
Inhaltsverzeichnis

1. Physiologische Grundlagen	3
1.1. Physiologie des Riechens	3
1.1.1. Das Riechepithel	3
1.1.2. Signaltransduktion	4
1.1.3. Die Neuroanatomie der Riechbahn	7
1.1.4. Die Anatomie und Physiologie des N. trigeminus	7
1.2. Die Physiologie der Atmung	9
1.3. Der Duftstofftransport	10
1.4. Objektive Messmethoden der Chemosensorik	11
1.4.1. Das EEG	11
1.4.2. Das evozierte Potenzial	12
1.4.3. Das chemosensorisch evozierte Potenzial	14
1.4.4. Die Reizparameter beeinflussen das chemosensorisch evozierte Potenzial	15
1.4.5. Charakteristika des menschlichen Riechvermögens und deren elektrophysiologische Korrelate	16
1.6. Pathologische Veränderungen des Geruchssinns	17
2. Ziele der Arbeit	19
3. Methoden und Versuchsaufbau	20
3.1. Verfahren zur Prüfung des Geruchssinns	20
3.1.1. Die Testung mit den <i>Sniffin Sticks</i>	20
3.1.2. Die elektrophysiologische Testung mit dem Olfaktometer	22
3.2. Die velopharyngeale Atemtechnik	26
3.3. Probanden und Ausschlusskriterien	27
3.4. Versuchsablauf	28
3.4.1. Abschirmung und Stabilisierung der Aufmerksamkeit	29
3.4.2. Ableitung und Aufzeichnung der evozierten Potenziale	30
3.5. Auswertung und Statistik	31
4. Ergebnisse	32
4.1. Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Testung	32
4.1.1. Der Einfluss des Atemzyklus auf das evozierte Potenzial	33
4.1.2. Der Einfluss der Ableitposition auf das evozierte Potenzial	35
4.1.3. Der Einfluss des Geschlechts auf das evozierte Potenzial	39
4.2. Die subjektiven Intensitätsschätzungen	41

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	42
5. Diskussion	44
5.1. Atemzyklusabhängige Modifikation der chemosensorisch evozierten Potenziale	44
5.1.1. Der Einfluss der Atemtechnik auf das CSEP	44
5.1.2. Der Einfluss des Atemzyklus auf das EEG	45
5.1.3. Der Einfluss des Atemzyklus auf Entladungsmuster im Bulbus olfactorius	46
5.1.4. Der Einfluss des Schnüffeln auf Entladungsmuster im Bulbus olfactorius und in olfaktorischen Rezeptorneuronen	47
5.1.5. Der Einfluss des Atemzyklus auf die Zellentwicklung im Bulbus olfactorius in tierexperimentellen Studien	48
5.2. Die atemabhängige Modulation der olfaktorischen Informationsverarbeitung: Eine Zusammenfassung der verschiedenen Aspekte	49
5.3. Der Einfluss des Atemzyklus auf die subjektive Geruchswahrnehmung	51
5.4. Die Ableitposition beeinflusst die CSEP	52
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
8. Abkürzungsverzeichnis	67
9. Abbildungsverzeichnis	68
10. Anhang	70

1. Physiologische Grundlagen

1.1. Physiologie des Riechens

1.1.1. Das Riechepithel

Duftstoffmoleküle gelangen mit der Ein- und Ausatmung in die Nasenhöhle, binden an spezifische Rezeptoren und rufen so die Geruchswahrnehmung hervor. Der Ort der Reizaufnahme ist das olfaktorische Epithel in der Regio olfactoria, ein ca. 2 cm² großes Areal im Nasendach (Moran et al. 1982). Das olfaktorische Epithel ist mehrreihig und besteht aus mindestens 4 Zellarten: den olfaktorischen Rezeptorzellen, den Stützzellen, den Basalzellen und den Microvillarzellen.

Die spindelförmigen Rezeptorzellen sind primäre, bipolare Ganglienzellen mit einem langen Axon und einem kurzen Dendriten. Sie werden als Rezeptorneurone bezeichnet. Das lange Axon der Sinneszelle zieht zusammen mit Axonen benachbarter Neurone als Fila olfactoria zum Bulbus olfactorius. Das apikale Ende des kurzen Dendriten ist in die Schleimhautoberfläche eingebettet und mit 10-30 nicht beweglichen Cilien besetzt (Getchell et al. 1991).

Die Geruchsrezeptoren sind Bestandteil der Cilienmembran und bestehen aus jeweils 7 hydrophoben Domänen. An diese Domänen gebundene hypervariable Aminosäurereste bilden eine Tasche zur Bindung der Duftstoffe nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip. Das Spektrum von Molekülen ähnlicher Struktur, die sich in die Rezeptortasche einfügen, wird als molekulare Rezeptorspannbreite (*molecular receptive range*) bezeichnet (Mori und Yoshihara 1995, Araneda et al. 2000).

Die Basalzellen sind multipotente Stammzellen (Huard et al. 1998) und befinden sich nahe an der Basalmembran. Sie haben die Fähigkeit zur Differenzierung in neuronale und nichtneuronale Zellen des olfaktorischen Epithels. Nach dem Cytokeratingehalt können sie nochmals in cytokeratinpositiv und cytokeratinnegativ unterschieden werden (Graziadei et al. 1979, Calof et al. 1996). Die Stützzellen befinden sich zwischen den Sinneszellen. Sie beeinflussen die Zusammensetzung der Schleimschicht über dem olfaktorischen Epithel. Der hohe Gehalt an Cytochrom P450-abhängigen Enzymen schützt das Riechepithel vor Schäden, indem Duftstoffe oxidiert und deren Membranpermeabilität verringert werden. Die Microvillarzellen liegen dicht an der Oberfläche des olfaktorischen Epithels. Morphologisch ähneln sie den Zellen des respiratorischen Flimmerepithels und kommen im Verhältnis von etwa 1:10 zu den Rezeptorzellen vor (Doty 2001). Seromuköses Sekret aus Bowman'schen Drüsen bedeckt die Oberfläche des Epithels. Duftstoffe müssen die-

se Schleimschicht durchdringen, um an Rezeptoren zu binden. Mehrere Faktoren, wie die Viskosität der Schleimschicht, das Molekulargewicht der Duftstoffe und deren hydrophile und hydrophobe Eigenschaften beeinflussen diesen Prozess. Transportmoleküle im Schleim, sogenannte duftstoffbindende Proteine (*odorant binding proteins*), erleichtern den Durchtritt von Duftstoffen mit vorwiegend hydrophoben Eigenschaften durch den Mukus (Pevsner et al. 1986, 1988; Getchell 1991).

1.1.2. Signaltransduktion

Der Duftstoffmolekül-Rezeptor-Komplex initiiert die intrazelluläre Signaltransduktion. Über ein G-Protein (*Golf*) der inneren Zilienmembran wird eine membranständige Adenylatzyklase (AC III) zur cAMP-Produktion angeregt. Die intrazelluläre Konzentrationserhöhung des second-messengers cAMP führt durch eine Aktivierung von Kationenkanälen zum Einstrom positiver Ionen, vorrangig Natrium und Calcium, und zur Auslösung eines lokalen Generatorpotenzials. Überschreitet die Summe der Generatorpotenziale einen Schwellenwert, wird ein Aktionspotenzial ausgelöst (Schild et al. 1998, Restrepo et al. 1993). Auch Inositol-3-phosphat und cGMP spielen als second messenger eine Rolle (Berridge et al. 1993, Leinders-Zufall et al. 1996, Brady et al. 2006). Möglicherweise beeinflussen sie die Sensitivität der Geruchsrezeptoren. Das durch den Kationeneinstrom ausgelöste Aktionspotenzial führt letztlich zur Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat in den synaptischen Spalt des Glomerulums im Bulbus olfactorius.

Der Mensch verfügt über ein hohes Diskriminationsvermögen von Geruchsstoffen. Diese Leistung wird zum einen durch die genetische Varianz auf Rezeptorebene und zum anderen durch Codierung und Decodierung von Informationen auf nachgeschalteten Abschnitten der Riechbahn erreicht.

Beim Menschen codieren 500-750 Rezeptorgene mit einem hohen Anteil an Pseudogenen ca. 350 olfaktorische Rezeptoren (Buck 1991, Mombaerts et al. 1996, 1999). Dabei wird vermutet, dass eine Sinneszelle jeweils nur einen spezifischen Rezeptortypen exprimiert (*one sensory neuron-one receptor-hypothesis*) (Nef et al. 1992, Chess et al. 1994, Mori 1998). Ein Rezeptor kann dagegen mehrere Duftstoffe ähnlicher molekularer Struktur binden (*molecular receptive range*, siehe 1.1.1.). Ebenso bindet ein Duftstoff auch an mehreren Rezeptoren. Mit den verschiedenen Duftstoffmolekülen variiert die Kombination der erregten Neurone (Malnic et al. 1999). So stellt das spezifische Erregungsmuster der olfaktorischen Rezeptorneurone die Codierung eines Duftes (z. B. Rose) dar. Einen wichtigen Schritt zur Decodierung dieser olfaktorischen Information leistet der Bulbus

olfactorius, ein paarig angelegter, vorgeschobener Abschnitt des Telencephalons. Er besteht aus mehreren Schichten: Stratum nervosum (führt die Faserbündel der Fila olfactoria), Stratum glomerulosum (Glomeruli), äußere plexiforme Schicht, Mitralzellschicht (Axone der Mitralzellen), innere plexiforme Schicht, Körnerzellschicht.

Im Stratum glomerulosum enden die Axone der Rezeptorneurone mit hoher Konvergenz an Dendriten der Mitral- und Büschelzellen. Die so aus den Nervenendigungen entstehenden ovalen Strukturen werden als Glomeruli bezeichnet. In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurde gezeigt, dass die Axone von Sinneszellen, die ein spezifisches Rezeptorgen exprimieren, in einige wenige Glomeruli projizieren (Ressler et al. 1994, Vassar et al. 1994, Mombaerts et al. 1996). Ein Glomerulus kann als funktionelle Einheit mit einer hohen Spezifität für verschiedene Duftstoffmoleküle betrachtet werden (Mori et al. 1998).

Belegt wurde weiterhin, dass die Axone von Rezeptoren einer spezifischen Zone des olfaktorischen Epithels an den Glomeruli einer korrespondierenden Zone des Bulbus olfactorius enden (Ressler et al. 1993, Vassar et al. 1993, Strotmann et al. 1994). Diese topografische Gliederung ist reproduzierbar und zwischen verschiedenen Individuen einer Spezies nachvollziehbar (Ressler et al. 1994, Mori 1998).

Die Feinabstimmung der Efferenz aus dem Bulbus ermöglichen zahlreiche synaptische Verbindungen mit Interneuronen, von denen die Periglomerularzellen und die Körnerzellen die wesentlichen funktionellen Aufgaben übernehmen. Mitral- und Büschelzellen (MB) bilden exzitatorische Synapsen mit den Axonen der Rezeptorneurone und dendro-dendritische reziproke Synapsen mit Periglomerular- und Körnerzellen. Dendro-dendritische reziproke Synapsen bestehen aus einem exzitatorischen Teil (von den MB zum Interneuron) und einem inhibitorischen Teil (vom Interneuron zu den MB) (Shiple et al. 1991, Isaacson et al. 1998). Diese Art der Verschaltung bedingt eine Lateralinhibition und Synchronisation benachbarter Mitral- und Büschelzellen. Die Vielzahl der Verschaltungen im B. olfactorius verstärken den Kontrast zwischen stark und weniger stark aktivierten Glomeruli und erhöhen die Trennschärfe der Geruchswahrnehmung. Afferenzen aus höher gelegenen Hirnteilen projizieren auf Periglomerular- und Körnerzellen und modulieren so ebenfalls die Feinabstimmung (Mori 1998).



iel

chelzellen

membran

Abb.1: Schematische Darstellung der olfaktorischen Informationsverarbeitung vom Rezeptor bis zum Bulbus olfactorius

1.1.3. Die Neuroanatomie der Riechbahn

Das erste Neuron der Riechbahn bilden die Rezeptorneurone selbst. Ihre Axone ziehen in Bündeln, die zusammen von einer Schwann-Scheide umfasst werden, als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zu den nachgeschalteten Mitral- und Büschelzellen des paarigen Bulbus olfactorius. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen bilden die Tractus olfactorii. In ihrem Verlauf an der Unterseite des basalen Stirnhirns befindet sich jeweils der Nucleus olfactorius anterior, der beim Menschen histologisch nur variabel nachweisbar ist. Beim Tier nehmen hier die hauptsächlichen Verbindungen zur kontralateralen Hemisphäre über die Commissura anterior ihren Ausgang. Ein Teil der Fasern des Tractus olfactorius endet im Trigonum olfactorium vor der Substantia perforata anterior. Der andere teilt sich in die Stria olfactoria lateralis (vermittelt beim Menschen den größten Teil der olfaktorischen Information) und die Striae olfactoriae medialis und intermedius. Insgesamt werden Hirnregionen, die vom Tractus olfactorius erreicht werden und somit ihre Afferenzen direkt aus dem Bulbus olfactorius empfangen, als primärer olfaktorischer Cortex bezeichnet. Die Stria olfactoria lateralis führt zum Gyrus ambiens (Regio praepiriformis), zum Gyrus semilunaris und zur Regio periamygdalaris (Mandelkernkomplex). Hier erfolgt die Umschaltung auf das 3. Neuron der Riechbahn zum Gyrus parahippocampalis, dem Assoziationsgebiet des olfaktorischen Systems. Die Stria olfactoria medialis projiziert in das Tuberculum olfactorium, das sich vor dem Chiasma opticum befindet und in die Area septalis. Von hier bestehen Verbindungen zur kontralateralen Hemisphäre und zum limbischen System. Die Geruchswahrnehmung ist eng gekoppelt an spezifische Verhaltensmuster (z. B. Essverhalten), Emotionen und vegetative Reaktionen. Wahrscheinlich sind Verbindungen zum Thalamus, Hypothalamus und zu Strukturen des limbischen Systems ursächlich. So verknüpft das mediale Längsbündel die Riechbahn mit autonomen Kerngebieten und zieht durch den Hypothalamus zu vegetativen Kerngebieten der Formatio reticularis des Hirnstamms sowie zum Nucleus dorsalis vagi und den Nuclei salivatorii. (Bähr, Frotscher 2003, Übersicht in Gottfried 2006).

1.1.4. Die Anatomie und Physiologie des N. trigeminus

Der vorrangig sensible N. trigeminus wird aus einer Radix motoria und einer Radix sensoria gebildet. In seinem Verlauf gibt er drei Hauptäste ab: den N. ophthalmicus,

den N. maxillaris, den N. mandibularis. Der N. ethmoidalis aus dem N. nasociliaris des ersten Trigeminasastes und die Rr. nasales des zweiten Trigeminasastes leiten Schmerz, Temperatur, Druck und Berührung von der Nasenmuschel und der Nasenscheidewand weiter (Bähr, Frotscher 2003).

Die durch Duftstoffe hervorgerufenen trigeminal vermittelten Empfindungen werden u. a. als stechend, beißend oder prickelnd beschrieben. Die olfaktorischen und trigeminalen Informationen in ihrer Gesamtheit bestimmen die letztendliche Wahrnehmung eines Duftstoffes (Cain et al. 1980, Hummel et al. 2001).

Wesentliche Mechanismen der chemosensorischen Reizverarbeitung im trigeminalen System wurden mit Hilfe von Capsaicin erarbeitet. Capsaicin desensibilisiert afferente Neurone und erhöht damit die Schmerzschwelle. Dabei zeigen unmyelinisierte schmerzleitende Fasern der Klasse C, vor allem polymodale Nozizeptoren, sowie einige Fasern der Klasse A delta eine ausgeprägte Capsaicin Sensitivität (Buck et al. 1986). An Ratten konnte gezeigt werden, dass die trigeminal vermittelte chemische Sensibilität durch Capsaicin vermindert wird, während die mechanische Sensibilität unbeeinflusst bleibt. Das lässt den Schluss zu, dass trigeminale chemosensorische Rezeptoren polymodale Nozizeptoren sind und keine weitere Rezeptorklasse bilden (Silver et al. 1991).

Die meisten Duftstoffe werden konzentrationsabhängig sowohl olfaktorisch als auch trigeminal wahrgenommen. In einer Studie wurden dazu 47 Duftstoffe untersucht (Doty et al. 1978). Anosmische Probanden konnten zwei der angebotenen Duftstoffe, Vanillin und Dekansäure, nicht wahrnehmen. Nur diese Duftstoffe führten also zu einer wahrscheinlich ausschließlichen Erregung des olfaktorischen Systems, ohne trigeminale Rezeptoren anzusprechen. Dagegen gilt CO₂ als reiner Trigeminasreizstoff, da durch ihn vorrangig die trigeminalen Nozizeptoren erregt werden (Hummel et al. 2002).

Wesentlich ist die Frage, wie sich olfaktorisches und trigeminales System gegenseitig beeinflussen. Die Applikation von Duftstoffen kurz nach CO₂-Reizung führte zu einer Abnahme der subjektiv empfundenen Duftstoffintensität (Cain et al. 1980). Auch bei zeitgleicher Applikation in Stoffgemischen ist eine Unterdrückung der olfaktorischen Wahrnehmung zu beobachten (Livermore et al. 1992).

Mehrere Untersuchungen konnten eine geringere Sensibilität anosmischer Patienten gegenüber trigeminalen Reizen nachweisen, was hinweisend auf eine Bahnung trigeminaler Verarbeitungsprozesse durch olfaktorische Wahrnehmungen ist (Hummel et al. 1996). Der trigeminale Sensibilitätsverlust bildet sich mit der Dauer der Anosmie wieder zurück. Das kann als Kompensation des vollständigen Verlustes olfaktorischer Funktionen gewertet werden (Hummel et al. 1996, 2000). Insgesamt ist

die Geruchswahrnehmung ein komplexes Zusammenspiel der trigeminalen und olfaktorischen Informationsverarbeitung (Bouvet et al., Lindberg et al.1987, Inokuchi et al.1993).

Trigeminal vermittelte physiologische Reaktionen stellen einen Schutzmechanismus gegenüber schädigenden Reizstoffen dar. Die reflektorische Unterbrechung der Einatmung nach der Aktivierung des trigeminalen Systems, eine verstärkte Vasodilatation und Sekretion der Nasenschleimhaut, der Niesreiz und die Veränderung der Atemfrequenz (Lindberg et al.1987) können die Exposition zu Duftstoffen und somit auch zu potenziell schädigenden Stoffen verringern.

1.2. Die Physiologie der Atmung

Atmung und Geruchswahrnehmung sind eng miteinander verknüpfte Prozesse. In der Luft gelöste Duftstoffe gelangen unter natürlichen Bedingungen mit der Atemströmung an die Regio olfactoria und lösen so die Aufnahme und Verarbeitung olfaktorischer Informationen aus.

Die Atmung selbst beschreibt einen komplexen Mechanismus. Er gliedert sich in die beiden Hauptabschnitte Atemgastransport und Zellatmung. Der Atemgastransport dient der Bereitstellung von Sauerstoff und dem Abtransport von Kohlendioxid und besteht wiederum aus mehreren physiologischen Vorgängen: 1. der Belüftung der Alveolen, der Ventilation, 2. der Diffusion aus den Alveolen in den Blutkreislauf, 3. dem Transport und der Verteilung in die Gewebekapillaren, 4. der Diffusion der Gase in die Zelle. Die Zellatmung beschreibt den Prozess der zellulären Energiegewinnung mithilfe oxidativer Reaktionen. Die der Ventilation zugrundeliegenden Brustkorbbewegungen basieren auf der wechselnden Aktivierung inspiratorischer und expiratorischer Atemmuskeln. Dabei könne drei Atemphasen unterschieden werden: die Inspiration (Aktivierung der Inspirationsmuskeln), die passive Expiration bzw. Postinspiration (Nachlassen der Aktivität der Inspirationsmuskeln) und die aktive Expiration (Aktivierung der Expirationsmuskeln). Der Atemrhythmus wird in der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG) der Medulla oblongata generiert, die u.a. aus dem Bötzinger- und dem Prä-Bötzinger-Komplex besteht. In diesem respiratorischen Netzwerk werden wiederum drei synaptisch gekoppelte respiratorische Neuronenklassen unterschieden: die inspiratorischen, die postinspiratorischen und die expiratorischen Neurone. Sie zeigen dabei keine eigene Schrittmacheraktivität. Die wechselnde Erregung entsteht durch inhibitorische und exzitatorische synaptische Zuflüsse. Die VRG ist eng mit anderen medullären und pontinen Netzwerken gekoppelt. So werden die chemische Kontrolle mit Afferenzen aus zentralen und pe-

riphen Chemorezeptoren und die reflektorische Kontrolle der Atmung vermittelt. Zum letzteren zählen u.a. die kardiorespiratorischen Regelmechanismen, die Schutzreflexe und der Hering-Breuer-Reflex (Schmidt, Lang 2007). Insgesamt sind die Atmung und ihre Kontrollmechanismen ein komplexer Regelkreis.

