

**„Entwicklung und Validierung mehrerer neuartiger Verfahren zur
psychophysischen und elektrophysiologischen Untersuchung des
Riechvermögens von Kindern“**

DISSERTATIONSSCHRIFT

zur

Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Julia Christine Nikolaus
geb. am 08.05.1981
in Leipzig

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik
der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“
der Technischen Universität Dresden
– Direktor: Prof. Dr. Th. Zahnert–

Gutachter: 1. Prof. Dr. T. Hummel
2.

Datum der Einreichung:

Datum der Promotion:

gez. _____

Vorsitzender der Prüfungskommission

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
2 Zielstellung: Die Untersuchung des Riechvermögens von Kindern	8
2.1 Entwicklung der „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) - ein psychophysisches Testverfahren	9
2.2 Entwicklung des „Sydney Olfactory Identification Test for Children“(SOIT-C) – ein psychophysisches Testverfahren	9
2.3 Studie zur Untersuchung des Geruchssinnes von Kindern mittels olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) - eine elektrophysiologische Methode	10
3 Die Entwicklung des Riechsinnes beim Menschen	11
3.1 Der Riechsinn im Kindes- und Jugendalter	11
3.2 Der Riechsinn im Erwachsenenalter	15
4 Die Untersuchung des Riechsinnes	18
4.1 Notwendigkeit der Untersuchung des Riechsinnes	18
4.2 Problematik der Untersuchung des Riechsinnes	19
4.3 Psychophysische Untersuchungsmethoden des Geruchssinnes – Theoretischer Hintergrund und Studienlage.....	20
4.3.1 Identifikation	22
4.3.2 Schwelle.....	22
4.3.3 Diskrimination.....	24
4.4 Elektrophysiologische Untersuchungen des Geruchssinnes – Theoretischer Hintergrund und Studienlage.....	25
4.4.1 Theoretischer und Technischer Hintergrund	26
4.4.2 Studienlage	28
5 Die Untersuchung des Riechsinnes bei Kindern	30
5.1 Notwendigkeit und Problematik.....	30
5.2 Kallmann- Syndrom.....	31
5.3 Untersuchungsmethoden des Geruchssinnes bei Kindern	32
5.3.1 Psychophysische Untersuchungsmethoden für Kinder - Studienlage	32
5.3.2 Der Sniff Magnitude Test	35

5.3.3	Existierende elektrophysiologische Untersuchungen für Kinder	37
6	Probanden und Methoden	38
6.1	Entwicklung und Validierung des „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K)	38
6.1.1	Probanden	38
6.1.2	Abbruchquoten	40
6.1.3	Testdesign	42
6.2	Entwicklung und Validierung des „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C)	45
6.2.1	Studiendesign	45
6.2.2	Probanden	45
6.2.3	Testdesign	47
6.2.4	Technische Details	49
6.3	Elektrophysiologische Untersuchung der olfaktorischen Wahrnehmung durch OEP bei Kindern	51
6.3.1	Probanden	51
6.3.2	Testdesign und Technische Daten	51
6.4	Ethische Aspekte	54
6.5	Statistische Analyse	55
7	Ergebnisse	56
7.1	Ergebnisse des Tests „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K)	56
7.1.1	Analyse der Abhängigkeit des SDI-Wertes vom Lebensalter	56
7.1.2	Analyse der Untertests des SS-K	58
7.1.3	Betrachtung von Geschlechtsunterschieden	63
7.1.4	Betrachtung von gefilterten Daten	65
7.1.5	Korrelation des SDI-Wertes zu den Untertests des SS-K	66
7.1.6	Determinierung der Grenzwerte von olfaktorischen Dysfunktionen	68
7.1.7	Zusammenfassung der Ergebnisse des Tests „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K)	69
7.2	Ergebnisse des “Sydney Olfactory Identification Test for Children” (SOIT-C)	70
7.2.1	Testversion 1 des SOIT-C	70

7.2.2	Testversion 2 des SOIT-C.....	72
7.2.3	Übereinstimmung von Testversion 1 und Testversion 2 des SOIT-C.....	74
7.2.4	Festlegung der Grenzwerte von olfaktorischen Dysfunktionen	79
7.2.5	Analyse der Antwortverteilung der verwendeten Duftstoffe	79
7.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse des “Sydney Olfactory Identification Test for Children” (SOIT-C).....	80
7.3	Ergebnisse der Studie „Olfaktorisch Evozierte Potentiale bei Kindern“	81
7.3.1	Ergebnisse	81
7.3.2	Beispiele.....	82
7.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie „Olfaktorisch Evozierte Potentiale bei Kindern“	83
8	Diskussion	84
8.1	Diskussion der Testmethoden und Ergebnisse.....	84
8.1.1	Diskussion der Studie „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K)	85
8.1.2	Diskussion der Studie “Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C).....	89
8.1.3	Diskussion der Studie „Olfaktorisch evozierte Potentiale bei Kindern“.....	90
8.1.4	Zusammenfassende Diskussion der Studienergebnisse	92
8.2	Diskussion der klinischen Anwendbarkeit	98
9	Zusammenfassung.....	102
10	Thesen.....	104
11	Literaturverzeichnis	106
12	Abbildungsverzeichnis	120
13	Lebenslauf.....	124
14	Danksagung	127
15	Eidesstattliche Erklärung	128
16	Anhang	129

Abkürzungsverzeichnis

ACheMS	Association for Chemoreception Sciences
bzw.	Beziehungsweise
CO ₂	Kohlendioxid
CSEKP	Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale
CSEP	Chemosensorisch evozierte Potentiale
DPG	Dipropylenglykol
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorrelierten Potentialen
EOG	Elektroolfaktogramm
EP	Evozierte Potentiale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GW	Gestationswoche
HNO	Hals-Nasen-Ohren
Hz	Hertz ($\cong 1/s$)
ISI	Interstimulusintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
NELF	Nasal embryonic luteinizing hormone-releasing hormone factor
MEG	Magnetoenzephalographie
min	Minuten
MODT	„Match-to-sample odorant discrimination task“
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
OEKP	Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale
OEP	Olfaktorisch evozierte Potentiale
OMP	Olfactory marker protein
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol (rosenähnlicher Duftstoff)
s	Sekunden
SOIT-C	„Sydney Olfactory Identification Test for Children“
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences“

SS-K	„Sniffin’ Sticks für Kinder“
vs.	Versus
ZNS	Zentralnervensystem
μ	Mittelwert
σ	Standardabweichung

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Bild des Neugeborenen stark verändert. Früher galten diese kleinen Menschen als passiv und verhältnismäßig erlebnisunfähig. Heute weiß man, dass das Neugeborene und auch schon der Fetus im Mutterleib eine komplexe Wahrnehmungsfähigkeit besitzt: Es beginnt zu hören, sehen, schmecken, riechen, empfindet Berührungen, Lageveränderungen und Schmerzen.

Die intrauterine Fähigkeit olfaktorische Reize wahrzunehmen, konnte in Studien gezeigt werden (Valman and Pearson 1980). Doch von den ersten unbewussten Reaktionen auf Gerüche bis zur Erlernung und Unterscheidung hunderter bis tausender Gerüche liegt eine beachtliche Entwicklung überwiegend unbekannter neurobiologischer Vorgänge und Lernprozesse. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung des Geruchssinnes beim Menschen, speziell im Vorschul- und Schulalter.

Die vorgeburtliche Befähigung Gerüche wahrzunehmen, scheint die peri- und postnatale Adaptation wesentlich zu erleichtern. Gründlich gewaschene Neugeborene sind größerem Stress ausgesetzt als weniger hygienisch behandelte (Varendi, Porter et al. 1996). Der bekannte Geruch des eigenen Fruchtwassers erleichtert dem Kind in den ersten Lebensstunden das Auffinden des eigenen Daumens zum beruhigenden Saugen sowie die Erkennung der Mutterbrust (Varendi, Porter et al. 1994); (Schaal, Marlier et al. 1995). Neugeborene besitzen somit schon die Fähigkeiten, sowohl Gerüche wahrzunehmen als auch zu erlernen und wieder zu erkennen (Marlier, Schaal et al. 1997); (Sullivan, Taborsky-Barba et al. 1991). Die klinische Tragweite dessen kann beispielsweise in der Reduktion von postnatalem Stress und Schmerz (z.B. aufgrund von Blutabnahmen) oder in der Prävention von Apnoen bei Frühgeborenen durch die Exposition mit bekannten Gerüchen beobachtet werden (Goubet, Rattaz et al. 2003); (Marlier, Gaugler et al. 2005).

Der Geruchssinn hat also bereits perinatal prägende Einflüsse auf den sich entwickelnden Organismus. Doch wie entwickeln und verändern sich das Riechvermögen und die damit assoziierten Fähigkeiten im weiteren Verlauf des Lebens?

Um die Entwicklung und die Veränderungen des Geruchssinnes beim Menschen (in verschiedenen Altersstufen) zu untersuchen und zu beurteilen ist es notwendig, die verschiedenen Aspekte dieses Sinnes zu betrachten. So kann man bei der

Betrachtung der Sinneswahrnehmung Riechen zwei Komponenten voneinander unterscheiden. Diese sind zum einen die olfaktorische Sensorik, welche die periphere Rezeption und die Wahrnehmung von Gerüchen beinhaltet, sowie die assoziativen olfaktorischen Fähigkeiten (z.B. Identifizierung, Diskriminierung, Bezeichnung von Gerüchen und olfaktorisches Gedächtnis) zum anderen, welche von der Geruchswahrnehmung und deren Assoziation mit zentralen Prozessen (z.B. Gedächtnis und olfaktorischer Assoziationskortex) abhängt und kognitive Fähigkeiten erfordert. Beide Aspekte des Riechens sind stark verknüpft, eine getrennte Betrachtung ist jedoch zur genauen Untersuchung des Geruchssinnes und der olfaktorischen Plastizität sinnvoll und interessant.

In dieser Promotionsarbeit sollten verschiedene Testmethoden zur Messung des Riechvermögens von Kindern ab 3 Jahren entwickelt und deren Anwendung getestet werden, welche in unterschiedlichen Maßen die sensorischen, assoziativen und kognitiven Aspekte des Riechsinnens ansprechen und untersuchen. Daraus sollten Schlussfolgerungen über das Riechvermögens und dessen Entwicklung im Kindesalter und über die Anwendbarkeit von verschiedenen Methoden gezogen werden.

