Probanden ist, genau diesen anders riechenden Stift herauszufinden. Am Ende dieses Testes werden die richtig erkannten Stifte zusammengezählt.

Der Identifikationstest dient dem Erkennen von Gerüchen. Im Abstand von circa 30 Sekunden werden dem Probanden 16 Stifte angeboten. Anhand einer Multiple-Choice-

Vorlage, die entsprechend 16 Listen mit je vier Begriffen enthält, muss der Proband denjenigen Begriff heraussuchen, der am besten den dargebotenen Duftstoff beschreibt. Nach Beendigung dieses Testes werden die richtig erkannten Stifte zusammengezählt. Aus der Summe der Ergebnisse aus Schwellentestung, der Diskriminations- und Identifikationstestung errechnet man den SDI-Wert. Unter Berücksichtigung des Alters der Probanden ergibt sich für Normosmiker ein Richtwert von >31 (Kobal *et al.* 1996; Kobal *et al.* 2000; Wolfensberger *et al.* 2000; Hummel *et al.* 2007). Dieser SDI-Wert wurde bei allen Teilnehmern überschritten (zwischen 32,75 und 38,75; $M=35,94$), wobei die Frauen in der Studie einen SDI-Mittelwert von 36,04 und die Männer einen SDI-Mittelwert von 35,75 aufweisen.

2.2. Duftstoffe

Nach Aufnahme der Probanden in die Studie erfolgte die Einweisung am Olfaktometer. Für diese Studie wurden mit Phenylethylalkohol (PEA) und Schwefelwasserstoff (H_2S) sowohl rein olfaktorische Duftstoffe als auch Kohlenstoffdioxid (CO_2), ein trigeminaler Stimulus verwendet. PEA ist ein Duftstoff, welcher in der Regel von den Probanden als angenehm bewertet wird. Er liegt in flüssiger Form vor und ist beispielsweise in Rosenöl enthalten (Doty *et al.* 1978; Hummel *et al.* 1991). Im Gegensatz dazu ist H_2S ein von den Probanden als negativ bewerteter Duftstoff mit einem Geruch nach faulen Eiern. Er liegt in gasförmigen Zustand vor. Während PEA und H_2S die Rezeptoren des Nervus olfactorius` stimulieren, wird CO_2 über das trigeminale System verarbeitet. CO_2 ist ebenso wie H_2S ein farbloses Gas, welches, wenn an der nasalen Mukosa appliziert, als deutliches Stechen, also als trigeminaler Schmerzreiz wahrgenommen wird.

2.3. Reizapparatur

Um olfaktorisch-evozierte Potenziale ableiten zu können, bedient man sich eines Olfaktometers. Mit diesem ist es möglich Duft- beziehungsweise Reizstoffe mit exakt definierter Konzentration und Reizdauer zu applizieren. Olfaktorisch-evozierte Potenziale sind polyphasische Signale die durch die Aktivierung kortikaler Neurone herrühren. Da das EEG die Aktivität zahlreicher kortikaler Neurone aufzeichnet, ist es wichtig die evozierten Potenziale aus der Hintergrundaktivität hervorzuheben. Dies gelingt, indem man die Reize rechteckig, das heißt mit sehr raschem Anstieg der Reizkonzentration zu Beginn der Reizung und raschem Abfall der Reizkonzentration am Ende der Reizung anbietet. Mit Hilfe des

verwendeten Olfaktometers vom Typ OM2S der Firma Burghart aus Wedel in Deutschland (Abb. 4) ist es durch ein spezielles Luftschalteprinzip möglich in weniger als 20 ms mehr als 66% der angestrebten Konzentration zu erreichen. Durch diese geringe Anstiegszeit wird eine möglichst große Anzahl kortikaler Neurone synchron erregt und kann als Potenzial dargestellt werden. Die Düfte beziehungsweise Reize werden intranasal appliziert, dies geschieht über ein Nasenstück, welches circa 1 cm in die Nase eingeführt wird. Damit bei der Präsentation eines Reizes nicht gleichzeitig Mechano- oder Thermorezeptoren erregt werden, werden diese in einen kontinuierlich fließenden Luftstrom eingebettet, der auf Körpertemperatur erwärmt und befeuchtet. Das in dieser Studie verwendete Olfaktometer erlaubt den Betrieb mit 2 Duftstoffen beziehungsweise 1 Duftstoff und 2 Gasen bei wählbarer Verdünnung.

Das geruchlose Trägergas welches über die zentrale Druckluftanlage der Klinik bezogen wird, kann mittels Überdruck (1,5 bar) über eine Trockereinheit und zur Reinigung durch die Aktivkohleeinheit geleitet werden. Danach wird das Trägergas den jeweiligen Massenflussreglern zugeführt, die sich dem Gaserwärmungs- beziehungsweise Duftstoffmodul, dem Mischluft und dem Reinluftmodul vorgeschaltet befinden. Anschließend durchlaufen die Trägergasströme die jeweiligen Aufbereitungsmodule. Zu Beginn einer jeden Sitzung wurde der flüssig vorliegende PEA unverdünnt mittels einer Glasspritze über Einfüllstutzen in die Glasröhre des Aufbereitungsmoduls gefüllt. Neben dem Duftstoffmodul befinden sich das Mischluft- und das Reinluftmodul, in deren Glasröhren vor Beginn einer jeden Sitzung destilliertes Wasser gefüllt wird. Beim Durchtritt der Trägergasströme durch die Aufbereitungsmodule wird es mit Wasserdampf beziehungsweise Duftstoff gesättigt. Dabei perlt das Trägergas aufgrund eingebauter Fritten in kleinen Bläschen durch das Wasser beziehungsweise den Phenylethylalkohol und wird mit ihm gesättigt. In einer angeschlossenen kleinen Flasche wird das Trägergas weiter angereichert und gleichzeitig das Abscheiden von entstandenen Tröpfchen ermöglicht. Über gut zugängliche Einfüllstutzen an der Vorderseite des Olfaktometers kann auch während einer Messung jederzeit Wasser oder Duftstoff zugeführt werden. Bei der Verwendung von gasförmigen Duftstoffen wie H_2S und CO_2 , werden diese nach passieren des Massenflussreglers zum Gaserwärmungsmodul geleitet wobei eine Befeuchtung der Gase erfolgt. Nach Verlassen der Aufbereitungsmodule fließen alle Gasströme über circa 2,5 m lange Teflonschläuche zum Schaltstück welches sich in unmittelbarer Nähe zur Nase des Probanden befindet. Dort wird geregelt, welches Gas zur Nase des Probanden gelangt. Ermöglicht wird das durch einen speziellen Absaugmechanismus, den eine Vakuumpumpe erzeugt. Über einen elektronischen Massenflussregler welcher den Volumenstrom misst und zwei Magnetventile ME1 und ME2 wird dann entweder die Reinluft oder das Duftgemisch abgesaugt. Dadurch ist es gewährleistet, dass der Proband auch in einem Interstimulusintervall fortwährend

befeuchtete Reinluft erhält. Bei Reizabgabe kann nun über das Magnetventil in weniger als 20 ms erreicht werden, dass sich das Ventil ME2 öffnet und das Ventil ME1 schließt. Durch die Umkehrung der Unterdruckverhältnisse wird die Reinluft dem Schaltstück entzogen und es gelangt das Duftgemisch zum Probanden wo es einen Reiz auslösen kann (Abb. 3).

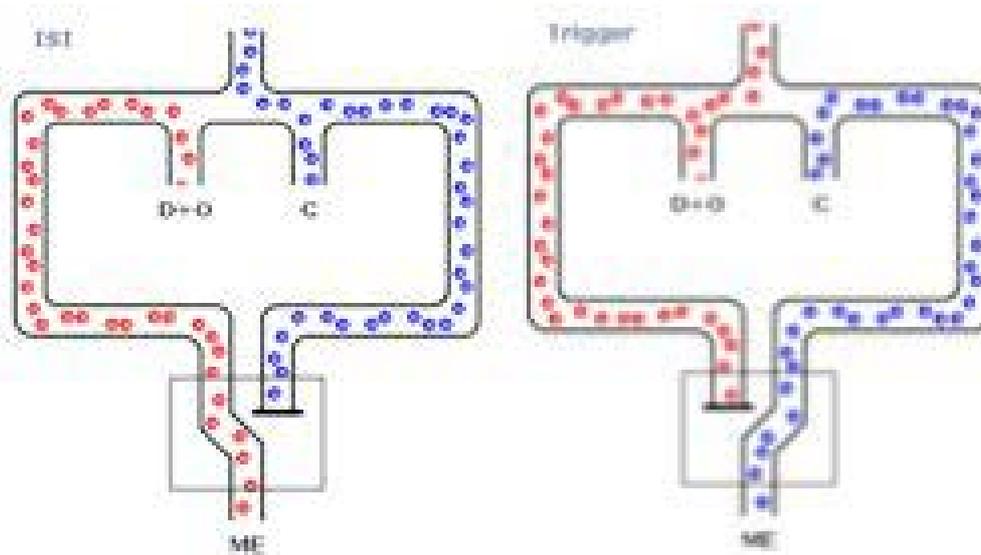


Abb.3: Schaltprinzip des Olfaktometers OM2S im Interstimulusintervall (links) und während der Stimulation (rechts), (ME = Main Exhaust, C = Control/Reinluft, D = Dilution/Verdünnung, O= Odor/Duftstoff); mit freundlicher Genehmigung der Firma Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland

Die gesamte den Probanden erreichende Luft wird durch ein Heizsystem vom Eintritt in die Anreicherungskammern bis zum Austritt am Olfaktometerausgang erwärmt. Dieses Heizsystem setzt sich aus einer Turbine und zwei Heizungen zusammen. Zwei weitere Heizungen befinden sich in den Befeuchtungsmodulen. Sie erwärmen das destillierte Wasser und ermöglichen damit eine ausreichende Befeuchtung der Luft. Nur so empfindet der Proband die ihm in die Nase geleitete Luft als angenehm und es werden keine Thermo- und Schmerzrezeptoren erregt (Briede, 1999; Hummel & Kobal 2002).

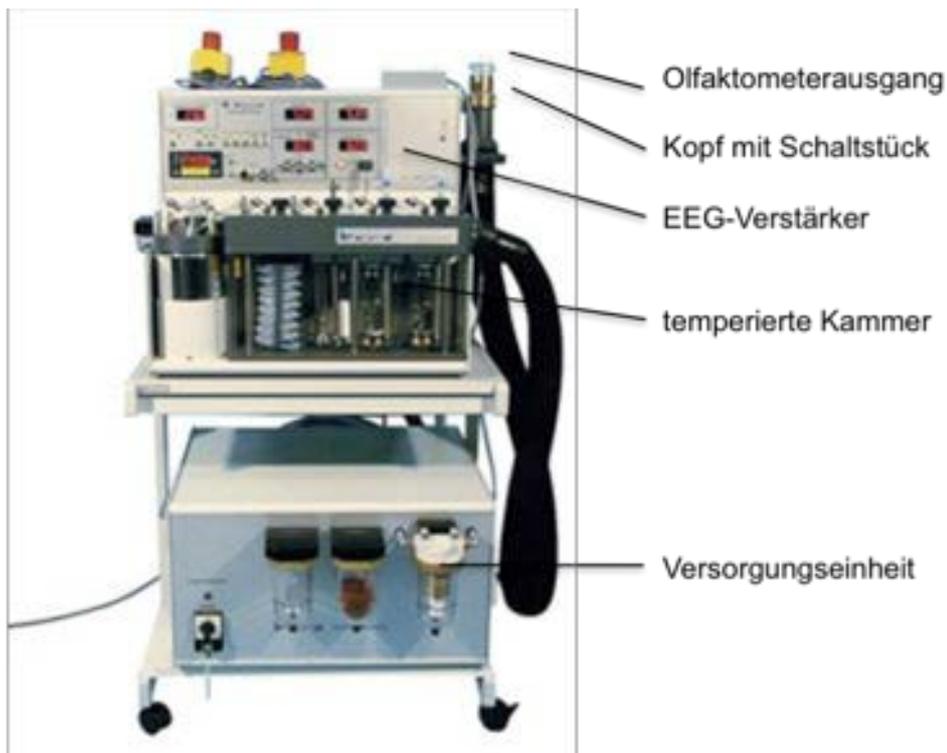


Abb.4: Burghart Olfaktometer OM2S, mit freundlicher Genehmigung der Firma Burghart Medizintechnik, Wedel, Deutschland

2.4. Untersuchungsablauf

2.4.1. Vorbereitung

Wurde der Proband nach Abschluß aller Voruntersuchungen für die Studie ausgewählt, so erfolgte die Einweisung am Olfaktometer. Dabei wurde mittels eines an einen Oszillographen angeschlossenen Anemometers die velopharyngeale Atmung geübt, welche die Probanden während des gesamten Versuchs einhalten sollten. Durch die Mundatmung mittels velopharyngealem Verschlusses lässt sich erreichen, dass der abgegebene Reiz nicht durch die Atmung beeinflusst wird (Kobal, 1981). Danach wurde dem Probanden das Computerspiels erklärt, wo es darum geht mittels Joystick einen weißen Punkt in einem sich zufällig bewegendem größeren grünen Quadrat zu positionieren. Augenbewegungen werden so stabil gehalten und die Hauptquelle für Artefakte im EEG minimiert. Außerdem werden die Teilnehmer dazu angehalten wenig zu Zwinkern, besonders während der Applikation eines Duftstoffes durch das Olfaktometer, da zu diesem Zeitpunkt die Aufzeichnung der Potenziale erfolgt. Das Computerspiel stabilisiert weiterhin die Aufmerksamkeit und Vigilanz des Probanden was bei einer Sitzungsdauer von über 45 Minuten sehr wichtig ist (Hummel & Kobal 2002). Die Quantifizierung der Aufmerksamkeit ist ebenso möglich, da während jeder Sitzung die Zeit in Sekunden aufgezeichnet wird, in der es dem Probanden gelingt den weißen Punkt im grünen Feld zu halten.