1.3. Der Duftstofftransport

Duftstoffmoleküle sind in der Luft gelöst und gelangen mit der Atemströmung in die oberen Luftwege und zum Riechepithel. Ist die Nasenhöhle nicht mechanisch verlegt, riecht der Mensch bei jedem Atemzug. Somit unterliegt der Duftstofftransport zur Regio olfactoria dem Atemzyklus und der zentralen Atemregulation. Ein spezifischer Transportprozess für Duftstoffe ist das Schnüffeln oder Wittern, das einsetzt, wenn in der natürlichen Umgebungsluft ein Geruch neu wahrgenommen wird. Dieser Vorgang ist eine charakteristische Orientierungsreaktion. Beim Schnüffeln erfolgt eine Inhalation durch die Nase in kürzerer Zeit und mit einer größeren Strömungsgeschwindigkeit als bei einem normalen Atemzug. Der regelmäßige Atemzyklus wird unterbrochen und ein höherer Anteil der Einatemluft zur Regio olfactoria geleitet. Laing untersuchte das Schnüffeln hinsichtlich Anzahl, Dauer, Volumen und Strömungsgeschwindigkeit der Inhalationen und deren Einfluss auf die Geruchswahrnehmung (Laing 1982, 1983). Er konnte zeigen, dass eine einzelne natürliche Schnüffelinhalation und die erste Inhalation einer Schnüffelserie ähnliche Parameter aufweisen. Im Mittel werden 200 cm^3 Luftvolumen mit einer Geschwindigkeit von 30 l/min und einer Dauer von $0,4 \text{ s}$ durch die Nase eingesaugt. Im Vergleich dazu wird bei Ruheatmung im Durchschnitt ein Atemzugvolumen von $0,5 \text{ l}$ bei einem Atemzeitvolumen von 7 l/min bewegt. Ein weiteres Ergebnis der Studie zeigte, dass eine einzelne Schnüffelinhalation dieselbe Geruchswahrnehmung auslöst wie eine Episode von 3, 5 oder 7 aufeinander folgenden Inhalationen. Der Wirkungsgrad einer individuellen natürlichen Inhalation, das heißt Schwellenkonzentration und Intensität der Wahrnehmung eines Duftes, kann durch Veränderung ihrer Parameter (Strömungsgeschwindigkeit, Intervall, Anzahl) nicht weiter verbessert werden. Es wird also durch das einmalige, individuelle Schnüffeln eine optimale Geruchswahrnehmung vermittelt. Das wirft die Frage auf, warum Menschen trotzdem meist mehrmals Schnüffeln um Gerüche wahrzunehmen. Der wesentliche Grund dafür scheint das Duftstoffgemisch in der Umgebungsluft zu sein. Die Identifikation und Unterscheidung der einzelnen Duftstoffe wird wahrscheinlich durch Schnüffelserien erleichtert (Laing 1983).

Gudziol et al. untersuchten, wie Qualität und Quantität eines Duftstoffes diese Orientierungsreaktion bei Neuauftreten eines Geruches beeinflussen. Dazu wurden Probanden angenehme (PEA) und unangenehme (H_2S) Riechreize verabreicht und gleichzeitig der erste poststimulatorische Atemzug aufgezeichnet und hinsichtlich der Dauer der In- und Expiration und der Flächen unter In- und Expirationskurven ausgewertet. Als olfaktorisch induzierte Atemänderungen (OERR) wurden nur Parameteränderungen von mehr als 20% bewertet. In den Ergebnissen zeigte sich, dass sowohl angenehme als auch unangenehme Riechreize unabhängig von ihrer Konzentration eine OERR hervorrufen können. In Abhängigkeit von der Hedonik der Duftstoffe änderte sich das Atemmuster. Unter der angenehmen Reizung mit PEA wurde tief und langsam eingeatmet. Die H_2S -Reizung führte zu einer schnellen, kräftigen Ausatmung. Eine Vorhersage der individuellen Atemreaktion war nicht möglich (Gudziol et al. 2006). Der Duftstofftransport erfolgt aber nicht nur orthonasal, sondern auch retronasal aus dem Mund- und Rachenraum über die Choanen in die obere Nasenmuschel. Dieser Weg ist u.a. beim Schmecken von Bedeutung. Die Wahrnehmung der vielfältigen Aromata in den Nahrungsmitteln wird durch das Zusammenspiel olfaktorischer, gustatorischer und trigeminaler Sinneseindrücke ermöglicht. Rein gustatorische Wahrnehmungen, die über die Rezeptoren in den Geschmacksknospen der Zunge vermittelt werden, sind süß, sauer, salzig, bitter und umami. Bei einem mechanischen Verschluss der Nasenhöhle (z. B. Nase zuhalten) kann eine Exposition der Regio olfactoria zu Duftstoffen vermieden werden. Dies kann aber auch durch einen Abschluss der anatomisch offenen Verbindung zwischen Rachen und Nase mit Hilfe des Gaumensegels erfolgen. Diese Atemtechnik wird velopharyngeale Atmung genannt. Sie war wesentlicher Bestandteil der nachfolgend beschriebenen Versuchsanordnung, da Riechreize unabhängig von der Ventilation der Nasenhöhle verabreicht werden sollten.

1.4. Objektive Messmethoden der Chemosensorik

1.4.1. Das EEG

Objektive Verfahren zur Testung sensorischer Modalitäten nutzen die Ableitung evoked Potentiale (siehe unten). Diese Potentiale werden durch Mittelungsverfahren aus EEG- Aufzeichnungen gewonnen und tragen zur Aufklärung zentraler Informationsverarbeitungsprozesse bei.

Das EEG (Elektroenzephalogramm) zeigt die Summe exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale der Pyramidenzellen und ihrer großen Dendri-

ten an der Schädeloberfläche. In der medizinischen Routinediagnostik hat es sich als nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Diagnostik vielfältiger Hirnfunktionsstörungen entzündlicher, toxischer und metabolischer Genese bewährt. Außer bei der prächirurgischen Diagnostik spielt das EEG in der Lokalisation zentraler pathologischer Prozesse heute nur noch eine untergeordnete Rolle. In der Wissenschaft findet es unter anderem bei Untersuchungen zur zentralen Informationsverarbeitung, aber auch bei der Erforschung des Einflusses von Pharmaka auf die Hirntätigkeit Anwendung.

Das kontinuierlich, ohne spezifische Reizeinwirkung ableitbare EEG wird als Spontan-EEG bezeichnet. Beim gesunden Erwachsenen herrschen definierte Frequenzbereiche vor. Alpha-Wellen von 8-13 Hz sind im inaktiven Wachzustand mit geschlossenen Augen ableitbar. Beim Augenöffnen oder bei anderen Sinnesreizen wird diese Aktivität desynchronisiert. Die auftretenden Frequenzen verschieben sich zum Beta-Bereich (ca. 14-30 Hz) und die Amplituden nehmen ab. Niedrige Frequenzen, wie Delta-Wellen (ca. 2-4 Hz) und Theta-Wellen (ca. 4-7 Hz), treten beim gesunden Erwachsenen in der Regel im Schlaf auf, sind aber auch bei Säuglingen und Kleinkindern im Wachzustand ableitbar.

Während der EEG-Ableitung können Aktivierungsverfahren (Hyperventilation, Augen öffnen) und Provokationsverfahren (Photostimulation, Schlafentzug) durchgeführt werden. Weitere diagnostische Möglichkeiten liegen in der Ableitung des Schlaf- bzw. Langzeit-EEGs (Zschocke 2002).

1.4.2. Das evozierte Potenzial

Sensorische Reize generieren zentrale Potenzienschwankungen spezifischer Form und Latenz, die evozierten Potenziale (EP). Erste Beobachtungen solcher Potenzienschwankungen wurden schon im 19. Jahrhundert von Fleischl von Marxow gemacht. Aufbauend auf die Arbeit von Berger zum EEG gelang es 1934 Adrian und Mathews erstmalig ein visuell evoziertes Potenzial beim Menschen abzuleiten. Heute sind visuell, auditorisch, chemosensorisch, sensible und motorisch evozierte Potenziale wichtige Bestandteile der klinischen Diagnostik.

Nachweisbar werden evozierte Potenziale nach synchroner Aktivierung einer hinreichenden Neuronenzahl und Überschreitung der Reizschwelle. Die so entstehenden Antwortpotenziale sind im Spontan-EEG aufgrund ihrer geringen Amplituden nicht erkennbar. Erst durch reizsynchrone Summation und Mittelung von EEG-Abschnitten gelingt ihre Darstellung. Dabei generieren aufeinander folgende spezifische Reize Antwortpotenziale mit ähnlichem zeitlichem Verlauf, während die Ampli-

tuden des Spontan-EEG zufällig verteilt sind. So wird eine Kontrastverstärkung zugunsten des Potenzials erreicht. Die Bezeichnung der evozierten Potenziale erfolgt nach definierten Kriterien. Nach der Entfernung zwischen Ableitort am Schädel und cerebralem Potenzialgenerator werden Nahfeld-Potenziale (bei kortikalem Generator) und Fernfeld-Potenziale (bei subkortikalem Generator) beschrieben. Weiterhin werden die Gipfel nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens, der Latenzzeit, in frühe, mittlere und späte Potenzialkomponenten eingeteilt (Aminoff 1999, Schmidt, Lang 2007). Die Benennung der einzelnen Potenzialkomponenten erfolgt nach einem festen Schema. Nach ihrer Richtung werden positive Auslenkungen mit P und negative Auslenkungen mit N bezeichnet und in der Reihenfolge ihres Auftretens nummeriert. Der erste Positivausschlag (Negativausschlag) wird demzufolge mit P1 (N1) bezeichnet. Zusätzlich kann der Richtung des Ausschlages (N oder P) die Latenzzeit in ms beigefügt werden, z. B. P100 entspricht dem positiven Gipfel 100 ms nach Reizbeginn. Die evozierten Potenziale aller Sinnesmodalitäten werden auf die gleiche Weise beschrieben. In Abhängigkeit von der Reizart (akustisch, visuell) unterscheiden sich Form und zeitlicher Verlauf des Potenzials.

Die frühen und mittleren Potenzialkomponenten werden wesentlich von den physikalischen Reizparametern, wie z. B. der Helligkeit beim visuell evozierten Potenzial, bestimmt und daher als exogene Komponenten bezeichnet. Sie treten im Bereich bis ca. 100 ms nach Reizbeginn auf. Potenzialmaxima sind dabei über den sensorischen Hirnarealen ableitbar, die durch den spezifischen Reiz erregt werden. Potenzialgipfel die mit einer Latenzzeit bis ca. 10 ms auftreten entstehen nicht im Kortex, sondern im Hirnstamm und werden als Hirnstammpotenziale bezeichnet (siehe Abb. 2). Diagnostische Bedeutung haben diese z. B. als auditorische Hirnstammpotenziale (brainstem auditory evoked potentials, BAEP).

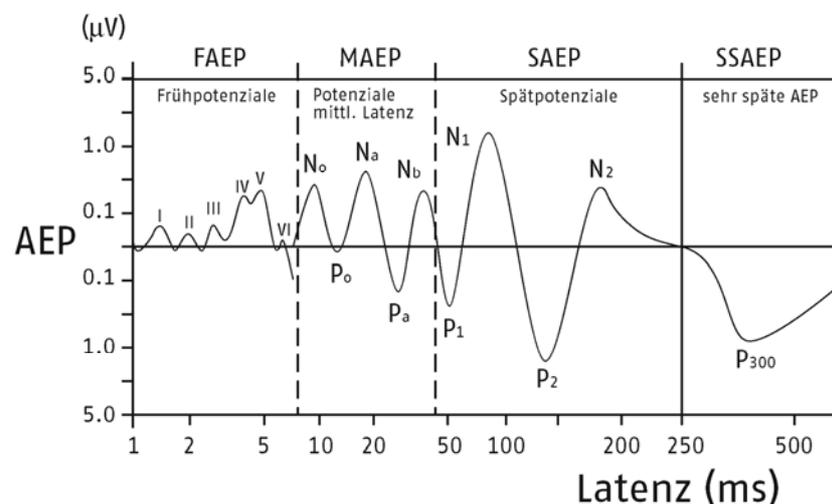


Abb.2: Potenzialskeizze eines akustisch evozierten Potenzials [aus Goodin (1999)]

Die späteren Potenzialkomponenten, die mit einer Latenzzeit von über 100 ms auftreten, zeigen u.a. eine Abhängigkeit vom Aktivierungsgrad des Probanden und der Bedeutung eines Reizes. Sie sind weitgehend unabhängig von den physikalischen Reizeigenschaften und werden aus diesem Grund auch als endogene Komponenten bezeichnet. Die Amplitude N1 ist die erste endogene Komponente. Seltene verhaltensrelevante Reize können die Amplitude P3 generieren, die in Abhängigkeit von der stimulierten Sinnesmodalität nach ca. 300-700 ms auftritt (Sutton et al. 1965, Picton 1992). Amplitude und Latenzzeit des Gipfels variieren mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens bzw. mit dem Schwierigkeitsgrad der Erkennung des seltenen Reizes (Hansenne 2000).

Langsame Potenzialverschiebungen mit Latenzzeiten über 500 ms werden nicht mehr dem evozierten Potenzial zugerechnet. Dazu zählt die kontingente negative Variation (*contingent negative variation*, CNV). Sie tritt in der Zeit zwischen einem Warnreiz und einem zweiten reaktionsrelevanten Reiz auf und ist Ausdruck einer Erwartungshaltung (Walter 1964). Eine weitere Negativierung ist vor einer Willkürbewegung ableitbar und wird als Bereitschaftspotenzial bezeichnet (Kornhuber 1965, Schmidt, Lang 2007, Aminoff 1999).

1.4.3. Das chemosensorisch evozierte Potenzial

Der Begriff chemosensorisch evoziertes Potenzial (CSEP) ist ein Oberbegriff und bezeichnet alle evozierten Potenziale, die durch einen chemischen Reiz ausgelöst werden. Dazu gehören die olfaktorisch evozierten Potenziale (OEP) und die chemosomatosensorisch evozierten Potenziale (CSSEP, trigeminal). Das Frequenzspektrum der chemosensorisch evozierten Potenziale liegt hauptsächlich bei 1-8 Hz (Hummel et al. 2001). Die Bezeichnung der CSEP wird nach der für alle evozierten Potenziale genutzten Nomenklatur vorgenommen (siehe oben).

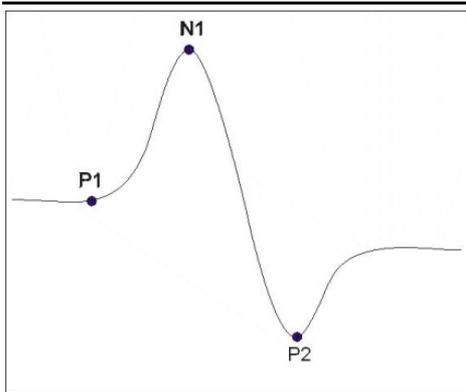


Abb. 3: Potenzialschizze eines chemosensorisch evozierten Potenzials

Die erste Positivierung P1 im OEP tritt nach ca. 250 ms auf (N1: ca. 300 ms, P2: ca. 500-600 ms) (Hummel et al. 2002) und weist somit eine wesentlich längere Latenzzeit als die evozierten Potenziale anderer sensorischer Modalitäten auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Duftstoffe nachdem sie die Regio olfactoria erreicht haben, Zeit für den Transport durch die Schleimschicht und die Bindung an die Rezeptoren benötigen (Hummel et al. 2002, Getchell et al. 1984). Subtrahiert man diese zusätzlich benötigte Zeit von der Latenzzeit des olfaktorisch evozierten Potenzials, sind die Potenzialgipfel mit denen anderer sensorischer Modalitäten vergleichbar.

Bei der Ableitung muss außerdem Beachtung finden, dass trigeminale und olfaktorische Reizstoffe verschiedene zentrale Regionen aktivieren. Olfaktorisch evozierte Potenziale zeigen Amplitudenmaxima an parietalen Elektrodenposition (z. B. Pz), chemosomatosensorisch (trigeminal) evozierte Potenziale dagegen auf dem Scheitel (Cz) (Hummel et al. 1993, Livermore et al. 2002).

Die in Studien mit Hilfe subjektiver Intensitätsschätzungen deutlich werdende gegenseitige Beeinflussung von olfaktorischer und trigeminaler Informationsverarbeitung, ist mit elektrophysiologischen Messmethoden nachweisbar. So zeigen die evozierten Potenziale nach Verabreichung von Stoffgemischen Veränderungen in Latenzzeiten und Amplituden, die bei der getrennten Gabe von olfaktorischen oder trigeminalen Duftstoffen nicht auftreten (Hummel et al. 2002).

1.4.4. Die Reizparameter beeinflussen das chemosensorisch evozierte Potenzial

Parameter des Reizes, wie Reizintensität, Reizdauer, Qualität des Duftstoffes und das Interstimulusintervall beeinflussen Amplituden und Latenzzeiten des evozierten Potenzials und bedürfen deshalb einer genauen Überwachung während der Reizgebung.

Olfaktorisch evozierte Potenziale weisen mit zunehmender Reizintensität kürzere Latenzzeiten und größere Amplituden auf (Tateyama et al. 1998). Veränderungen der Reizdauer beeinflussen ebenfalls die Amplituden der evozierten Potenziale. Die Latenzzeiten bleiben unbeeinflusst (Frasnelli et al. 2007). Die Duftstoffqualität hat keine Auswirkung auf die Form des Potenzials (Kobal et al. 1988). Die topografische Verteilung der Amplitudenmaxima zeigt jedoch Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Duftstoff (Hummel et al. 1992).

Die Gewinnung und Auswertung eines chemosensorisch evozierten Potenzials setzt eine Serienreizung voraus. Mit wachsendem Interstimulusintervall wächst auch die Amplitude des Potenzials. Überschreitet das Interstimulusintervall einen Wert von ca. 50 s zeigt sich kein relevanter Effekt auf die Potenzialamplitude (Kobal 1981).

Die Amplitude olfaktorisch evozierter Potenziale sinkt, wenn die Aufmerksamkeit des Probanden nicht auf den Reiz gerichtet ist. Bei Duftstoffen mit starker trigeminaler Komponente sind diese Veränderungen nur in geringerem Maße zu beobachten (Krauel et al. 1998).

1.4.5. Charakteristika des menschlichen Riechvermögens und deren elektrophysiologische Korrelate

Der menschliche Geruchssinn unterliegt großen intra- und interindividuellen Schwankungen und ist unter anderem abhängig von Alter, Geschlecht und hormonellen Schwankungen.

Der Vergleich verschiedener Altersgruppen belegt, dass nach der Pubertät die größte Geruchsempfindlichkeit erreicht wird. Bereits im Alter von 36 Jahren sind erste Alterungsprozesse im olfaktorischen System, mit einer Abnahme der Fähigkeit Duftstoffe zu identifizieren, nachweisbar (Hawkes et al. 2005). Personen mit 65 Jahren weisen eine deutliche Erhöhung der Riechschwelle auf (Cain et al. 1991, Kobal et al. 1996). Die Abnahme des Geruchsvermögens kann bei der Diskrimination und der Identifikation von Gerüchen nicht in gleicher Stärke beobachtet werden. So stellt die Riechschwelle den empfindlichsten Parameter der peripheren olfaktorischen Funktion dar (Hummel et al. 1997, Rosli et al. 1999).

Im chemosensorisch evozierten Potenzial sind altersbedingten Veränderungen in den früheren Potenzialkomponenten u.a. mit einer Verlängerung der Latenzzeit der Amplitude P1 nachweisbar (Evans et al. 1995, Hummel et al. 1998). Die spätere Potenzialkomponente P2 ist durch eine altersabhängige Verringerung der Amplitude und Verlängerung der Latenzzeit gekennzeichnet. Diese Veränderung korreliert mit der geringeren Leistungsfähigkeit bei neuropsychologischen Testverfahren (z. B.

California Verbal Learning Test) (Geisler et al. 1999). Geschlechtsspezifische Unterschiede im Geruchsvermögen waren mehrfach Gegenstand von Untersuchungen (Koelega et al. 1974, Cain et al. 1982). Im UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) zeigten Frauen unabhängig von kulturellen Einflüssen ein besseres Geruchsvermögen im Vergleich zu Männern (Doty et al. 1985). In elektrophysiologischen Studien konnten diese Befunde bestätigt werden. Die Amplituden der olfaktorisch evozierten Potenziale nach Reizung mit Schwefelwasserstoff und Vanillin waren bei Frauen größer als bei Männern (Becker et al. 1993).

Die Zyklusabhängigkeit der Geruchssensitivität wurde belegt (Doty et al. 1981, Pause et al. 1996). Während der Ovulation waren eine größere Amplitude (P2) und geringere Latenzzeiten (Latenz N1, P2) im Vergleich zur Follikelphase nachzuweisen. Auch Wahrnehmungsänderungen hinsichtlich der Hedonik von Androstenon, einem Testosteronderivat, wurden beobachtet. Dieser Duftstoff wurde nur während der Ovulation als positiv bewertet. Es bestanden keine zyklusabhängigen Unterschiede der Riechschwelle (Hummel et al. 1991).

1.6. Pathologische Veränderungen des Geruchssinns

Veränderungen des Geruchssinnes werden qualitativ und quantitativ beschrieben als: Anosmie und Hyposmie (Verlust bzw. partieller Verlust des Riechvermögens), Hyperosmie (übernormale Funktion), Dysosmie (Missempfindung) mit Parosmie und Phantosmie (qualitative Missempfindung bzw. Wahrnehmung in Abwesenheit eines Duftstoffs).

Weiterhin können Riechstörungen nach ihren Ursachen eingeteilt werden. Bei der konduktiv-respiratorischen Riechstörung erreichen, z. B. aufgrund entzündlicher oder traumatischer Veränderungen der Nasenhöhle, die Duftstoffe nicht die Rezeptoren. Senso-neuralen Riechstörungen liegen Störungen der Reizaufnahme bzw. der Reizleitung und Reizverarbeitung zugrunde, wie z. B. nach intrakranielle Verletzungen, neurodegenerative Erkrankungen (Toth et al. 2004). Ein Beispiel für eine angeborene Anosmie ist der hypogonadale Hypogonadismus Morbus Kallmann mit einer Aplasie oder Hypoplasie des Bulbus olfactorius.

Der Nachweis einer Beeinträchtigung des Riechvermögens bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom wurde oft publiziert und war sowohl mit psychophysischen als auch mit neurophysiologischen Messmethoden objektivierbar: Umfangreiche Studien unter Verwendung des UPSIT zeigten bei diesen Patienten einen Riechverlust unabhängig vom motorischen Defizit, der Kognition und der aktuellen Parkinsonbehandlung (Doty et al. 1988, 1992). Die Fähigkeit Duftstoffe zu unter-

scheiden korreliert mit der Schwere der Parkinsonerkrankung (Daum et al. 2000). Die krankheitsspezifischen neurologischen Defizite bei Parkinson-Patienten führen zu einer eingeschränkten Fähigkeit des aktiven Duftstofftransports (Schnüffeln). So können Testergebnisse bei subjektiven Riechtestungen beeinflusst werden (Sobel et al. 2001). Studien unter Verwendung des Olfaktometers zeigten bei 81% der Patienten keine olfaktorisch evozierten Potenziale bzw. Potenziale mit signifikant verlängerten Latenzzeiten (Hawkes et al. 1997).