2 ZIELSTELLUNG: DIE UNTERSUCHUNG DES RIECHVERMÖGENS VON KINDERN

In der klinischen Diagnostik ist die Untersuchung des Riechvermögens von Kindern und Jugendlichen bislang kaum von Bedeutung. Selbst medizinische Zentren mit einer Spezialisierung auf die Diagnostik und Therapie des Geruchvermögens verfügen häufig nur über unzureichende Mittel und Methoden Kinder adäquat zu untersuchen, da standardisierte kindgerecht adaptierte Testverfahren und entsprechende Erfahrungswerte für deren Auswertung kaum zur Verfügung stehen. Die Entwicklung von differenzierten Methoden zur Untersuchung des Geruchsvermögens von Kindern mit psychophysischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren ist nicht nur für die wissenschaftliche Erforschung und Analyse der Entwicklung des Riechsinnens, sondern auch für die klinische Diagnostik von Geruchsstörungen und damit assoziierten Erkrankungen von Bedeutung.

Das wesentliche Ziel dieser Promotionsarbeit war die Entwicklung und Anwendung verschiedener kindgerecht adaptierter Methoden zur psychophysischen und elektrophysiologischen Untersuchung des Riechvermögens von Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren. In diesem Rahmen erfolgte die Entwicklung des deutschsprachigen Riechtests „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) und des englischsprachigen „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C). In umfangreichen Studien wurden diese an einem Probandenkollektiv angewandt und Normwerte für mehrere Altersgruppen erfasst. Zudem wurde ein Verfahren entwickelt, welches die Anwendung der Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP), einer elektrophysiologischen Untersuchungsmethode, im gleichen Altersbereich erlaubt. In einer auf 12 Probanden begrenzten Studie wurden erste Ergebnisse in zwei Altersgruppen ermittelt.

Anhand dieser vergleichenden Messungen des Geruchsvermögens (mittels psychophysischer und elektrophysiologischer Methoden) wurde eine Abschätzung und Charakterisierung der Entwicklung und Plastizität des Riechvermögens von Kindern verschiedener Altersstufen und den entsprechenden elektrophysiologischen Korrelaten durchgeführt. Durch die Ermittlung von Normwerten und der Festlegung der Grenzen zwischen Normosmie und Hyposmie sollen die entwickelten Testverfahren die Möglichkeit zur weiteren klinischen und experimentellen Verwendung bieten und somit

eine Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Studien und für die adäquate klinische Untersuchung des kindlichen Riechvermögens sein.

2.1 ENTWICKLUNG DER „SNIFFIN’ STICKS FÜR KINDER“ (SS-K) - EIN PSYCHOPHYSISCHES TESTVERFAHREN

Auf Grundlage des 1996 von Kobal und Hummel entwickelten Riechtests „Sniffin’ Sticks“ („Sniffin’ Sticks“; Burghart Medizintechnik, Wedel, Germany) (Hummel, Sekinger et al. 1997; Kobal, Klimek et al. 2000) wurde in der vorliegenden Arbeit der Test „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) entwickelt.

Bei der Entwicklung dieses Riechtests wurde das Ziel verfolgt, ein Verfahren zur ausführlichen klinischen und dennoch kindgerecht adaptierten Bestimmung der Geruchsschwelle, der Diskriminationsfähigkeit und des Identifikationsvermögens zu konzipieren. Zur Evaluierung des Testverfahrens wurde der SS-K an einem Kollektiv von 146 gesunden Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren durchgeführt. Es erfolgte eine Normwertermittlung und die Definition der Grenzen zwischen Normosmie und Hyposmie in den Altersklassen A (3-5 Jahre), B (6-8 Jahre) und C (9-12 Jahre).

Des Weiteren sollte beobachtet werden, inwieweit dieser relativ umfangreiche und differenzierte Riechtest bei Kindern von 3 bis 12 Jahren durchführbar ist. Es wurden die Abbruchquoten für die einzelnen Altersgruppen bestimmt und somit die Anwendbarkeit des Tests speziell bei den jüngeren Kindern überprüft.

2.2 ENTWICKLUNG DES „SYDNEY OLFACTORY IDENTIFICATION TEST FOR CHILDREN“(SOIT-C) – EIN PSYCHOPHYSISCHES TESTVERFAHREN

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit der Riechtest „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) entwickelt und bei einem Probandenkollektiv von 79 gesunden Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren durchgeführt. Auch hier wurden eine Normwertermittlung und die Bestimmung der Grenzen zwischen Normosmie und Hyposmie in jedem Alter durchgeführt. Nachfolgend wurde die Studie auf insgesamt 232 Probanden erweitert (Laing 2007).

Beim SOIT-C, einem reinen Identifikationstest, wurde vornehmlich auf Kürze, Anwenderfreundlichkeit und eine einfache Durchführbarkeit Wert gelegt, weshalb dieses Testverfahren besonders für Screeninguntersuchungen geeignet ist.

In diesem Studienabschnitt interessierte überdies der Einfluss der Darbietungsform der Auswahlbegriffe zur Duftidentifikation (Worte versus Bilder), weshalb der Test in zwei Varianten durchgeführt wurde. Das Ziel dessen war es, abzuschätzen welche Darbietungsform im Altersbereich von 6 bis 9 Jahren geeignet ist.

2.3 STUDIE ZUR UNTERSUCHUNG DES GERUCHSSINNES VON KINDERN MITTELS OLFAKTORISCH EVOZIERTER POTENTIALE (OEP) - EINE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE METHODE

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zusätzlich zu den beiden erwähnten psychophysischen Verfahren eine Gruppe von 12 Kindern im Alter von 3-12 Jahren mithilfe der Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) untersucht.

In dieser Teilstudie sollte die Anwendbarkeit dieser elektrophysiologischen Methode bei Kindern gezeigt werden.

Dazu erfolgte die Entwicklung eines für Kinder geeigneten Untersuchungsschemas und die Auswertung der Resultate um zu zeigen, ob und inwieweit sich die Ergebnisse in den verschiedenen Altersgruppen unterscheiden und welche Korrelate sich zu den Ergebnissen und Erkenntnissen der psychophysischen Untersuchungen finden lassen.

3 DIE ENTWICKLUNG DES RIECHSINNES BEIM MENSCHEN

So wie viele unserer Körperfunktionen, sind auch die Leistungen unseres Riechsinnens im Verlauf des Lebens nicht konstant. Bei der Betrachtung der Entwicklung und Veränderungen des Riechvermögens im Laufe des Lebens sollen hier zwei Prozesse betrachtet werden. Zum einen ist es die Entwicklung des Geruchssinnes im Kindesalter und zum anderen sind es die Veränderungen des Riechvermögens im Erwachsenenalter bis hin ins hohe Alter. Während die morphologischen und funktionellen Eigenschaften und Veränderungen des Geruchsorganes im Kindesalter noch relativ unbekannt sind, wurde der Riechsinn in verschiedenen Altersgruppen im Erwachsenenalter vergleichsweise gut untersucht.

3.1 DER RIECHSINN IM KINDES- UND JUGENDALTER

Die Entwicklung der menschlichen Sinne beginnt schon im Mutterleib. Erste Reaktionen auf auditive Reize sind beim Fetus bereits in der 19. Gestationswoche (GW) (Hepper and Shahidullah 1994) und auf visuelle Lichtreize etwa in der 27.-28. Gestationswoche (Valman and Pearson 1980) zu beobachten. Die beginnende Schmerzempfindung wird zirka ab der 30. GW vermutet (Lee, Ralston et al. 2005); (Lyman 2006).

Auch die Entwicklung des Geruchssinnes beginnt früh und hat schon vor der Geburt prägende Einflüsse auf den sich entwickelnden Organismus. Etwa ab der 11. Gestationswoche sind die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) des Fetus morphologisch vollständig ausgereift (Pyatkina 1982). Der neurochemische Nachweis des „Olfactory marker protein“ (OMP) in den olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) ab der 29. GW suggeriert die Aufnahme der olfaktorischen Funktion im oder vor dem dritten Trimenon (Chuah and Zheng 1987).

Über die weitere morphologische und funktionelle Entwicklung des Riechepithels im Verlauf des Kindesalters können keine sicheren Aussagen getroffen werden, da systematische histologische Untersuchungen des Riechepithels von gesunden Kindern in verschiedenen Altersstufen nicht existieren. Bei histologischen Untersuchungen am Frettchen zeigten Schwartz et al. eine Zunahme der Rezeptorzellen und der Mitralzellen in den ersten 60 Lebenstagen um etwa das 20fache (Schwartz 1991). Ronnet

et al. untersuchten Biopsien des olfaktorischen Epithels von 31 Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren im Rahmen des Vergleichs von Patienten mit Rett-Syndrom mit gesunden Kindern (Ronnett, Leopold et al. 2003). Bei der biochemischen Untersuchung wurden in allen Proben der gesunden Kinder OMP-positive Zellen gefunden. Genauere Aussagen über die Morphologie des Riechepithels oder Veränderungen mit steigendem Alter wurden jedoch nicht getroffen.

Ein indirekter Beweis für vorgeburtliche olfaktorische Erfahrungen wurde ferner durch den pränatalen Einfluss von mütterlicher Ernährung auf die spätere hedonische Bewertung von Nahrungsmitteln gezeigt. Es ließ sich beobachten, dass Säuglinge Aromen bevorzugen, welche in der Nahrung ihrer Mütter während der Schwangerschaft häufig zu finden waren.

Zum Nachweis der olfaktorischen Wahrnehmung von Neugeborenen zeigten Soussignan et al., dass bereits in den ersten Lebensstunden sensomotorische Antworten auf die Applikation von Duftstoffen beobachtet werden können (Soussignan, Schaal et al. 1997); (Steiner 1979); (Nicklaus, Boggio et al. 2005). Dabei wurden von Erwachsenen üblicherweise als unangenehm bezeichnete Gerüche vorwiegend mit Grimassieren, demgegenüber ansprechende Düfte regelmäßig mit Lächeln und Saugbewegungen beantwortet. Auch bei Untersuchungen von Frühgeborenen (ab 31. GW) konnte diese hedonische Diskriminationsfähigkeit gezeigt werden (Gaugler, Messer et al. 2003). Diese mimischen Reaktionen auf verschiedene Düfte sind ein Hinweis auf die Funktion der Riechbahnafferenzen zu den emotionsverarbeitenden Zentren der Amygdala und des Hypothalamus zum Geburtszeitpunkt.

Weiterhin wurde in mehreren Studien gezeigt, dass Neugeborene sowohl in der Lage sind, olfaktorische Reize wahrzunehmen als auch bekannte Gerüche zu identifizieren (Sullivan, Taborsky-Barba et al. 1991); (Schaal, Hummel et al. 2004). So können sie bereits in den ersten Lebenstagen den Duft der mütterlichen Brustwarze von dem anderer Mütter unterscheiden (Varendi, Porter et al. 1994); (Hatt 2005) und den Geruch des eigenen Fruchtwassers erkennen (Schaal, Marlier et al. 1995); (Varendi, Porter et al. 1996). Diese ersten Geruchsidentifikations- und Diskriminationsfähigkeiten sind ein deutlicher Hinweis auf pränatales Geruchsvermögen und auf die kognitive Verarbeitung und Assoziation der olfaktorischen Reize im tertiären Riechzentrum (orbitofrontaler Kortex und Hippocampus). Zudem zeigen sie, dass das Erlernen und Erkennen von Gerüchen unabhängig von bewussten semantischen Gedächtnisfunktionen zu funktionieren scheinen kann.