Anschließend erfolgte die Applikation der Elektroden auf die Kopfhaut. Dafür nahm der Proband auf dem Untersuchungsstuhl Platz und wählte eine bequeme Sitzposition, die er, ohne sich bewegen zu müssen, für 90 Minuten beibehalten kann. Die Bestimmung der Elektrodenposition auf dem Kopf erfolgt mit Hilfe eines Lochbandes welches nach Ausmessen des Abstandes zwischen Glabella und Protuberantia occipitalis an diese Fixpunkte angelegt wird. Die nach dem 10/20 Schema ermittelten Positionen werden mittels eines Stifts auf der Kopfhaut markiert (Klem *et al.* 1999). Als Ableitpositionen wurden Fz, Cz, Pz, C3 und C4 gewählt. Nach dem Markieren der Kopfhaut werden die Stellen mit einem Wattestäbchen und einem speziellen Reinigungsmittel (Skin Pure, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) vorbehandelt. Anschließend wird darauf ebenfalls mit zu Hilfenahme eines Wattestäbchens eine dünne Schicht gut leitender Elektrodenpaste (EC2™, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) aufgetragen. Die gleiche Paste wird in etwa erbsengroßer Menge in die mit Gold beschichteten Napfelektroden (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) gegeben und diese dann auf die vorbehandelten Hautpartien gedrückt. Zusätzlich zu den Ableitpositionen werden auf gleiche Weise noch sechs weitere Elektroden angebracht. Dabei handelt es sich um Fp1 und Fp2 über der linken und rechten Augenbraue zum Detektieren von vertikalen Augenbewegungen den im EEG sichtbaren Blinzelartefakten. Weiterhin wurden als Referenzelektroden A1 und A2 am linken und rechten Ohrläppchen und als Erdungselektroden MI und Mr am linken und rechten Mastoid gefestigt. Nach Anbringung aller Elektroden auf der Kopfhaut, erfolgt die Verbindung mit einem EEG-Verstärker (Milnik, 2009).

2.4.2. Durchführung der Potenzialmessungen

Nachdem die Probanden verkabelt und in einer für sie angenehmen Sitzposition Platz genommen haben, erfolgt die Anpassung des Nasenstücks. Dieses befindet sich an einem frei justierbaren Teleskopständer und kann somit optimal an die Körpergröße und Sitzposition des Probanden angepasst werden. Mittels Stellschrauben kann die so ermittelte Position fixiert und während der gesamten Messung stabil gehalten werden. Anschließend werden die Kopfhörer aufgesetzt und die Vorhänge, welche den Probanden vom Untersucher trennen zugezogen. Danach beginnt die Aufzeichnung, es wird das Computerspiel gestartet und das Programm für die Aufzeichnung der Potenziale. Während der gesamten Messung wird der Proband mittels einer Kamera beobachtet um etwaige Verstellungen des Nasenstücks beheben zu können oder bei Unruhe des Probanden unverzüglich eingreifen zu können. Über Kopfhörer wird dem Probanden außerdem weißes Rauschen mit einer Frequenz von circa 60 dB eingespielt, mit dem Ziel Umgebungsgeräusche zu entfernen. Vor allem Geräusche des Olfaktometers können

während der Reizung akustisch evozierte Potenziale erzeugen und die Messungen beeinflussen.

Insgesamt erfolgten 4 ca. 45-minütige Sitzungen bei denen die Aufzeichnung von evozierten Potenzialen stattfand, davon fanden jeweils 2 mit Phenylethylalkohol- und 2 mit Schwefelwasserstoffreizen statt. Dem Probanden wurden 90 Reize verabfolgt, wobei Reizkonzentration und Reizdauer variierten. H₂S wurde in den Konzentrationen 2ppm und 8ppm und PEA in 10% und 40%iger Konzentration appliziert. Durch die zusätzliche Veränderung der Reizdauer mit 100ms, 200ms und 300ms ergeben sich durch die Kombination mit der Reizkonzentration jeweils 6 Bedingungen. Indem jede Bedingung 15 Reize umfasst ergeben sich für jeden Duftstoff insgesamt 90 Reize pro Sitzung. Das Interstimulusintervall liegt bei ca. 30 Sekunden und führt zu einer Sitzungsdauer von ungefähr 45 Minuten.

In der fünften Sitzung, welche die Reizdauerabschätzung durch den Probanden untersuchen soll erfolgt keine Aufzeichnung von olfaktorisch evozierten Potenzialen. Stattdessen bekommt der Proband innerhalb einer Sitzung gleich drei verschiedene Duftstoffe appliziert. PEA und H₂S werden zu den gleichen Konzentrationen angeboten wie in den vorangegangenen Messungen. Bei den Reizdauern kommt zu den 100ms, 200ms und 300ms ein zusätzlicher Wert von 600ms. Kohlenstoffdioxid als trigeminaler Reizstoff wird in den Konzentrationen 40% und 60% und ebenfalls in den Reizdauern von 100ms, 200ms, 300ms und 600ms verabreicht. Dadurch ergeben sich für jeden Duftstoff 8 Bedingungen. Jede wird insgesamt dreimal angeboten, so dass sich für jeden Duftstoff insgesamt 24 Reize ergeben. Begonnen wird dabei immer mit Phenylethylalkohol, gefolgt von Schwefelwasserstoff und abschließend von Kohlenstoffdioxid. Für alle 72 Reize führt dies bei einem Interstimulusintervall von 30 Sekunden zu einer Sitzungsdauer von ungefähr 35 Minuten.

2.4.3. Psychophysische Messungen

Neben der Aufzeichnung der olfaktorisch evozierten Potenziale erfolgte in den ersten vier Sitzungen nach jedem Stimulus die subjektive Einschätzung der Reizintensität durch den Probanden. Dazu wurde das Computerspiel, welches der Proband während der gesamten Sitzung spielte für circa 5 Sekunden nach der Reizgabe unterbrochen und es erschien ein horizontaler Balken auf dem Monitor, die sogenannte visuelle Analogskala (Aitken, 1969). An dessen linkem Ende befindet sich die Bezeichnung „0“ was besagt, dass kein Reiz wahrgenommen wurde. Die rechte Seite des Balkens ist mit „+++“ gekennzeichnet und bezeichnet eine extrem starke Reizwahrnehmung durch den Probanden. Mittels Joystick wurde der Proband angehalten eine senkrechte Linie auf dem Balken entsprechend seiner

subjektiven Intensitätseinschätzung zu positionieren und per Knopfdruck zu bestätigen. Die Probanden wurden vor der Untersuchung in die Methode eingeführt.

In der fünften Sitzung wurde der Proband instruiert, die Dauer des gegebenen Reizes einzuschätzen. Dabei gilt die Bezeichnung „0“ als nicht wahrnehmbarer kurzer Reiz und „+++“ als sehr langer Reiz.

Die in allen 5 Sitzungen nach jedem Reiz ermittelten Zahlenwerte bewegen sich zwischen 0 und 100. Sie wurden protokolliert und für die anschließende Analyse digital gespeichert.

2.4.4. Ergebnisauswertung der Potenziale

Bereits vor Beginn der eigentlichen Messung erfolgt die Programmierung der Steuerungs- und Auswertungssoftware EPOM2S1.1. Dabei werden die spezifischen Reizeinstellungen festgelegt und jede Sitzung inklusive der EEG-Daten gespeichert, sowie das Olfaktometer gesteuert. Für die ersten 4 Sitzungen wurde ein Interstimulusintervall (ISI) von 30 Sekunden und 15 Reizen pro Bedingung festgelegt. Im Durchgang zur Ermittlung der Reizdauer (5. Sitzung) beträgt das ISI 45 Sekunden und jeweils 3 Reize für jede Bedingung (Kobal, 1981; Hummel & Kobal 1999).

Jeweils 500 ms vor der Reizapplikation beginnt die Aufzeichnung der Signale. Nach Reizabgabe werden noch weitere 1548 ms aufgezeichnet, so dass insgesamt 2048 ms erfasst sind, und damit das erwartete evozierte Potenzial. Der Bandbreitenfilter wurde zwischen 0,02 und 30 Hz festgelegt. Zusätzlich wurde ein Tiefpassfilter mit 15 Hz eingesetzt. Die Daten laufen über einen im Olfaktometer befindlichen 8-kanaligen Vorverstärker und werden nachfolgend digitalisiert (analog/digital-Wandler, MIO-16X, National Instruments, Austin, TX, USA). Anschließend werden die Aufzeichnungen mit dem Programm EPEvaluate (Kobal, Erlangen, Germany) ausgewertet und gemittelt. Dabei werden diejenigen Potenziale die Artefakte wie Augenzwinkern oder Bewegungsartefakte aufweisen eliminiert. Von den verbleibenden Aufzeichnungen wurden anschließend die *Peak-to-Peak* (Spitze-zu-Spitze)-Amplituden zwischen N1 und P2 ermittelt, um vom Ausgangswert unabhängige Daten zu erzielen. Zur Ermittlung der Latenz wurde die Zeit vom Reizbeginn bis zur Reizantwort, also dem ersten Ausschlag im EEG, herangezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Mittels Varianzanalyse (ANOVA) wurden die ERP-Parameter, die Intensitätseinschätzung und die Reizdauerabschätzung auf signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, unterschiedlichen Reizdauern (100 ms, 200 ms, 300 ms für die ersten vier Sitzungen und 100 ms, 200 ms, 300 ms, 600 ms für die fünfte Sitzung), den unterschiedlichen Konzentrationen (stark und schwach) und der Stimulusart (H₂S, PEA für die ersten vier Sitzungen, zusätzlich CO₂ in der 5. Sitzung) untersucht. Als Post Hoc Test folgte der

gepaarte t-Test, wobei das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgelegt wurde. Um dem Problem der multiplen Vergleiche zu begegnen, führten wir eine Bonferroni-Korrektur durch.

3. Ergebnisse

Mittels ANOVA wurden die Stichproben für die abhängigen und unabhängigen Variablen untersucht. Dies beinhaltet den F-Test und den t-Test. Mit dem F-Test lässt sich ermitteln, inwiefern sich zwei Stichproben hinsichtlich ihrer Varianz unterscheiden. Ist ein Zusammenhang zwischen den Stichproben gegeben, wird mit Hilfe des t-Tests jede unabhängige Variable auf Signifikanz geprüft.

3.1. OERP – Daten

Die Ergebnisse sind im Anschluss einzeln aufgeführt. Hierbei unterscheidet man unabhängige und abhängige Variablen.

Reizdauer, Konzentration und Duftstoff sind die unabhängigen Variablen im durchgeführten Experiment. Dabei sind folgende Aussagen hervorzuheben.

Die Amplituden des OERP sind abhängig von der Konzentration des Duftstoffes. Aus einem starken Reiz resultiert auch eine höhere Amplitude. ($F[1,17]=56,3$; $p<0,001$). Dabei war der Faktor Reizdauer knapp, aber trotzdem nicht signifikant. ($p=0,062$). Es fand sich jedoch eine signifikante Interaktion zwischen Konzentration und Reizdauer ($F[2,34]=6,5$; $p=0,004$): wechselnde Reizdauern beeinflussen die Amplituden unterschiedlich bei starken wie auch bei schwachen Reizkonzentrationen. Nachdem eine Analyse des ERP nach starken und schwachen Reizen durchgeführt wurde, zeigte sich eine differenzierte Aussage.