Bei den nicht-idiopathischen Parkinsonsyndromen (z. B. Multisystematrophie, progressive supranukleäre Lähmung [Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom], cortikobasale Degeneration) sind Riechdefizite deutlich geringer ausgeprägt als beim idiopathischen M. Parkinson (Wenning et al. 1993, Müller et al. 2002). Zusammenfassend könnte die Riechtestung die Möglichkeiten der Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen erweitern (Herting et al. 2008). Bildgebende Verfahren mit hoher Aussagekraft wie PET und SPECT verursachen außerdem im Vergleich zur Riechtestung deutlich höhere Kosten.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Riechstörungen sind derzeit begrenzt. Die chirurgische Therapie und die Kortikosteroidgabe stehen bei nasalen Ursachen olfaktorischer Dysfunktionen (konduktiv-respiratorische Riechstörung) im Vordergrund. Die Behandlung mit dem NMDA-Antagonisten Caroverin brachte in einer Studie von Quint et al. (2002) nach 4-wöchiger Gabe eine Verbesserung der Riechleistung bei Patienten mit einem postviralen Riechverlust. Der Wirkmechanismus könnte die Verminderung inhibitorischer Mechanismen im Bulbus olfactorius und der exzitotoxischen Wirkung von Glutamat sein. Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Gabe von Alpha-Liponsäure, die antioxidative Wirkung zeigt und zur Ausschüttung von nervalen Wachstumsfaktoren führt (Hummel et al. 2002).

Patienten mit Riechstörungen haben einen hohen Leidensdruck. Das plötzliche Auftreten des Riechverlusts wird als besonders belastend empfunden. Eine zuverlässige prognostische Aussage ist nicht möglich. Die höchste Rate an partiellen Spontanremissionen kann bei postinfektiösen Riechstörungen beobachtet werden (Hummel 2003).

2. Ziele der Arbeit

Der physikalische Atmungsablauf und die Geruchswahrnehmung sind eng miteinander verknüpft. Unter natürlichen Bedingungen ist die Atemströmung das Transportmedium, mit dem die Duftstoffe an die Rezeptorneurone gelangen. Wie in Abschnitt 1.2. beschrieben, bezeichnet jedoch der Begriff Atmung einen komplexen Regelkreis aus zentralen und peripheren Mechanismen, in dem die Ventilation mit der Atemströmung nur einen Teilprozess darstellen. Es stellt sich die Frage, ob neben dem initialen Prozess des Duftstofftransports noch andere Wechselwirkungen zwischen dem Atemzyklus und der olfaktorischen Informationsverarbeitung bestehen.

Im Tierversuch wurden Einzelzelleitungen an Mitral- und Büschelzellen des Bulbus olfactorius während der verschiedenen Atemphasen durchgeführt. Die Entladungsmuster der Zellen zeigten dabei eine atemphasenabhängige Synchronisation, die nach Ausschalten der nasalen Atemströmung (z.B. durch Tracheotomie) erhalten blieb (Pager et al. 1980, 1985, Chaput et al. 1985, Macrides et al. 1972, Ogawa et al. 1998).

Diese und andere Vorarbeiten schafften Anhaltspunkte für die Vermutung, dass Atmung und olfaktorische Informationsverarbeitung nicht nur hinsichtlich eines Transportprozesses miteinander verknüpft sind. Die physiologischen Vorgänge und die Bedeutung dieser Wechselwirkungen sind nicht geklärt.

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, Interaktionen zwischen Atmung und olfaktorischer Informationsverarbeitung mit objektivierbarer elektrophysiologischer Methodik, der Ableitung chemosensorisch evozierter Potenziale, in einem Probandenkollektiv zu untersuchen und eine mögliche Abhängigkeit vom Atemzyklus herauszuarbeiten. Zusätzlich sollte der Einfluss des Atemzyklus auf die subjektive Wahrnehmung der Reizintensität von dargebotenen Testsubstanzen untersucht werden.

Zusammenfassend sollte die vorliegende Arbeit somit einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen leisten:

- Zeigen chemosensorisch evozierte Potenziale Abhängigkeiten von der Atemphase?
- Werden olfaktorische und trigeminale Reizantworten in gleicher Weise beeinflusst?
- Wie wird die letztendliche Geruchswahrnehmung vom Atemzyklus beeinflusst?
- Könnte eine Beeinflussung der evozierten Potenziale und der olfaktorischen Wahrnehmung mit zentralen atemabhängigen Bahnungsprozessen erklärt werden?

3. Methoden und Versuchsaufbau

3.1. Verfahren zur Prüfung des Geruchssinns

3.1.1. Die Testung mit den *Sniffin Sticks*

Die Testung des Geruchssinns wurde mit Riechstiften, den so genannten *Sniffin Sticks* durchgeführt, einem standardisierten Verfahren, das eine klinische Diagnostik durch den Vergleich mit altersspezifischen Normwerten ermöglicht (Kobal et al. 1996, Hummel et al. 1997). Der Riechtest wird von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie für die klinischen Untersuchungen und für gutachterliche Fragen empfohlen.

Mit diesem Test werden drei Riechfunktionen untersucht: die Riechschwelle für Phenylethylalkohol, die Diskrimination und die Identifikation von Gerüchen. Die Testung kann für beide Nasenseiten (Nasenlöcher) gemeinsam, aber auch seitengetreunt durchgeführt werden. Es werden Stifte verwendet, deren wattierte Minen mit flüssigen Duftstoffen gefüllt sind. Die Probanden tragen während der Testung eine blickdichte Maske. Auf diese Weise wird eine eventuelle visuelle Beeinflussung vermieden, da die Riechstifte farbig markiert sind.



Abb.4: Riechstifte *Sniffin Sticks*

Um einen Duftstoff zu präsentieren entfernt der Versuchsleiter die Schutzkappe des Stiftes und hält ihn für 3 sec. ca. 3 cm vor das Nasenloch des Probanden. Der Stift wird sofort wieder verschlossen, um ein weiteres Austreten des Geruchsstoffes zu verhindern und die Kontamination der Raumluft zu minimieren.

Die Schwellenmessung erfolgt mit Hilfe aufsteigender Konzentrationen von Phenylethylalkohol. Dazu werden Stifte-Triplets angeboten, die jeweils aus 2 geruchlosen (*blank*) und einem duftendem Stift (*target*) bestehen. Der Proband soll den riechenden Stift benennen. Bei einer falschen Antwort wird die nächste größere Konzentration angeboten, bis bei einer Duftstoffkonzentration der riechende Stift zweimal richtig erkannt wird (erster Wendepunkt). Dann wird die Duftstoffkonzentration wieder verringert, so lange bis der Proband einmal falsch antwortet (zweiter Wendepunkt). In einem Protokoll werden sieben dieser Wendepunkte erfasst. Aus den letzten vier wird der Schwellenwert als Mittelwert errechnet. Eine hohe Punktzahl bedeutet, dass der Duft bei einer hohen Verdünnungsstufe erkannt wurde und demnach eine niedrige Wahrnehmungsschwelle für Phenylethylalkohol besteht.

Die Messung der Diskriminationsfähigkeit erfolgt mit 16 Stifte-Triplets, von denen jeweils 2 Stifte denselben und ein Stift einen abweichenden Duftstoff enthalten. Der Proband soll den Stift mit dem abweichenden Duft benennen (*triple-forced choice*). Die Anzahl der richtigen Antworten wird notiert.

Die Identifikationstestung erfolgt mit 16 gebräuchlichen Duftstoffen in überschwelliger Konzentration. Der Duftstoff soll erkannt und aus einer Liste mit vier Lösungs-

möglichkeiten herausgesucht werden (*forced choice*). Die Anzahl der richtigen Antworten wird wiederum notiert. In jeder Disziplin kann ein maximaler Punktwert von 16 erreicht werden. Die Punkte der einzelnen Tests werden zum SDI-Wert (SDI: Schwelle, Diskrimination, Identifikation) addiert. Anhand entsprechender altersabhängiger Normwerttabellen ist eine Beurteilung der Testergebnisse und eine Einteilung in Normosmie, Anosmie und Hyposmie möglich (Kobal et al. 2000).

In der Altersgruppe der 16-35 Jährigen ist Normosmie definiert als das Erreichen eines Mindestwertes von 31. Das entspricht der 10. Perzentile (10% der untersuchten gesunden Probanden erreicht einen SDI-Wert unter 31). Von Hyposmie spricht man bei einer Punktezahl unter 31, von funktioneller Anosmie ab einem Wert von 15. Funktionelle Anosmie beschreibt eine residuale olfaktorische Sensitivität, die für die Patienten von geringem praktischem Nutzen ist.

3.1.2. Die elektrophysiologische Testung mit dem Olfaktometer



Abb.5a: Olfaktometer OM2s

Als wesentliches Testverfahren wurden bei den Probanden chemosensorisch evozierte Potenziale abgeleitet. Zur Messung chemosensorisch evozierter Potenziale müssen wesentliche Grundvoraussetzungen erfüllt sein: Mechanorezeptoren und Thermozeptoren dürfen nicht mit erregt werden, das Interstimulusintervall (ISI) muss geruchsfrei sein, ein schneller Reizanstieg muss gewährleistet sein, der Reiz muss mehrfach angeboten werden können, um eine Mittelung zu ermöglichen und Um-

schaltvorgänge (zwischen Reiz und reizfreiem Intervall) müssen für den Probanden unmerklich ablaufen. Diese Bedingungen werden durch ein Olfaktometer des Typs OM2s (Burghart, Wedel) erfüllt, welches nach einem von Kobal (1981) entwickelten Prinzip arbeitet (siehe Abb. 4).

Als Trägergas strömt während des gesamten Versuches gereinigte, angewärmte und angefeuchtete Luft in die Nase des Probanden. Bei Reizgabe wird der duftstofffreie Luftstrom durch einen duftstoffangereicherten Luftstrom ersetzt. Die Stromstärke der Luft bleibt immer konstant.

Durch einen Kompressor (P1) wird am Eingang des Olfaktometers ein Überdruck erzeugt. Nach der Reinigung mit Aktivkohle (K) werden die Flüsse in den Teflonschläuchen B, O, D, C über Massenflußregler (R) geleitet, dort gemessen und fein eingestellt. Im nächsten Schritt werden mit Hilfe von wassergefüllten Waschflaschen (W) die Ströme angewärmt und mit Wasserdampf gesättigt, so dass sie am Nasenstück (N) eine Temperatur von $36,5^{\circ}\text{C}$ und eine Luftfeuchte von 80% haben.

In der Zuleitung C befindet sich duftstofffreie Luft, die im Interstimulusintervall (ISI) in die Nase des Probanden strömt. In der Leitung O (O1-O2) befinden sich die Duftstoffe. In der vorliegenden Studie befand sich in der Waschflasche W1 Phenylethyalkohol (PEA). Die Luft im Teflonschlauch O1 wurde auf diese Weise mit PEA angereichert. Die beiden anderen im Versuch genutzten Reizstoffe CO_2 und H_2S wurden Druckflaschen entnommen und direkt in die freien Duftstoffleitungen eingespeist.

Über D fließt die für die Duftstoffverdünnung benötigte Luft. Die Stromstärke (i), die am Nasenstück anliegt, muss immer konstant sein. Somit gilt $i_C = i_D + i_O$.

Die Schlauchverbindungen E1 und E2 sind über ein Y-Magnetventil an die Absaugung (P3) angeschlossen. Die Einstellung in der Skizze entspricht dem ISI. Dabei wird E1 durch die Schaltstellung des Magnetventils M1 abgesaugt. E2 ist verschlossen und die duftstofffreie Luft aus C gelangt ins Nasenstück. Während des Reizes ist dagegen E2 an die Absaugung angeschlossen. Dem Vakuum der Absaugung vorgeschaltet ist sowohl bei E1 als auch bei E2 ein Massenflußregler. Dieser gleicht die Stromstärken derart an, dass immer nur E1 oder E2 komplett abgesaugt wird: $i_{E1} = i_D + i_O$ und $i_{E2} = i_C$. Während des Umschaltens hält das Magnetventil zwischen E1 und E2 die Summe der Querschnitte der durchströmten Leiter annähernd konstant. Diese Eigenschaft ermöglicht es bei den Schaltvorgängen keine Mechanorezeptoren in der Nase zu erregen. Im gleichen Maß wie der Unterdruck in einem Schenkel reduziert wird, wird er im anderen Schenkel erhöht. Der gesamte Vorgang dauert ca. 20 ms. Wesentliches Element des Olfaktometers ist das ventillose Schaltstück, in der Skizze umrandet (- - -) dargestellt. Es ermöglicht, dass wäh-

rend eines Versuchs mehrere Duftstoffe angeboten werden können und Umschaltvorgänge für den Probanden unmerklich ablaufen. Eine Mischung der verschiedenen im Versuch verwendeten Reizstoffe wird so ausgeschlossen.

Über die Leitungen O (O1-O2) liegen wie erwähnt die Duftstoffe an. Die Leitungen B (B1-B2) werden durch den Kompressor P1 mit duftstofffreier Luft definierter Stromstärke beschickt. Diese Luft kann, wie in B2, S2 gezeigt, vollständig wieder abgesaugt werden. Diese Strömung fungiert dann wie eine Luftschanke. Der Duftstoff aus O2 kann nicht in D geleitet werden. Wird dagegen keine Luft zugeleitet und abgesaugt, wie in B1, S1 dargestellt, wird der Duftstoff mit der Luft aus D vermischt und kann dann dem Nasenstück zugeleitet werden.

Im Interstimulusintervall wird die Nase des Probanden mit nicht-riechender Luft (C) gespült und die evtl. an das Schaltstück adsorbierten Duftstoffmoleküle wieder entfernt. Auf diese Weise wird bei der Reizung ein hoher Konzentrationsgradient erreicht. Darüber hinaus wird durch das Anbieten von duftstofffreier Luft die Gewöhnung an den Geruch minimiert, was ebenfalls eine wesentliche Voraussetzung zur Ableitung von chemosensorisch evozierten Potenzialen ist. Die Adaptation an Geruchsreize führt zu einer Verminderung der Amplituden olfaktorisch evozierter Potenziale (Kobal 1981) und stellt somit eine Fehlerquelle da. Duftstoffe können innerhalb der Zuleitungen im Schaltstück kaum adsorbiert werden, da diese aus Glas oder Teflon, also aus Material mit einer sehr glatten Oberfläche, bestehen. Durch die erwähnte Ventillosigkeit werden Toträume vermieden, in denen sich Duftstoff anreichern könnte.

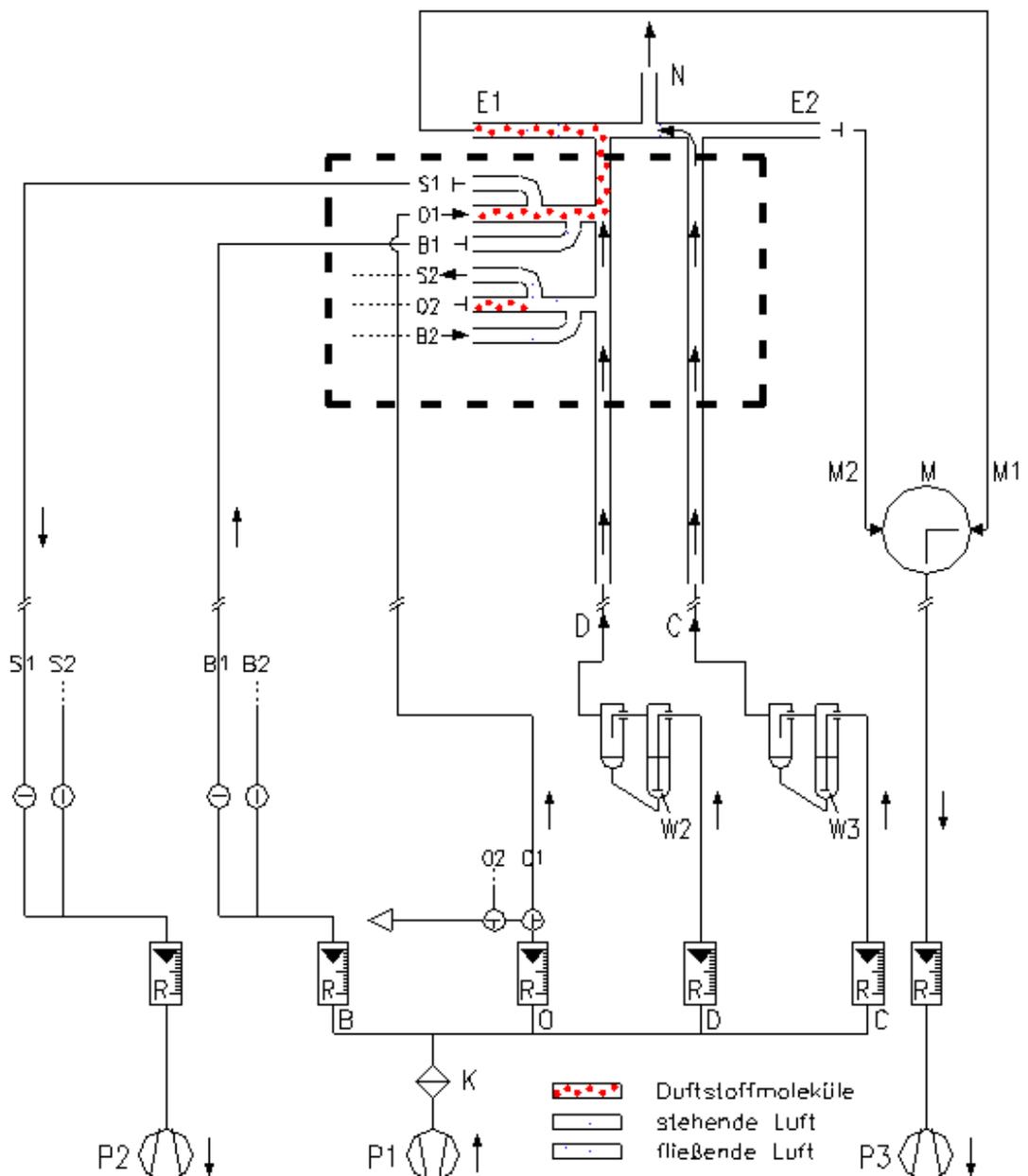


Abb.5b: Schematische Darstellung eines Olfaktometers (Kobal 1981)

B(1-2): Zuleitung Luftschranke; C: duftstofffreie Luft; D: Verdünnungsluft; E1, E2: Leitungen zur Absaugung; K: Aktivkohlefilter, M: Magnetventil; N: Nasenstück; O(1-2): Duftstoffzuleitung; P: Kompressor (P1: Zuleitung; P2, P3: Absaugung); R: Massenflußregler; S(1-2): Absaugung Luftschranke; W: Waschflaschen mit destilliertem Wasser; W1: Waschflasche mit PEA

3.2. Die velopharyngeale Atemtechnik

Aromastoffe können sowohl orthonasal durch die Nasenöffnung, als auch retronasal vom Mund- und Rachenraum über die Choanen zur Regio olfactoria vordringen. Der retronasale Weg ist vor allem für den Duftstofftransport beim Schmecken von Bedeutung.

Die anatomische Verbindung von Meso- und Epipharynx bedingt auch, dass bei der Spontanatmung mit geöffnetem Mund Luft durch die Nase strömt. Durch das Anheben des Gaumensegels können die Nasenhöhlen von den oberen Luftwegen funktionell getrennt werden. Die Atemluft strömt ausschließlich durch den Mund. Dieser willkürlich zu steuernde Vorgang wird als velopharyngeale Atemtechnik bezeichnet. Unter Studienbedingungen sollten vergleichbare Strömungsverhältnisse bei Duftstoffapplikation in der Nase herrschen. Um das zu gewährleisten kann bei Spontanatmung unter anderem die Reizgabe mit dem Atemzyklus der Testperson synchronisiert werden. Eine Synchronisation bedingt eine Erwartungshaltung des Probanden. Im EEG ist diese Erwartung als Gleichspannungsverschiebung, der so genannten kontingenten negativen Variation (CNV, siehe 1.4.2.) ableitbar und bedingt letztlich einen systematischen Fehler in der Erfassung des evozierten Potenzials (Walter 1964). Dagegen ist bei der Anwendung der velopharyngealen Atemtechnik die nasale Luftströmung in jeder Phase des Atemzyklus konstant. Reize können mit zufälliger Verteilung und unabhängig von der Atmung verabreicht und Fehlerquellen minimiert werden.