Im Säuglings- und Kleinkindalter stehen zur Untersuchung des Geruchssinnes nur indirekte Methoden wie die Verhaltensbeobachtung zur Verfügung, weshalb eine Riechprüfung in diesem Alter nur orientierend erfolgen kann. Durch die Beobachtung von bestimmten Verhaltensmustern während der Applikation von Geruchsreizen konnten Pomares et al. eine grobe Untersuchung und Einschätzung des Geruchsvermögens von Kindern unter 3 Jahren durchzuführen (Pomares, Schirrer et al. 2002). In der Untersuchung reagierten 98% der 107 Probanden nach den festgelegten positiven Kriterien und hatten den Duftreiz somit annehmbar wahrgenommen. Über die Qualität der olfaktorischen Fähigkeiten lässt sich mit dem vorgestellten Verfahren keine Aussage treffen, wobei dies durch eine Verfeinerung dieser Methode vorstellbar ist. Eine Untersuchung des Geruchsvermögens in diesem Altersbereich mittels objektiver Verfahren wie der Ableitung von OEP ist bisher nicht veröffentlicht.

Die Untersuchung des Geruchsvermögens im Vorschul- und Schulkindalter ist mithilfe der Anwendung von psychophysischen Testmethoden durchführbar. Mithilfe dieser Verfahren wurde die Erforschung der Eigenschaften und Veränderungen des Geruchsvermögens in diesem Altersbereich begonnen.

Einige Studien konnten zeigen, dass sich die Geruchsschwellenwahrnehmung im Alter von etwa 4 bis 14 Jahren nicht signifikant von der von jungen Erwachsenen unterscheidet. Olfaktorische Fähigkeiten mit kognitiven Einflüssen, wie z.B. die Geruchsdiskrimination, Identifikation oder das Geruchsgedächtnis zeigten sich bei den Kindern dagegen deutlich geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen (Lehrner, Gluck et al. 1999); (Cain, Stevens et al. 1995).

Ähnliche Studienergebnisse bezüglich des Geruchsidentifikations- und Diskriminationsvermögens von Kindern konnten Richman et al. mit Hilfe von selbst entwickelten Testverfahren für Kinder demonstrieren. Die Forschungsgruppe untersuchte über 800 Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit einem Identifikations- Screeningtest (Richman, Post et al. 1992); (Richman, Wallace et al. 1995) und über 70 Kindern von 2 bis 18 Jahren mit einem Diskriminationstest (Richman, Sheehe et al. 1995). Dabei beobachtete er bei den Probanden im Alter von 4 Jahren bis zu denen von 8 Jahren einen Anstieg der korrekten Antworten in dem Identifikationstest von 66% auf 94%. Dieser Wert bildete ein Plateau und stieg mit steigendem Alter nicht weiter an, was auf einen Ceiling- Effekt zurückzuführen sein kann. Dieser erlangt Bedeutung, wenn die Ergebnisse vieler Probanden (mit durchaus unterschiedlichen Leistungen) im obersten Teil einer Skala zusammengedrängt werden, so dass eine hinlängliche Differenzierung nicht mehr möglich ist. Parallel dazu konnte bei dem Diskriminationstest keine alters-

abhängige Veränderung beobachtet werden. bei einer Gruppe mit bekannter Riechstörung konnte dagegen ein signifikanter Unterschied gegen eine gesunde Kontrollgruppe gesehen werden. Die Begründung für die fehlende Differenzierung der Riechleistung in verschiedenen Altersgruppen liegt wahrscheinlich zumindest teilweise in dem sehr geringen Umfang des Tests mit einer Anzahl von nur vier Diskriminationsaufgaben.

Kobal et al. entwickelten einen retronasalen Identifikations-Riechtest, die „Riechbonbons“ (Kobal, Dreier et al. 1999), bei welchem in einer Studie die Anwendbarkeit bei Kindern getestet wurde und eine Normwertermittlung für drei Altersgruppen durchgeführt wurde (Welge-Lussen, Wille et al. 2003). Die Ergebnisse zeigten bei der jüngsten Gruppe (4 bis 6 Jahre) das schlechteste Abschneiden (Median von 14 von 23 erreichbaren Punkten) und die größte Streubreite, bei der mittleren Gruppe (7-9 Jahre) einen Median von 18,5 und in der ältesten Gruppe (10-12 Jahre) das beste Ergebnis (Median 20) und die geringste Standardabweichung.

Cain et al. führten zur Charakterisierung des Geruchsidentifikationsvermögens von Kindern eine mehrteilige Studie durch, in welcher sie eine Gruppe von 8- bis 14-jährigen Kindern mit Erwachsenen verglichen (Cain, Stevens et al. 1995). Im ersten Untersuchungsabschnitt, bestehend aus spontanen Geruchsidentifikationsaufgaben, zeigte sich ein mäßig schlechteres Abschneiden der Kinder gegenüber den Erwachsenen. Dagegen fanden sich bei der Messung der Geruchsidentifikation mit Hilfe von vorgegebenen Begriffen und der Geruchsschwelle keine deutlichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen vom 8. bis zum 60. Lebensjahr.

Frank et al. zeigten eine neuartige Methode zur Erfassung des Riechvermögens (Sniff Magnitude Test, siehe Kap. 5.3.2) durch die Messung der reflexartigen Veränderung der Einatmung bei der Wahrnehmung olfaktorischer Reize (Frank, Dulay et al. 2003). Der Vorteil dieser Methode ist eine minimale kognitive Beanspruchung, so dass kulturelle, sprachliche, verständnis- und altersassoziierte Probleme minimiert werden. Der Test zeigt zudem gute Übereinstimmungen mit dem „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT). Es wurde gezeigt, dass eine Gruppe von Kindern (39 Probanden, 4 bis 10 Jahre) keine signifikant verschiedenen Ergebnisse zu einer Gruppe junger Erwachsener zeigte (Frank, Gesteland et al. 2006). Dies wurde als Hinweis auf eine vergleichbare olfaktorische Sensitivität von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen gedeutet. Es wurde vermutet, dass das schlechte Abschneiden von Kindern in anderen Testverfahren teilweise den zu hohen kognitiven Ansprüchen zu Grunde liegen könnte.

3.2 DER RIECHSINN IM ERWACHSENENALTER

Eine Abnahme des Riechvermögens mit steigendem Lebensalter wurde schon in vielen Studien bestätigt (Doty 1994; Murphy, Schubert et al. 2002; Thomas-Danguin, Rouby et al. 2003; Wang, Eslinger et al. 2005).

Für den Beginn einer nachlassenden Riechfunktion finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Nachgewiesen wurden diese Veränderungen mit steigendem Alter dabei für verschiedene Komponenten der Olfaktorik wie der Identifikation (Nordin, Nyroos et al. 2002); (Murphy, Schubert et al. 2002); (Larsson, Nilsson et al. 2004), der Schwellenbestimmung (Griep, Mets et al. 1997); (Hummel, Sekinger et al. 1997); (Larsson, Finkel et al. 2000), dem Diskriminationsvermögen (Hummel, Barz et al. 1998) und dem Geruchsgedächtnis (Choudhury, Moberg et al. 2003). Auch Untersuchungen bei kombinierten Riechtests (z.B. Sniffin' Sticks) zeigten eine deutliche Abnahme des Geruchsvermögens im Alter (Hummel, Sekinger et al. 1997); (Koskinen, Vento et al. 2004).

Analog dazu zeigen sich spezifische Altersveränderungen auch in der elektro-physiologischen Untersuchung mittels olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP). Es konnte mit steigendem Alter eine kontinuierliche Verlängerung der sensorischen (P2) und kognitiven (P3) Latenzzeiten gezeigt werden, was als indirektes Zeichen für eine Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit von olfaktorischen Informationen interpretiert wurde (Murphy, Wetter et al. 1998; Morgan, Geisler et al. 1999; Murphy, Morgan et al. 2000). Eine reduzierte Informationsverarbeitung olfaktorischer Reize wurde angesichts der Beobachtung einer Abnahme der Amplituden N1P2 und N1P3 mit steigendem Lebensalter vermutet (Hummel, Barz et al. 1998). Die Welle P3 wird nach Donchin und Coles vor allem mit Evaluationsprozessen der Informationsverarbeitung und der Menge an Information die ein Reiz enthält in Verbindung gebracht („context-updating“-Modell) (Donchin and Coles 1998). Daher wird vermutet, dass die im Alter beobachtbare Abnahme der Riechleistung zum Teil auf einer generellen Minderung der Informationsverarbeitungsleistung (z.B. aufgrund von neurologischen Abbauprozessen) im Alter beruht.

Mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) demonstrierten Wang und Suzuki eine altersabhängige Aktivierung von Hirnregionen mit Beteiligung an der

olfaktorischen Verarbeitung während der Reizung mit verschiedenen Duftstoffen (Wang, Eslinger et al. 2005); (Suzuki, Critchley et al. 2001). Während sich in beiden Studien bei den jüngeren Probandenkollektiven (23,9 +/-1,6 Jahre) deutliche Aktivierungsmuster im orbitofrontalen Kortex, im Gyrus temporalis superior und inferior, im Hippocampus, im Thalamus und im Kleinhirn darstellten, fand Wang bei einer Gruppe älterer Probanden (66,4 +/- 4,4 Jahre) Aktivitäten in denselben Strukturen, jedoch mit signifikant geminderter Intensität ($p= 0,022$). Suzuki beobachtete bei den älteren Testpersonen allein im linken Gyrus temporalis inferior und in der primären Sehrinde signifikante Aktivitätsniveaus. Diese mit Hilfe von bildgebenden Verfahren gewonnenen Ergebnisse geben Hinweise auf den Einfluss von strukturellen Veränderungen im Zentralnervensystem auf die Abnahme der Riechleistung im Alter.

Es gibt eine Vielzahl möglicher Ursachen für die Abnahme der olfaktorischen Fähigkeiten im Alter. Es ist dabei zwischen physiologischen Alterungsprozessen und altersassoziierten Faktoren zu unterscheiden.

Zu den Alterungsprozessen zählt die Atrophie der Nasenmukosa mit einer Umwandlung von olfaktorischen in respiratorisches Epithel (Metaplasie) und einer Abnahme von olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) durch erhöhte Apoptoserate (Biacabe, Nores et al. 1999); (Kwon, Kim et al. 2005); (Conley, Robinson et al. 2003); (Robinson, Conley et al. 2002). Auch das Volumen des olfaktorischen Bulbus und die Anzahl der Mitralzellen, deren Axone den Tractus olfactorius bilden, verringern sich im Alter kontinuierlich (Bhatnagar, Kennedy et al. 1987); (Doty 1989).