Bei schwacher Konzentration war kein Effekt der Reizdauer zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu konnte bei starken Konzentrationen sehr wohl ein Effekt der Reizdauer auf die Amplitudenhöhe des OERP's nachgewiesen werden ($F[2,34]=7,4$; $p=0,003$). Längere Reizdauern führen zu einer Zunahme der Amplitude. (siehe Abbildungen 5 bis 8)

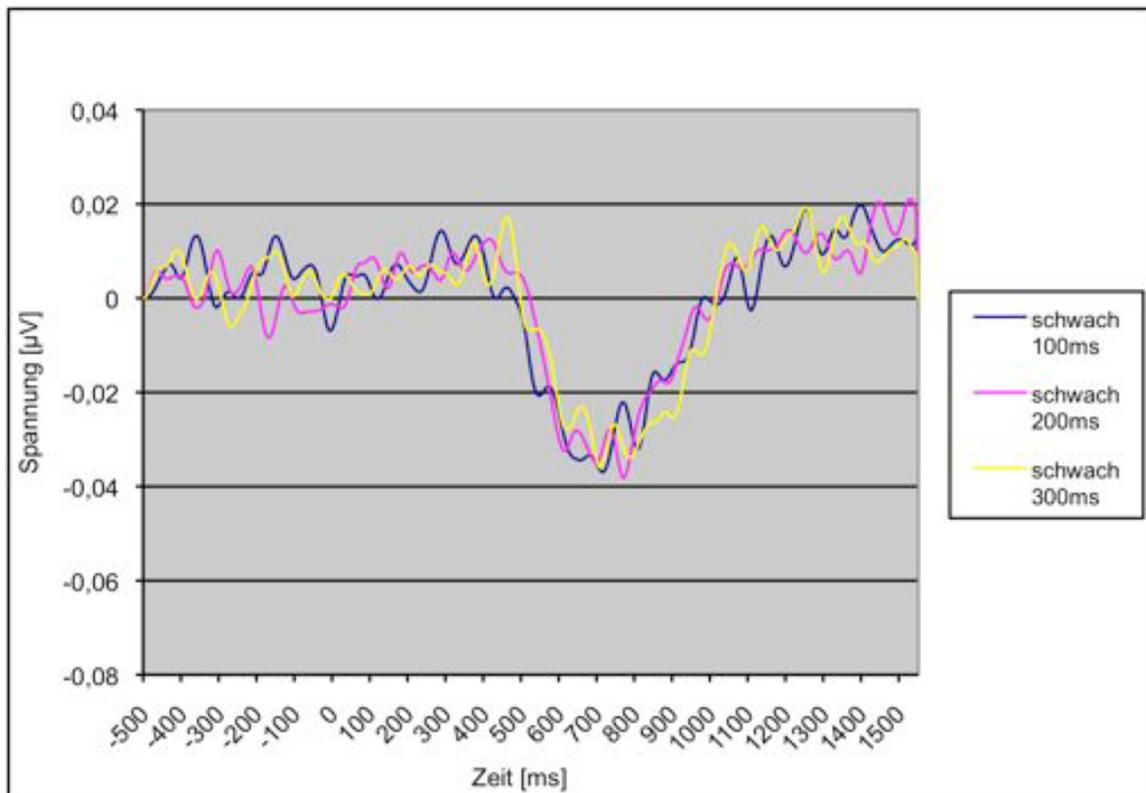


Abb.5: ERP für schwache (10%) Konzentration von PEA

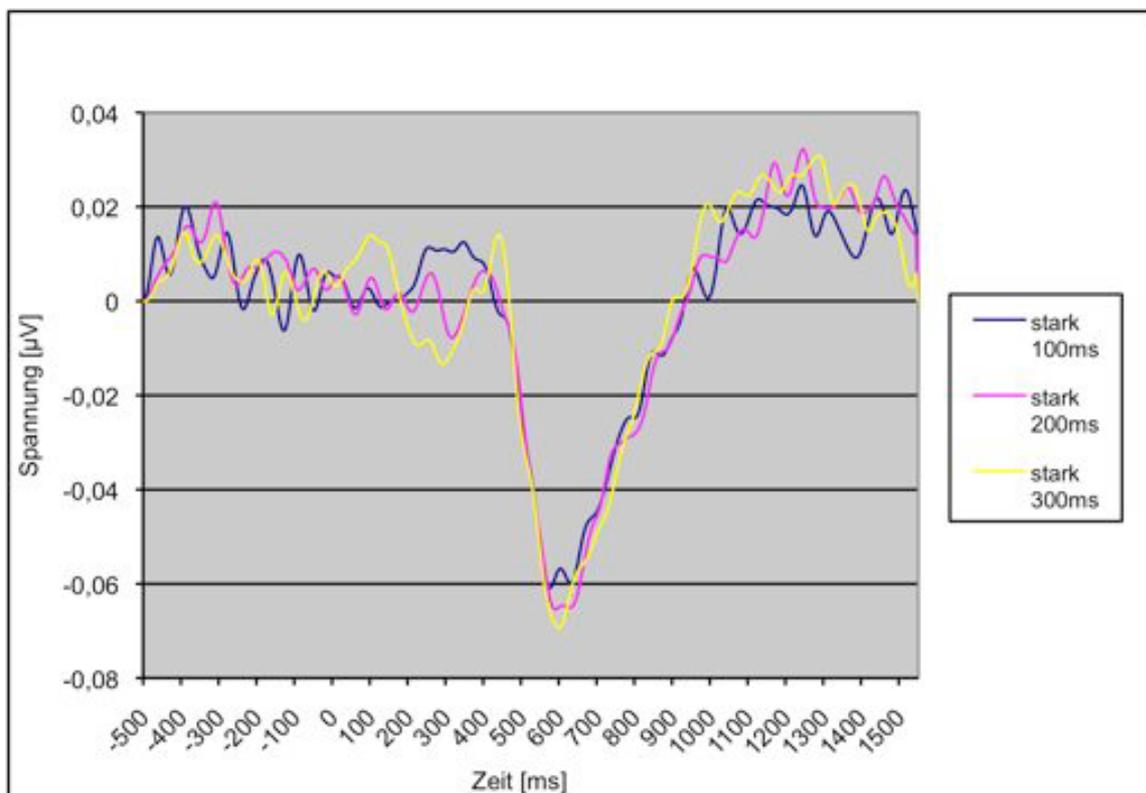


Abb.6: ERP für starke (40%) Konzentration von PEA

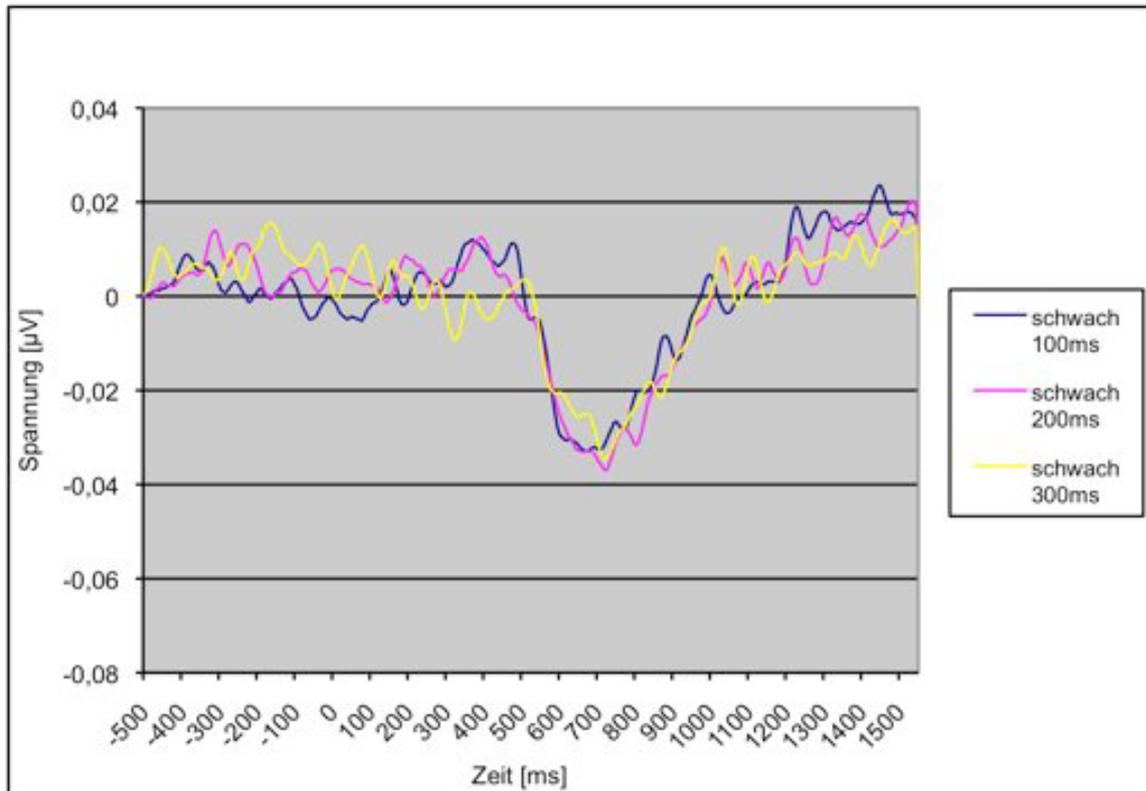


Abb.7: ERP für schwache (2ppm) Konzentration von H_2S

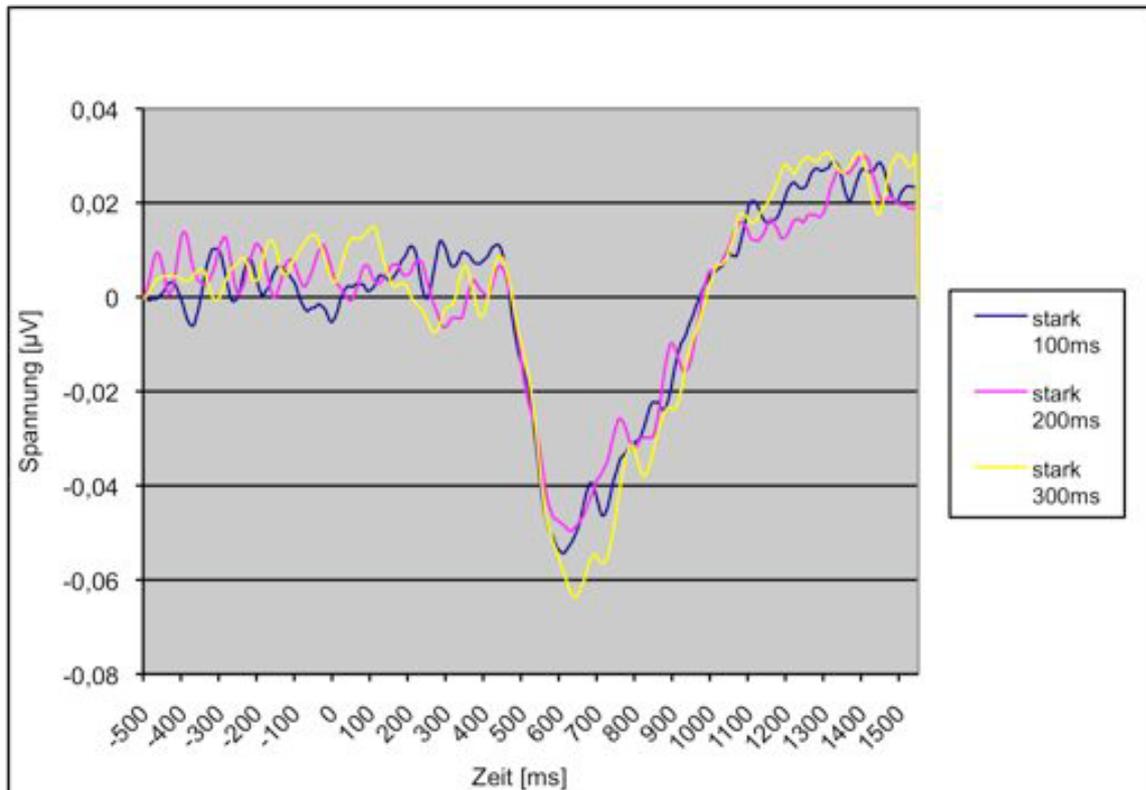


Abb.8: ERP für starke (8ppm) Konzentration von H_2S

In Abbildung 9 werden die Mittelwerte der Amplitude N1P2 für die starken und schwachen Reize des Schwefelwasserstoffs mit den jeweiligen Reizdauern gegenübergestellt. Dabei für die starken Reize ein deutlicher Anstieg der Amplitude bei steigender Reizdauer sichtbar, wohingegen dies bei den schwachen Reizen nicht der Fall ist.

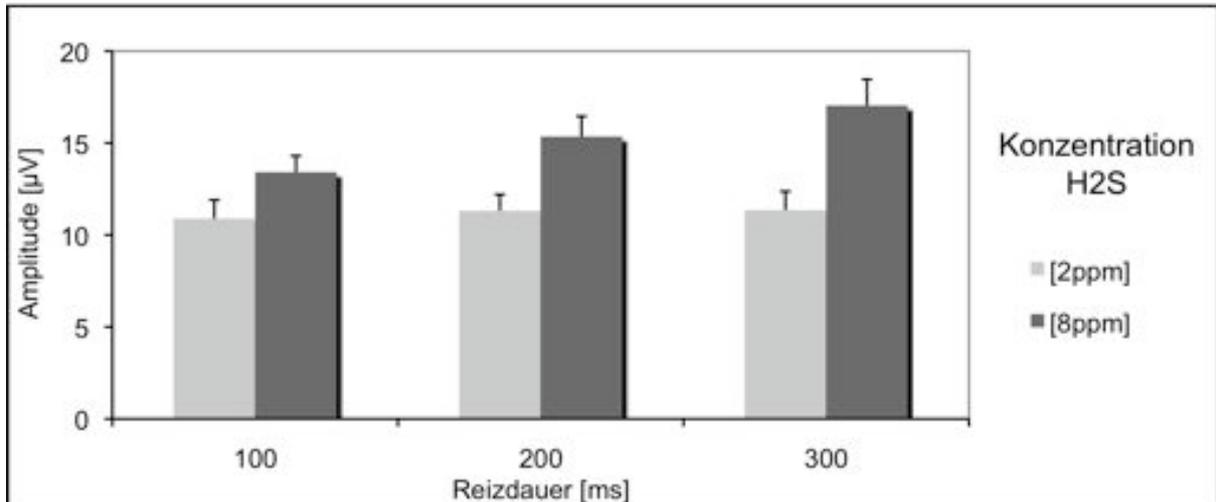


Abb.9: Amplitude N1P2 für Reiz H₂S

Gleiches gilt für die Versuche (Abb. 10) mit PEA. Auch hier zeigt sich, dass die Amplitudenhöhe N1P2, bei den schwachen Reizen auch bei sich ändernden Reizdauern nahezu konstant bleibt. Während bei den starken Duftreizen ein signifikanter Anstieg bei zunehmender Reizdauer nachweisbar ist.