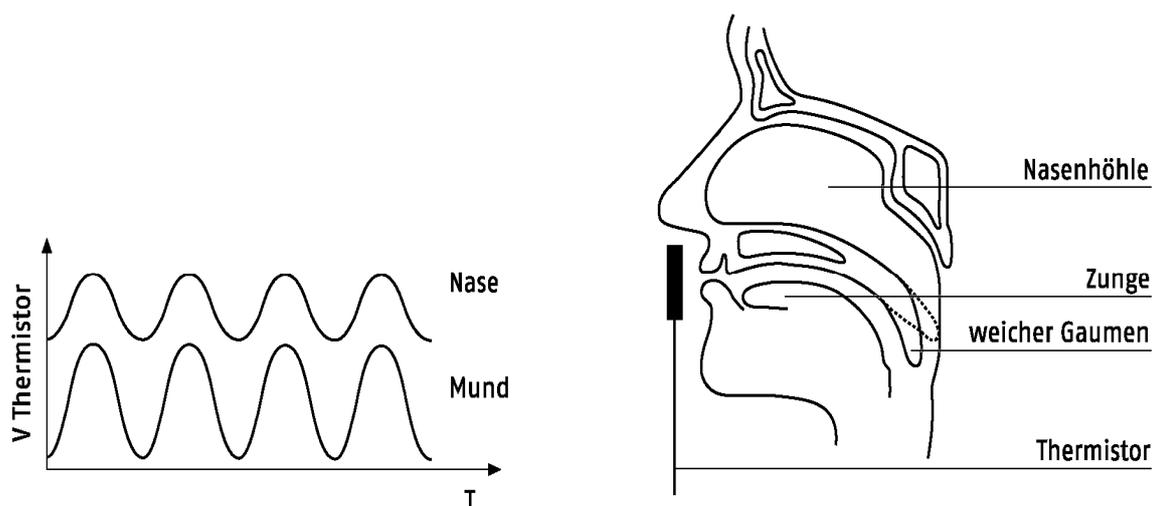


Abb.6a: Darstellung der velopharyngealen Atemtechnik, geöffnetes Gaumensegel

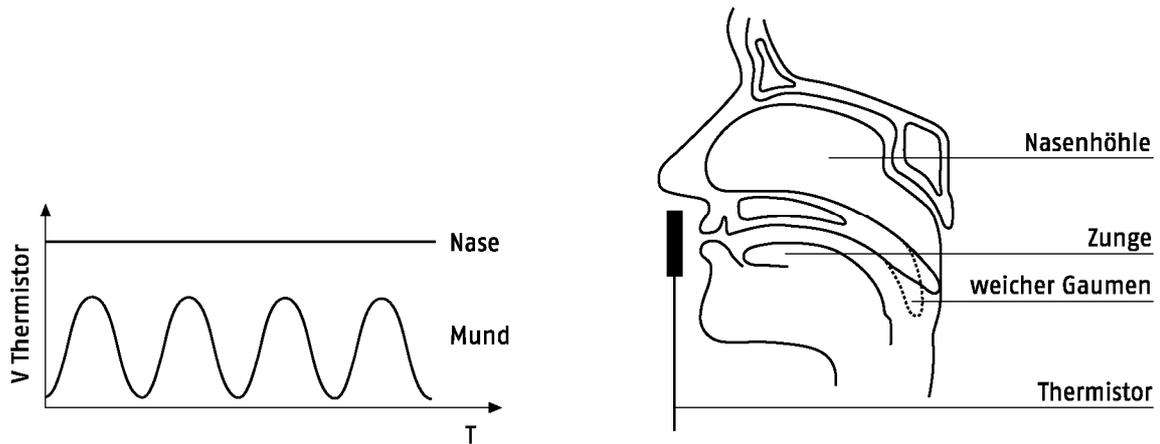


Abb.6b: Darstellung der velopharyngealen Atemtechnik, geschlossenes Gaumensegel

Der aktive Gaumensegelverschluss musste vor Beginn der Versuchsreihe von den Probanden erlernt werden. Zu diesem Zweck wurde vor Aufnahme in die Studie mit jeder Testperson ein Biofeedback-Training durchgeführt. Ein Thermistor (temperaturabhängiger Widerstand) wurde vor die Nasenlöcher gehalten und der Verlauf der Atemströmung als Signal am Oszilloskop dargestellt (siehe Abb. 5).

Die Testpersonen wurden zuerst angehalten durch den Mund zu atmen. Die Luftströmung durch die Nase wurde dabei am Oszilloskop deutlich sichtbar. Die Probanden versuchten dann den Luftstrom durch Anheben des Gaumensegels zu minimieren bzw. abzustellen. Trainiert wurde solange, bis die Probanden in der Lage waren die Atemtechnik aktiv einzustellen und über einen längeren Zeitraum entspannt durchzuführen. Eine exakte Ausführung der Technik war Voraussetzung für eine Aufnahme in die Probandengruppe.

3.3. Probanden und Ausschlusskriterien

Probanden waren 20 gesunde Männer und 20 gesunde Frauen im Alter von 19 bis 39 Jahren (mittleres Lebensalter 23 Jahre), die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten.

Für die Aufnahme in die Studie mussten mehrere Kriterien erfüllt sein. Die Probanden mussten nach dem Riechtest mit den *Sniffin Sticks* normosmisch sein, also wenigstens einen SDI-Wert von 31 erreichen (siehe oben). Der Riechtest wurde nur rechtsseitig durchgeführt, weil die Reize mit dem Olfaktometer ebenfalls nur rechts appliziert wurden. Weiterhin sollte die velopharyngeale Atemtechnik, auch ohne Biofeedback, sicher eingestellt und durchgeführt werden können.

Weitere Ausschlußkriterien waren akute und chronische Erkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung des Riechvermögens führen können (z. B. akuter Schnupfen, Diabetes mellitus, Hypothyreose) und Medikamenteneinnahme, die bei einer Anamneseerhebung zu Beginn der Studie erfasst wurden.

3.4. Versuchsablauf

Jeder Proband nahm an 4 Versuchssitzungen teil, die an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden.

Am ersten Tag erfolgte die ausführliche Aufklärung der freiwilligen Testpersonen über Versuchsaufbau- und Ablauf und das Vertrautmachen mit dem Messplatz. Das Computerspiel wurde vorgestellt und die Bedienung der Analogskala mit dem Joystick zur Erfassung der subjektiven Intensitätsschätzungen (siehe 3.4.1.) geprobt. Zur Feststellung des Riechvermögens wurde die Testung mit den *Sniffin Sticks* durchgeführt. Die velopharyngeale Atemtechnik erlernten die Probanden mit Hilfe des oben dargestellten Biofeedback-Trainings. Die korrekte Durchführung der Atemtechnik wurde vor jeder Messung nochmals überprüft.

An den Tagen 2 bis 4 wurden die Versuchssitzungen am Olfaktometer durchgeführt. Nachdem der Proband Platz genommen hatte wurden die EEG-Elektroden befestigt. Ein Rauschen (siehe 3.4.1.) wurde der Testperson über Kopfhörer eingespielt. Das Nasenstück des Olfaktometers mit einem Durchmesser von ca. 3 mm wurde ungefähr 1 cm in der rechten Nasenöffnung des Probanden positioniert. Der Atemsensor zur synchronen Aufzeichnung der Atemphasen wurde mit Hilfe einer speziellen Halterung vor dem Mund befestigt. Zum Beginn der Messung wurde der Meßplatz mit dem Vorhang vom Raum abgeschirmt und Olfaktometer und Computerspiel gestartet. Über ein Videosystem war es dem Versuchsleiter möglich, den Probanden während des Versuches zu beobachten. Verabreicht wurden pro Versuchssitzung 80 Reize. An jedem Tag wurde immer nur ein Reizstoff appliziert, Phenylethylalkohol (PEA: 25% v/v), Schwefelwasserstoff (H_2S : 2ppm) und Kohlendioxid (CO_2 : 50% v/v). Die Reihenfolge, mit der an den drei Versuchsstagen die Duftstoffe verabreicht wurden, war über alle Teilnehmer randomisiert.

Nach jedem Reiz wurde das Computerspiel vom Versuchsleiter unterbrochen und die visuelle Analogskala zur Intensitätsschätzung auf dem Bildschirm eingeblendet. Nach Beendigung der Einstellung betätigte der Proband eine Taste am Joystick und das Spielprogramm wurde wieder gestartet. In der Mitte der Versuchssitzung wurde zur Erholung des Probanden ca. 3 min pausiert. Da im Mittel alle 30 sec. ein Reiz verabreicht wurde, dauerte die eigentliche Messung ca. 40 min. Einschließlich der Pause,

sowie der Zeit, die zur Vorbereitung der Messung notwendig war, betrug für die Probanden die Zeit für einen Messtermin ca. 90 min.

Die Serienreizung erfolgte im Mittel mit einer Frequenz von 0.03 Hz. Dabei betragen die Abstände zwischen zwei Reizen 21 sec bis maximal 35 sec. Die Reizdauer wurde mit 200 ms festgelegt. Der Luftfluß im Olfaktometer betrug 8 l/min.

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Erläuterung der Versuchsdurchführung Riechtestung mit den Sniffin Sticks Vertrautmachen mit dem Messplatz Biofeedback-Training	Olfaktometrische Testung Duftstoff 1	Olfaktometrische Testung Duftstoff 2	Olfaktometrische Testung Duftstoff 3
ca. 60 min	ca. 90 min	ca. 90 min	ca. 90 min

Tab.1: Versuchsablauf

3.4.1. Abschirmung und Stabilisierung der Aufmerksamkeit

EEG-Aufzeichnungen bedürfen einer stabilen, reizarmen Umgebung, was durch visuelle und akustische Abschirmung erreicht wird. So gelingt es, umweltbedingte Artefakte zu minimieren und den olfaktorischen Reiz möglichst stark zu kontrastieren. Zur akustischen Abschirmung wurde den Probanden über Kopfhörer ein weißes Rauschen (eine Mischung aller Frequenzen mit derselben Lautstärke) mit 70 dB eingespielt. Damit wurden Artefakte u. a. durch das stimulussynchrone Klicken des Magnetventils vermieden. Visuell wurde der Messplatz durch einen blickdichten Vorhang abgeschirmt.

Während der Messung spielten die Probanden ein einfaches Computerspiel. In einer Entfernung von ca. 1,5 m war ein Bildschirm in Augenhöhe der Testpersonen befestigt. Für die Ausführung des Spieles wurde ein handelsüblicher Joystick genutzt. Die Spielaufgabe bestand darin, ein kleines Quadrat mit dem Joystick in ein größeres sich randomisiert bewegendes Quadrat zu manövrieren und darin zu halten. Auf diese Weise war es möglich, alle Probanden denselben definierten visuellen Reizen auszusetzen. Stärkere Augenbewegungen und das Zwinkern bedingen EEG-Artefakte, da die Augäpfel bei Drehbewegungen wie Dipole im elektrischen Feld wirken. Durch das Fixieren des größeren Quadrates während des Computerspiels wur-

den nur kleinere Augenbewegungen ausgeführt. Gleiches galt für Muskelartefakte von Kopfbewegungen, die durch das Fixieren des Bildschirms ebenfalls deutlich minimiert werden konnten.

Das Computerspiel wurde nach jedem verabreichten Reiz unterbrochen und den Probanden eine visuelle Analogskala in Form eines horizontalen Balkens angeboten. Der Proband konnte mit Hilfe seines Joysticks einen Cursor innerhalb des Balkens je nach empfundener Reizintensität einstellen. Die Cursorstellung am maximal linken Rand bedeutete keine, die Cursorstellung am äußeren rechten Rand bedeutete eine maximal vorstellbare Reizwahrnehmung. Nach Beendigung der Einstellung startete der Proband per Knopfdruck am Joystick das Computerspiel wieder.

3.4.2. Ableitung und Aufzeichnung der evozierten Potenziale

Die Ableitung des EEG erfolgte nach dem internationalen 10/20 System. Aufgezeichnet wurden 7 Elektrodenpositionen: F3, F4, C3, C4, P3, P4, Fp2.

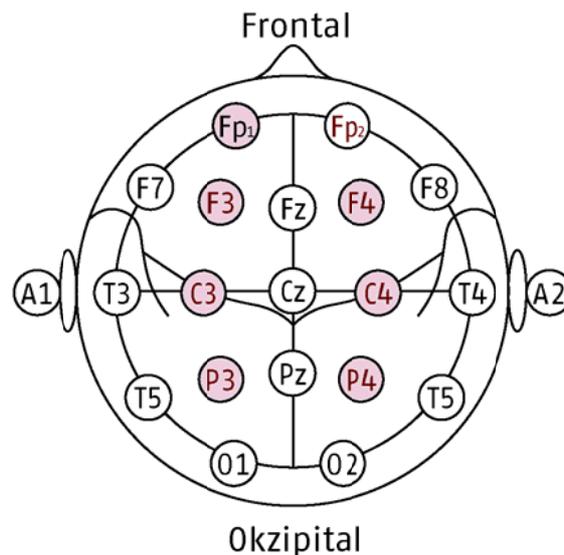


Abb.7: Internationales 10/20 System

Die Messung erfolgte gegen eine gemeinsame Bezugselektrode (pseudounipolare Ableitung). Dazu wurden die Elektroden an beiden Ohrläppchen (A1 und A2) zusammengeschaltet und als nicht-lateralisierte Referenzposition genutzt. Die Erdung erfolgte über Elektroden an beiden Processus mastoidei (M1, M2) und der linken Stirn (Fp1). Die Ableitung der Elektrodenposition Fp2 wurde zur Erkennung von Artefakten durch Augenbewegungen (z. B. Zwinkern) genutzt.

Die EEG-Elektroden waren Napfelektroden, die mit einer elektrolythaltigen, selbstklebenden Elektrodenpaste, nach Reinigung der Kopfhaut mit einem hautverträglichen Lösungsmittel, an der Kopfhaut befestigt wurden. Die Aufzeichnung der reiz-synchronen EEG-Abschnitte startete 500 ms vor Reizbeginn, mit einer Dauer von 2048 ms. Die Digitalisierung erfolgte mit einer Abtastrate von 250 Hz. Für ein Mittelungsverfahren zur Darstellung der chemosensorisch evozierten Potenziale wurden mindestens 8 Potenzialaufzeichnungen herangezogen (Kobal 1981).

3.5. Auswertung und Statistik

Die Auswertung der Aufzeichnungen erfolgte nach Beendigung der Versuchssitzung mit dem Programm Bompe.3f (Kobal, Erlangen). Zu Beginn wurden alle EEG-Abschnitte auf Artefakte (z. B. Zwinkerartefakte) überprüft und gegebenenfalls gelöscht, so dass sie in die Mittelung nicht mehr einfließen. In einem zweiten Schritt erfolgte die Unterteilung in 3 Gruppen entsprechend der Atemphase: 1. Einatmung, 2. Ausatmung, 3. keine Atmung. Nach getrennter Mittelung wurden die Latenzzeiten für P1, N1, P2, die Basis-Spitze-Amplituden P1, N1, P2 und die Spitze-Spitze-Amplituden P1N1, N1P2 ausgemessen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit einer Varianzanalyse (F-Test). Das Signifikanzniveau wurde bei $p=0.05$ festgelegt. Es wurde das Softwareprogramm SPSS 8.0 verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Testung

Bei allen 40 Probanden konnten chemosensorisch evozierte Potentiale abgeleitet werden. Für die Auswertung der Ergebnisse wurden die abgeleiteten EEG-Abschnitte (s. 3.4.2.) den Atemphasen (Inspiration, Expiration, keine Inspiration/Expiration) zugeordnet und getrennt gemittelt. Die Anzahl der EEG-Abschnitte, die der Phase Nichtatmung (keine Inspiration/Expiration) zugeordnet werden konnten, waren dabei relativ gering. Da in ein Mittelungsverfahren zur Gewinnung chemosensorisch evozierter Potentiale mindestens 8 Aufzeichnungen einfließen müssen (Kobal 1982), war die Gewinnung eines Potentials in dieser Phase nicht bei jedem Probanden möglich. Wie Tabelle 2 dokumentiert, konnte z.B. bei der Reizung mit Phenylethylalkohol bei allen 40 Probanden jeweils ein inspiratorisches und ein expiratorisches chemosensorisch evoziertes Potential gewonnen werden, jedoch nur bei 10 Probanden ein Potential während der Nichtatmung. Aus diesem Grund wurde die Phase der Nichtatmung in der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

PEA	Insp.	Exsp.	Nicht	H ₂ S	Insp.	Exsp.	Nicht	CO ₂	Insp.	Exsp.	Nicht
F3	40	40	10	F3	39	39	19	F3	40	40	15
F4	40	40	10	F4	39	39	19	F4	40	40	15
C3	40	40	10	C3	40	40	19	C3	40	40	15
C4	40	40	10	C4	39	40	19	C4	40	40	15
P3	40	40	10	P3	40	40	19	P3	39	39	15
P4	40	40	10	P4	39	39	19	P4	40	40	15

Tab.2: Anzahl der in das Mittelungsverfahren eingeflossenen Potentiale für die Inspiration (Insp.), Expiration (Exsp.), keine Inspiration/Expiration (Nicht)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Arbeit getrennt nach Duftstoffen, in Abhängigkeit von den beeinflussenden Faktoren dargestellt und mithilfe von Säulendiagrammen und der Darstellung des Standardfehlers sowie mithilfe von Liniendiagrammen verdeutlicht.

Die statistischen Ergebnisse werden im jeweiligen Text genannt und in folgender Schreibweise wieder gegeben: Amplitude N1: $F[1,38]=4,96$, $p=0.032$. F entspricht

dem F-Wert für die Amplitude N1, in der eckigen Klammer erfolgt die Angabe der Freiheitsgrade, p ist das Signifikanzniveau. Als signifikant werden Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ bewertet. Ergebnisse mit einem $p < 0,1$ werden als Trend bezeichnet. In den Diagrammen dargestellt werden die Amplituden und Latenzzeiten der eigentlichen Potenzialgipfel (P1, N1, P2). Die Ergebnisse für die Spitze-Spitze-Amplituden (N1P1, N1P2) werden genannt.

4.1.1. Der Einfluss des Atemzyklus auf das evozierte Potenzial

Die Amplituden der evozierten Potentiale nach Reizung mit Phenylethylalkohol wurden signifikant vom Atemzyklus beeinflusst. Bei der Inspiration stellten sich bei frühen Potenzialkomponenten höhere Amplituden im Vergleich zur Expiration dar.

Die Latenzzeiten der Potentialgipfel wurden von der Atemphase nicht beeinflusst.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude N1: $F[1,38]=4,96$, $p=0,03$, Amplitude P1N1:

$F[1,38]=4,40$, $p=0,04$, Amplitude N1P2: $[1,38]=10,11$, $p=0,003$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,38]=0,07$, $p=0,79$, Amplitude P2:

$F[1,38]=1,37$, $p=0,25$, Latenz P1: $F[1,38]=1,91$, $p=0,18$, Latenz N1: $F[1,38]=1,06$,

$p=0,31$, Latenz P2: $F[1,38]=0,46$, $p=0,5$

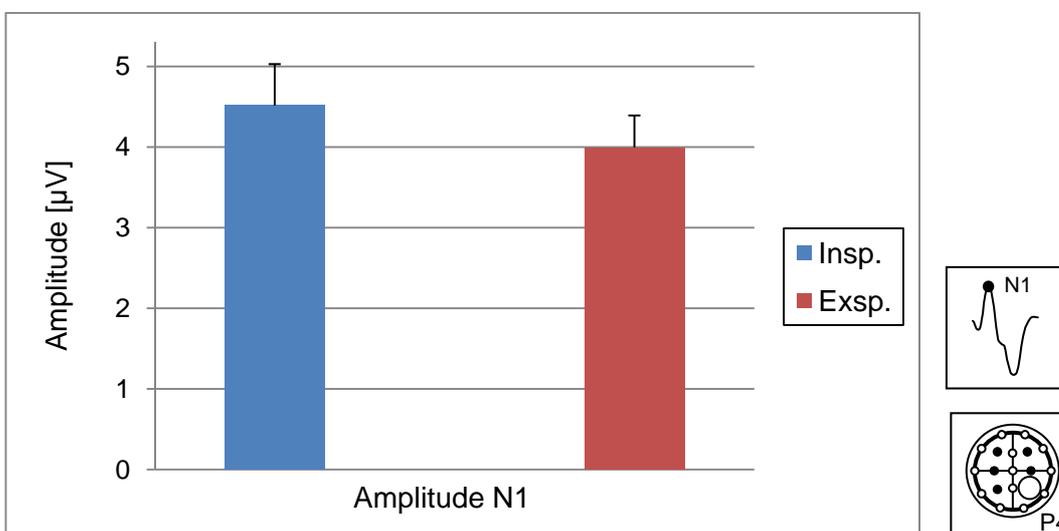


Abb.8: Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit PEA

Der Einfluss des Atemzyklus auf das evozierte Potenzial nach Reizung mit Schwefelwasserstoff war nicht signifikant. Ein Trend ($p < 0,1$) zeigte sich jedoch mit einer höheren Amplitude N1 während der Inspiration.

Eine Beeinflussung der Latenzzeiten war nicht nachweisbar.