Durch die Abnahme des Körperwassergehaltes im Alter kommt es zur Zunahme der Viskosität des Nasensekrets, so dass die Diffusion von Riechstoffmolekülen erschwert ist (Koopmann 1989); (Hoffmann and Wagenmann 2005). Des Weiteren ist im Alter eine schlechtere Belüftung der Nasenhöhle zu beobachten, was zu einer geringeren Konzentration von Geruchsmolekülen am olfaktorischen Epithel führen. Dies kann vor allem durch Verdickungen und Verknöcherungen nasaler Strukturen und einer Zunahme der oralen Atmung gegenüber der Nasenatmung begründet sein (Edelstein 1996); (Sahin Yilmaz and Corey 2006); (Leopold, Bartoshuk et al. 1989).

Zudem sind eine Reihe von altersassoziierten Faktoren für die Abnahme des Riechvermögens zu verantworten. Dabei spielt besonders die akkumulierende Wahrscheinlichkeit und die Dauer der einwirkenden Veränderungen mit dem Alter eine entscheidende Rolle. Dazu gehören z.B. andere Obstruktionen wie die nasale Polyposis (Vento, Simola et al. 2001), chronische Sinusitis, Tumoren sowie

Veränderungen nach Radiatio im Nasenbereich (Hua, Chen et al. 1999); (Holscher, Seibt et al. 2005). Überdies besteht im höheren Alter eine höhere Inzidenz von Erkrankungen, welche die Riechschwelle erhöhen. Dazu zählen z.B. Diabetes mellitus (Kulczynski, Kruk-Zagajewska et al. 1999), chronische Nierenerkrankungen (Griep, Van der Niepen et al. 1997), chronische Lebererkrankungen (Garrett-Laster, Russell et al. 1984) und Erkrankungen aus dem neurologischen Formenkreis wie der M. Alzheimer (Suzuki, Yamamoto et al. 2004) und M. Parkinson (Muller, Mungersdorf et al. 2002); (Lehrner, Brucke et al. 1997).

Zusätzlich ist bekannt, dass die Einnahme von Medikamenten das Riechvermögen verringern kann. Dazu zählen Antihypertonika wie Diltiazem und Nifedipin, Antibiotika wie Streptomycin, Antirheumatika wie D-Penicillamin, Antidepressiva wie Amitryptilin, Antikoagulanzen wie Marcumar, Antihistaminika, Neuroleptika, Kortikosteroide, nicht-steroidalen Antirheumatika, Opiate und eine Vielzahl mehr (Knecht, Hüttenbrink et al. 1999); (Biacabe, Nores et al. 1999); (Choudhury, Moberg et al. 2003) (Schiffman, Zervakis et al. 2000). Auch der chronische Alkoholabusus sowie langjähriges Rauchen führen zu fortschreitenden Riechstörungen (Vent, Robinson et al. 2004); (Rupp, Kurz et al. 2003) (Rupp, Fleischacker et al. 2004).

Eine häufige Ursache von Riechstörungen sind die Folgen von Entzündungen der oberen Atemwege. Aufgrund der akkumulierenden Wahrscheinlichkeit stattgefundenener irreversibler viraler oder bakterieller Schädigungen den Riechepithels und einer verminderten Regenerationsfähigkeit im Alter, sind Infektionen ebenfalls eine wichtige Ursache der statistischen Abnahme des Riechvermögens mit steigendem Alter (Bartoshuk and Weiffenbach 1990); (Hoffmann and Wagenmann 2005).

4 DIE UNTERSUCHUNG DES RIECHSINNES

Zur Testung des Riechvermögens (Olfaktometrie) werden in der klinischen Diagnostik und der wissenschaftlichen Forschung vorwiegend psychophysische Verfahren eingesetzt. Hierbei werden wiederum häufig Identifikationstests verwendet, aber auch Geruchsschwellentestungen oder kombinierte Tests (z.B. „Sniffin’ Sticks“) kommen zur Anwendung.

Zusätzlich bietet die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) als elektrophysiologische Methode die Möglichkeit, eine indirekte Einschätzung des Geruchssinnes zu geben. Besonders bei Personen mit eingeschränktem Verständnis, geringer Vigilanz oder Motivation (z.B. demente Personen, Simulanten oder Kindern) ist die Untersuchung mittels OEP eine sinnvolle Alternative zu den psychophysischen Verfahren.

Zur Untersuchung des Geruchssinnes im weitesten Sinne eignen sich neben den genannten Untersuchungsmethoden jedoch eine Reihe elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren wie die Ableitung von Elektroolfaktogrammen (EOG), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronenemissionstomographie (PET) und Magnetoenzephalographie (MEG). Eine spezielle Untersuchung des Riechsystems ist zudem die mikroskopische und histologische Untersuchung des Riechepithels und peripherer Teile der Riechbahn. Diese Methoden eignen sich jedoch nicht zur exakten Evaluierung des Riechvermögens, sondern bieten Aspekte zur Untersuchung und Erforschung der olfaktorischen Informationsverarbeitung sowie klinisch zur Fokussuche bei Riechstörungen.

4.1 NOTWENDIGKEIT DER UNTERSUCHUNG DES RIECHSINNES

Die Untersuchung des Riechvermögens ist vor allem zur Erkennung und Verlaufskontrolle von quantitativen Riechstörungen wie Anosmie und Hyposmie erforderlich. Die Notwendigkeit der Verwendung von standardisierten Riechtests zur Beurteilung des Geruchvermögens zeigten Landis et al. durch den Vergleich von subjektiver Selbsteinschätzung und quantitativer Messung des Riechvermögens bei einem Probandenkollektiv (Landis, Hummel et al. 2003). Sie demonstrierten, dass die Beurteilung des eigenen Riechvermögens bei untrainierten Personen keinen signifikanten

Zusammenhang mit der messbaren olfaktorischen Sensitivität zeigt. Interessanterweise fand sich dagegen eine signifikante Korrelation dieser eigenen Bewertung zur gemessenen nasalen Durchgängigkeit.

Murphy et al. untersuchten die olfaktorische Selbsteinschätzung bei über 2400 repräsentativen älteren Probanden im Alter von 53 bis 97 Jahren (Murphy, Schubert et al. 2002). Dabei wurde eine Prävalenz von olfaktorischen Dysfunktionen von 24,5% bei einer entsprechenden negativen Selbstbeurteilung von 9,5% gefunden. Ähnliche Ergebnisse fanden Nordin et al., wobei sich 77% der älteren Probanden mit Riechstörungen dieser nicht bewusst waren (Nordin, Monsch et al. 1995).

Somit ist die subjektive Selbsteinschätzung der olfaktorischen Funktion sowohl im anamnestischen Gespräch als auch mithilfe von standardisierten Fragebögen als unzuverlässig zu betrachten, was den Einsatz von standardisierten Testverfahren zur Bestimmung der Riechfunktion unentbehrlich macht.

Spezielle psychophysische Geruchsprüfungen sind außerdem zur Diagnostik von spezieller Anosmie und qualitativen Störungen wie Parosmie und Phantosmie sowie zur Abgrenzung von organischen und psychiatrischen Wahrnehmungsstörungen notwendig. Weitere Beispiele für den Einsatz von standardisierten Riechtests sind Untersuchungen des Geruchvermögens vor und nach Operationen im Nasen-/ Ohrenbereich zur Einschätzung postoperativer Komplikationen und der juristischen Absicherung des Operateurs oder der Ausschluss von Versicherungsbetrug bei angegebenem Riechverlust.

4.2 PROBLEMATIK DER UNTERSUCHUNG DES RIECHSINNES

In der Klinik wird die Untersuchung des Riechvermögens häufig vernachlässigt. Dies ist hauptsächlich der Tatsache geschuldet, dass dem Riechsinn häufig wenig medizinische Bedeutung beigemessen wird und standardisierte Riechtests in Kliniken und Praxen oft nicht zur Verfügung stehen.

Am häufigsten werden psychophysische Testverfahren eingesetzt, welche subjektive Aussagen der Untersuchten verlangen. Orientierende Tests eignen sich im klinischen Alltag ausgezeichnet für das Screening olfaktorischer Störungen, erlauben aber nur ungenaue Aussagen über das quantitative Riechvermögen (Hummel et al. 2001). Umfangreichere Testverfahren lassen eine differenziertere Beurteilung des Geruchvermögens zu, sind aber zeitlich und personell häufig sehr aufwendig.

Psychophysische Testmethoden bergen gegenüber objektiven Methoden einige individuelle Fehlerquellen wie z.B. Suggestion durch den Untersucher, Verständnisprobleme des Untersuchten, Simulation und andere bewusste Falschantworten, welche die Testergebnisse verfälschen und die Interpretation oft unmöglich machen können. Eine Möglichkeit Hinweise auf Aggravation zu erhalten, ist die Darbietung von trigminalen Reizstoffen wie z.B. Menthol oder Ethanol, welche auch von Anosmikern wahrgenommen werden können.

Darüber hinaus wurde in Studien gezeigt, dass einige subjektive Testmethoden als ungenau und unzuverlässig anzusehen sind (Doty, McKeown et al. 1995). Zu beachten ist außerdem die Tatsache, dass das Riechvermögen möglicherweise stärkere tageszeitliche Schwankungen aufweist als z.B. das Hör- und Sehvermögen. Dies wird aber in der Literatur kontrovers diskutiert (Lotsch, Nordin et al. 1997); (Nordin, Lotsch et al. 2003). Intraindividuelle Abweichungen der Untersuchungsergebnisse wurden zudem durch die Abhängigkeit von Faktoren wie Motivation, Stimmungslage, Hunger, hormonelle Schwankungen, Nasenwegsobstruktionen und dem zeitlichen Abstand zum Rauchen und Medikamenteneinnahmen gezeigt (Goel and Grasso 2004); (Koelega 1994). Eine Beeinflussung der Ergebnisse von Riechtests kann auch durch visuelle, auditive und natürlich auch andere olfaktorische Umgebungseindrücke/ -faktoren/-reize ausgelöst werden, weshalb Riechtests unter möglichst neutralen Umgebungsbedingungen stattfinden sollten.

Die objektive Olfaktometrie wird klinisch selten zur Untersuchung des Riechvermögens genutzt. Eine umfangreich untersuchte Methode ist die Ableitung von OEP. Problematisch dabei ist der relativ hohe apparative und finanzielle Aufwand. Zudem ist mittels OEP keine genaue Einschätzung des quantitativen Riechvermögens möglich (Lotsch and Hummel 2006). Sie dient vielmehr zur Ermittlung und dem Beweis von Anosmie und ist ein wertvolles und zuverlässiges Instrument für gutachterliche Fragen (Welge-Lussen, Wille et al. 2003).