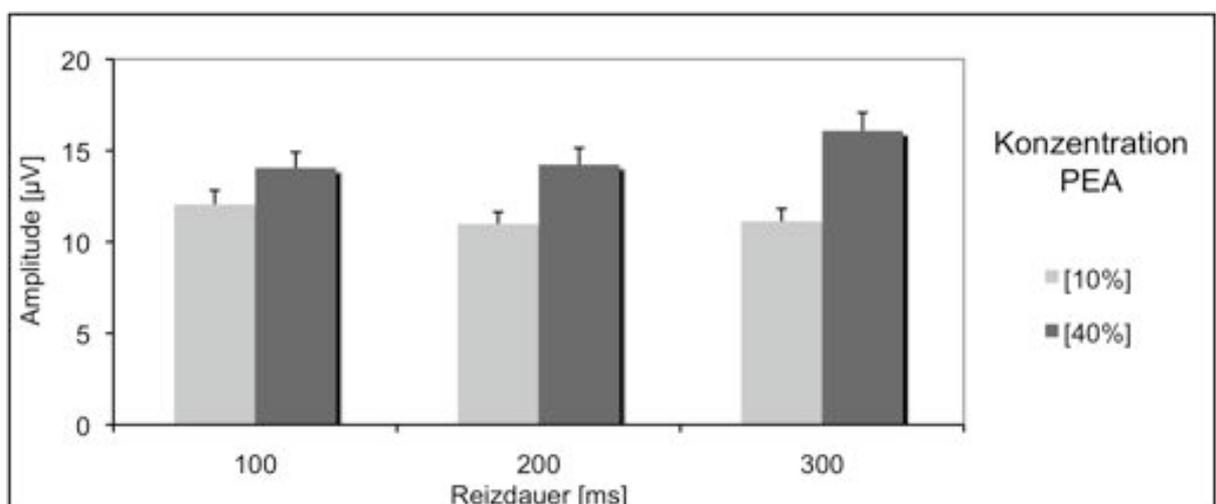


Abb.10: Amplitude N1P2 für Reiz PEA

Latenzen:

Auf die OERP-Latenzen konnte weder ein Effekt im Zusammenhang mit der Reizdauer noch eine Interaktion zwischen Reizdauer und Konzentration nachgewiesen werden.

Dies wird in den Abbildungen 11 und 12 noch einmal verdeutlicht. Weder für H₂S noch für PEA fand sich eine signifikante Änderung der Latenzzeit für N1 bei sich ändernder Reizdauer und steigender Konzentration.

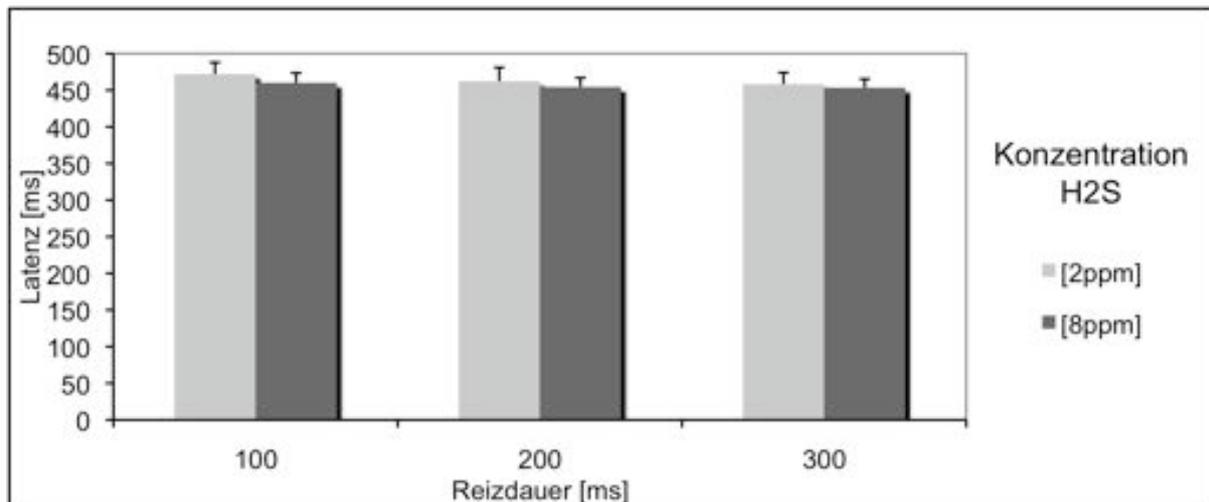


Abb.11: Latenzen N1 für H₂S

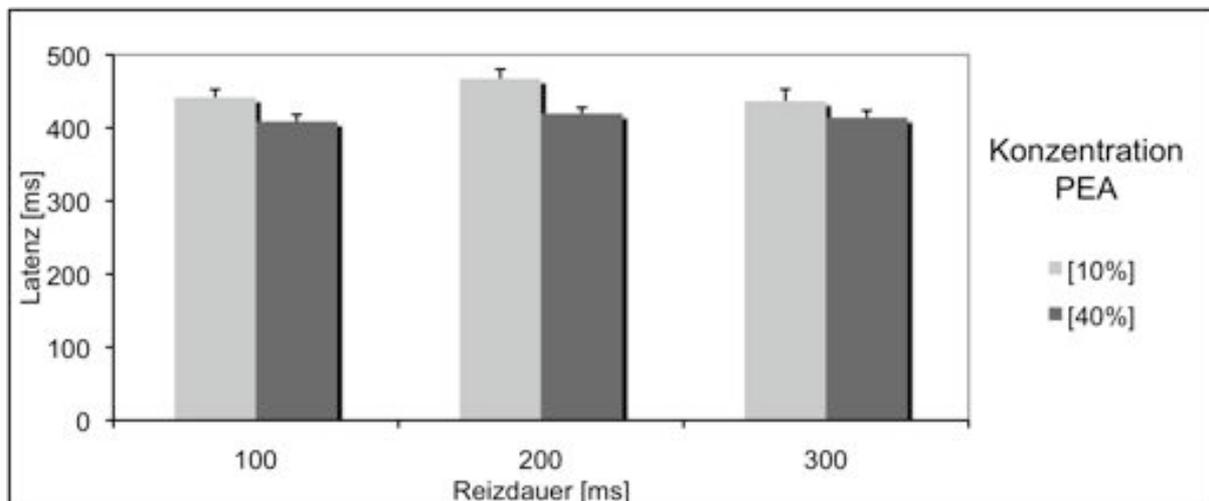


Abb.12: Latenzen N1 für PEA

Hingegen konnte in Bezug auf die Latenzen und die Konzentration gezeigt werden, dass Stimuli mit steigender Konzentration zu kürzeren Latenzen von N1 und P2 ($F[1,17]>5,84$; $p<0,028$) führen (Abb.13).

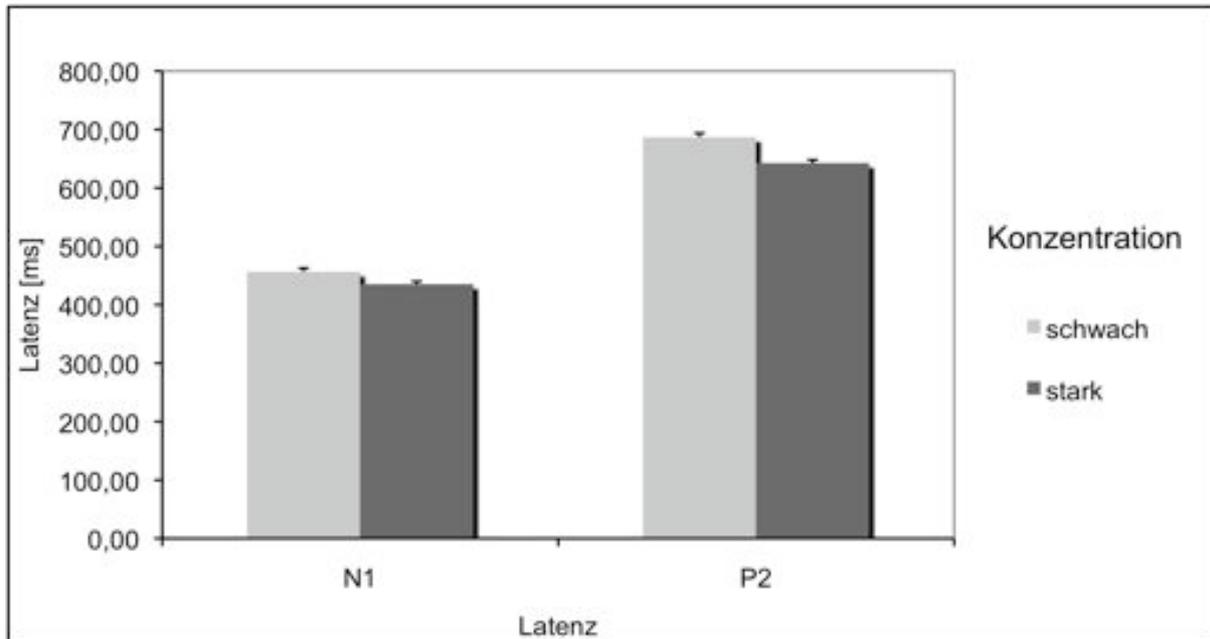


Abb. 13: Latenzen von N1 und P2 in Abhängigkeit von der Konzentration

Betrachtet man allein die Latenzzeiten von P2, so findet man einen Zusammenhang zwischen Duftstoff und Konzentration ($F[1,17]=6,3$; $p=0,023$).

Bei der Latenz von P2 war eine Interaktion zwischen dem Duftstoff PEA und der Konzentration erkennbar ($F[1,17]=6,3$; $p=0,023$). In Abbildung 14 ist dieser Sachverhalt noch einmal in einem Balkendiagramm veranschaulicht. Hierbei zeigt sich bei Betrachtung der Reizstärke unabhängig von der Reizdauer, eine Verkürzung der Latenz von P2 bei höherer Duftkonzentration. Dies trifft sowohl für H_2S als auch für PEA zu, ist jedoch bei PEA deutlich stärker ausgeprägt.

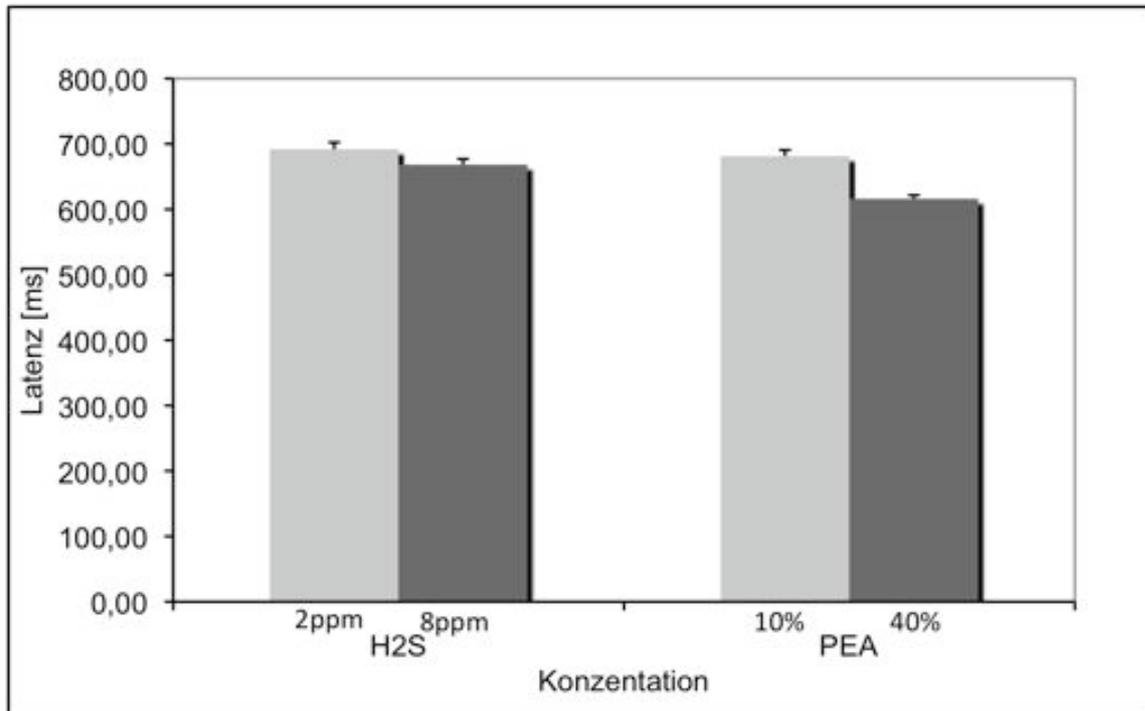


Abb.14: Latenzen von P2 für H₂S und PEA in Abhängigkeit von der Konzentration

3.2. Psychophysische Daten:

3.2.1. Intensitätseinschätzung:

Bei den Intensitätseinschätzungen durch die Probanden wurden konzentrationsstarke Reize auch höher bewertet ($F[1,18]=62,7$; $p<0,001$) (Abb. 15-16). Ähnlichen Effekt hatte auch die Reizdauer. Mit steigender Reizdauer wurde die Intensität des Duftstoffes auch als stärker empfunden. ($F[2,36]=90,1$; $p<0,001$) (Abb. 17-18). Im Vergleich der beiden Duftstoffe PEA und H₂S wurden PEA-Düfte insgesamt als stärker riechend beurteilt als die Schwefelwasserstoffstimuli ($F[1,18]=5,7$; $p=0,027$).