Trend: Amplitude N1: $F[1,35]=3,97$, $p=0,054$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,35]=0,67$, $p=0,42$, Amplitude P2: $F[1,35]=0,06$, $p=0,81$, Amplitude P1N1: $F[1,35]=0,63$, $p=0,43$, Amplitude P1N2: $F[1,35]=2,21$, $p=0,15$, Latenz P1: $F[1,35]=0,72$, $p=0,4$, Latenz N1: $F[1,35]=2,02$, $p=0,16$, Latenz P2: $F[1,35]=0,03$, $p=0,86$

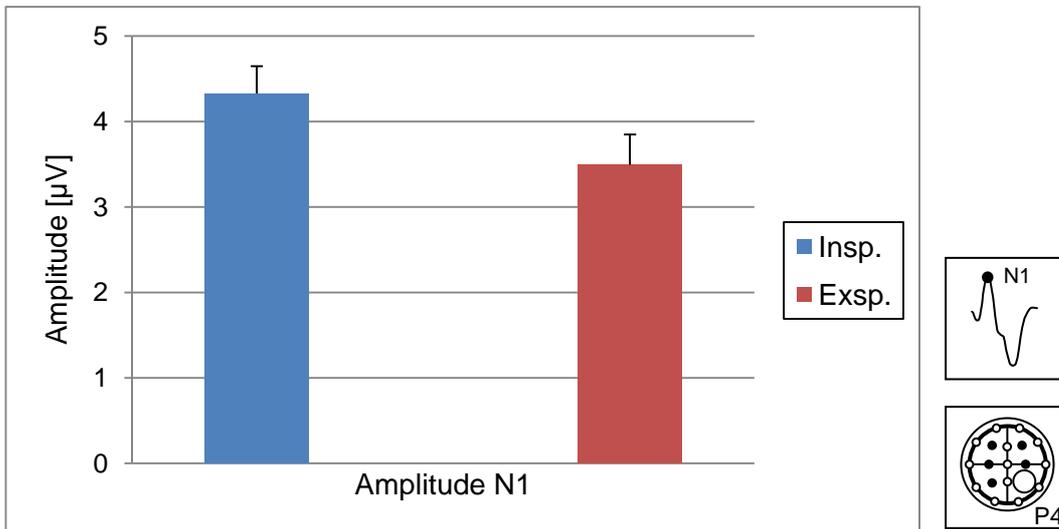


Abb.9: Amplitude N1 (Trend), Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit H_2S

Das chemosomatosensorisch evozierte Potenzial nach Reizung mit Kohlendioxid zeigte eine signifikante Atemphasenabhängigkeit mit einer höheren Amplitude N1 und einer kürzeren Latenzzeit der Amplitude P1 bei der Inspiration.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude N1: $F[1,37]=6,94$, $p=0,012$, Latenz P1: $F[1,37]=7,05$, $p=0,012$

Trend: Latenz N1: $F[1,37]=2,95$, $p=0,094$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,37]=1,25$, $p=0,27$, Amplitude P2: $F[1,37]=2,64$, $p=0,11$, Amplitude P1N1: $F[1,37]=1,96$, $p=0,17$, Amplitude N1P2: $F[1,37]=0,26$, $p=0,61$, Latenz P2: $F[1,37]=0,07$, $p=0,79$

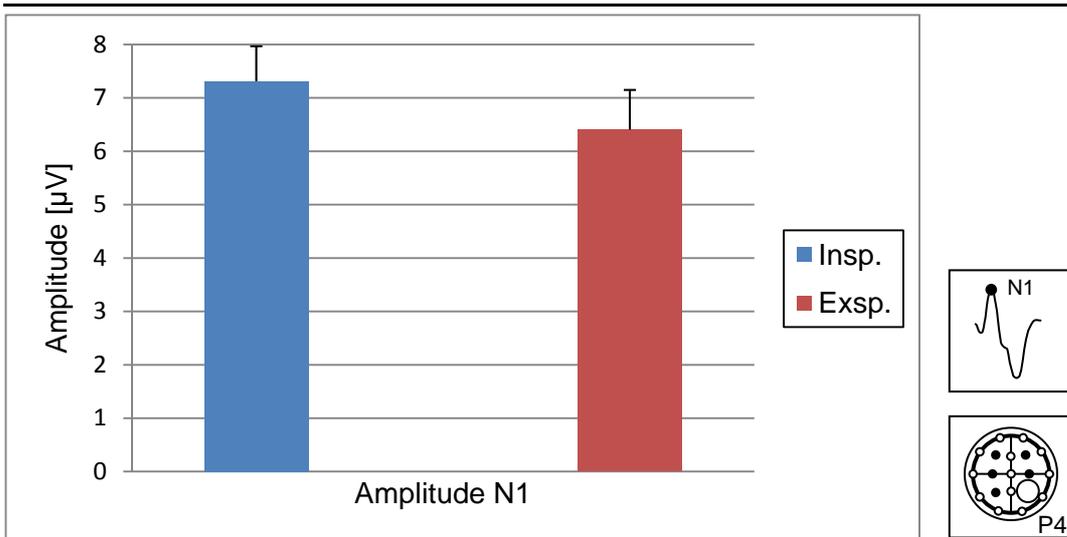


Abb.10: Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit CO₂

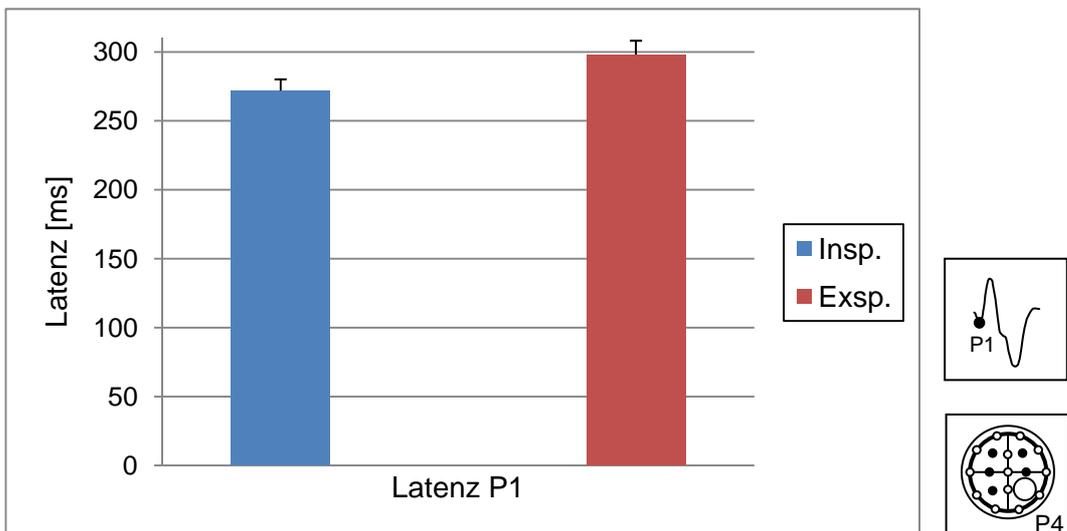


Abb.11: Latenzzeit der Amplitude P1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit CO₂

4.1.2. Der Einfluss der Ableitposition auf das evozierte Potenzial

Bei Reizung mit PEA konnte bei der Mehrzahl der Amplituden (außer P1) und der gemessenen Latenzzeiten (außer Latenz N1) ein signifikanter Einfluss des Faktors Ableitposition beobachtet werden. An parietalen Ableitpositionen waren die höchsten Amplituden messbar. Die Ergebnisse bei den Latenzzeiten ergaben kein einheitliches Bild. So waren die längsten Latenzzeiten der Potentialkomponente P1 über

frontalen Ableitpositionen messbar, während die Latenz von P2 an diesen Ableitpunkten am kürzesten war.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude N1: $F[5,190]=6,66$, $p=0,001$, Amplitude P2 $F[5,190]=30,22$, $p<0,001$, Amplitude P1N1 $F[5,190]=7,52$, $p<0,001$, Amplitude N1P2 $F[5,190]=38,98$, $p<0,001$, Latenz P1: $F[5,190]=3,21$, $p=0,008$, Latenz P2: $F[5,190]=3,98$, $p=0,009$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[5,190]=1,058$, $p=0,37$, Latenz N1: $F[5,190]=0,79$, $p=0,47$

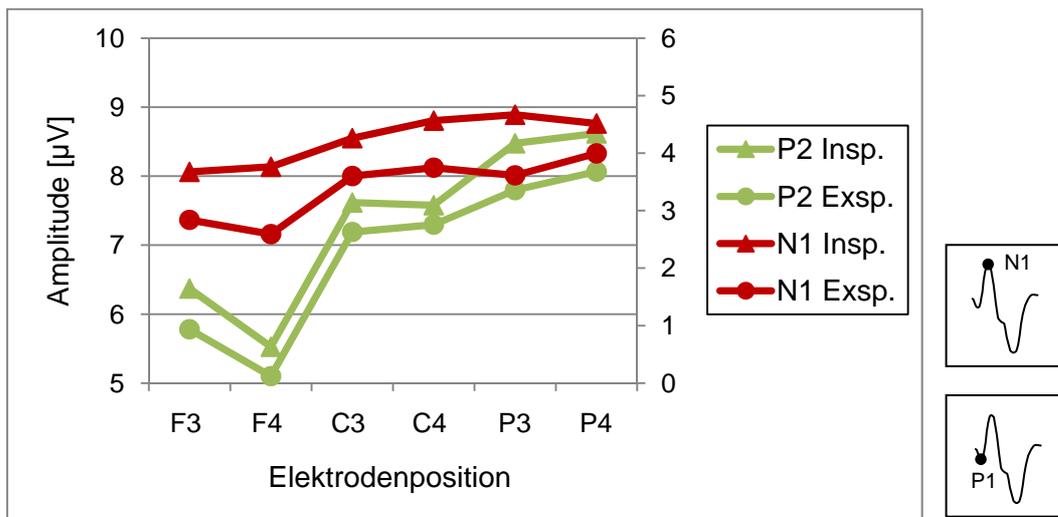


Abb.12: Amplituden N1 und P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit PEA

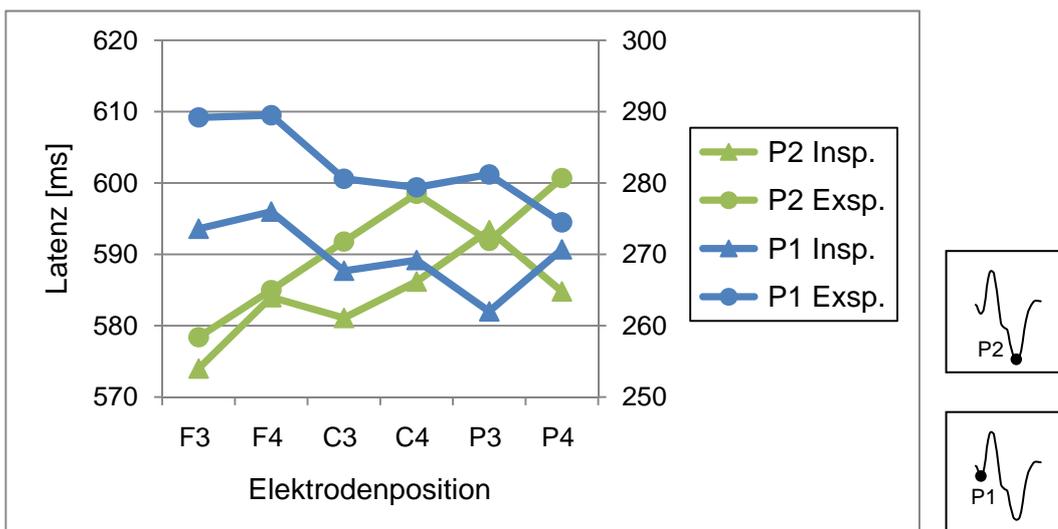


Abb.13: Latenzzeiten der Amplituden P1 und P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit PEA

Die Amplituden der evozierten Potenziale nach Reizung mit H₂S zeigten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Ableitposition. Die größten Potenzialgipfel waren über parietalen Ableitpositionen zu beobachten, die kleinsten über frontalen.

Die Latenzzeiten der Gipfel P1, N1 und P2 wurden ebenfalls signifikant vom Faktor Ableitposition beeinflusst. Sie waren am längsten an frontalen Ableitpunkten.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude P2: $F[5,175]=31,93$, $p<0,001$, Amplitude P1N1:

$F[5,175]=4,09$, $p=0,005$, Amplitude N1P2: $F[5,175]=37,98$, $p<0,001$, Latenz P1:

$F[5,175]=8,83$, $p<0,001$, Latenz N1: $F[5,175]=3,21$, $p=0,03$, Latenz P2:

$F[5,175]=3,52$, $p=0,025$; Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1:

$F[5,175]=1,03$, $p=0,39$, Amplitude N1: $F[5,175]=1,25$, $p=0,29$

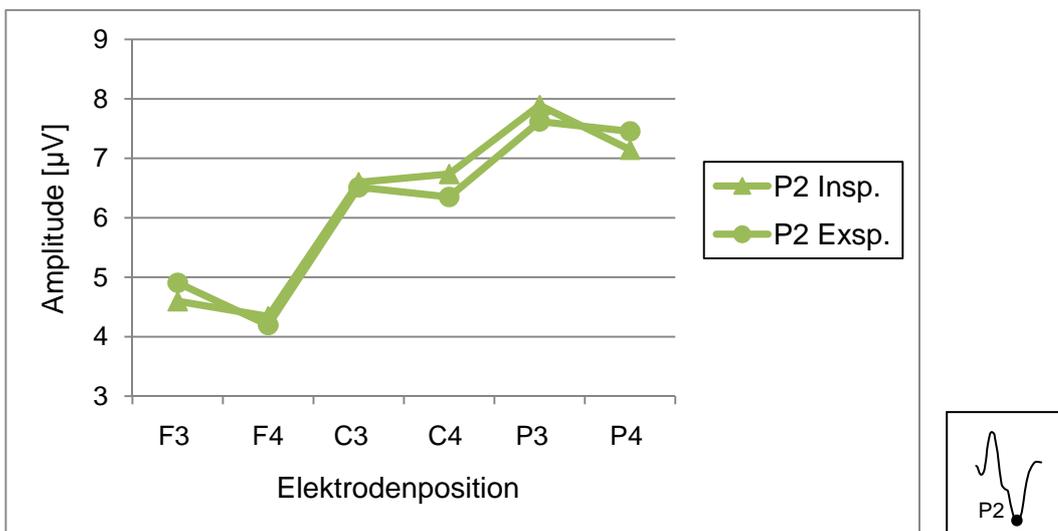


Abb.14: Amplitude P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit H₂S

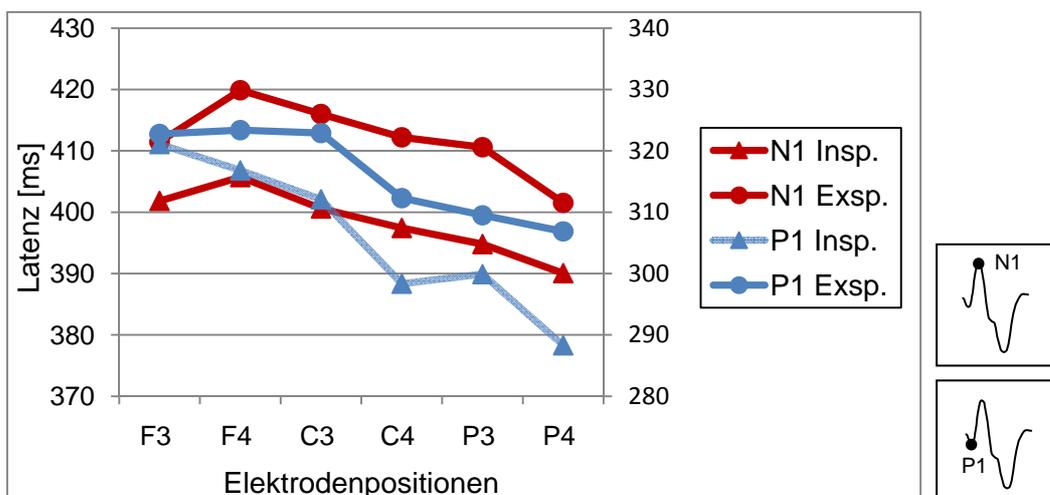


Abb.15: Latenzzeiten der Amplituden P1 und N1, Reizung mit H₂S

Nach Reizung mit CO₂ zeigten alle Amplituden signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Ableitposition. Die größten Amplituden wurden an zentralen Ableitpositionen (C3, C4) gefunden, die Kleinsten an den frontalen Positionen. Eine Ausnahme bildete die Amplitude P1 mit den kleinsten Amplituden an zentralen Ableitpunkten.

Für die Latenzzeiten der Potentialgipfel P1 und N1 konnte ebenfalls ein Effekt des Faktors Ableitposition nachgewiesen werden. Dabei wurden an frontalen Ableitpunkten die längsten Latenzzeiten gemessen.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[5,185]=16,1$, $p<0,001$, Amplitude N1: $F[5,185]=25,14$, $p<0,001$, Amplitude P2: $F[5,185]=36,44$, $p<0,001$, Amplitude P1N1: $F[5,185]=6,0$, $p=0,001$, Amplitude N1P2: $F[5,185]=64,47$, $p<0,001$ Latenz P1: $F[5,185]=25,75$, $p<0,001$,

Trend: Latenz N1: $F[5,185]=3,05$, $p=0,061$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Latenz P2: $F[5,185]=0,37$, $p=0,78$

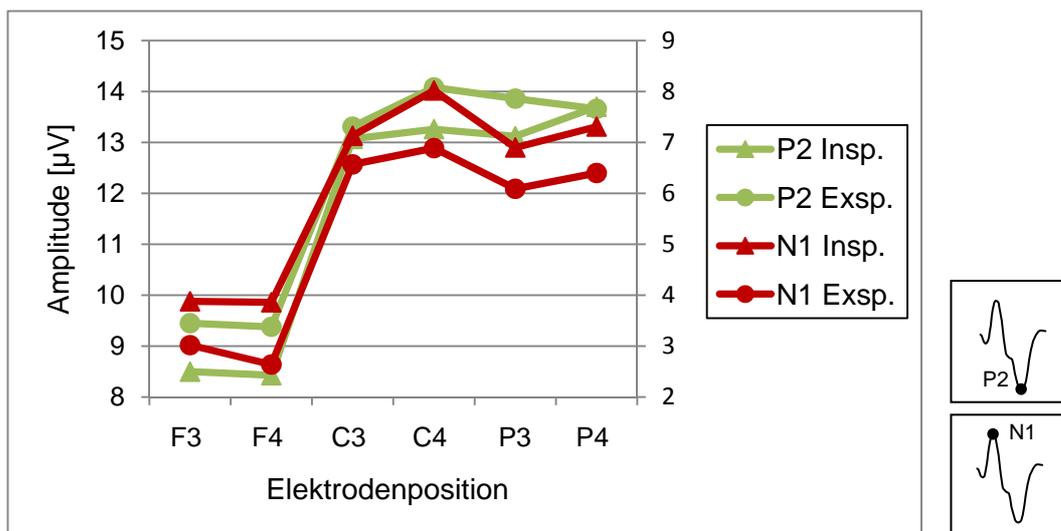


Abb.16: Amplituden N1 und P2 an allen Elektrodenpositionen, Reizung mit CO₂

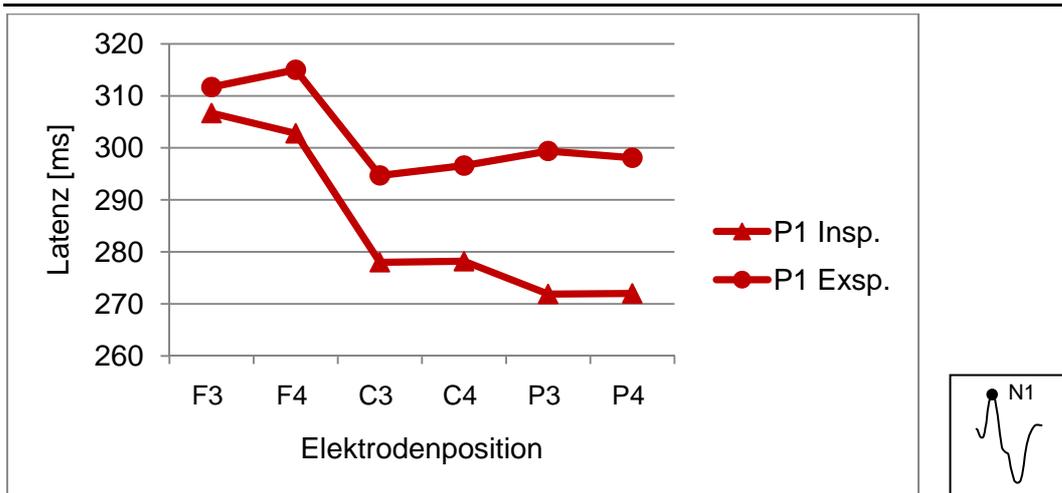


Abb.17: Latenzzeit der Amplitude P1, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit CO₂

4.1.3. Der Einfluss des Geschlechts auf das evozierte Potenzial

Der Zwischensubjektfaktor Geschlecht beeinflusste signifikant das evozierte Potenzial nach Reizung mit PEA. Weibliche Probanden wiesen höhere Amplituden P2 und N1P2 auf als männliche Probanden. Ein Effekt des Zwischensubjektfaktors Geschlecht auf die Latenzzeiten der evozierten Potentiale war nicht nachweisbar.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude P2: $F[1,38]=12,56$, $p=0,001$, Amplitude N1P2: $F[1,38]=7,84$, $p=0,008$; Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,38]=0,93$, $p=0,34$, Amplitude N1: $F[1,38]=0,7$, $p=0,41$, Amplitude P1N1: $F[1,38]=1,88$, $p=0,18$, Latenz P1: $F[1,38]=6,8$, $p=0,48$, Latenz N1: $F[1,38]=1,33$, $p=0,26$, Latenz P2: $F[1,38]=1,2$, $p=0,28$

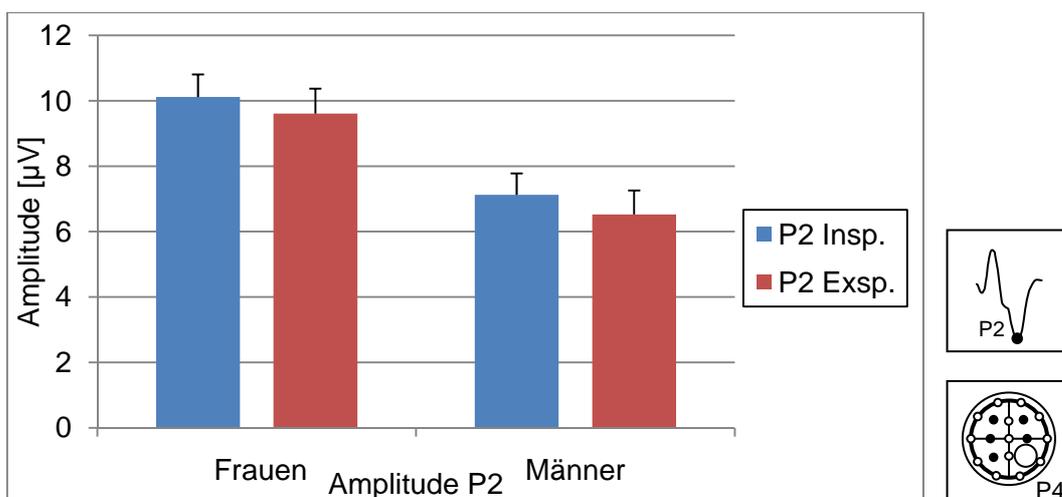


Abb.18: Amplitude P2, Männern und Frauen, Reizung mit PEA

Für den Zwischensubjektfaktor Geschlecht wurden mit Schwefelwasserstoff keine signifikanten Ergebnisse erzielt. Die Amplituden P2 und N1P2 zeigten aber einheitliche Trends ($p < 0,1$) für geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei den weiblichen Probanden waren höhere Amplituden als bei den männlichen Probanden zu beobachten.