4.3 PSYCHOPHYSISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN DES GERUCHSSINNES – THEORETISCHER HINTERGRUND UND STUDIENLAGE

Psychophysische Testmethoden messen die Beziehung zwischen physikalischen Reizen und deren Wahrnehmung, d.h. die Abhängigkeit der empfundenen Intensität von der Reizintensität. Diese subjektive Empfindung wird durch die Reaktion auf

bestimmte standardisierte Fragestellungen gemessen. Das birgt den Nachteil, dass bei ungenügender Mitarbeit der Probanden die Testergebnisse verfälscht werden und die Interpretation oft unmöglich wird. In solchen Fällen ist die Durchführung „objektiver“, von der Kooperation der Probanden relativ unabhängiger Tests eine vorteilhafte Alternative. Bei guter Kooperation kann allerdings eine sehr exakte Messung der individuellen Sinnesempfindlichkeit erfolgen.

Anforderungen an einen geeigneten modernen psychophysischen Test sind, neben hoher Validität und Reproduzierbarkeit, der Vergleich mit Ergebnissen anderer Testverfahren sowie Kosten- und Benutzerfreundlichkeit. Es existieren weltweit eine Vielzahl von Ansätzen und Testmethoden zur subjektiven Messung des Geruchssinnes, aber nur wenige Tests, welche diese Kriterien befriedigend erfüllen. Insbesondere Validität und Reliabilität sind häufig kaum wissenschaftlich belegt (Doty, McKeown et al. 1995). Zur Validierung und Standardisierung von Riechtests werden Studien an größeren Probandenkollektiven durchgeführt. Die infolgedessen gewonnenen und nach Geschlecht und Altersgruppe unterschiedenen Normwerte können zur Einschätzung des individuellen Riechvermögens einzelner Testteilnehmer verwendet werden.

Eingehend untersuchte und standardisierte Riechtests sind beispielsweise die vorwiegend im englischsprachigen Raum verwendeten „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) (Doty, Shaman et al. 1984), dessen Kurzform „12-item Cross-Cultural Smell Identification Test“ CCSIT (Doty, Marcus et al. 1996) und der Test des „Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers“ (CCCRC-Test) (Cain et al., 1988) sowie die im deutschsprachigen Raum häufig benutzten „Sniffin’ Sticks“ (Kobal, Hummel et al. 1996).

Die Art der Darbietung der Duftreize ist bei (den existierenden) Riechtestungen variabel. Übliche Methoden sind die Präsentationen in Form von mikroverkapselten Duftstoffen auf Papier („scratch and sniff“), Duftstiften („Sniffin’ Sticks“), Duftstoffflaschen („squeeze bottles“) und Duftstofflösungen in verschiedenen Behältnissen.

Alle psychophysischen Methoden basieren darauf, olfaktorische Reize zu setzen und die darauf folgenden Reaktionen zu messen und zu interpretieren, die Aufgabenstellungen variieren jedoch. Die meisten Riechtests basieren auf der *Identifikation* von Gerüchen, aber auch Messungen der *Wahrnehmungsschwelle* oder der *Diskriminationsleistung* werden verwendet.

4.3.1 IDENTIFIKATION

Das gebräuchlichste Verfahren bei der psychophysischen Untersuchung des Riechvermögens ist die Messung des *Identifikationsvermögens*. Dabei besteht die Aufgabe der Testperson darin, die jeweilige Geruchsprobe einem von mehreren vorgegebenen Begriffen (Items) zuzuordnen. Dabei ist meist eine eindeutige Wahl erforderlich (Forced-Choice-Methode). Bei der Forced-Choice-Methode, auch Zwangswahlverfahren, wird die Testperson angehalten, eine Entscheidung für eine Antwort zu treffen.

Die Anzahl der Duftproben in den herkömmlichen Tests variiert etwa zwischen acht („Sniffin’ Sticks Screening Test“ (Kobal, Hummel et al. 1996)) und vierzig („UPSIT“ (Doty, Shaman et al. 1984)).

Vorteilhaft sind bei dieser Methode die leichte Verständlichkeit der Aufgabenstellung und eine unkomplizierte Auswertbarkeit. Voraussetzung für die Aussagekraft dieser Methode ist jedoch die Kenntnis der verwendeten Geruchsstoffe und der zugehörigen Begriffe (Items). Diese ist deutlich kultur- und altersabhängig, so dass die Anwendbarkeit auf bestimmten Personenkollektive beschränkt sein kann.

4.3.2 SCHWELLE

Die olfaktorische *Wahrnehmungsschwelle* wird definiert als die Reizintensität welche mindestens erforderlich ist, um einen olfaktorischen Reiz gerade wahrzunehmen. Die Bestimmung der Schwelle von Gerüchen findet Verwendung in einigen bekannten Riechtests (z.B. „Sniffin’ Sticks“).

Bei der Testung von schwelennahen Reizen existiert das Phänomen, dass die Detektion gleichartiger schwelennaher Reize nur teilweise gelingt. Daher können Inkonsistenzen im Antwortverhalten der Versuchspersonen auftreten, so dass die Empfindungsschwelle einer Person definiert werden muss. Schwellenkonzepte versuchen, diese Unregelmäßigkeiten vorherzusagen und entsprechende Methoden zur Verfügung zu stellen, um dennoch die Schwellen bestimmen zu können. Die bekanntesten Theorien zur Ursache dieser Inkonsistenzen der Antworten sind die heute als überholt geltende „Klassische Schwellentheorie“ (KST) und die moderne „Signalentdeckungstheorie“ (SDT).

Die **„Klassische Schwellentheorie“** nach G. T. Fechner („Elemente der Psychophysik“ 1860, Leipzig) geht von drei verschiedenen Kontinua aus: dem Reizkontinuum,

dem internen Reaktionskontinuum und dem Beurteilungskontinuum. Es wird vorausgesetzt, dass bei konstanten Einflüssen auf den Probanden dessen Reaktionen auf einheitliche Reize (Reizkontinuum) immer identisch sind. Laut dieser Theorie ist die Schwelle somit ein fester Punkt auf dem internen Reaktionskontinuum, an welchem ein plötzlicher Übergang auftritt zwischen einem Zustand, in dem ein Proband (Beobachter) den Reiz nie entdecken kann und einem Zustand, in dem dies dem Proband (Beobachter) immer gelingen kann. Die beobachtbaren Inkonsistenzen in den Antworten der Probanden erklären sich lediglich durch Schwankungen des so genannten Beurteilungskontinuums im Rahmen einer Normalverteilung. Diese Variationen sind durch Schwankungen in der Aufmerksamkeit, der Motivation der Aussicht auf Belohnungen u. ä. verursacht.

Nach zahlreichen Widerlegungen der „Klassischen Schwellentheorie“ wurde die heute als gültig angesehene „**Signalentdeckungstheorie**“ statuiert (Goldstein 2002). Dies ist eine moderne Hypothese zum Konzept der *Schwelle*, welche nicht von einer feststehenden absoluten Grenze ausgeht, sondern dass Intensitäten im Grenzbereich zeitweilig wahrgenommen werden und zeitweilig nicht detektiert werden können. Es besteht die Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit der Erkennung des Reizes ab einer gewissen Stärke ansteigt und sich nach weiterer Zunahme der Reizintensität der 100-Prozent-Grenze nähert und somit einer Sigmoidfunktion gleicht (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Daher muss die Empfindungsschwelle einer Person statistisch definiert werden. Die Reizschwelle wird als jene Reizstärke definiert, bei der eine Erkennungsrate von 50 Prozent vorliegt. Infolgedessen wird im Gegensatz zur klassischen Schwellentheorie nicht jeder „überschwellige“ Reiz identifiziert und es können auch „unterschwellige“ Reize mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erkannt werden.

Zur Erklärung dieser statistischen Erkennungsraten wird vermutet, dass ein durch ein intrinsisches Rauschen hervorgerufenen Empfindungskontinuum geringer Intensität existiert, vor dessen Hintergrund sich äußere Reize höherer Intensität abbilden. Je stärker sich das Signal somit von diesem „inneren“ Rauschen abhebt, desto wahrscheinlicher wird der Reiz dem Probanden bewusst und kann identifiziert werden (Signal-Noise-Ratio). Dieses Phänomen könnte durch eine sensorische Grundwahrnehmung erklärbar sein. Die kontinuierliche Wahrnehmung dieses schwachen Rauschens wird durch ein so genanntes „neuronales Rauschen“ infolge der ständigen Neuronengrundaktivität begründet.

Beispiel: Eine häufige Beobachtung von Teilnehmern psychophysischer Untersuchungen ist, dass starke Konzentration auf sehr schwache Reize in einer „Reiz-illusion“ resultieren kann. Bei der Aufgabenstellung „Erkennen sie, in welcher dieser 3 Proben ein schwacher Rosenduft erkennbar ist!“, entsteht gelegentlich die Einbildung einer Duftempfindung bei jeder Probe, obwohl de facto zwei Nullproben existieren.

Gemäß der Signalentdeckungstheorie besteht neben der Empfindungs-/Wahrnehmungsebene überdies eine psychologische Reaktionsebene. Diese beeinflusst, mit welcher Gewissheit eine Reizempfindung vorliegen muss, damit sich der Proband für oder gegen die Existenz eines externen Signals entscheidet. Die so genannte „response treshold“ (Antwortschwelle) hängt von der Persönlichkeit des Probanden ab. Durch Einflussfaktoren wie Charakter, Erwartungen und Belohnungen entscheiden sich die Teilnehmer bei niedriger oder höherer Erkennungssicherheit für eine positive Antwort. Die Relevanz dieses Entscheidungsprozesses kann man in Untersuchungen durch das Forced-Choice-Verfahren mindern, bei welchem aus mehreren Nullproben die einzige positive Probe ausgewählt werden muss. Damit wird die Reaktionsneigung standardisiert und die psychologische Komponente deutlich reduziert.

Zur Schwellenbestimmung in Riechtests existieren verschiedene Verfahren, welche sich an den erwähnten Schwellentheorien orientieren. Am bekanntesten sind die Staircase-Methode (z.B. „Sniffin’ Sticks“), die Randomisierungs-Methode (Lotsch, Lange et al. 2004) und die Methode der kontinuierlichen Präsentation (Konstanz-Methode).

Von der Wahrnehmungsschwelle unterscheidet man außerdem die *Erkennungsschwelle*, welche in Riechtests selten eine Rolle spielt. Dieser Begriff beschreibt die Reizintensität welche mindestens erforderlich ist, um einen olfaktorischen Reiz gerade zu erkennen. Diese ist etwa deutlich höher als die Wahrnehmungsschwelle.

4.3.3 DISKRIMINATION

Die Untersuchung des *Diskriminationsvermögens* wird in den gebräuchlichen Riechtests seltener integriert, sie ist jedoch ebenfalls eine wichtige Kenngröße zum Verständnis und zur Untersuchung des gesunden und kranken Riechvermögens.