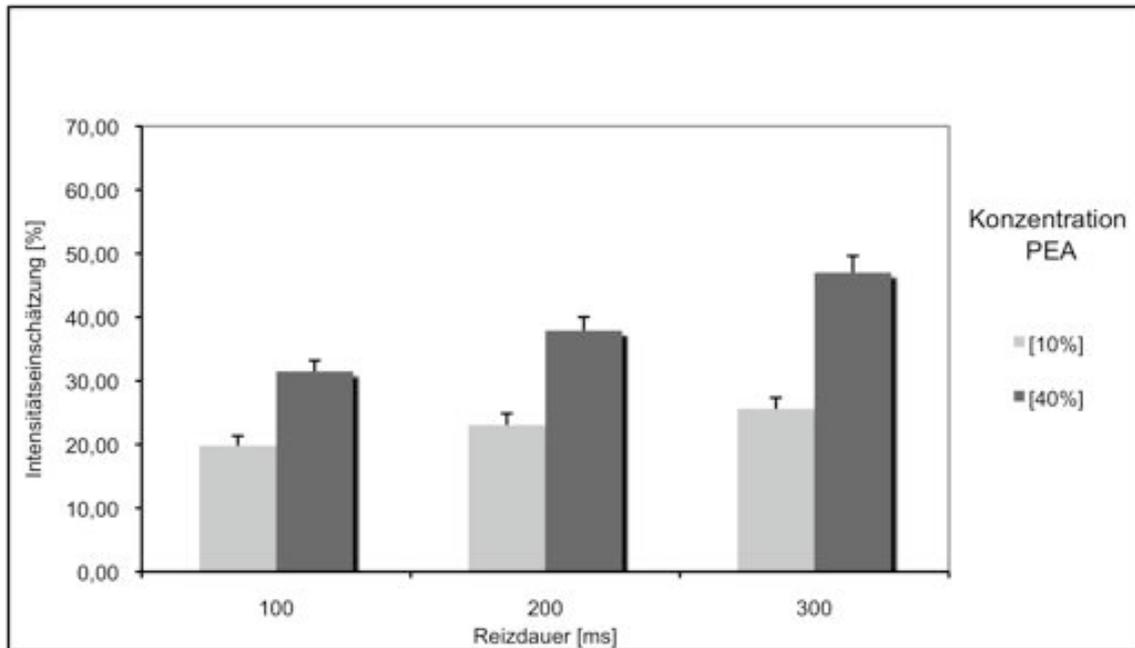


Abb.15: Intensitätseinschätzung PEA

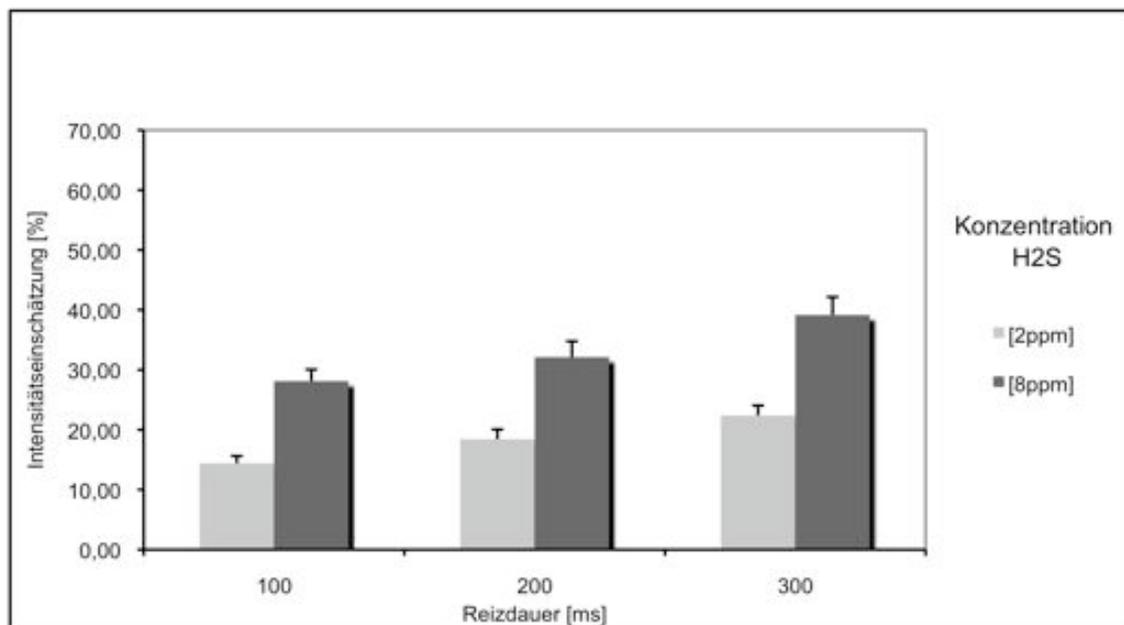


Abb.16: Intensitätseinschätzung H₂S

Eine weitere Auffälligkeit war, dass die weiblichen Probanden, Stimuli als intensiver riechend einzuschätzen als die Männer ($F[1,18]=14,3$; $p=0,001$). Auch hier ist wieder ein deutlicher Unterschied in der Reizintensitätseinschätzung zwischen starken und schwachen Duftstoffen sichtbar. Ebenso ist bei steigender Reizdauer ein Anstieg in der Intensitätseinschätzung sichtbar. Vergleicht man beide Duftstoffe so sind die Intensitätseinschätzungen bei PEA höher als bei H₂S (Abb. 17-18).

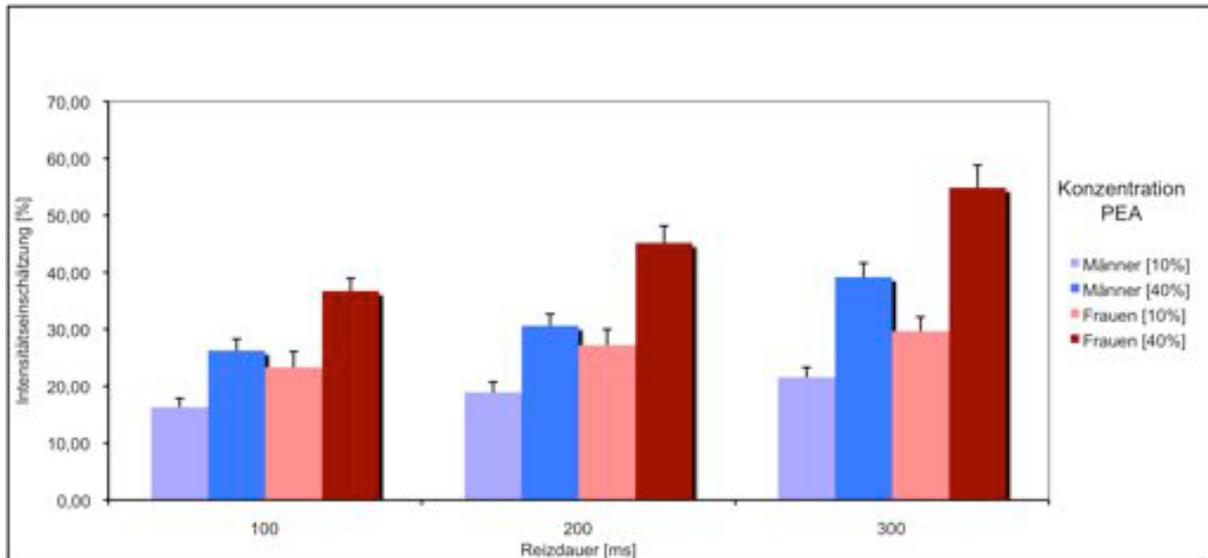


Abb.17: Intensitätseinschätzung PEA Männer und Frauen

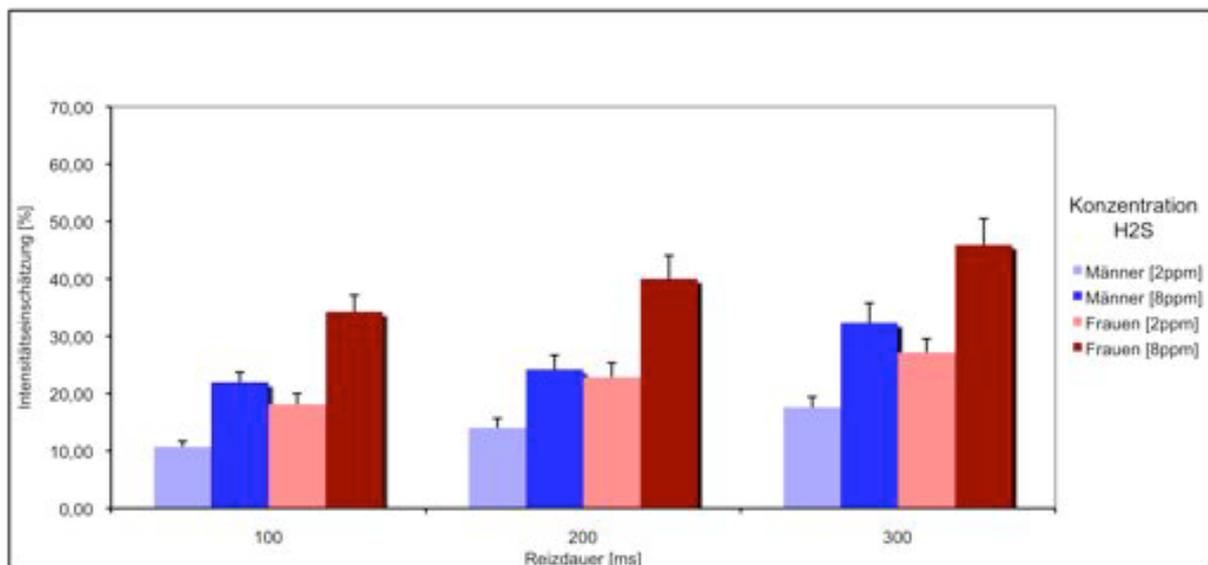


Abb.18: Intensitätseinschätzung H₂S Männer und Frauen

3.2.2. Reizdauerabschätzung:

In der Abschätzung der Reizdauer während des 5. Messdurchganges der Probanden, ergaben sich signifikante Effekte. Dies waren zum einen zwischen der geschätzten und der tatsächlichen Reizdauer ($F[3,51]=50,6$; $p<0,001$) und zum anderen zwischen der Reizdauerabschätzung und der Konzentration ($F[1,17]=36,3$; $p<0,001$). Lange Stimuli wurden demnach auch als solche wahrgenommen. Stimuli mit hoher Konzentration wurden ebenfalls als lange dauernder Reiz empfunden (siehe Abbildungen 19-21).