Trend: Amplitude P2: $F[1,35]=3,34$, $p=0,076$, Amplitude N1P2: $F[1,35]=3,85$, $p=0,058$
 Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,35]=0,38$, $p=0,54$, Amplitude N1: $F[1,35]=0,39$, $p=0,54$, Amplitude P1N1: $F[1,35]=0,83$, $p=0,34$, Latenz P1: $F[1,35]=0,03$, $p=0,86$, Latenz N1: $F[1,35]=1,16$, $p=0,29$, Latenz P2: $F[1,35]=0,59$, $p=0,45$

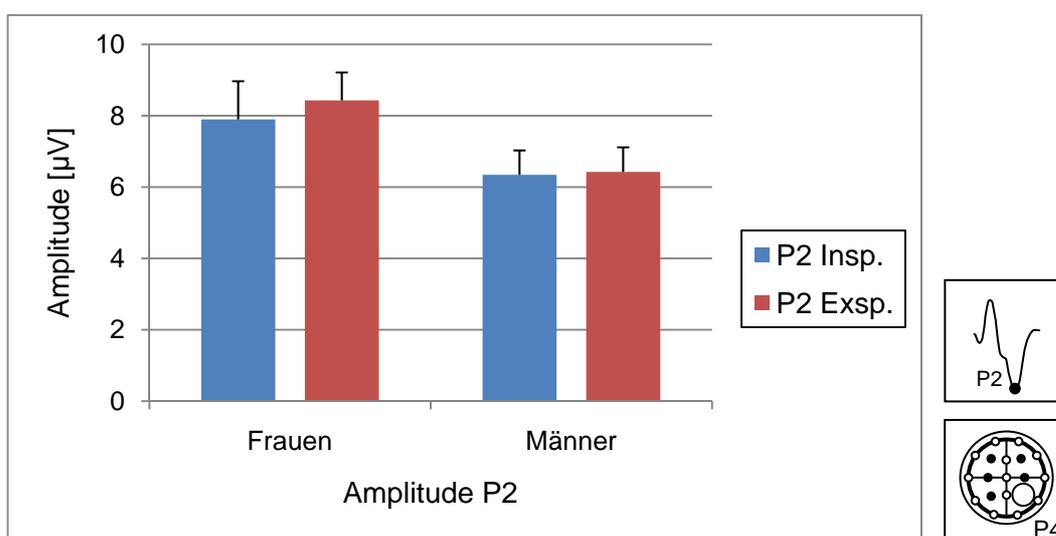


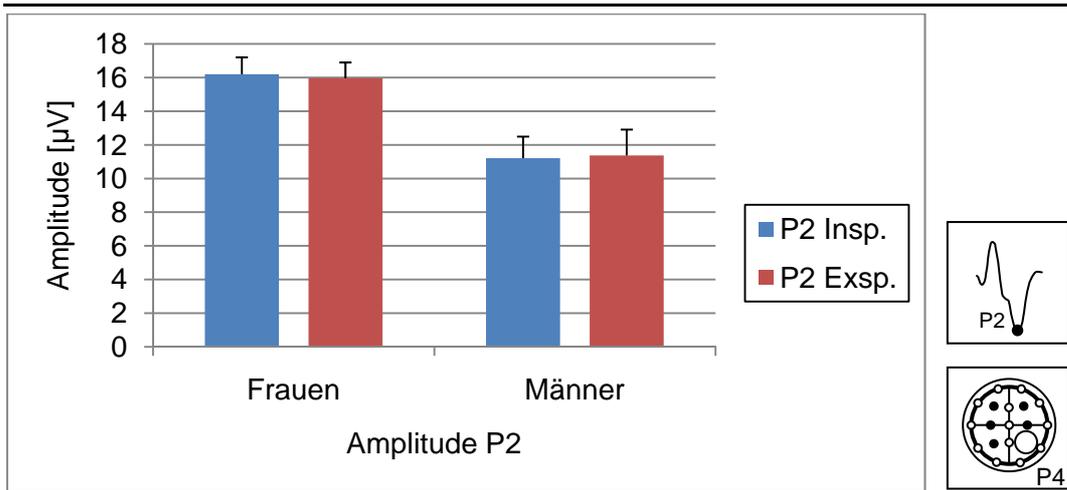
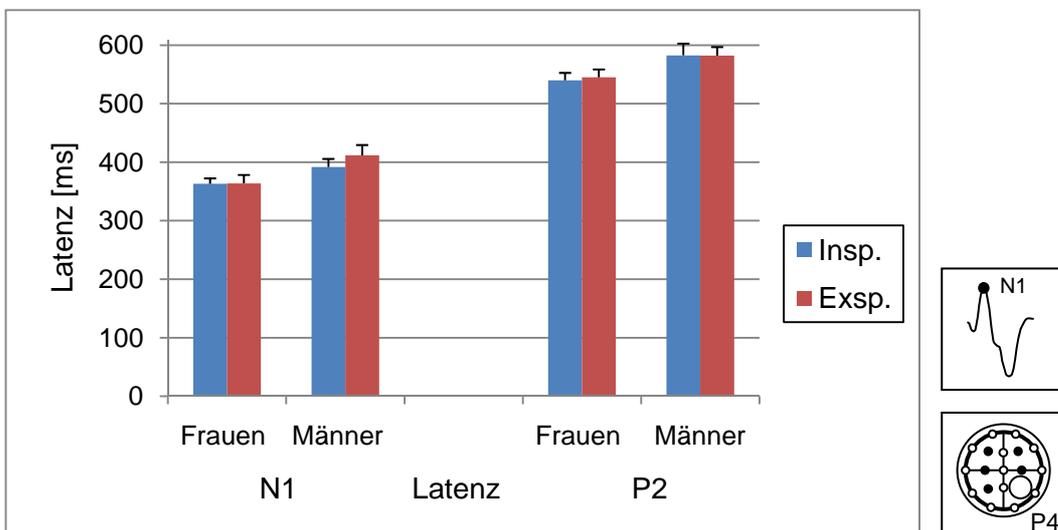
Abb.19: Amplitude P2, Männern und Frauen, Reizung mit H₂S

Signifikante Effekte des Zwischensubjektfaktors Geschlecht waren bei den meisten Amplituden nach Reizung mit CO₂ zu beobachten. Die evozierten Potentiale der weiblichen Probanden hatten kürzere Latenzzeiten und größere Amplituden, als die der männlichen Probanden.

Signifikante Ergebnisse: Amplitude P1: $F[1,37]=6,46$, $p=0,015$, Amplitude P2: $F[1,37]=9,78$, $p=0,003$, Amplitude N1P2: $F[1,37]=6,97$, $p=0,012$, Latenz N1: $F[1,37]=6,28$, $p=0,017$, Latenz P2: $F[1,37]=6,06$, $p=0,019$,

Trend: Amplitude P1N1: $F[1,37]=3,25$, $p=0,08$, Latenz P1: $F[1,37]=4,0$, $p=0,053$

Nicht-signifikante Ergebnisse: Amplitude N1: $F[1,37]=0,85$, $p=0,3$

Abb.20: Amplitude P2, Männern und Frauen, Reizung mit CO₂Abb. 21: Latenzzeiten der Amplituden N1 und P2, Männern und Frauen, Reizung mit CO₂

4.2. Die subjektiven Intensitätsschätzungen

Die subjektiven Intensitätsschätzungen der Geruchswahrnehmung zeigten keine signifikante Abhängigkeit vom Atemzyklus. Ein Trend konnte ausschließlich bei der Reizung mit Kohlendioxid beobachtet werden. Dabei wurde der Duftstoff von den Probanden während der Ausatemphase intensiver empfunden.

Trend: $F(\text{CO}_2)[2,62]=2,6$, $p=0,096$

Nicht-signifikante Ergebnisse: $F_{\text{PEA}}[2,68]=0,4$, $p=0,62$, $F_{\text{H}_2\text{S}}[2,70]=0,67$, $p=0,47$

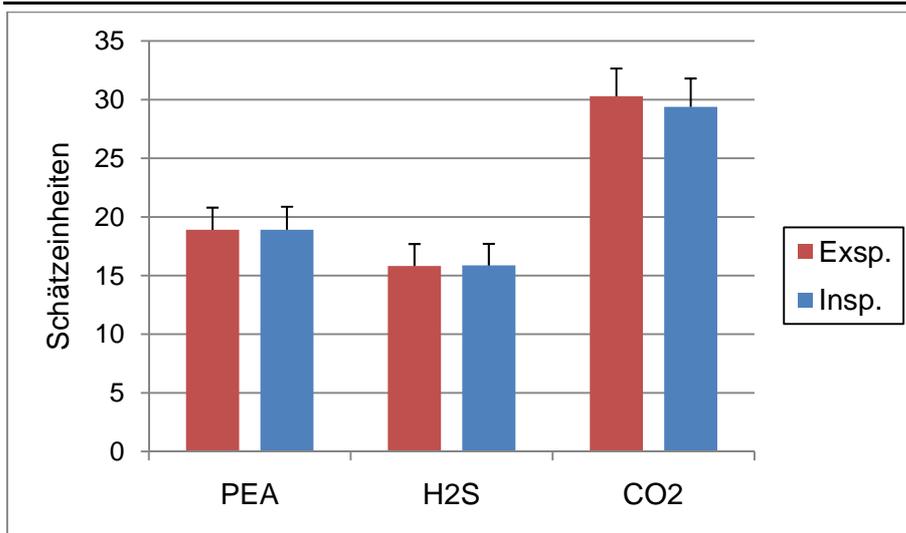


Abb. 22: Subjektive Intensitätsschätzungen, Männern und Frauen, alle Duftstoffe

Ein signifikanter Zusammenhang der Intensitätsschätzungen mit dem Faktor Geschlecht wurde nicht beobachtet. Männliche Probanden und weibliche Probanden bewerteten die Duftstoffe gleich intensiv.

Nicht-signifikante Ergebnisse: $F_{PEA}[2,34]=1,86$, $p=0,18$, $F_{H_2S}[2,35]=1,08$, $p=0,31$, $F_{CO_2}[2,31]=1,93$, $p=0,18$

Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Intensitätsschätzungen der verschiedenen Duftstoffe.

Nicht-signifikantes Ergebnis: $F[2,50]=1.28$, $p=0.29$

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der chemosensorischen Informationsverarbeitung in Abhängigkeit vom Atemzyklus. Dazu wurden chemosensorisch evozierte Potenziale nach Reizung mit verschiedenen Duftstoffen und von Probanden subjektiv erstellte Intensitätsschätzungen ausgewertet. Untersucht wurden neben der Abhängigkeit vom Atemzyklus auch die Beeinflussung durch die Faktoren Ableitposition und Geschlecht.

Die olfaktorisch evozierten Potenziale wiesen signifikante Veränderungen in Abhängigkeit vom Atemzyklus auf. Nach der Reizung mit Phenylethylalkohol wurden während der Einatmung größere Amplituden abgeleitet (Amplituden N1, P1N1, N1P2). Tendenziell wurde dieses Ergebnis auch nach Reizung mit Schwefelwasserstoff erzielt (Amplitude N1). Die Latenzzeiten blieben jeweils unbeeinflusst.

Die chemosomatosensorisch evozierten Potenziale nach Darbietung von Kohlendioxid-Reizen zeigten ebenfalls größere Amplituden während der Einatmung (Amplitude N1). Außerdem waren inspiratorisch kürzere Latenzzeiten zu beobachten (Latenz P1, N1).

Zusammenfassend kann man sagen, dass frühere Potenzialkomponenten (P1, N1) durch die Atemphase in stärkerem Maße beeinflusst werden, als die späteren Komponenten.

Die Auswertung der Intensitätsschätzungen ergab keine signifikante Beeinflussung der Geruchswahrnehmung durch den Atemzyklus.

Die Ableitposition beeinflusste Amplituden und Latenzzeiten. Im Allgemeinen wurden bei den olfaktorisch evozierten Potenzialen die größten Amplituden an parietalen Elektrodenpositionen (P3, P4) gemessen, bei den trigeminal vermittelten Reizen an zentralen (C3, C4). Die Latenzzeiten der Potenzialgipfel zeigten nach Reizung mit jedem der drei Duftstoffe Veränderungen in Abhängigkeit von der Elektrodenposition. Die erzielten Ergebnisse waren hierbei nicht homogen. Insgesamt wurden die längsten Latenzzeiten an frontalen Ableitpunkten (F3, F4) beobachtet.

Der Faktor Geschlecht beeinflusste vor allem die Amplituden der evozierten Potenziale. Bei den weiblichen Probanden waren größere Amplituden ableitbar, als bei den männlichen Probanden. Latenzzeiten zeigten nur bei der Reizung mit Kohlendioxid signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht. So wurden bei den Männern längere Latenzzeiten gemessen.

5. Diskussion

5.1. Atemzyklusabhängige Modifikation der chemosensorisch evozierten Potenziale

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen eine Beeinflussung der chemosensorisch evozierten Potenziale durch den Atemzyklus. Während der Einatmung wurden größere Potenzialamplituden abgeleitet als während der Ausatmung. Frühere Potenzialkomponenten wurden in stärkerem Maße beeinflusst als spätere Komponenten. Bei den trigeminal evozierten Potenzialen nach Darbietung von Kohlendioxid-Reizen waren außerdem inspiratorisch kürzere Latenzzeiten der frühen Potenzialkomponenten zu beobachten. Potenzialvergrößerungen entstehen durch eine höhere Zahl erregter zentraler Neurone. Der physiologische Vorgang, der zur verstärkten Rekrutierung von Nervenzellen führen kann, ist die Bahnung. Unter diesem Begriff werden verschiedene Mechanismen zusammengefasst, die die Effizienz der synaptischen Übertragung erhöhen und so zu gesteigerter Erregbarkeit führen. So stellt sich die Frage auf welche Weise und zu welchem Zeitpunkt der olfaktorischen Informationsverarbeitung eine solche Rekrutierung von Nervenzellen stattfinden könnte.

In zahlreichen, vor allem elektrophysiologischen Studien, wurden zum einen der Einfluss des Spontanatemzyklus und zum anderen der Einfluss des Schnüffeln bzw. Witterns als ein mit der Inspiration verknüpfter spezifischer Explorationsprozess auf die olfaktorische Informationsverarbeitung untersucht. Im Folgenden sollen einige dieser Studien zusammengefasst und im Kontext mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

5.1.1. Der Einfluss der Atemtechnik auf das CSEP

Eine natürliche Schnittstelle zwischen Riechvorgang und Atemzyklus ist der Duftstofftransport zur Regio olfactoria (siehe 1.3.). Die Wahrnehmung eines Duftstoffes wiederum kann zur Auslösung eines spezifischen an die Einatmung gekoppelten Explorationsprozesses, dem Schnüffeln oder Schnuppern führen (Laing 1983, Gudziol et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde unter Anwendung der velopharyngealen Atemtechnik der Duftstoff passiv mithilfe des Olfaktometers zur Regio olfactoria transportiert. Den Probanden war das aktive Explorieren durch Schnüffeln bei angehobenem Gaumensegel nicht möglich. Es stellt sich die Frage, ob bereits die Ausführung der velopharyngealen Atemtechnik die chemosensorisch evozierten Potenziale im Vergleich zur Spontanatmung beeinflusst. Die Ergebnisse

einer Studie von Pause et al. zeigten Unterschiede in Amplituden und Latenzzeiten von chemosensorisch evozierten Potenzialen die unter Spontanatmung bzw. unter velopharyngealer Atmung abgeleitet wurden (Pause et al. 1999). Die Autoren propagierten, dass zum einen die Durchführung der künstlichen Atemtechnik die Aufmerksamkeit der Probanden von der zu erwartenden Geruchswahrnehmung ablenkt und so zur Änderung von Amplituden vor allem der späten Potenzialkomponenten führt (siehe 1.4.3.). Zum anderen erreichen Duftstoffe unter Spontanatmung die Regio olfactoria abhängig vom nasalen Luftstrom wahrscheinlich früher (Reizgabe während Inspiration) oder später (Reizgabe während Expiration) und bedingen eine größere Latenzzeitvariabilität. Die notwendige Mittelung der Potenziale lässt eine hohe zufällige Fehlerbelastung erwarten. Eine atemphasenabhängige Beeinflussung der evozierten Potenziale fand Pause et al. nicht.

Auf der Grundlage einer relativ großen Probandenzahl (40 Personen) weist die vorliegende Arbeit ein divergentes Ergebnis auf. Der Atemzyklus beeinflusste die chemosensorisch evozierten Potenziale. Durch die ausschließliche Anwendung der velopharyngealen Atemtechnik wurden Fehlerquellen wie Latenzzeitvariabilitäten, Erwartungshaltung und wechselnde Aufmerksamkeit für den Duftstoff minimiert. Die gewonnenen Ergebnisse weisen auf atemabhängige Bahnungsprozesse in der olfaktorischen Informationsverarbeitung hin, die über die Verknüpfungen von Riechvorgang und Atemzyklus beim Duftstofftransport hinausgehen.

5.1.2. Der Einfluss des Atemzyklus auf das EEG

Atemsynchrone EEG-Veränderungen sind zum einen Elektroden- bzw. Bewegungsartefakte. Dann sind es zumeist regelmäßige, niederfrequente (z.B. 15/min) Potenzienschwankungen, die z.B. durch atemsynchrone Körper- und Kopfbewegungen entstehen können. Ein weiteres oszillierendes Artefakt ist der Pulsartefakt, hervorgerufen durch die Nähe der Ableitelektrode zu einem pulsierenden Gefäß. Diese ebenfalls meist regelmäßigen EEG-Artefakte können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (Zschocke 2002).

Darüberhinaus gibt es nicht-artefaktbedingte mit dem Atemzyklus synchronisierte EEG-Veränderungen. EEG-Ableitungen unter Hyperventilation zeigen eine Änderung der Grundaktivität mit vermehrtem Auftreten langsamer Wellen. Sowohl bei ausgeprägter Hypoxie als auch bei Hyperkapnie kommt es zur Grundrhythmusverlangsamung und teilweise auch zur Amplitudenzunahme. In einer Untersuchung zum Einfluss des Atemzyklus auf das EEG mit Hilfe der Spektralanalyse der EEG-Wellenabläufe nach Fourier-Transformation untersuchten Busek et al. Probanden

während der Spontanatmung sowie bei definierten Atemfrequenzen (Eupnoe: 0,25 Hz, Tachypnoe: 0,5 Hz, Bradypnoe: 0,1 Hz). Dabei zeigte sich u.a. eine verstärkte Modulation der EEG-Frequenzspektren, insbesondere ein signifikanter Anstieg der Delta-Aktivität über bestimmten Hirnregionen während der Spontanatmung. Während der Eupnoe fand sich demgegenüber eine Abnahme der Delta-Aktivität. Dies spricht gegen eine rein artifizielle Genese atmungsabhängiger EEG-Oszillationen. Der Atemzyklus und sein Einfluss auf die EEG-Wellenaktivitäten könnte sich durch Modulationen thalamocorticaler Regelkreise durch Projektionen von Hirnstammstrukturen erklären (Medulla oblongata, laterales Tegmentum, Locus coeruleus) (Busek et al. 2005).

5.1.3. Der Einfluss des Atemzyklus auf Entladungsmuster im Bulbus olfactorius

Frühe elektrophysiologische Studien belegten eine Korrelation des Atemzyklus mit der elektrischen Aktivität im Bulbus olfactorius. Adrian beobachtete elektrische Entladungen, die zeitgleich mit der Inspiration auftraten (Adrian 1942, 1950). Später wurden Untersuchungen zur Verknüpfung von Atemzyklus und Geruchswahrnehmung mithilfe von Einzelzelleableitungen direkt von Zellen des Bulbus olfactorius von Säugetieren (z. B. Hasen, Ratten) durchgeführt. Die beobachteten Entladungsmuster waren mit den verschiedenen Phasen des Atemzyklus synchronisiert, wobei das Ausmaß der gemessenen Synchronisation stark differierte (Macrides et al. 1972, Chaput et al. 1979, Ravel et al. 1987). Chaput et al. teilten die untersuchten Zellen in drei Kategorien ein: mit der Atemphase gut synchronisiert (8%), gering synchronisiert (60%) und nicht synchronisiert (32%). Als ursächlich für die beobachtete Synchronität wurde unter anderem eine mechanische Stimulation der Rezeptorzellen durch die Atemströmung diskutiert. Da die Axone der Rezeptorzellen nach einem festen räumlichen Verteilungsmuster auf Zellen des Bulbus olfactorius projizieren (siehe 1.1.2.), könnten so atemabhängige Entladungsmuster entstehen (Chaput et al. 1979). Pager et al. fanden ebenfalls atemsynchrone Modulationen der Mitral- und Büschelzellen. Diese waren auch nach Tracheotomie der untersuchten Tiere nachweisbar. Ein ausschließlich mechanischer Entstehungsmechanismus, hervorgerufen durch die Luftströmung am Riechepithel, erscheint somit unwahrscheinlich (Pager et al. 1980). Unterstützt wird diese These durch eine nachfolgende Studie. Dabei waren atemsynchrone Entladungsmuster im Bulbus olfactorius ebenfalls noch nach Tracheotomie nachweisbar, verschwanden jedoch nach Durchschneiden der pedunculi olfactoriae (Chaput et al. 1983). Andere Arbeitsgruppen bestätigten diese Ergebnisse nicht. Sie fanden, dass die mit dem Atemzyklus synchronisierten Entladungsmus-

ter während der Spontanatmung nach Unterbrechung des nasalen Luftstromes (Tracheotomie) in der überwiegenden Zahl der Zellen nicht mehr nachweisbar waren (Onoda et al. 1980).

Neben der geschilderten spontanen atemsynchronen elektrischen Aktivität zeigte sich weiterhin eine Korrelation von duftstoffinduzierten Entladungen im Bulbus olfactorius mit dem Atemzyklus. Pager et al. beschrieben nach Untersuchungen an Ratten sechs spezifische Zelleinheiten mit definierten zeitlichen Entladungsmustern im Verlauf des Atemzyklus, Buonviso et al. sogar neun (Pager et al. 1985, Buonviso et al. 1992).

In einer späteren Studie wurden bei der Ableitung von Nahfeldpotenzialen im Bulbus olfactorius zwei Frequenzbereiche beobachtet, die in Abhängigkeit vom Atemzyklus alternierten. Dabei wurden im Übergang von Inspiration zu Expiration fast ausschließlich Entladungen im Gamma-Frequenzbereich (40-80 Hz) abgeleitet, von der Expiration bis zum Zeitpunkt der maximalen Inspiration dagegen Entladungen im Beta-Frequenzbereich (15-35 Hz) (Buonviso et al. 2003). Die Arbeitsgruppe diskutierte, dass die Gammafrequenzperiode Ausdruck der efferenten Informationsübertragung zum Cortex und die Betafrequenzperiode Ausdruck einer kortikalen Kontrolle im Sinne eines Feedbackmechanismus sein könnte. Atemsynchrone Entladungsmuster ähnlich der in den Mitral- und Büschelzellen zeigten sich auch im olfaktorischen Kortex (Wilson 1998, Litaudon et al. 2003).