Eine Möglichkeit zur Untersuchung des Unterscheidungsvermögens sind deskriptive Methoden, wie zum Beispiel das so genannte „odor profiling“ (Beets und Theimer, 1970; Dravnieks, 1983; Polak, 1983). Dieses Verfahren basiert auf der verbalen

Beschreibung und Differenzierung von Gerüchen. Die Testperson beschreibt den jeweils dargebotenen Duftstoff verbal mittels eigener Assoziationen oder mit Hilfe einer Liste von zuvor definierten Attributen. Um die Diskriminationsfähigkeit zwischen verschiedenen Düften festzustellen, werden die genannten Beschreibungen miteinander verglichen. Problematisch bei dieser verbalen Methode ist jedoch der Einfluss von kognitiven und semantischen Faktoren auf die Beschreibungen mit einer adäquaten Terminologie.

Ein weiterer Nachteil der bisher genannten Untersuchungsmethoden ist, dass sie von mehreren Faktoren beeinflusst werden können, welche nicht unmittelbar in Bezug zum Geruchssinn stehen. Solche Faktoren sind je nach Methode zum Beispiel individuellen Erfahrungen, Motivation, Erwartungshaltung, die Lernfähigkeit der Testperson, sowie kognitive, kulturelle und hedonische Aspekte. Somit ist auch die Untersuchung von Kindern und Jugendlichen entsprechend eingeschränkt möglich. Eine kognitiv weniger anspruchsvolle Methode zur Messung des Diskriminationsvermögens, bei welcher der Aufwand und die oben genannten, nicht zu kalkulierenden Beeinflussungen der Versuchsergebnisse auf ein Minimum reduziert werden, ist die so genannte „three alternative forced-choice“ Methode. Auf diesem Verfahren basiert z.B. der im „Sniffin’ Sticks“-Test verwendete Triadenvergleich, bei welchem je zwei von drei angebotenen Gerüchen identisch sind. Die Aufgabe der Testperson ist es, den sich unterscheidenden Duft herauszufinden, wobei eine eindeutige Wahl gefordert ist. Dadurch ergibt sich ein binäres Ergebnisspektrum („richtig“ oder „falsch“).

4.4 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES GERUCHSSINNES – THEORETISCHER HINTERGRUND UND STUDIENLAGE

Die Ableitung von so genannten *evozierten Potenzialen* (EP) mithilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) spielt schon seit vielen Jahren eine Rolle in der Erforschung zentralnervöser Informationsverarbeitungsprozesse und in der Diagnostik zentralnervöser Abläufe.

In der Riechforschung (Erforschung von Geruchsprozessen) kann auf diese Weise mit OEP die neuronale Reaktion auf olfaktorische Reize durch Serien gleichförmiger Duftreize, messbar als Potenzialänderung über bestimmten Hirnarealen, abgeschätzt werden.

Eine Indikation für die Anwendung von OEP ergibt sich z.B. im Falle einer ungenügenden Mitarbeit durch den Patienten bei psychophysischen Tests. Dies trifft bei simulierenden Testpersonen durch bewusste Verweigerung der Mitarbeit sowie bei kognitiv eingeschränkten Personen zu. Kognitive Einschränkungen können dabei vielfältige Ursachen wie z.B. Demenz, Bewusstlosigkeit, Sprachschwierigkeiten, sehr geringes oder sehr hohes Lebensalter, psychische und seltener körperliche Erkrankungen haben. Um auch in solchen Fällen Informationen über das Riechvermögen zu erhalten, ist die Durchführung „objektiver“, von der Kooperation der Probanden relativ unabhängiger (elektrophysiologischer) Tests erforderlich.

4.4.1 THEORETISCHER UND TECHNISCHER HINTERGRUND

Die *elektrische Grundaktivität* des Gehirns, welches aus etwa 10^{12} Neuronen besteht, erzeugt an der Kopfoberfläche eine niederfrequente nichtperiodische Spannungsschwankung. Die Aufzeichnung dieser Spannungsschwankungen über der Zeit im Cortex cerebri (Großhirnrinde) mithilfe von Elektroden wird Elektroenzephalogramm (EEG) genannt. Die Oszillationen des so genannten Spontan- EEG sind hauptsächlich Folge einer Summierung der langsamen exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenziale der Dendriten und Neuronen, welche mit einer gewissen Synchronizität innerhalb größerer Neuronengruppen auftreten (Trepel 1999). Frequenz und Amplitude stellen die wichtigste Information des EEG dar. Die Amplituden der Spannungen im Spontan- EEG liegen normalerweise in einem Bereich von 10 bis $150\mu\text{V}$. Je nach Wachheitsgrad liegen die hauptsächlichsten Frequenzen der kortikalen Spannungsschwankungen bei etwa 1 bis 40 Hertz.

Das EEG ermöglicht die Ableitung von *evozierten Potenzialen* (EP) bzw. *ereigniskorrelierten Potentialen* (EKP). Unter EP versteht man alle elektrokortikalen Potenziale, welche in einem direkten zeitlichen Zusammenhang mit einem sensorischen, motorischen oder psychischem Ereignis stehen. Eine häufige Anwendung ist z.B. die Messung visuell, auditorisch und somatosensorisch evozierten Potenzialen mit Hilfe von Lichtblitzen, akustischen „Clicks“ und elektrischen Hautreizen. Voraussetzung für die Entstehung der messbaren Antwort (Potentialänderung) ist die simultane Aktivierung großer Neuronenpopulationenverbände. Dies ist durch die Stimulation mit sehr kurzen, ausreichend starken Reizen erreichbar. Die Abweichungen der Reizantworten sind jedoch so klein, dass die einzelne Antwort im EEG vom Rauschen völlig überdeckt wird. Mit Hilfe der Fourier-Analyse kann durch rechnerische Mittelung zahlreicher

evozierter Einzelpotentiale die spezifische Reizantwort aus der unspezifischen Hirnaktivität im EEG herausgehoben werden. Betrachtet man nun eine ausreichend oft gemittelte Reizantwort als Graph über der Zeit, so werden charakteristische Maxima und Minima der Spannung deutlich.

Für die genauere Einteilung und Analyse der erzeugten Spannungsänderungen existiert keine vollkommen einheitliche Nomenklatur. Üblicherweise unterscheidet man die Wellen nach der Polarität, der Latenz und dem Ort der Ableitung. So wird der Buchstabe „P“ für positive, „N“ für negative Spannungsschwankungen verwendet. Mit einer darauf folgenden Zahl wird häufig die ungefähre Latenzzeit des Gipfels bezeichnet. Die Welle P300 ist somit eine positive Schwankung mit dem Maximum etwa 300 ms nach Reizbeginn. Da diese Zeitangaben jedoch (je nach Reizart) schwanken können, wird anstelle von N100 häufig N1 und statt P300 P3 gebraucht. N1 bedeutet dann die erste negative, P3 die dritte positive Welle. Aber auch diese Nomenklatur kann nachteilig sein, da unter physiologischen Bedingungen Wellen ausfallen können bzw. nicht sichtbar werden. In dieser Arbeit wurde durchgängig die letztgenannte Methode mit Bezeichnungen wie N1 oder P3 verwendet.

Ein weiterer wichtiger Deskriptor der gemessenen Wellen ist die Ableitungsposition. Die Elektroden werden auf dem Kopf befestigt und je nach Topographie als zentral (Z/C), frontal (F), parietal (P), temporal (T) oder okzipital (O) bezeichnet.

Die Ableitung von olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen (OEKP) wurde erstmals 1965 von Finkenzeller beschrieben. Heute ist es möglich, mit Hilfe eines Olfaktometers reproduzierbare olfaktorische Reizungen durchzuführen und auf diese Weise OEP unter standardisierten Bedingungen zu messen. OEP haben eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität: (Welge-Lüssen, Wille et al. 2003).

In der Olfaktometrie werden als u.a. reine Olfaktoriusreizstoffe Vanillin, Schwefelwasserstoff („faule Eier“) oder Phenylethylalkohol (Duftwahrnehmung „Rose“) und als Trigeminalreizstoff das geruchlose CO₂ eingesetzt (Welge-Lüssen 1999, Hummel et al., 2000). Die einzelnen Komponenten der chemosensorisch ereigniskorrelierten Potentiale (CSEKP) bzw. chemosensorisch evozierten Potentiale (CSEP) werden wie bei den evozierten Potentialen der anderen Sinnessysteme bei Positivität mit P und Negativität mit N beschrieben.

Nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Standardisierung von Riech- und Schmeckprüfungen“ (orientiert an den Thesen einer vom National Institute of Health (NIH) unterstützten Arbeitsgruppe der Association for Chemoreception Sciences (AChemS)) sollten bei der Messung von chemosensorisch evozierten Potentialen mindestens von den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz monopolar gegen A1 oder gegen die Ohrhäppchen abgeleitet werden.

4.4.2 STUDIENLAGE

In den letzten Jahren wurden mithilfe von OEP in systematischen Studien wichtige Erkenntnisse über die Verarbeitung olfaktorischer Informationen und über Eigenschaften des Geruchssinnes gewonnen. Nachfolgend sind einige interessante Ergebnisse aus diesen Studien angeführt:

Hummel et al. demonstrierten in einer aktuellen Studie die Eignung der elektro-physiologischen Untersuchung mittels OEP zum Ausschluss von Anosmie. So wurde festgestellt, dass normosmische Patienten auf rein olfaktorische Reize immer Potentialantworten in der elektro-physiologischen Untersuchung liefern (Lotsch and Hummel 2006). Umgekehrt sind Patienten, bei welchen keine OEP abgeleitet werden mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, jedoch nicht immer anosmisch. Als Kontrolluntersuchung wird die Untersuchung der chemosensorisch evozierten Potentiale mit dem Trigemulusreizstoff CO₂ empfohlen, dessen Antwortverhalten im EEG sich nicht ausgeprägt von denen normosmischer Personen unterscheidet (Kobal and Hummel 1998); (Cui and Evans 1998). Anwendung finden diese Erkenntnisse zum Beispiel in der Diagnostik von Riechstörungen und im Gutachterwesen zur Unterscheidung von simulierten und tatsächlich vorliegenden Riechstörungen.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass sich nach der Pubertät mit steigendem Lebensalter signifikant kleinere Amplituden sowie längere Latenzzeiten in den frühen (sensorischen) Anteilen (N1 und P2) der OEP zeigen (Murphy, Nordin et al. 1994); (Geisler, Morgan et al. 1999); (Morgan, Geisler et al. 1999). Bei männlichen Probanden ist dieser Effekt sogar verstärkt zu beobachten (Morgan, Covington et al. 1997); (Murphy, Wetter et al. 1998). Dies ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus psychophysischen Studien als Abnahme der Riechfunktion mit steigendem Alter und einem statistisch gesehen geringeren Riechvermögen beim männlichen Geschlecht zu betrachten.