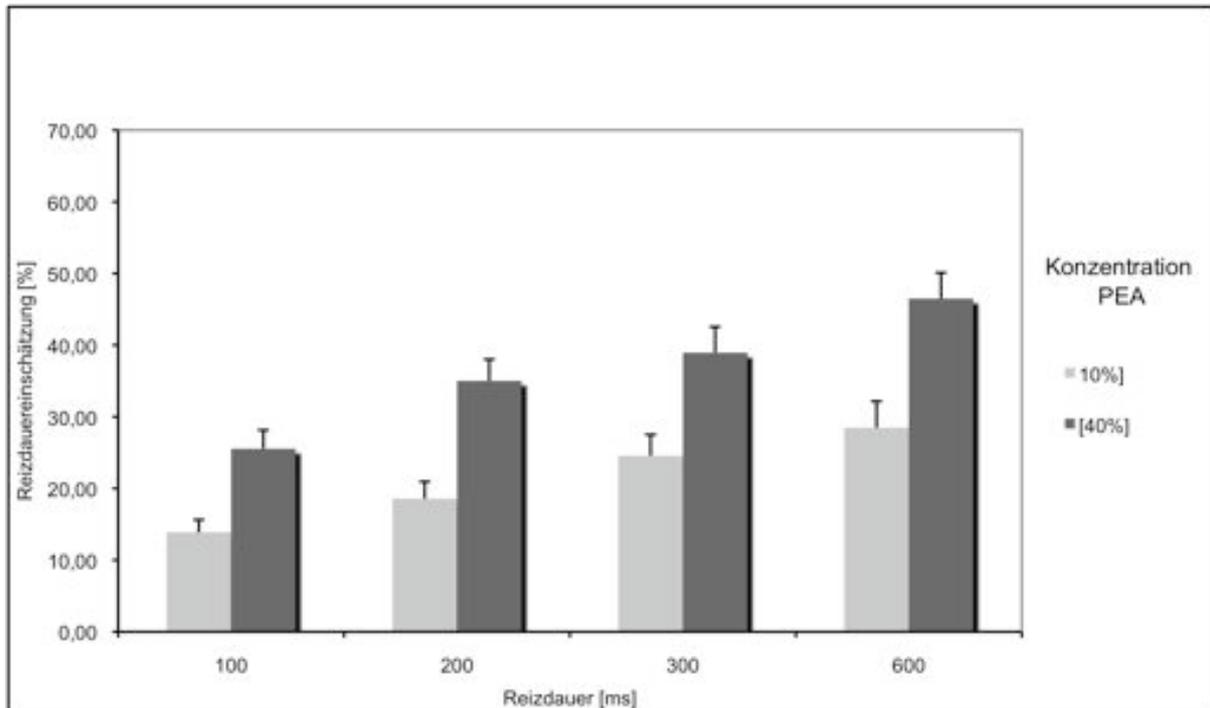
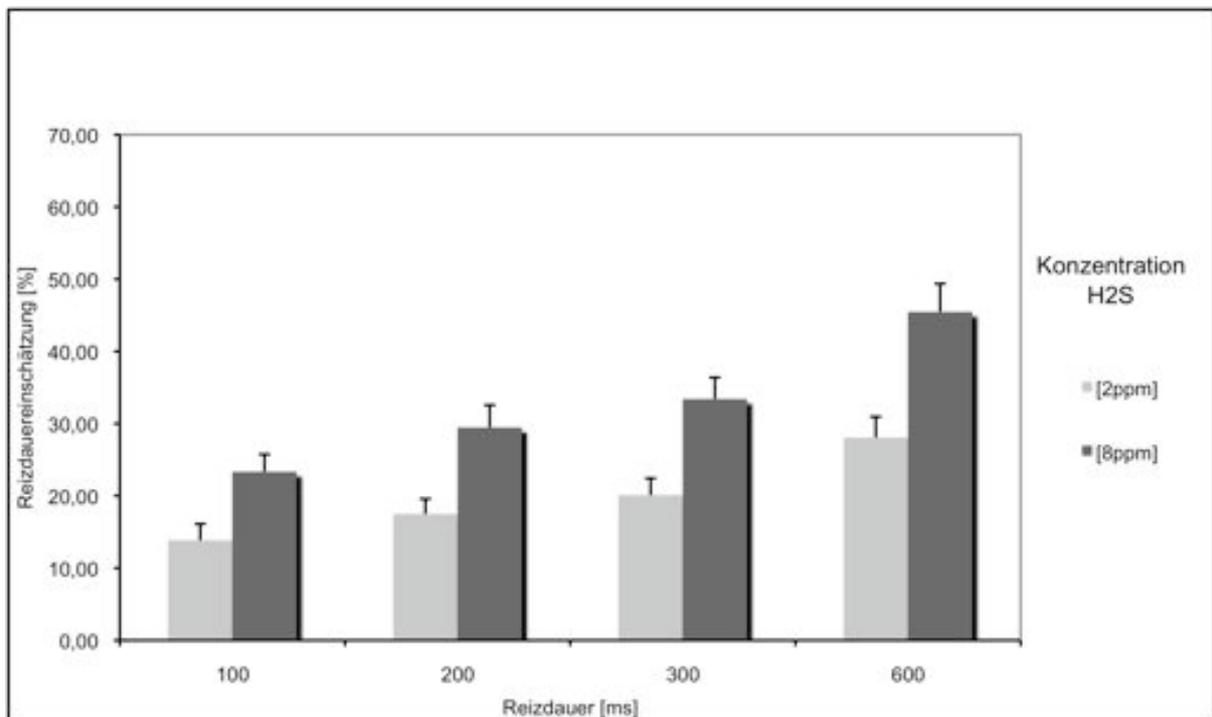


Abb.19: Reizdauerabschätzung PEA

Abb.20: Reizdauerabschätzung H₂S

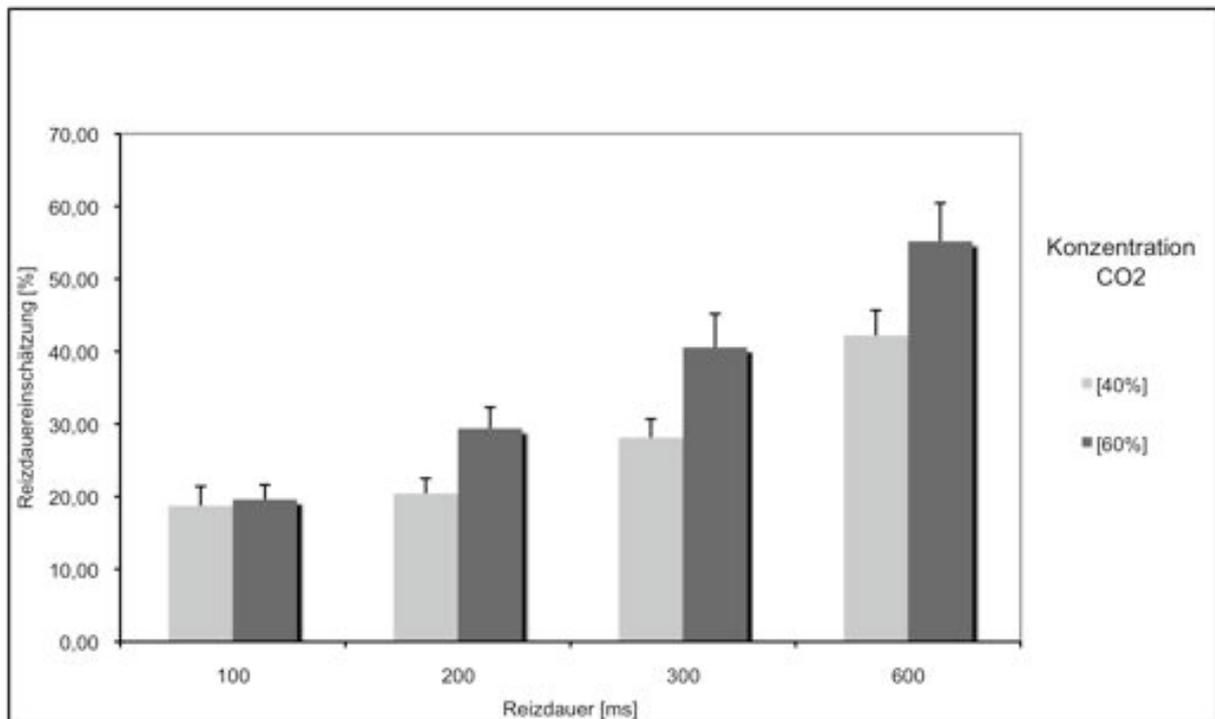


Abb.21: Reizdauerabschätzung CO₂

Im Gegensatz zur Einschätzung der Intensitäten fand sich bei der Abschätzung der Reizdauer kein signifikanter Einfluss des Geschlechts des Probanden.

4. Diskussion:

4.1. Olfaktorisch evozierte Potenziale sind abhängig von der Reizdauer.

Die Reizdauer beeinflusst die Amplitude des OERP, hat aber keinen Einfluss auf die Latenzzeiten.

Bereits 1981 hat sich Kobal dem Einfluss der Reizdauer auf das olfaktorisch evozierte Potenzial zugewandt. In seiner Arbeit hat er an den gemischt olfaktorisch/trigeminalen Duftstoffen Isoamylazetat und Eucalyptol den Einfluss verschiedener Reizdauern (100, 300, 500, 700 ms) bei konstanter Konzentration auf die evozierten Potenziale untersucht. Er konnte jedoch, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, keine Unterschiede zwischen den OERP's aufzeigen; weder Form noch Amplitude der evozierten Potenziale änderten sich bei unterschiedlichen Reizdauern. Er folgerte daher, dass das olfaktorische ERP hauptsächlich durch die Stimuluskonzentration und den Stimulusbeginn beeinflusst wird.

Von den auditorisch evozierten Potenzialen weiß man mittlerweile, dass sich im Besonderen die Amplituden durch eine Steigerung der Reizdauer vergrößern. Eine Arbeit von (Kushnerenko *et al.* 2001) untersuchte die auditorischen Potenziale bei einer Reizdauer von 200, 300 und 400 ms, bei gleich bleibender Frequenz. Dabei vergrößerten sich von 200 bis 300 ms die Amplituden der späten Komponenten des auditorischen Potenzials, nahmen aber bei einer Reizdauer von 400 ms wieder ab. Es wird daher von der Existenz einer reizdauerabhängigen Komponente im auditorischen ERP ausgegangen.

In einer Arbeit von (Frasnelli *et al.* 2003) wurde untersucht in wieweit trigeminal evozierte Potenziale die Reizdauer reflektieren. Für CO₂ wurde dabei ein Anstieg der *Peak-to-Peak* (Spitze-zu-Spitze)-Amplitude N1-P1 bis zu einer Reizdauer von 250 ms festgestellt. Reizdauern über 250 ms führten zu einer Abnahme der Amplitude von N1-P1. Es wurden Reizdauern von 100, 150, 200, 250 und 300 ms verwendet.

Als Ursache dieses Phänomens wird vermutet, dass durch kurze Reizdauern die Neurone synchron erregt werden. Diese Synchronizität scheint bei Reizdauern über 250 ms wegzufallen, so dass daraus geringere Amplituden resultieren. Bei den Latenzen ergab sich keinerlei signifikanter Effekt. Außerdem fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Reizdauer und der *Base-to-Peak* (Basis-zu-Spitze)-Amplitude P3. Auch hier war es wieder so, dass dies nur für Reizdauern von 100 bis 300 ms galt, Reizdauern, die darüber hinaus reichten, beeinflussten die Amplitudengröße nicht signifikant. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Beziehung zwischen Reizdauer und der Amplituden einen sigmoidalen Kurvenverlauf zu haben scheint. Bei circa 200 ms zeigt die

Kurve ein Plateau und steigt dann nur noch sehr langsam bis zum P3 Maximum an. Für N1 fand sich keine Abhängigkeit der Amplitude von der Reizdauer.

Die P3-Amplitude des ERP wird als später positiver Komplex bezeichnet. Nach einer Arbeit von Pause et al. (Pause *et al.* 1996) spiegelt sie die endogene Komponente, also die individuelle Auseinandersetzung mit dem Stimulus, wider und wird durch kognitive Manipulation beeinflusst. Da sich die Bedeutung eines Stimulus mit seiner Dauer ändern kann, kann es zu messbaren Änderungen der P3-Amplitude kommen.

Im Jahre 2002 hatte Wang (Wang *et al.* 2002) in seiner Studie 5 verschiedene Reizdauern von 35 bis 200 ms und deren Wirkung auf das evozierte Potenzial untersucht. Als Duftstoff nutzte er Isoamylazetat, einen gemischt olfaktorisch trigeminalen Stimulus. Dabei fand sich, im Gegensatz zur Arbeit von (Kobal, 1981), welche den gleichen Duftstoff verwendete, ein Zusammenhang zwischen Reizdauer und Amplitude. Je länger die Reizdauer, desto größer die Amplitude. Für die Latenzen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Dieser Zusammenhang deckt sich mit der vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Studie sollte nun die Reaktion des ERP auf Veränderungen der Reizdauer bei rein olfaktorischen Stimuli untersucht werden, wobei erstmals für rein olfaktorische Duftstoffe gezeigt werden konnte, dass die Reizdauer das evozierte Potenzial beeinflusst. OERP kodieren daher nicht nur den Erregungsbeginn und die Konzentration, wie von Kobal 1981 angenommen (Kobal, 1981), sondern widerspiegeln auch die Reizdauer, wobei insbesondere die späten ERP-Komponenten die Reizdauer repräsentieren.

Warum in der Arbeit von Kobal aus dem Jahre 1981 kein Einfluss der Reizdauer erkennbar war, kann daran gelegen haben dass im Speziellen auf die Amplitude und Latenz von N1 geachtet wurde, nicht jedoch auf P2 oder P3 und somit keinerlei Veränderungen nachweisbar waren. Es mag auch an der mit 10 Reizen je Reizdauer doch geringen Wiederholung und bei 5 Probanden kleinen Anzahl an Potenzialen gelegen haben. Möglicherweise war außerdem die gewählte Duftstoffkonzentration zu niedrig, denn wie in dieser Arbeit gezeigt, konnten nur bei der hohen Duftstoffkonzentration auch eine Änderung der Amplitude bei wechselnder Reizdauer nachgewiesen werden.

Zukünftige Studien könnten sich mit diesem Thema auseinandersetzen und im speziellen den Zusammenhang zwischen der Reizdauer und der Duftstoffkonzentration untersuchen.

4.2. Die Änderung der Konzentration beeinflusst sowohl die Amplitude, wie auch die Latenzzeit des ERP

Wie bereits im Einleitungsteil erwähnt wird das evozierte Potenzial durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Inwieweit sich bestimmte Veränderungen bei der Duftstoffapplikation auf das entstehende Potenzial auswirken war in den letzten Jahren Inhalt zahlreicher Studien.