5.1.4. Der Einfluss des Schnüffeln auf Entladungsmuster im Bulbus olfactorius und in olfaktorischen Rezeptorneuronen

Duftstoffe führen zu einem spezifischen Entladungsmuster im Bulbus olfactorius (siehe 1.1.2.) Eine Studie von Verhagen et al. untersuchte an nicht-anästhesierten Ratten Veränderungen der Duftstoffrepräsentation im Bulbus olfactorius während der Spontanatmung im Vergleich zum Schnüffeln (Verhagen et al. 2007). Verwendet wurde eine calciumsensitiver Farbstoff, mit dem spezifisch von den olfaktorischen Rezeptorneuronen generierte Entladungsmuster im Bulbus olfactorius mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung dargestellt werden können. Dabei zeigten sich während der Ruheatmung (bei Nagetieren beschrieben als ca. 1-3 Hz) transiente, inspirationssynchrone, ca. 100-200 ms andauernde Entladungen der olfaktorischen Rezeptorneurone mit nur geringer Amplitudenreduktion über mehrere Atemzüge. Bei höheren Atemfrequenzen, die für das Schnüffeln typisch sind (4-12 Hz), wurden diese inspirationssynchronen Entladungen durch verminderte tonische Entladungen ersetzt. Zurückgeführt wurde dieses Phänomen auf die Adaptation der olfaktorischen

Rezeptorneurone. Die Reduktion der Entladungen blieb auf den aktivierten Glomerulus begrenzt. Die Arbeitsgruppe wertete dies als einen Prozess zur Filterung von Informationen bereits auf Rezeptorebene, der sich stets an die individuellen Gegebenheiten anpasst und die Trennschärfe der Geruchswahrnehmung während des aktiven Explorierens erhöht.

Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurden der Hippocampus und das Kleinhirn als in den explorativen Prozess des Schnüffeln involvierte, zentrale Strukturen identifiziert (Sobel et al. 1998, Vanderwolf 2001). So untersuchten u.a. Sobel et al. die Rolle des Kleinhirns in der Duftstoffwahrnehmung selbst und beim Schnüffeln. Mithilfe des fMRT wurde gezeigt, dass Duftstoffe eine Aktivierung der posterolateralen Kleinhirnhemisphäre hervorriefen, unabhängig vom Schnüffeln, jedoch abhängig von der Duftstoffkonzentration. Dagegen konnte eine Aktivierung der anterozentralen Kleinhirnregion beim Schnüffeln duftstofffreier Luft nachgewiesen werden. Das bewusste Unterdrücken des Schnüffeln aktivierte dagegen eine Kleinhirnregion medial der durch den Duftstoff aktivierten Region. Die Autoren vermuteten, dass das Kleinhirn in Abhängigkeit von der Duftstoffkonzentration das Schnüffeln im Sinne eines Feedbackmechanismus kontrolliert (Sobel et al. 1998b).

5.1.5. Der Einfluss des Atemzyklus auf die Zellentwicklung im Bulbus olfactorius in tierexperimentellen Studien

Die Ableitung von Mitral- und Büschelzell-Entladungen im Bulbus olfactorius neugeborener Ratten führte zu folgendem Ergebnis: Nach dem Verschluss der Nasenöffnungen konnte eine abgeschwächte Spontanaktivität, eine verminderte olfaktorische Reizantwort und eine Entkopplung der Zellen des Bulbus olfactorius vom Atemzyklus beobachtet werden (Philpot et al. 1997). Die Autoren diskutierten die Ergebnisse im Zusammenhang mit Hebb's Hypothese zu Bahnungs- und Lernprozessen. Sie vermuteten, dass die starke, atemsynchrone Aktivität der Mitralzellen notwendig zur Bildung synaptischer Verbindungen zu nachfolgenden Nervenzellen ist (z.B. Körnerzellen). Der Verlust der Atemsynchronität und die reduzierte Mitralzellaktivität könnten zu einer Entwicklungshemmung des Bulbus olfactorius führen. Die hochfrequenten rhythmischen Aktivierungsmuster verglichen sie außerdem mit dem Mechanismus der Langzeit-Potenzierung (*long-term potentiation*), dem große Bedeutung bei Lernprozessen beigemessen wird. Werden postsynaptische Zellen hochfrequent depolarisiert, kommt es zur Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Der resultierende Calciumstrom führt mithilfe von second-messenger Systemen zur Modifizierung von AMPA-Rezeptoren, die für den Großteil des Ioneneinstroms zur Bildung eines

postsynaptischen Potenzials verantwortlich sind. Auf diese Weise wird die Sensitivität der Nervenzelle gegenüber dem Überträgerstoff Glutamat gesteigert (Bennett 2000) und die Effizienz der Synapse im Sinne einer heterosynaptischen Bahnung erhöht.

Eine weiterführende Untersuchung stützte diese Hypothese. Die Applikation eines NMDA-Antagonisten (MK-801) verminderte signifikant die Anzahl der mit dem Atemzyklus synchronisierten Mitralzellen im Bulbus olfactorius von Ratten (Philpot et al. 1998). Die Autoren werteten den NMDA-Rezeptor als wesentlich bei der Bildung atemabhängiger Oszillationen im Bulbus olfactorius, und vermuteten eine Bedeutung bei der Regulierung zentraler Einflüsse und beim olfaktorischen Lernen.

5.2. Die atemabhängige Modulation der olfaktorischen Informationsverarbeitung:

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Aspekte

Der folgenden zusammenfassenden Diskussion sei vorangestellt, dass ein pauschaler Vergleich tierexperimenteller Studien mit der vorliegenden Arbeit schwierig ist. Das Riechvermögen der Tiere übertrifft das der Menschen um ein Vielfaches und besitzt einen hohen Stellenwert. Die aus tierexperimentellen Studien stammenden Kenntnisse sind somit nicht direkt auf den Menschen projizierbar.

Die im ersten Teil der Diskussion aufgezählten Grundlagenstudien stützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Die olfaktorische Informationsverarbeitung wird vom Atemzyklus beeinflusst. Dabei scheinen mehrere Vorgänge miteinander vernetzt zu sein. Signifikante Hinweise auf atmungsabhängige Wechselwirkungen wurden auf der Ebene der Rezeptorneurone, auf der Ebene des Bulbus olfactorius und des olfaktorischen Cortex gefunden. Die vorliegende Arbeit schließt daran an. Im Gegensatz zu den genannten Studien wurde das chemosensorisch evozierte Potenzial als Ausdruck der abgeschlossenen olfaktorischen Informationsverarbeitung untersucht und atemzyklussynchrone Veränderungen demonstriert.

Ausgangspunkte und zentrale Informationswege der atemabhängigen Beeinflussung der Geruchswahrnehmung sind nicht geklärt und Gegenstand verschiedener Vermutungen: Zum einen könnte die periphere mechanische Reizung der Rezeptorneurone in der Nasenhöhle durch die Luftströmung ursächlich sein (Onada et al. 1980, Macrides et al. 1972, Verhagen et al. 2007). In zahlreichen Studien wurde belegt, dass auch nach Ausschalten der Atemströmung (z.B. durch Tracheotomie) atemzyklusabhängige Entladungen in den untersuchten Zellverbänden erhalten bleiben. Nach Durchtrennung der pedunculi olfactorii waren diese nicht mehr nachweisbar (Pager et al. 1980, Chaput et al. 1983). Diese Ergebnisse stützen die Resultate vor-

liegender Arbeit und lassen die Vermutung eines zentralen Ausgangspunktes der Atemabhängigkeit zu. So könnten ein solcher Trigger die zentralen Neuronenverbände zur Atemregulation in der Medulla oblongata sein. Diese werden von einer Vielzahl peripherer Afferenzen erreicht, die u.a. Informationen zum Atemzyklus transportieren (z.B. von Dehnungsrezeptoren der Lunge beim Hering Breuer Reflex).

Weiterhin unklar ist, ob neben dem Bulbus olfactorius andere Ebenen der olfaktorischen Informationsverarbeitung von modulatorischen Afferenzen (z.B. den Neuronenverbänden der Medulla oblongata zur Atemregulation) erreicht werden. Denkbar wären Hirnstrukturen des olfaktorischen Cortex sowie des Kleinhirns. Für beide konnten bereits atemsynchrone Aktivierungen nachgewiesen werden (Wilson 1998, Litaudon et al. 2003, Sobel et al. 1998b). Ausgehend von diesen Strukturen könnten Bahnungsmechanismen initiiert werden und zu Amplituden- und Latenzzeitänderungen der chemosensorisch evozierten Potenziale führen.

Ein weiterer Aspekt sind die in Abschnitt 5.1.2. genannten Beeinflussungen des EEG durch den Atemzyklus. Möglicherweise unterliegen nicht nur Strukturen der Riechbahn einer Atemmodulation, sondern auch die anderer Sinnesmodalitäten. Der Fokus ähnlicher Studien könnte die Untersuchung der Atemsynchronität verschiedener evozierter Potenziale anderer sensorischer Qualitäten sein (z. B. akustisch oder visuell evozierte Potenziale). Ist eine Atemsynchronität dann nicht nachweisbar, wäre das ein Beleg für atmungsabhängige Bahnungsprozesse, spezifisch für die olfaktorische Informationsverarbeitung.

Zuletzt stellt sich die Frage nach dem physiologischen Nutzen einer inspirationssynchronen Bahnung der Geruchswahrnehmung. In einer Umwelt mit einer Vielzahl von Duftstoffen müssen vor allem Veränderungen der Zusammensetzung eines Duftstoffgemisches effizient erkannt, unterschieden und bewertet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass neue Duftstoffe die Rezeptorneurone erreichen, ist während der Inspiration am größten. Inspirationssynchrone Bahnungsmechanismen erscheinen so physiologisch nützlich. Veränderungen im umgebenden Duftstoffgemisch könnten effizienter wahrgenommen und die bewusste Exploration der Umwelt unter Zuhilfenahme anderer Sinnessysteme initiiert werden. Im Kontext der Arbeit von Sobel et al. (1998b) könnte man spekulieren, dass die durch die Inspiration gebahnte primäre Duftstoffwahrnehmung zur Auslösung einer kleinhirnkontrollierten Exploration führt, bestehend aus dem Schnüffeln an sich und weiteren motorischen Aktionen (z.B. Kopf- und Rumpfwendung).

Bei den atemphasenabhängigen Veränderungen nach Reizung mit Kohlendioxid trat neben der Amplitudenerhöhung auch eine Latenzzeitverkürzung während der Inspi-

ration auf. Bahnungsprozesse scheinen hier effektiver zu sein. Da chemosomatosensorische Reize (Trigeminusreize) oft in Zusammenhang mit potentiell schädigenden Stoffen auftreten, erscheint auch dies physiologisch sinnvoll. In natürlich vorkommenden Duftstoffgemischen könnten Trigeminusreizstoffe vorrangig erkannt und Schutzmechanismen effizient initiiert werden.

5.3. Der Einfluss des Atemzyklus auf die subjektive Geruchswahrnehmung

Die mit objektiven Messmethoden fassbare Abhängigkeit der chemosensorisch evozierten Potenziale vom Atemzyklus ging nicht mit einer Änderung der subjektiven Intensitätswahrnehmung der angebotenen Duftstoffe einher. Die Probanden empfanden die verschiedenen Duftstoffe während der Ein- bzw. Ausatemphase als gleich intensiv. Haben die vorgenannten Bahnungsmechanismen keinen Einfluss auf die letztendliche subjektive Geruchswahrnehmung?

Betrachtet wurde in vorliegender Arbeit die subjektiv empfundene Intensität der Duftstoffe. Die genannten Bahnungsmechanismen in Abhängigkeit vom Atemzyklus könnten jedoch ebenso zu Änderungen der Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit oder der spezifischen Riechschwelle eines Duftstoffes führen. Denkbar ist auch eine Veränderung der Hedonik eines Duftstoffes bzw. Duftstoffgemisches, also ob eine eher angenehme oder eher unangenehme Empfindung ausgelöst wird.

Die Strömungsgeschwindigkeit in der Nase scheint wesentlichen Einfluss auf die Duftstoffwahrnehmung zu haben. Duftstoffe reichern sich aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften unterschiedlich stark in der Nasenschleimhaut und somit auch im Schleim der Regio olfactoria an (Sorptions). Man fand, dass Duftstoffe mit einer hohen Sorptionsrate bei hoher Strömungsgeschwindigkeit ein größeres Antwortpotenzial im N. olfactorius auslösten, als bei niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten. Im Gegensatz dazu lösten Duftstoffe mit einer geringen Sorptionsrate bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten höhere Antwortpotenziale aus (Untersuchung am Frosch) (Mozell et al. 1991). Erklärt wurde dieses Phänomen damit, dass ein großes Antwortpotenzial bei gleichmäßiger Verteilung der Duftstoffe im Riechepithel resultiert. In einer weiterführenden Studie wurde der mögliche physiologische Nutzen deutlich: Aufgrund der ausgeprägten Vaskularisation der Nasenschleimhaut variiert der Luftwiderstand in der Nase in Abhängigkeit von der Durchblutung. Bei Säugetieren ist der Strömungswiderstand der beiden Nasenseiten unterschiedlich. In einer Studie an 20 Probanden wurde die Wahrnehmung eines Duftstoffgemisches, bestehend zu gleichen Teilen aus Octan (geringe Sorptionsrate) und L-Carvon (hohe Sorptionsrate) untersucht. Die Duftstoffe wurden den Probanden für jedes Nasenloch

getrennt angeboten. Diese sollten die prozentuale Zusammensetzung des Duftstoffgemisches schätzen. Bei stets gleichem Duftstoffgemisch wurde beim Riechen mit der Nasenseite mit geringem Luftwiderstand (also hoher Strömungsgeschwindigkeit) L-Carvone (hohe Sorptionsrate) prominenter empfunden. Auf der Nasenseite mit hohem Luftwiderstand (also geringer Strömungsgeschwindigkeit) wurde Octane (geringe Sorptionsrate) stärker wahrgenommen (Sobel et al. 1999). Diese Ergebnisse demonstrierten eine direkte Abhängigkeit der subjektiv empfundenen Duftstoffintensität von der nasalen Strömungsgeschwindigkeit. Man könnte spekulieren, dass zur Wahrnehmung und zum Vergleich von Intensitäten die Strömungsgeschwindigkeit als Berechnungsgröße in der zentralen Informationsverarbeitung notwendig ist.

In vorliegender Arbeit wurden die Duftstoffkonzentrationen pro Duftstoff nicht variiert. Dass von den Probanden im Vergleich zwischen In- und Expiration keine Intensitätsunterschiede wahrgenommen wurden, ist insofern nur Ausdruck der korrekten Informationsverarbeitung. Unter Berücksichtigung oben genannter Untersuchung von Sobel et al. könnte man vermuten, dass ohne nasalen Luftstrom unterschiedliche Duftstoffkonzentrationen nicht exakt wahrgenommen worden wären, da keine nasale Luftströmung vorhanden war. Dies könnte Gegenstand weiterer Studien sein. Z.B. könnten Duftstoffe in verschiedenen Konzentrationen unter velopharyngealer Atemtechnik mit variablen Luftströmungen appliziert werden bzw. Duftstoffe verschiedener Konzentrationen von Probanden aktiv mit definierten nasalen Atemzügen eingeatmet werden. In der Auswertung könnten dann die subjektiv empfundenen Duftstoffintensitäten miteinander verglichen werden.

Olfaktorisch evozierte Potenziale weisen mit zunehmender Reizintensität kürzere Latenzzeiten und größere Amplituden auf (Tateyama et al. 1998) (siehe 1.4.4.). Vorliegende Resultate zeigen, dass im Gegensatz dazu vergrößerte Potenzialamplituden nicht ausschließlich auf erhöhte Duftstoffintensitäten zurückgeführt werden können.

5.4. Die Ableitposition beeinflusst die CSEP

Die vorliegende Untersuchung zeigte eine signifikante Abhängigkeit der Amplituden und Latenzzeiten von der Ableitposition. Olfaktorisch evozierte Potenziale hatten Amplitudenmaxima an parietalen Elektrodenpositionen (P3, P4), im Gegensatz zu den chemosomatosensorisch evozierten Potenzialen mit Maxima an zentralen Ableitpunkten (C3, C4).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorherigen Studien zur topografischen Verteilung von Amplitudenmaxima in Abhängigkeit von der Duftstoffqualität (Hummel et

al. 1997, Livermore et al. 1992). Die Autoren vermuteten, dass dieses topografische Verteilungsmuster Ausdruck der Aktivierung unterschiedlicher Hirnregionen in Abhängigkeit von der stimulierten Sinnesmodalität (olfaktorisch vs. trigeminal) ist.

Bei Trigemulusreizstoffen wie Kohlendioxid werden außerdem Empfindungen wie „Stechen“ oder „Brennen“ beschrieben, die sich hinsichtlich der Hedonik wesentlich von rein olfaktorisch vermittelten Geruchswahrnehmungen unterscheiden. Möglicherweise sind die Unterschiede in der räumlichen Verteilung von Amplitudenmaxima über der Schädeloberfläche Ausdruck der hedonischen Bewertung von Duftstoffen (Hummel et al. 2001).

5.5. Das Geschlecht beeinflusst die CSEP

Im vorliegenden Versuch zeigten sich bei den weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen Probanden höhere Amplituden der olfaktorisch evozierten Potenziale, vor allem bei späteren Potenzialkomponenten (P2, N1P2). Signifikante Latenzzeitänderungen waren nicht nachweisbar.

Die Amplituden der chemosomatosensorisch evozierten Potenziale nach Reizung mit Kohlendioxid wiesen ausgeprägtere geschlechtsspezifische Unterschiede auf: Bei weiblichen Probanden konnten sowohl bei den früheren (P1, N1), als auch bei den späteren Potenzialkomponenten (P2) signifikant höhere Amplituden und kürzere Latenzzeiten beobachtet werden.

Die gewonnenen Ergebnisse stehen im Einklang mit Voruntersuchungen. Frauen wiesen nach Reizung mit Schwefelwasserstoff und Vanillin ebenfalls größere Reizantworten auf als Männer (Becker et al. 1993). In einer nachfolgenden Untersuchung war außerdem eine höhere Amplitude N1P2 bei den weiblichen Testpersonen zu beobachten (Evans et al. 1995). Generell haben Frauen eine durchschnittlich höhere Sensitivität für Duftstoffe als Männer. Die Ergebnisse unserer Arbeit sind somit als das elektrophysiologische Korrelat geschlechtsspezifischer Sensitivitätsunterschiede in der Geruchswahrnehmung zu bewerten.

Die Ursachen geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Geruchssensitivität sind bisher ungeklärt. In tierexperimentellen Studien wurden mehrfach Hinweise auf eine hormonelle Beeinflussung der olfaktorischen Informationsverarbeitung gefunden. In olfaktorischen Rezeptorneuronen und Zellen des Bulbus olfactorius von Ratten wurde ein Antigenkomplex nachgewiesen, der in allen Östrogen synthetisierenden Geweben vorkommt (Shinoda et al. 1990). In einer weiteren Untersuchung an Ratten wurde ein auf das olfaktorische System toxisch wirkender Stoff (3-Methylindol) verabreicht. Ein Teil dieser Tiere erhielt zusätzlich täglich 17-beta-Östradiol. Sie zeigten

nach Verabreichung beider Testsubstanzen eine höhere Geruchssensitivität als die Kontrollgruppe, so dass ein Schutzmechanismus durch die Hormongabe vermutet wurde (Dhong et al. 1999).

Untersuchungen zur Zyklusabhängigkeit der Geruchssensitivität beim Menschen, erbrachten signifikante Ergebnisse (Pause et al. 1996, Doty et al. 1981). Es zeigten sich in der elektrophysiologischen Testung größere Amplituden und geringere Latenzzeiten der evozierten Potenziale während der Ovulation im Vergleich zur Follikelphase. Außerdem wurden Änderungen der Hedonik von Androstenon im Zyklusverlauf beobachtet (siehe 1.6.) (Hummel et al. 1991). Diese Ergebnisse lassen einen Einfluss gonadaler Hormone auf die olfaktorische Informationsverarbeitung beim Menschen vermuten. Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie zur Hormonersatztherapie postmenopausaler Frauen keine Veränderung der Geruchssensitivität beobachtet. Eine Erhöhung der Riechschwelle manifestierte sich mit steigendem Lebensalter unabhängig von der verabreichten Hormontherapie (Hughes et al. 2002).

Die Ergebnisse der subjektiven Intensitätsschätzungen dokumentieren, dass Frauen und Männer die Duftstoffe gleich intensiv empfinden. Sie spiegeln somit nicht die oben beschriebenen geschlechtsspezifischen Änderungen der evozierten Potenziale wieder. Ursächlich könnte sein, dass geschlechtsspezifische Unterschiede generell bei schwellennahen Konzentrationen eine größere Relevanz haben. Bei den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten sicher überschwelligen Reizen, könnten sie somit nicht nachweisbar gewesen sein. Subjektiv in der Geruchswahrnehmung ist neben der Intensität auch die Hedonik von Duftstoffen (siehe 5.2).

Möglicherweise bewerten männliche und weibliche Testpersonen Duftstoffe hinsichtlich ihres angenehmen bzw. unangenehmen Charakters unterschiedlich.

6. Zusammenfassung

Die in der Zielstellung aufgeworfenen Fragen sollen im Folgenden zusammenfassend beantwortet werden.

Die chemosensorisch evozierten Potenziale zeigten in frühen Potenzialkomponenten eine signifikante Abhängigkeit von der Atemphase. Beim olfaktorisch evozierten Potenzial wurden während der Inspiration Amplitudenerhöhungen nachgewiesen. In stärkerem Maße wurde das chemosomatosensorische Potenzial nach Reizung mit Kohlendioxid beeinflusst. Neben den inspiratorischen Amplitudenerhöhungen fanden sich auch Latenzzeitverkürzungen früher Potenzialkomponenten.