Analog dazu verringern sich die Amplituden und verlängern sich die Latenzen der späteren kognitiven Anteile (P2) anteilmäßig noch deutlicher. Dies kann im Sinne einer altersabhängigen Verlangsamung der olfaktorischen Informationsverarbeitung und einer Verringerung der Konzentrationsmöglichkeit auf olfaktorische Reize (A!) gewertet werden (Murphy, Morgan et al. 2000); (Murphy, Wetter et al. 1998).

Eine gute Test-Retest-Reliabilität aller Komponenten von OEP bestätigten Thesen et al. und Welge-Lussen et al. in ihren Untersuchungen, wobei die Reproduzierbarkeit der Latenzzeiten höher als die der Amplituden ist (Welge-Lussen, Wille et al. 2003); (Thesen and Murphy 2002).

Diese bisherigen Forschungsergebnisse belegen, dass der Einsatz von OEP als objektives, nicht-invasives Verfahren für Anwendungen in Forschung und Klinik sehr gut geeignet ist. Elektrophysiologische Untersuchungen sind wegen dem durchaus hohen technischen Aufwand in der Regel nicht als Standardverfahren geeignet, jedoch für spezielle Fragestellungen eine wertvolle Ergänzung. Elektrophysiologische Untersuchungen sollten daher immer in Kombination mit psychophysischen Testverfahren erfolgen.

5 DIE UNTERSUCHUNG DES RIECHSINNES BEI KINDERN

Die Untersuchung des Riechvermögens von Kindern wird im klinischen Bereich nur selten angewandt. Indikationen zur Riechtestung sind zurzeit der Verdacht auf das „Kallmann-Syndrom“, familiär bekannte olfaktorische Dysfunktionen, schwerwiegende Ernährungsprobleme oder Operationen im Nasen-/ Ohrenbereich. Dabei werden üblicherweise jedoch sowohl Untersuchungsmethoden als auch Normwerte verwendet, welche für Erwachsene entwickelt und standardisiert wurden. Denn während zur Messung der Riechfunktion bei Erwachsenen mittlerweile ausgereifte, vielfältig erprobte und angewendete Tests existieren, gibt es noch keine Veröffentlichungen über gründlich validierte und standardisierte und speziell für Kinder modifizierte Riechtests.

5.1 NOTWENDIGKEIT UND PROBLEMATIK

Der Bedarf von eigens für Kinder adaptierte Tests, um das Riechvermögen von Kindern und Jugendlichen in verschiedenen Altersstufen zu bestimmen, hat mehreren Gründe. Erstens sind die existierenden Testverfahren für Erwachsene bei Kindern häufig nicht oder nur teilweise durchführbar, da die notwendigen kognitiven Fähigkeiten besonders bei jüngeren Kindern (z.B. Aufmerksamkeit, Merk- und Lesefähigkeit) nicht den Anforderungen des Tests entsprechen. Zweitens sind die zur Auswertung benötigten Normwerte an erwachsenen Probanden gefunden worden, sodass sie bei der Übertragung auf Kinder möglicherweise zu falschen Aussagen führen.

Somit ist sowohl die Entwicklung von kindgerecht adaptierten Tests zum Screening als auch zur exakten Testung des Riechvermögens von Kindern notwendig. Die klinische Diagnostik und Therapie von kindlichen Riechstörungen und mit Riechstörungen assoziierten Erkrankungen könnte durch den Einsatz solcher adaptierten Tests verbessert werden. Außerdem ist die Anwendung von speziellen Geruchstests bei Kindern sowohl zur weiteren Erforschung der Entwicklung des Riechvermögens und des neuronalen Prozesses der Weiterleitung und Verarbeitung der Geruchswahrnehmung als auch zur klinischen Untersuchung ein wichtiger Schritt.

5.2 KALLMANN- SYNDROM

Riechstörungen im Kindesalter können wie bei Erwachsenen angeboren oder erworben sein. Gründe für erworbene Riechstörungen sind sinunasale Erkrankungen durch Entzündungen oder respiratorische Störungen, Virusinfektionen, Unfälle, Operationen sowie anatomische Gründe und angeborene Riechstörungen.

Beispielhaft für angeborene Riechstörungen und eine mit Riechstörungen verknüpfte Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ist das Kallmann- Syndrom (auch: Olfaktogenitales Syndrom). Ursprünglich bezeichnet es die genetisch bedingte Assoziation von Hyp- oder Anosmie und hypogonadotropem Hypogonadismus mit Hoden- bzw. Ovarialhypoplasie sowie selten auch geistiger Retardierung. In genetischen Studien wurden jedoch mehrere Mutationsvarianten gefunden, wobei gezeigt werden konnte, dass einige von ihnen (z.B. KAL1) nur teilweise mit olfaktorischen Dysfunktion einhergehen (O'Neill, Tridjaja et al. 1998; Sato, Katsumata et al. 2004; Trarbach, Costa et al. 2006). Der Begriff „Kallmann- Syndrom“ wird in der Literatur somit in verschiedenen Bedeutungen verwendet, da in Frage gestellt wird ob die Definition von einem phänotypischen Symptomenkomplex abgeleitet werden oder nach neueren Erkenntnissen genetische Gesichtspunkte einfließen sollten (Hudson, Laska et al. 1994; Pitteloud, Acierno et al. 2006).

Die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes wird mit etwa 1/10.000 beim männlichen Geschlecht und 1/50.000 beim weiblichen Geschlecht angegeben (Cariboni and Maggi 2006). Der Hypogonadismus ist durch verminderte oder fehlende Sekretion von GnRH und entsprechend niedrige oder fehlende FSH- und LH-Spiegel bedingt, welche demzufolge zum Ausbleiben der normalen Geschlechtsreifung führen. Die Patienten haben einen eunuchoiden Habitus, teilweise wurden Gynäkomastie, Mikropenis und Kryptorchismus beschrieben. Zudem können verschiedene andere Fehlbildungen und Symptome assoziiert sein. Diese sind sehr variabel, wobei unter anderem Nierenaplasien, Iriskolobome, Gaumenspalten, Taubheit und okulomotorische Apraxie beobachtet wurden (Evain-Brion, Gendrel et al. 1982); (Bosma, Henkin et al. 1981). Therapeutisch erfolgt die exogene Gabe von GnRH- Analoga und Sexualhormonen, wobei bei rechtzeitiger Diagnosestellung und Therapie die Induktion einer normalen Pubertät und die Fertilität der Patienten möglich ist (Dissaneevate, Warne et al. 1998). Die embryonale Genese und die molekularen Mechanismen dieser Erkrankung konnten Wray, Grant und Gainer im Jahr 1989 erklären. Sie konnten zeigen, dass Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) produzierende Zellen während der

Embryonalentwicklung aus der nasalen Placode über einen bis heute nicht völlig geklärten Weg in das Vorderhirn einwandern und sehr oft auf dem Weg von dort zum Hypothalamus zum liegen kommen. Alle GnRH-Zellen bilden jedoch Axone in die Eminentia mediana, wo sie das Releasing-Hormon abgeben, das die Freisetzung der Gonadotropine (LH, FSH) stimuliert und somit die Spermatogenese und Testosteron-Produktion beim Mann und den Zyklus bei der Frau steuern. Beteiligt an der Wanderung der GnRH-Zellen ist ein Nervenwachstumsfaktor namens nasal embryonic luteinizing hormone-releasing hormone factor (NELF). Dieser kommt sowohl in den GnRH-produzierenden Zellen, als auch in den Riechzellen des olfaktorischen Epithels vor. Mutationen dieses Moleküls könnten an der Entstehung der Anosmie sowie des Hypogonadismus beteiligt sein. Bei Versuchstieren konnte gezeigt werden, dass auch das Epithel des Vomeronasal-Organ involviert ist, was ein Hinweis auf die enge Verbindung zwischen Riechen und Steuerung des Sexualverhaltens ist (Wray 2002).

5.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN DES GERUCHSSINNES BEI KINDERN

5.3.1 PSYCHOPHYSISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN FÜR KINDER - STUDIENLAGE

In den letzten Jahren wurden mehrere Entwicklungen und Studien zur psychophysischen Testung des Riechvermögens von Kindern durchgeführt.

Zur Einschätzung des Riechvermögens von Säuglingen und Kleinstkindern entwickelten Pomares et al. mithilfe einer Verhaltensbeobachtung und -analyse eine Methode, mit welcher aus dem Antwortverhalten auf Geruchsreize deutliche Rückschlüsse auf die Detektion des Reizes geschlossen werden können (Pomares, Schirrer et al. 2002). Es wurden drei Verhaltensmuster erkannt/ benannt, von denen mindestens eines bei positiven Reizerkennungen auftritt. Diese Muster sind Veränderungen im Atemrhythmus, eine Fixierung des Blickes und eine Reduktion der körperlichen Bewegung. Die Anwendung dieser Methode erfordert einige Erfahrung und kann durch die Abhängigkeit der subjektiven Einschätzung des Untersuchers fehlerbehaftet sein. Gegenwärtig ist dieses Verfahren jedoch die einzige Möglichkeit das Riechvermögen von Kindern vor der Entwicklung einer ausreichenden Sprachfähigkeit grob zu beurteilen.

Richman et al. entwickelten in den 90er Jahren im Rahmen einer Studie einen Identifikationstest (Richman, Post et al. 1992) und einen Diskriminationstest (Richman,

Sheehe et al. 1995) speziell für Kinder. Der in der "scratch'n'sniff"- Technik gefertigte Identifikationstest besteht aus 5 Geruchskärtchen, welche die Probanden nacheinander je einer von 5 Fotografien zuordnen. Er wurde im Rahmen der Studie bei etwa 825 Kindern im Alter zwischen 4 und 17 Jahren durchgeführt (Richman, Wallace et al. 1995). Die Durchführung gelang bei allen Kinder problemlos, aufgrund einer statistischen Erkennungsrate von über 90% ab dem 6. Lebensjahr setzt jedoch der so genannte „Ceiling- Effekt“ ein. Durch diese Zusammendrängung der Werte im obersten Teil der Skala ist eine hinlängliche differenzierte Einstufung der Probanden nicht möglich. Angesichts des sehr knappen Umfangs ist die Differenzierungsfähigkeit des Riechvermögens beim Individuum relativ gering, so dass sich die genannte Methode ausschließlich als Screeningverfahren eignet. Bei dem Diskriminationstest („match-to-sample odorant discrimination task“ (MODT)) besteht die Aufgabe der Versuchspersonen darin, zu je 4 Geruchskärtchen aus einer Auswahl von je zwei Kärtchen das passende geruchsidentische Kärtchen zu finden. Der MODT wurde bei 75 Kindern im Alter zwischen 2 und 18 Jahren durchgeführt (Richman, Sheehe et al. 1995), wobei sich eine Durchführbarkeit ab dem 6. Lebensjahr zeigte.