4.2.1. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von olfaktorischen Reizen

In einer frühen Arbeit von (Thiele & Kobal 1984) wurde anhand von H₂S der Einfluss einer Konzentrationsänderung auf das evozierte Potenzial untersucht wurde. Darin konnte keine Abhängigkeit der Amplitude von der Reizkonzentration nachgewiesen werden.

Jedoch zeigte sich, dass sich bei steigender Konzentration des olfaktorischen Duftstoffes die Latenzen verkürzen. Diese negative Korrelation zwischen der Konzentration und der Latenz konnte später in mehreren Studien bestätigt werden (Pause *et al.* 1996; Tateyama *et al.* 1998).

Tateyama *et al.* untersuchten die Beziehung zwischen OERP und Stimuluskonzentration für Vanillin, welches ebenso wie PEA und H₂S ein olfaktorischer Stimulus ist. Dabei fanden sich mit wachsender Konzentration von Vanillin neben der bereits genannten Verkürzung der Latenzen im Besonderen für N1, P1 und P2 auch höhere *Peak-to-Peak* (Spitze-zu-Spitze)-Amplituden. Diese Ergebnisse entsprechen somit auch denen der vorliegenden Arbeit.

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Konzentrationsänderungen für H₂S und CO₂ untersucht. Für H₂S konnte für die Amplitude von P2 ein signifikanter Zusammenhang mit der Konzentration nachgewiesen werden. Außerdem ergab sich mit steigender Konzentration eine kürzere Latenz des olfaktorischen Potenzials (Stuck *et al.* 2006).

Titel	Autor/Jahr	Duftstoff	Amplitude	Latenz
Vergleich der objektiven und subjektiven Methoden olfaktorischer Bestimmungen- Beispiel H ₂ S	Thiele, V.; Kobal, G./ 1984	H ₂ S	Unverändert	verkürzt
Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration	Tateyama, T.; Hummel, T.; Roscher, S.; Post, H.; Kobal, G./ 1998	Vanillin	Zunahme	verkürzt
Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration	Stuck, B.A.; Frey, S.; Freiburg, C.; Hörmann, K.; Zahnert, T.; Hummel, T./ 2006	H ₂ S	Zunahme	verkürzt
The influence of stimulus duration on odor perception.	Frasnelli, J.; Wohlgemuth, C.; Hummel, T./ 2006	H ₂ S, PEA	Zunahme Zunahme	verkürzt verkürzt

Tabelle 1: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von rein olfaktorischen Duftstoffen

4.2.2. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von trigeminalen Reizen

Für rein trigeminale Stimuli wurde durch (Kobal & Hummel 1991) bestätigt, dass bei höheren Konzentrationen die Potenziale größere Amplituden und kürzere Latenzen aufwiesen.

In einer weiteren Studie wurde der Einfluss von Konzentrationsänderungen für H₂S und CO₂ untersucht; es zeigte sich für CO₂ ein signifikanter Unterschied der Amplituden und Latenzen bei N1 und P2 (Stuck *et al.* 2006).

Titel	Autor/Jahr	Reizstoff	Amplitude	Latenz
Olfactory evoked potentials in humans	Kobal, G.; Hummel, T./ 1991	CO ₂	Zunahme	verkürzt
Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration	Stuck, B.A.; Frey, S.; Freiburg, C.; Hörmann, K.; Zahnert, T.; Hummel, T./ 2006	CO ₂	Zunahme	verkürzt

Tabelle 2: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von rein trigeminalen Duftstoffen

4.2.3. Der Einfluss der Konzentration auf ERP-Amplituden und Latenzen von gemischt olfaktorisch trigeminalen Reizen

Eine der ersten Studien die sich mit dem Thema der Reizdauer beschäftigten, stammt von Kobal aus dem Jahre 1981 (Kobal, 1981). Darin wurde für Eukalyptol und Linalool, beides gemischt olfaktorisch trigeminale Duftstoffe, festgestellt, dass bei höheren Konzentrationen die Potenziale größere Amplituden und kürzere Latenzen aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie mit Skatol von (Wada, 1998) und mit Citral von (Pause *et al.* 1996).

Zu einem etwas anderen Ergebnis kam eine weitere Studie mit Linalool, in der kein Einfluss der Reizdauer auf die Amplitude nachweisbar war (Pause *et al.* 1997). Hier konnte bei steigender Konzentration lediglich eine Verkürzung der Latenzzeit des ERP nachgewiesen werden. Allerdings wurden in dieser Arbeit sehr niedrige Konzentrationen des Linalools verwendet, welche unterhalb der trigeminalen Reizschwelle lagen. Außerdem wurden die Duftstoffe in ansteigender Konzentration präsentiert, sodass trotz eines langen Interstimulusintervall von 50 sec Habituation nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Schon 1981 hatte Kobal (Kobal, 1981) bemerkt, dass möchte man Konzentrationseffekte messbar machen, die Duftstoffe in zufälliger Reihenfolge zu präsentieren sind, so wie es auch für die vorliegende Arbeit erfolgte.

Ein wiederum anderes Ergebnis als die Arbeit von (Pause *et al.* 1997) erbrachte eine Arbeit von (Prah & Benignus 1992) mit dem olfaktorisch trigeminalen Duftstoff Toluol. Hierbei konnte kein Einfluss der Konzentration auf die Latenzzeit nachgewiesen werden, jedoch konnte ein Effekt der Konzentration auf die *Peak-to-Peak* (Spitze-zu-Spitze) Amplitude

gezeigt werden. Als Grund für die fehlende Reaktion der Latenzen auf eine Konzentrationsänderung, könnte das in dieser Studie sehr kurz gewählte ISI von 10-15 sec verantwortlich sein.

Titel	Autor/Jahr	Duftstoff	Amplitude	Latenz
Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns	Kobal, G./1981	Eukalyptol Linalool	Zunahme Zunahme	verkürzt verkürzt
Olfactory evoked responses to odorous stimuli of different intensities	Prah, James D.; Benignus, Vernon A./ 1992	Toluol	Zunahme	unverändert
Central Processing of Odor Concentration is a Temporal Phenomenon as Revealed by Chemosensory Event-Related Potentials (CSERP)	Pause, B.M.; Sojka, B.; Ferstl, R./ 1997	Linalool Menthol	unverändert Zunahme	verkürzt verkürzt
The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP)	Pause, B.M.; Sojka, B.; Krauel, K.; Ferstl, R./ 1996	Citral	Zunahme	verkürzt
Change of Chemosensory Event-Related Potentials on Olfactory Stimulation as a Function of Odorant Concentrations	Wada, M./1998	Skatol	Zunahme	verkürzt

Tabelle 3: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von gemischt olfaktorisch trigeminalen Duftstoffen

4.2.4. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Konzentration eine wichtige Rolle bei der Ausbildung evozierter Potenziale spielt und maßgeblich die Länge der Latenz und die Größe der Amplituden verändert. Trotz dieser einheitlichen Beobachtungen scheint es jedoch so zu sein, dass der Einfluss trigeminaler Stimuli auf die Amplituden größer ist, als der auf die Latenzen. Veränderungen der Duftkonzentration scheinen einen geringeren Einfluss auf die Veränderung der Amplituden bei olfaktorisch evozierten Potenzialen zu haben und unterscheiden sich hierbei von den trigeminalen Stimuli.

Hiernach beeinflussen trigeminale Stimuli hauptsächlich die Amplituden, während olfaktorische Stimuli eher die Latenzen beeinflussen; die Ursache dafür könnte in den beiden unterschiedlichen sensorischen Systemen liegen. Das neuronale Signal nach der Applikation mit olfaktorischen Stimuli erfasst nicht nur den physikalischen Charakter, sondern verschlüsselt auch Informationen über die Qualität. Das evozierte Potenzial entsteht erst durch die Integration zahlreicher Prozesse. Da diese Zeit brauchen, könnte dies ein Grund dafür sein, warum die Latenzen olfaktorischer ERP's sich mit der Veränderung der Konzentration verändern. Im trigeminalen System gibt es weniger Modulation hier gilt, je mehr Neuronen aktiviert werden, desto größer fällt die Amplitude des ERP's aus.

4.3. Stimuli mit hohen Konzentrationen und langen Reizdauern werden von den Probanden als intensiver riechend beurteilt als solche mit niedriger Konzentration oder kürzerer Reizdauer.

Bezüglich der Intensitätseinschätzungen welche in den ersten 4 Sitzungen mit den rein olfaktorischen Stimuli PEA und H₂S durchgeführt wurden, zeigte sich, dass mit steigender Konzentration, dieses auch von den Probanden als intensiver beurteilt wurde. Für die gemischt olfaktorisch trigeminalen Duftstoffe Eukalyptol und Linalool hatte Kobal schon 1981 zeigen können, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Intensitätseinschätzung und der Reizstärke besteht (Kobal, 1981).

Untersucht man die Änderungen der Reizdauer, so beurteilten die Probanden sowohl bei den Phenylethylalkoholstimuli, wie auch bei den Schwefelwasserstoffstimuli, die Duftstoffe mit der längeren Reizdauer auch als intensiver. Bereits im Jahre 1984 konnte ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Intensitätseinschätzung und der Reizdauer für den trigeminalen Duftstoff Ammoniak nachgewiesen werden (Cometto-Muniz & Cain 1984). Erklärt wird dies durch die zeitliche Summation des trigeminalen Systems. Die Autoren vermuteten, dass das trigeminale System eher ein Massendetektor ist welcher auf die Masse

an Duftstoffteilchen pro Zeiteinheit reagiert, als auf die Masse an Teilchen welche sich in einem bestimmten Volumen befinden.

Für den auch in der vorliegenden Arbeit verwendeten Duftstoff H₂S hatten bereits 1984 Kobal und Thiele den Einfluss der Reizdauer auf die Empfindungsstärke untersucht (Thiele & Kobal 1984). Hierin konnte allerdings kein Einfluss der Reizdauer nachgewiesen werden. Widerlegt wurde diese These bereits im selben Jahr durch ein Experiment von Strecker (Strecker, 1983). Dieser konnte zeigen, dass sowohl für H₂S, als auch für Linalool eine Steigerung der Intensität der Reizkonzentration, wie auch der Reizdauer zu einer Zunahme der Empfindungsstärke führen. Diese Ergebnisse decken sich auch mit der vorliegenden Arbeit. Als Ursache warum bei Kobal und Thiele kein Zusammenhang zwischen der Intensitätseinschätzung und der Reizdauer nachweisbar waren, ist laut der Arbeit von Strecker am ehesten in der mit fünf Probanden sehr geringen Anzahl zu sehen und da bei jeder Versuchsitzung eine andere Reizdauer verwendet wurde, während die Konzentrationen jeweils variierten. Somit wurde auf Grund der Varianz an den verschiedenen Versuchssitzungen das Ergebnis verdeckt (Strecker, 1983).

Die höchsten Intensitätseinschätzungen erhielten in der vorliegenden Arbeit die Reize mit hoher Konzentration und langer Reizdauer. Bei geringerer Konzentration wurden Duftstoffe als gleich stark im Vergleich zu einem konzentrationsstärkerem aber kürzeren Reiz eingeschätzt. Dieses Phänomen wird als time-intensity trading (Zeit-Intensitätsaustausch) bezeichnet und wurde für das trigeminale System bereits beschrieben (Frasnelli et al. 2003). Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass dieses Phänomen auch für das olfaktorische System gilt.

Zusammenfassend lässt sich sagen dass bei den Intensitätseinschätzungen sowohl die Reizdauer wie auch die Konzentration ausschlaggebend sind.

4.4. Die Probanden sind in der Lage unterschiedlich lange Reizdauern richtig zu erkennen.

Im letzten Experiment dieser Arbeit ging es darum die Reizdauer als kurz oder lang einzuschätzen. Hier wurde die Änderung der Reizdauer von den Probanden richtig erkannt. Dies konnte sowohl für schwache wie auch starke Reize, als auch für die drei unterschiedlichen Duftstoffe, in dem Falle Phenylethylalkohol und H₂S als olfaktorische Stimuli, wie auch für CO₂ als trigeminalen Stimulus gezeigt werden.

Einzig bei der Reizdauerabschätzung des trigeminalen Stimulus CO₂ war der Unterschied zwischen der 100 und 200 ms Dauer bei dem schwachen Reiz mit 40%-igem CO₂ nicht signifikant.

Wäre das olfaktorische System, ebenso wie von Cometto-Muniz für das trigeminale System beschrieben, ein reiner Massendetektor, so wäre es nicht möglich gewesen, dass die Probanden klar zwischen den verschiedenen Reizdauern unterscheiden konnten. Da die vorliegende Arbeit zeigen konnte, dass auch unterschiedliche Reizdauern richtig erkannt werden, kann diese These widerlegt werden.

5. Zusammenfassung

5.1. In deutscher Sprache

Hintergrund:

Bisher ging man davon aus, dass das olfaktorisch evozierte Potenzial unabhängig von der Reizdauer ist. Nachdem jüngere Studien bei trigeminal evozierten Potenzialen jedoch zeigen konnten, dass dies nicht so ist, sollte bei dieser Arbeit nun im Speziellen der Einfluss der Reizdauer auf das olfaktorisch evozierte Potenzial untersucht werden.