Eine Änderung der subjektiven Intensitätswahrnehmung in Abhängigkeit von der Atemphase fand sich nicht.

Mit der Atemluft gelangen Duftstoffe zur Regio olfactoria. Vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Verknüpfung von Atemzyklus und Geruchswahrnehmung über den alleinigen Duftstofftransport hinausgeht. Die Ergebnisse sind durch Bahnungsprozesse erklärbar. Der modulatorische Effekt des Atemzyklus auf die chemosensorischen Potenziale könnte von peripheren (z. B. mechanischen Reizung durch die Luftströmung) und von zentralen (z. B. zentrale Atemregulation) physiologischen Vorgängen ausgelöst werden. Unter Berücksichtigung tierexperimenteller Studien könnte dem Bulbus olfactorius eine wesentliche funktionelle Bedeutung zukommen.

7. Literaturverzeichnis

Adrian ED, Mathews BHC, The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man, *Brain* (1934) 57: 355-84

Adrian ED, The electrical activity of the mammalian olfactory bulb, *Electroenceph Clin Neurophysiol* (1950) 2: 377-88

Araneda RC, Kini AD, Firestein S, The molecular receptive range of an odorant receptor, *Nat Neurosci* (2000) 3(12): 1248-55

Berger H, Über das Elektroenkephalogramm des Menschen., *Arch Psychiat Nervenkr* (1929) 87: 527-70

Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G, Hautzinger M, Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects, *Int J Psychophysiol* (1993) 15: 51-8

Bennett MR, The concept of long term potentiation of transmission at synapses, *Prog Neurobiol* (2000) 60: 109-37

Berridge MJ, Inositol trisphosphat and calcium signalling, *Nature* (1993) 28, 361(6410): 315-25

Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A, Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity, *Neurosci Lett* (1987) 77: 181-6

Brady JD, Rich ED, Martens JR, Karpen JW, Varnum MD, Brown RL, Interplay between PIP3 and calmodulin regulation of olfactory cyclic nucleotide-gated channel, *Proc Natl Acad Sci USA* (2006) 103: 15635-40

Buck L, Axel R, A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition, *Cell* 65 (1991): 175-87

Buck SH, Burks TF, The Neuropharmacology of Capsaicin: Review of Some Recent Observations, *Pharm Rev* (1986) 38: 179-226

Busek P, Kemlink D, The Influence on the Respiratory Cycle on the EEG, *Physiol Res*(2005) 54: 327-33

Cain WS, Murphy CL, Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation, *Nature* (1980) 284: 255-57

Cain WS, Odor identification by males and females: prediction vs. performance, *Chem Senses* (1982) 7: 129-42

Cain WS, Gent JF, Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging, *J Exp Psychol* (1991) 17: 382-91

Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, Mumm JS, Shou J, Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium, *J Neurobiol* (1996) 30: 67-81

Chaput M, Holley A, Spontaneous activity of olfactory bulb neurons in awake rabbits with some observations on the effects of pentobarbital anaesthesia, *J Physiol (Paris)* 1979) 75: 939-48

Chaput M, Effects of olfactory peduncle sectioning on the single unit responses of olfactory bulb neurons to odor presentation in awake rabbits, *Chem Senses* (1983) 8: 161-77

Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R, Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression, *Cell* (1994) 78: 823-34

Crowley KE, Colrain IM, A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality, *Clin Neurophysiol* (2004) 115: 732-44.

Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJ, Olfactory testing with 'sniffin sticks' for clinical diagnosis of Parkinson disease, *Nervenarzt* (2000) 71: 643-50

Davis H, Osterhammel RA, Weit CC, Gjerdijien DB, Slow vertex potentials: interactions among auditory, tactile, electric and visual stimuli, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1972) 33: 537-45

Dhong HJ, Chung SK, Doty RL, Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss, *Brain Res* (1999) 824: 312-5

Doty RL, Brugger WPE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD, Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans, *Physiol Behav* (1978) 20:175-85

Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD, Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle, *J Comp Physiol Psychol* (1981) 95:45-60

Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG, Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis, *Neuropsychologia* (1985) 23: 667-72

Doty RL, Deems D, Steller S, Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: a general deficit unrelated to neurological signs, disease stage, or disease duration, *Neurology* (1988) 38: 1237-44

Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI, Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1992) 55: 138-42

Doty RL, Olfaction, *Annu Rev Psychol* (2001) 52: 423-52

Evans WJ, Cui L, Starr A, Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) 95: 293-301

Fleischl von Marxow E, Mittheilung, betreffend die Physiologie der Hirnrinde, *Zbl Physiol* (1890) 4: 537-40

Frasnelli J, Wohlgenuth C, Hummel T, The influence of stimulus duration on odor perception, *Int J Psychophysiol* (2006) 62:24-9

Geisler MW, Morgan CD, Covington JW, Murphy C, Neuropsychological performance and cognitive olfactory event-related brain potentials in young and elderly adults, *J Clin Exp Neuropsychol* (1999) 21: 108-26

Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML, Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction, *Prog Neurobiol* (1984) 23: 317-45

Getchell TV, Getchell ML, Physiology of olfactory reception and transduction: general principles, In: Laing DG, Doty RL, Breipohl (Eds.): *The human sense of smell*, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (1991) 61-76

Goodin DS, Starr A, Chippendale T, Squires KC, Sequential changes in the P3 component

of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses, *Neurology* (1983) 33: 1215-8

Goodin DS, Event-related potentials, In: Aminoff MJ (Ed.), *Electrodiagnosis in clinical neurology*, Churchill Livingstone (1999): 569-86

Gottfried JA, Smell: Central Nervous Processing, In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Eds.), *Taste and Smell. An Update*, *Adv Otorhinolaryngol*, Basel, Karger (2006) 63: 44-69

Graziadei PPC, Monti Graziadei AG, Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals, In: *Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neuron*, *J Neurotol.* (1979) 8: 1-18

Gudziol H, Wajnert B, Förster G, Wie verändern angenehme und unangenehme Gerüche die Atmung, *Laryngo-Rhino-Otol* 2006; 85: 567-572

Hansenne M, The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiological perspectives, *Neurophysiol Clin* (2000) 30: 191-210

Hatt, H.: Geschmack und Geruch., In: Schmidt, RF, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag (1997) 316-27

Hatt H, Molecular mechanisms of olfactory processing in the mammalian olfactory epithelium, *J Otorhinolaryngol Relat Spec* (1996) 58: 183-94

Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE, Olfactory dysfunction in Parkinson´s disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1997) 62: 436-46

Hawkes CH, Fogo A, Shah M, Smell identification declines from age 36 and mainly affects pleasant odours, *Mov Disord* (2005) 20 (Suppl 10): 160

Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hahner A, Hummel T, Reichmann H, Riechstörungen bei Morbus Parkinson: Ein neues Kardinalsymptom mit Relevanz für die Früh- und Differenzialdiagnose? *Nervenarzt* (2008) 79:175-84

Hobson JA, Electrographic correlates of behaviour in the frog with special reference to sleep, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1967) 22: 113-21

Huard JM, Youngentob SL, Goldstein BJ, Luskin MB, Schwob JE, Adult olfactory

epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells, *J Comp Neurol* (1998) 400(4): 469-86

Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG, Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies, *Climacteric* (2002) 5: 140-50

Hummel T, Gollisch R, Wildt G, Kobal G, Changes in olfactory perception during the menstrual cycle, *Experientia* (1991) 47: 712-5

Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G, Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1992) 84: 192-5

Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G, Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity, *Chem Senses* (1996) 21: 75-9

Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G, Chemosensory event-related potentials change with age, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1998) 108: 208-17

Hummel T, Assessment of intranasal trigeminal function, *Int J Psychophysiol* (2000) 36: 147-55

Hummel T, Kobal G, Olfactory Event-Related Potentials, In: Simon SA, Nicolelis MAL, *Methods in Chemosensory Research*, CRC Press (2001): 429-463

Hummel T, Livermore A, Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction, *Int Arch Occup Environ Health* (2002) 75: 305-313

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G, „Sniffin Sticks“: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and odor threshold, *Chem Senses* (1997) 22: 39-52

Hummel T, Therapie von Riechstörungen, *Laryngo- Rhino- Otol* (2003) 82: 552-4

Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB, Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract, *Laryngoscope* (2002) 112: 2076-80

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A, Normative data for the “Sniffin Sticks”

including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3.000 subjects, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* (2007) 264: 237-43

Inokuchi A, Kimmelman CP, Snow JB, Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs on possible trigeminal contributions to olfactory responses in rat thalamus, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (1993) 249: 473-7

Isaacson JS, Strowbridge BW, Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS, *Neuron* (1998) 20: 749-61

Jinks A, Laing DG, Temporal processing reveals a mechanism to limiting the capacity of humans to analyze odor mixtures, *Brain Res Cogn Brain Res* (1999) 8: 311-25

Kobal G, *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981

Kobal G, Hummel C, Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa, *Electroenceph Clin Neurophysiol* (1988) 71: 241-50

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf SR, "Sniffin Sticks": Screening of olfactory performance, *Rhinology* (1996) 34: 222-6

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T, Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2000) 257: 205-11

Koelega HS, Köster EP, Some experiments on sex differences in odor perception, *Ann NY Acad Sci* (1974) 237: 234-46

Kornhuber HH, Deecke L, Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man: readiness potential and reafferent potentials, *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.*, (1965) 284: 1-17

Krauel K, Pause BM, Sojka B, Schott P, Ferstl R, Attentional modulation of central odor processing, *Chem Senses* (1998) 23: 423-32

Laing DG, Characterisation of human behaviour during odour perception, *Perception* (1982) 11:221-30

Laing DG, Natural sniffing gives optimum odour perception for humans, *Perception* (1983) 12: 99-117

Leinders-Zufall T, Shepherd GM, Zufall F, Modulation by cyclic GMP of the odour sensitivity of vertebrate olfactory receptor cells, *Proc Biol Sci*, (1996) 22; 263 (1371): 803

Lindberg S, Dolata J, Mercke U, Stimulation of C fibers by ammonia vapor triggers mucociliary defense reflex, *Am Rev Respir Dis* (1987) 135: 1093-8

Livermore A, Hummel T, Kobal G, Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems, *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* (1992) 83: 201-10

Macrides F, Chorover SL, Olfactory bulb units: activity correlated with inhalation cycles and odor quality, *Science* (1972) 175: 84-7

Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB, Combinatorial receptor codes for odors, *Cell* (1999) 96: 713-23

Mavrogiorgou P, Juckel G, Frodl T, Gallinat J, Hauke W, Zaudig M, Dammann G, Moller HJ, Hegerl U, P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder, *J Psychiatry Res* (2002), 36: 399-406

Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R; Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* (1996) 87: 675-86

Mombaerts P, Seven transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors, *Science* (1999) 286: 707-11

Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA, The fine structure of the olfactory mucosa in man, *J Neurocytol* (1982) 11(5):721-46

Mori K, Yoshihara Y, Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system, *Prog Neurobiol* (1995) 45: 585-619

Mori K, Nagao H, Sasaki YF, Computation of molecular information in mammalian

olfactory systems, *Network: Comput Neural Syst* (1998) 9: R79-R102

Mori K, Nagao H, Yoshihara Y; The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information, *Science* (1999) 22, 286: 711-5.

Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T, Olfactory function in Parkinsonian syndromes, *J Clin Neurosci* (2002) 9: 521-4

Naatanen R, Implications of ERP data for psychological theories of attention, *Biol Psychol* (1988) 26: 117-63

Nef P, Hermans BI, Artieres PH, Beasley L, Dionne VE, Heinemann SF, Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium, *Proc Natl Acad Sci USA* (1992) 89: 8948-52

Ogawa Y, Firing properties of olfactory bulb neurons during sniffing in rats, *Physiol Behav* (1998) 64: 755-64

Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T, Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans, *Neurology* (1991) 41: 1961-6

Ottoson D, Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium, *Acta Physiol. Scand.* 35, supplement 122, 1-83

Pager J, Respiration and olfactory bulb unit activity in the unrestrained rat: statements and reappraisals, *Behav Brain Res* (1985) 16: 81-94

Pause BM, Sojka B, Krauel K, Fehm-Wolfsdorf G, Ferstl R, Olfactory information processing during the course of the menstrual cycle, *Biol Psychol* (1996) 44:31-54

Pause BM, Krauel K, Sojka B, Ferstl R, Is odor processing related to oral breathing? *Int J Psychophysiol.* (1999) 32: 251-260

Pevsner J, Sklar PB, Snyder SH, Odorant-binding protein: localization to nasal glands and secretions, *Proc Natl Acad Sci USA* (1986) 83(13): 4942-46

Pevsner J, Reed RR, Feinstein PG, Snyder SH, Molecular cloning of odorant-binding protein: member of a ligand carrier family, *Science* (1988) 15; 241: 336-9

Philpot BD, Lyders EM, Brunjes PC, The NMDA receptor participates in respiration-related

mitral cell synchrony, *Exp Brain Res* (1998) 118: 205-9

Philpot BD, Foster TC, Brunjes PC, Mitral/tufted cell activity is attenuated and becomes uncoupled from respiration following naris closure, *J Neurobiol* (1997) 33: 374-86

Picton TW, Hillyard SA, Krausz HL, Galambos R, Human auditory evoked potentials: I. Evaluation of components, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1974) 36: 179-90

Picton TW, Hillyard SA, Human auditory evoked potentials: II. Effects of attention, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1974) 36(2): 191-9

Picton TW, The P 300 wave of the human event-related potential, *J Clin Neurophysiol* (1992) 9: 456-79

Quint C, Temmel AFP, Hummel T, Ehrenberger K, The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorder: a proof-of-concept study, *Acta Otolaryngol* (2002); 122: 877-81

Ravel N, Caille D, Pager J, A centrifugal respiratory modulation of olfactory bulb unit activity: a study on acute rat preparation, *Exp Brain Res* (1987) 65: 623-8

Restrepo D, Okada Y, Teeter JH, Lowry LD, Cowart B: Human olfactory neurons respond to odor stimuli with an increase in cytoplasmic Ca^{2+} , *Biophys J* (1993) 64: 1961-66.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB, A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium, *Cell* (1993) 73: 597-609

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB, Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and organized epitope map in the olfactory bulb, *Cell* (1994) 79: 1245-55

Rosli Y, Breckenridge LJ, Smith RA, An ultrastructural study of age-related changes in mouse olfactory epithelium, *J Electron Microsc* (1999) 48: 77-84

Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R, Auditory frequency discrimination and event-related potentials, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1985) 62: 437-48.

Schild D, Restrepo D, Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells, *Physiol Rev* (1998) 78: 429-66.

Shinoda K, Yagi H, Osawa Y, Shiotani Y, Involvement of specific placental antigen X-P2 in

rat olfaction: an immunohistochemical study in the olfactory bulb, *J Comp Neurol* (1990) 294: 340-4

Shiple M, Reyes P, Anatomy of the olfactory bulb and central olfactory pathways, In: Laing DG, Doty RL, Breipohl (Eds.): *The human sense of smell*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (1991) 61-76

Silver WL, Farley LG, Finger TE, The effects of neonatal capsaicin administration on trigeminal nerve chemoreceptors in the rat nasal cavity, *Brain Res* (1991) 561: 212-6

Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD, Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex, *Nature* (1998) 392: 282-6

Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JDE, Sullivan EV, Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human, *J Neurosci* (1998b) 18: 8990-9001

Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD, An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease, *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) 98: 4154-9

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM, Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects, *N Engl J Med* (1993) 328: 303-7

Strotmann J, Wanner I, Helfrich T, Beck A, Meinken C, Kubick S, Breer H, Olfactory neurones expressing distinct odorant receptor subtypes are spatially segregated in the nasal neuroepithelium, *Cell Tissue Res* (1994) 276: 429-38

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER: Evoked potential correlates of stimulus uncertainty, *Science* (1965) 150: 1177-8

Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G, Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1998) 108: 449-55

Toth J, Temmel AFP, Medikamentöse Therapie der Riechstörungen, *Laryngo Rhino Otol* (2004) 83: 124-32

Vassar R, Ngai J, Axel R, Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium, *Cell* (1993) 74: 309-18

Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R, Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb, *Cell* (1994) 79:981-91

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL, Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain, *Nature* (1964) 203: 380-4

Wenning GK, Shephard B, Magalhaes M, Hawkes CH, Quinn NP, Olfactory function in multiple system atrophy, *Neurodegeneration* (1993) 2:169-71

Lehrbücher:

Aminoff MJ (Ed.), *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Churchill Livingstone (1999)

Bähr

M, Fortscher M: *Duus` Neurologisch-topische Diagnostik*. Georg Thieme Verlag (2003)

Schmidt, RF, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Springer Verlag (1997) 316-27

Schmidt, RF, Lang F (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 30. Aufl. Springer Verlag 2007.

Wehrli W, Loosli-Hermes J, *Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen*. 2.

Auflage, Urban & Fischer Verlag München – Jena

Zschocke S, *Klinische Elektroenzephalographie*, 2. Aufl. Springer-Verlag 2002

8. Abkürzungsverzeichnis

Chemosensorisch evoziertes Potenzial	CSEP
Chemosomatosensorisch evoziertes Potenzial	CSSEP
Evoziertes Potenzial	EP
Schwefelwasserstoff	H ₂ S
Olfaktorisch evoziertes Potenzial	OEP
Kohlendioxid	CO ₂
Phenylethylalkohol	PEA
N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor	NMDA-Rezeptor
Mitral- und Büschelzellen	MB
Positronenemissionstomografie	PET
Single-Photonenemissionscomputertomografie	SPECT
University of Pennsylvania Smell Identification Test	UPSIT
Ventrale Respiratorische Gruppe	VRG

9. Abbildungsverzeichnis

Abb.1, S. 6	Schematische Darstellung der olfaktorischen Informationsverarbeitung vom Rezeptor bis zum Bulbus olfactorius
Abb. 2, S. 13	Potenzialskizze eines akustisch evozierten Potenzials [aus Goodin (1999)]
Abb.3, S. 14	Potenzialskizze eines chemosensorisch evozierten Potenzials
Abb.4, S. 20	Riechstifte <i>Sniffin Sticks</i>
Abb.5a, S. 22	Olfaktometer OM2s
Abb.5b, S. 25	Schematische Darstellung eines Olfaktometers (Kobal 1981)
Abb.6a., S. 26	Darstellung der velopharyngealen Atemtechnik, geöffnetes Gaumensegel
Abb.6b., S. 27	Darstellung der velopharyngealen Atemtechnik, geschlossenes Gaumensegel
Abb.7, S. 30	Internationales 10/20 System
Abb.8, S. 33	Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit PEA
Abb.9, S. 34	Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit H ₂ S
Abb.10, S. 35	Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration, Reizung mit CO ₂
Abb.11, S. 35	Latenzzeit der Amplitude N1, Elektrodenposition P4, In- und Expiration Reizung mit CO ₂
Abb.12, S. 36	Amplituden N1 und P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit PEA
Abb. 13, S. 36	Latenzzeiten der Amplituden P1 und P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit PEA
Abb. 14, S. 37	Amplituden P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit H ₂ S
Abb. 15, S. 37	Latenzzeiten der Amplituden P1 und N1, Reizung mit H ₂ S
Abb. 16, S. 38	Amplituden N1 und P2, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit CO ₂
Abb. 17, S. 39	Latenzzeit der Amplitude P1, alle Elektrodenpositionen, Reizung mit CO ₂
Abb. 18, S. 39	Amplitude P2, Männer und Frauen, Reizung mit PEA
Abb. 19, S. 40	Amplitude P2, Männer und Frauen, Reizung mit H ₂ S
Abb. 20, S. 41	Amplitude P2, Männer und Frauen, Reizung mit CO ₂

Abb. 21, S. 41	Latenzzeiten der Amplitude N1 und P2, Männer und Frauen, Reizung mit CO ₂
Abb. 22, S. 42	Subjektive Intensitätsschätzungen, Männer und Frauen, alle Duftstoffe
Tabelle 1, S. 29	Versuchsablauf
Tabelle 2, S. 32	Anzahl der in das Mittelungsverfahren eingeflossenen Potenziale für die Inspiration (Insp.), Expiration (Exsp.), keine Inspiration/Expiration (Nicht)

10. Anhang

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die Angegebenen benutzt wurden.

Angefertigt wurde die Arbeit an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden.

Die wissenschaftliche Betreuung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Thomas Hummel, Zentrum für Riechen und Schmecken, HNO-Universitätsklinik der Technischen Universität Dresden.

Ich erkläre, dass der Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens ausschließlich an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden erfolgte und dass diese Dissertation in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Universität zum Zwecke eines Promotions- und Prüfungsverfahrens eingereicht wurde.

Dresden, den 19.01.2009

Publikationen

Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T, Clinical assessment of retro-nasal olfactory function, Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2002) 128: 414-18

Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T, Olfactory function in Parkinsonian syndromes, J Clin Neurosci (2002) 9: 521-4

Thesen

- 1) Die olfaktorische Informationsverarbeitung weist eine Abhängigkeit vom Atemzyklus auf, die sich in der atemphasenabhängigen Veränderung chemosensorisch evozierter Potenziale widerspiegelt.
- 2) Die atemphasenabhängigen Veränderungen chemosensorisch evozierter Potenziale sind auch nachweisbar, wenn die Nasenhöhle nicht von Atemluft durchströmt wird und Duftstoffe passiv an die Regio olfactoria gelangen.
- 3) Während der Inspiration zeigt sich eine Vergrößerung der Amplituden und Verkürzung der Latenzzeiten früher Potenzialkomponenten.
- 4) Trigeminal evozierte Potenziale weisen eine stärkere Abhängigkeit vom Atemzyklus auf als olfaktorisch evozierte Potenziale.
- 5) Die Atemphase hat keinen Einfluss auf die subjektiv wahrgenommene Intensität der Duftstoffe.
- 6) Die Veränderungen in den chemosensorisch evozierten Potenzialen können durch Bahnungsprozesse erklärt werden.
- 7) Ausgangspunkt dieser Bahnungsprozesse können zentralnervöse Strukturen (z. B. Neuronenverbände der zentralen Atemregulation), aber auch periphere physiologische Vorgänge (z.B. Reizung von Mechanorezeptoren infolge der Luftströmung) sein.