Material/Methoden:

Hierfür wurden bei 20 freiwilligen gesunden Probanden 5 Untersuchungen an 5 verschiedenen Tagen am Olfaktometer durchgeführt. In den ersten 4 Sitzungen erhielten die Probanden jeweils 2 mal PEA und 2 mal H₂S in 3 verschiedenen Reizdauern (100, 200, 300 ms) und 2 verschiedenen Konzentrationen in zufälliger Reihenfolge appliziert, wobei die evozierten Potenziale abgeleitet worden. Zusätzlich hatten die Probanden die Aufgabe mittels visueller Analogskala die Intensitäten der einzelnen Reize einschätzen. In der fünften Sitzung wurden keine evozierten Potenziale abgeleitet. Hier waren die Probanden angehalten die Reizdauer für 3 verschiedene Duftstoffe (PEA, H₂S, CO₂) zu unterschiedlichen Konzentrationen abzuschätzen.

Ergebnisse:

Bezüglich der olfaktorisch evozierten Potenziale konnte gezeigt werden, dass diese abhängig von der Reizdauer sind. Die Reizdauer beeinflusst die Amplitudenhöhe des OERP, hat aber keinen Einfluss auf die Latenzzeiten.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der Konzentration eines Duftstoffes zu einer Verkürzung der Latenzzeit und einer Erhöhung der Amplitude des OERP führen, wobei der Einfluss auf die Latenzzeit stärker ausfällt.

Die Intensitätseinschätzung betreffend ergab sich dass, Stimuli mit hohen Konzentrationen und langen Reizdauern von den Probanden als intensiv riechend beurteilt wurden.

Längere Reizdauern wurden als intensiver bewertet als kurze Reizdauern, auch wenn die Konzentration gleich blieb. Weniger starke Reize wurden als annähernd gleich intensiv bewertet wie Reize mit höherer Konzentration aber kürzerer Reizdauer.

In der Reizdauerabschätzung konnte gezeigt werden, dass die Probanden in der Lage sind unterschiedlich lange Reizdauern richtig zu erkennen.

Schlussfolgerung: Das olfaktorisch evozierte Potenzial ist auch von der Reizdauer abhängig.

5.2. In englischer Sprache

Background:

Despite they have been measured for decades, we do not know a lot on how stimulus duration influences olfactory event related potentials (oERP). Recent studies found a relationship between trigeminal event related potentials and stimulus duration; similar mechanisms may apply to oERP. The aim of this study was therefore to investigate the relationship between stimulus duration and oERP.

Methods/Materials:

We tested 20 healthy participants in five sessions on different days. Within two sessions, subjects received H_2S in two different concentrations and three different durations (100, 200, 300 ms) in random order via an olfactometer. In another two sessions PEA was applied, again in two different concentrations and three durations (100, 200, 300 ms). Further, during the sessions we recorded oERP; further, subjects were asked to rate the intensity of every stimulus. In the fifth session subjects were asked to rate the duration of every stimulus. Here in addition to the olfactory stimuli H_2S and PEA, CO_2 was used as a relatively pure trigeminal stimulus. No event related potentials were recorded in session five.

Results:

We observed oERP to be dependent on stimulus duration. Longer stimulus durations led to larger oERP amplitudes than shorter durations. However, we found the effect of stimulus duration on amplitudes only on high stimulus concentrations. We did not observe any effect of stimulus duration on oERP latencies.

Increasing concentrations evoked shorter oERP latencies and higher oERP amplitudes; the effect on oERP latencies was more distinctive.

With regard to intensity ratings, both, stimuli with higher concentration and longer duration were experienced as more intense than weaker and shorter lasting stimuli

Finally, subjects were able to distinguish between different stimulus durations. However, subjects also rated stimuli of higher concentrations as longer lasting.

Conclusion: The olfactory event related potential depends on stimulus duration.

6. Literaturverzeichnis

- AITKEN RC (1969) Measurement of feelings using visual analogue scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 62(10):989-993.
- ALBRECHT J, WIESMANN M (2006) Das olfaktorische System des Menschen. Der Nervenarzt, 8:931-939.
- BOMMAS-EBERT U, TEUBNER P, VOSS R (2006) Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart.
- BRIEDE O (1999) Kundendokumentation Olfaktometer OM2S, Heinrich Burghart, Elektro- und Feinmechanik GmbH.
- COMETTO-MUNIZ JE, CAIN WS (1984) Temporal integration of pungency. Chemical Senses, 8(4):315-327.
- DAMM M, TEMMEL A, WELGE-LÜSSEN A, ECKEL HE, KREFT MP, KLUSMANN JP, GUDZIOL H, HÜTTENBRINK KB, HUMMEL T (2004) Riechstörungen. HNO, 52(2):112-20.
- DELANK KW (1998) Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. HNO, 46(2):182-190.
- DIETZ F (2006) Psychologie, Die Physikumsskripte, Methodische Grundlagen und biopsychologische Modelle. Medi-Learn, Marburg/Lahn.
- DOTY RL, BRUGGER WE, JURIS PC, ORNDORFF MA, SNYDER PJ, LOWRY LD (1978) Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. Physiology & Behavior, 20(2):175-185.
- EDDINS AC, PETERSON JR (1999) Time-Intensity Trading in the Late Auditory Evoked Potential. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 42(3):516-525.
- EIBENSTEIN A, FIORETTI AB, LENA C, ROSATI N, AMABILE G, FUSSETTI M (2005) Modern psychophysical tests to assess olfactory function. Neurological Sciences, 26(3):147-155.
- FRASNELLI J, LÖTSCH J, HUMMEL T (2003) Event-related potentials to intranasal trigeminal stimuli change in relation to stimulus concentration and stimulus duration. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society, 20(1):80-86.
- HÄHNER A, WELGE-LÜSSEN A (2010) Riechstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. HNO, 58(7):644-649.
- HATT H (2010), Geschmack und Geruch. In: SCHMIDT RF, LANG F, HECKMANN M (Hrsg) Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. Auflage, Springer Berlin, S. 386-398.
- HUMMEL T (2000) Assessment of intranasal trigeminal function. International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology, 36(2):147-155.

- HUMMEL T, KOBAL G (1999) Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 256(1):16-21.
- HUMMEL T, KOBAL G (2002), Olfactory Event-Related Potentials, In: SIMON S, NICOLELIS M (Eds) *Methods in Chemosensory Research*. CRC Press, Boca Raton, S. 430-454
- HUMMEL T, KOBAL G, GUDZIOL H, MACKAY-SIM A (2007) Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237-43.
- HUMMEL T, PIETSCH H, KOBAL G (1991) Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 248(5):311-2.
- HUMMEL T, WELGE-LÜSSEN A (2006) *Taste and Smell; An Update*. Karger, Basel (Advances in Oto-Rhino-Laryngology; 63).
- KETTENMANN B, HUMMEL C, STEFAN H, KOBAL G (1997) Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chemical senses*, 22(5):493-502.
- KLEM GH, LUDERS HO, JASPER HH, ELGER C (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52:3-6.
- KOBAL G (1981) *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Fakultät Nürnberg-Erlangen, Habilitationsschrift
- KOBAL G, HUMMEL T (1991) OLFACTORY EVOKED POTENTIALS IN HUMANS. In: GETCHELL TV, DOTY RL, BARTOSHUK LM, SNOW JB, (Eds) *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, S. 255-275.
- KOBAL G, HUMMEL T, SEKINGER B, BARZ S, ROSCHER S, WOLF S (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222-226.
- KOBAL G, KETTENMANN B (2000) Olfactory functional imaging and physiology. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 36(2):157-63.
- KOBAL G, KLIMEK L, WOLFENSBERGER M, GUDZIOL H, TEMMEL A, OWEN CM, SEEBER H, PAULI E, HUMMEL T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205-211.
- KUSHNERENKO E, CEPONIENE R, FELLMAN V, HUOTILAINEN M, WINKLER I (2001) Event-related potential correlates of sound duration: similar pattern from birth to adulthood. *Neuroreport*, 12(17):3777-3781.

- LEON EA, CATALANOTTO FA, WERNING JW (2007) Retronasal and orthonasal olfactory ability after laryngectomy. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 133(1):32-36.
- LÖTSCH J, HUMMEL T, KRAETSCH H, KOBAL G (1997) The negative mucosal potential: separating central and peripheral effects of NSAIDs in man. *European journal of clinical pharmacology*, 52(5):359-364.
- MILNIK V (2009) *Elektrophysiologie in der Praxis : Neurographie, evozierte Potenziale und EEG*. Elsevier, München.
- MOZELL M, SHEEHE P, SWIECK S, KURTZ D, HORNING D (1984) A parametric study of the stimulation variables affecting the magnitude of the olfactory nerve response. *The Journal of General Physiology*, 83(2):233-267.
- MÜLLER A, LANDIS BN, ZAHNERT T, REICHMANN H, HUMMEL T (2005) Riechen: Normale Funktion und Störungen, *Akt Neurologie* 32: 15-27.
- PAUSE BM, FERSTL R (1997) Olfaktorisch evozierte Potentiale als Indikatoren der zentralnervösen Geruchsverarbeitung. Bericht über den 40. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Psychologie in München 1996, 323-327.
- PAUSE BM, SOJKA B, FERSTL R (1997) Central Processing of Odor Concentration is a Temporal Phenomenon as Revealed by Chemosensory Event-Related Potentials (CSERP). *Chemical Senses*, 22(1):9-26.
- PAUSE BM, SOJKA B, KRAUEL K, FERSTL R (1996) The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology*, 33(4):376-384.
- PRAH JD, BENIGNUS VA (1992) Olfactory evoked responses to odorous stimuli of different intensities. *Chemical Senses*, 17(4):417-425.
- SCHMIDT RF, SCHAIBLE H (2006) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 5. Aufl. Springer, Berlin.
- SEIDEN AM (1996) *Taste and Smell Disorders. Rhinology and Sinusology*. Thieme, New York.
- STRECKER M (1983) *Der Einfluss der Reizdauer auf die Geruchsempfindung beim Menschen*. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Psychologie, Diplomarbeit
- STUCK BA, FREY S, FREIBURG C, HÖRMANN K, ZAHNERT T, HUMMEL T (2006) Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clinical Neurophysiology*, 117(6):1367-1375.
- TATEYAMA T, HUMMEL T, ROSCHER S, POST H, KOBAL G (1998) Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 108(5):449-455.
- THIELE V, KOBAL G (1984) Vergleich der objektiven und subjektiven Methoden olfaktorischer Bestimmungen-Beispiel H₂S. *Schriftenr. Landesanst. Immissionsschutz NW*, S.41-47.

- THUERAUF N, MARKOVIC K, BRAUN G, BLEICH S, REULBACH U, KORNHUBER J, LUNKENHEIMER J (2006) The influence of mecamlamine on trigeminal and olfactory chemoreception of nicotine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(2):450-461.
- TREPEL M (1999) *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. 2. Auflage. Urban und Fischer, München.
- WADA M (1998) Change of Chemosensory Event-Related Potentials on Olfactory Stimulation as a Function of Odorant Concentrations. *The international tinnitus journal*, 4(1):17-21.
- WANG L, WALKER VE, SARDI H, FRASER C, JACOB TJ (2002) The correlation between physiological and psychological responses to odour stimulation in human subjects. *Clinical Neurophysiology*, 113(4):542-551.
- WELGE-LÜSSEN A (1999) Chemosensorisch evozierte Potentiale. *HNO*, 47(5):453-455.
- WIEDERER J (2004) Nobelpreis Medizin 2004. *Notfall + Rettungsmedizin* (8):577-579.
- WOLFENSBERGER M, SCHNIEPER I, WELGE-LÜSSEN A (2000) Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2):303-306.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von rein olfaktorischen Duftstoffen

Tabelle 2: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von rein trigeminalen Duftstoffen

Tabelle 3: Übersicht der Studien mit Ergebnissen zum Einfluss der Konzentration auf das ERP unter Verwendung von gemischt olfaktorisch trigeminalen Duftstoffen

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Bulbus olfactorius

Abbildung 2: Schema der Transduktionskaskade in Riechzellen

Abbildung 3: Schaltprinzip des Olfaktometers OM2S

Abbildung 4: Burghart Olfaktometer OM2S

Abbildung 5: ERP für schwache Konzentration von PEA

Abbildung 6: ERP für starke Konzentration von PEA

Abbildung 7: ERP für schwache Konzentration von H₂S

Abbildung 8: ERP für starke Konzentration von H₂S

Abbildung 9: Amplitude N1P2 für Reiz H₂S

Abbildung 10: Amplitude N1P2 für Reiz PEA

Abbildung 11: Latenzen N1 für H₂S

Abbildung 12: Latenzen N1 für PEA

Abbildung 13: Latenzen von N1 und P2 in Abhängigkeit von der Konzentration

Abbildung 14: Latenzen von P2 für H₂S und PEA in Abhängigkeit von der Konzentration

Abbildung 15: Intensitätseinschätzung PEA

Abbildung 16: Intensitätseinschätzung H₂S

Abbildung 17: Intensitätseinschätzung PEA Männer und Frauen

Abbildung 18: Intensitätseinschätzung H₂S Männer und Frauen

Abbildung 19: Reizdauerabschätzung PEA

Abbildung 20: Reizdauerabschätzung H₂S

Abbildung 21: Reizdauerabschätzung CO₂