Eine alternative Variante zu den üblicherweise angewandten orthonasalen psychophysischen Riechtests bieten die „Riechbonbons“ (Kobal, Dreier et al. 1999). Kleine Sorbitbonbons mit verschiedenen Aromen stimulieren das retronasale Riechen durch Lutschen im geschlossenen Mund. Verwendet werden 23 lebensmittelassoziierte Aromen welche jeweils im „4-forced-choice“- Verfahren erkannt werden sollen. Durch die relativ niedrige kognitive Anforderung, die Akzeptanz der Applikationsform und den relativ geringen Zeitaufwand von 5 bis 10 Minuten ist der Test für eine Anwendung bei Kindern sehr geeignet. In einer Studie mit 170 Kindern zwischen 4 und 12 Jahren wurde die Akzeptanz, die Test-Retest-Reliabilität ($r=0.71$, $p<0.01$) und eine gute Korrelation mit dem „Sniffin' Sticks“ -Test ($r=0.60$; $p<0.01$) demonstriert (Welge-Lüssen, Wille et al. 2003). Der Test wurde von jeder der drei Gruppen verschiedener Altersklassen (Vorschulalter (4-6 Jahre, GI), Grundschulalter (7-9 Jahre, GII) und Kinder bis 12 Jahre (GIII)) gut akzeptiert und konnte bei jedem Kind vollständig durchgeführt werden.

Jehl et al. modifizierten den von ihnen entwickelten "California Odor Learning Test" (COLT) für die Anwendung bei Kindern (Jehl and Murphy 1998). Dieser beinhaltet eine Testung des Erinnerungsvermögens, der Identifikation und der verbalen Zuordnung von Geruchsstoffen. Dieses Testverfahrens wurde jedoch vielmehr zur Einschätzung

der kognitiven Funktionen als zur Beurteilung des Riechvermögens von Kindern entwickelt.

Bei den genannten, ausschließlich zum Screening geeigneten Tests, wurden jedoch keine standardisierten Untersuchungen zur altersspezifischen Anwendbarkeit und zur Ermittlung von altersspezifischen Normwerten veröffentlicht.

Der „Alcohol Sniff Test“ (AST) ist ein Screeningtest des Geruchvermögens, bei welchem die Geruchsschwelle für Isopropyl gemessen wird (Davidson and Murphy 1997). Dem sitzenden Patienten werden in Alkohol getränkte Watte pads in Bauchnabelhöhe unter die Nase gehalten und er wird zum normalen, nicht vertieften Atmen und zum Schließen der Augen aufgefordert. Bei jeder Expiration wird das Pad 1 cm in Richtung Nase bewegt bis der Patient angibt, den Geruch des Alkohols wahrzunehmen. Der Abstand zur Nase in cm stellt dann die ermittelte Messgröße dar. Die Prozedur wird zwei bis fünf Mal wiederholt. Die Watte pads sind handelsübliche, in 70%igen Isopropyl getränkten Pads, welche sonst typischerweise zur Desinfektion verwendet werden. In Studien wurden Normwerte für Erwachsene für Normosmie (Detektierung des Geruchs beim Abstand > 20 cm), Hyposmie (Detektierung beim Abstand 2 bis 20 cm) und Anosmie ermittelt. Diesem Test sind Motivation und Konzentration des Patienten vorauszusetzen, aufgrund der Kürze des Tests und den einfachen Anweisungen ist auch eine Anwendung als Screeningtest bei Kindern möglich. Eine Studie zur Ermittlung der Anwendbarkeit bei Kindern zeigte eine Test-Retest- Reliabilität von $r=0,8$ (Davidson, Freed et al. 1998).

Das „Random procedure“- Verfahren von Kobal et al. wurde hauptsächlich mit dem Ziel einer Verringerung des Zeit- und Materialaufwands zum „Sniffin Sticks“- Test entwickelt (Kobal, Palisch et al. 2001). Den Probanden werden in randomisierter Reihenfolge verschiedene Konzentrationen von Phenylethylalkohol (Rose) und Citronella- Essenz (zitronenartig) angeboten, woraufhin der Duft identifiziert werden soll. Die damit verbundene Minimierung der Ansprüche an kognitive Faktoren macht auch eine Anwendung bei Kindern vorstellbar. Veröffentlicht wurde jedoch allein eine Studie zur Evaluation anhand von 176 erwachsenen Probanden. Es stellte sich darin die Test-Retest- Reliabilität und die Korrelation mit anderen Testmethoden hochsignifikant dar.

5.3.2 DER SNIFF MAGNITUDE TEST

Der „Sniff Magnitude Test“ (SMT) beruht nicht auf einer bewussten Einschätzung von olfaktorischen Reizen, ist daher nicht zu den psychophysischen Untersuchungsmethoden zu zählen. Der ursprünglich für Erwachsene entwickelte Test eignet sich aufgrund der geringen kognitiven Ansprüche jedoch auch bei Kindern und soll deswegen hier erwähnt werden.

Der von Frank et al. (Frank, Dulay et al. 2003) entwickelte Riechtest basiert auf der Tatsache, dass es bei der Wahrnehmung von Gerüchen zu einer reflexartigen Reduktion der Einatemtiefe kommt. Die Einatemtiefe beim Erschnüffeln von geruchshaltiger Luft beschreibt Frank als „Sniff Magnitude“ (Schnüffelmenge).

Der Untersucher reicht dem Patienten optisch identische Plastikgefäße und fordert ihn zum Schnüffeln auf. Die Behältnisse enthalten entweder Luft (Nullprobe) oder einen der zumeist als unangenehm empfundenen Duftstoffe Methylthiobutyrat und/oder/bzw. Ethylmercaptoproprionat. (Methylthiobutyrat (MTB) 1,0 Vol%, MTB 3,0 Vol% und Ethyl-3-mercaptoproprionat (EMP) 1,0 Vol%)?

Durch eine reflexartige Verminderung der „Schnüffelmenge“ im Sinne einer Verminderung der Einatemtiefe, sinkt bei der Wahrnehmung des Geruchsstoffes der Einatemdruck signifikant. Mit Hilfe eines Nasenschlauchs und eines piezoelektrischen Drucksensors wird der Atemdruck während des Einatmens alle 10 ms gemessen und so eine Druck-Zeit-Kurve erstellt. Die so genannte „Sniff Magnitude“ (Schnüffelmenge) wird durch die Berechnung des Integrals des Druckes über der Zeit ermittelt. Die zu messende Variable (Messgröße) beim SMT ist die „Sniff Magnitude Ratio“ (SMR). Diese beschreibt das Verhältnis der „Sniff Magnitude“ bei Exposition des Patienten mit Geruchstoff zur „Sniff Magnitude“ bei Exposition des Patienten zur Nullprobe darstellt.

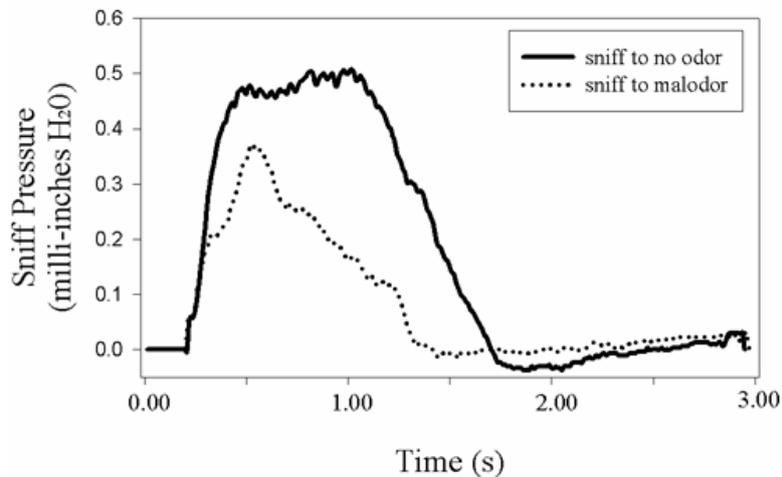


Abbildung 1: Sniff Magnitude Test: Druck-Zeit-Kurve eines Atemzugs mit und ohne Geruchswahrnehmung

Darstellung der Messung des Atemdrucks bei der normalen Einatmung (schwarze Linie) und bei der Einatmung mit einer Geruchswahrnehmung (gepunktete Linie). Die „Sniff Magnitude“ wird durch die Berechnung des Integrals des Druckes über der Zeit ermittelt. Die „Sniff Magnitude Ratio“ (SMR) ist das Verhältnis der „Sniff Magnitude“ eines Atemzugs mit Geruchsexposition zu einem normalen Atemzug.

aus: „Assessment of the Sniff Magnitude Test as a clinical test of olfactory function.“ Frank et al. 2003 (Frank, Dulay et al. 2003)

Im Vergleich mit dem „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) (Doty, Shaman et al. 1984) zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Testergebnisse, die Sensitivität des SMT für hyposmische Probanden war jedoch signifikant geringer (Frank, Gesteland et al. 2006). In dieser Studie wurden 361 Probanden zwischen 18 und 94 Jahren untersucht.

Die Anwendbarkeit des SMT bei Kindern wurde lediglich bei einer Gruppe von 39 Probanden von 4 bis 10 Jahren gezeigt (Frank, Dulay et al. 2004). Dabei zeigte sich eine problemlose Verwendbarkeit des SMT bei allen teilnehmenden Kindern. Der gemessene Mittelwert der Sniff Magnitude Ratio (SMR) der Kinder unterschied sich nicht signifikant von dem der jungen Erwachsenen.

Der SMT ist somit ein Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens, mit welchem auch Kinder untersucht werden können. Er ist dabei jedoch eher als Screeningverfahren zu verstehen, da eine differenzierte Evaluation des Riechvermögens noch nicht möglich ist. Als Einschränkung ist außerdem der Kostenaufwand (Komplettsatz ca. 4000 US \$) und die bisher fehlende Standardisierung und Normwertermittlungen bei einer genügend großen Anzahl von Kindern in verschiedenen Altersstufen zu erwähnen.

5.3.3 EXISTIERENDE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN FÜR KINDER

Eine weitere Möglichkeit, den Einfluss der häufig geringeren Kooperation von Kindern zu reduzieren, ist die sehr objektive Methode der elektrophysiologischen Untersuchung des Riechvermögens. Die Ableitung und Messung der OEP stellt dabei eine mögliche Methode dar.

Die Ableitung von OEP bei Erwachsenen wird seit Jahren angewandt und wurde in mehreren Studien systematisch untersucht. Dieses Verfahren wurde bisher nur an spezialisierten Zentren vorgenommen, gehört dort aber zur klinischen Routine in der Untersuchung der Riechfunktion. Bis heute wurden jedoch keine systematischen Studien zu Ableitungen von OEP im Kindesalter durchgeführt. Dabei könnte insbesondere dieses Verfahren durch ausgeprägte Objektivität sehr zweckdienlich bei der Untersuchung von Kindern sein.

Durch sehr niedrige Anforderungen an kognitive Fähigkeiten sind die existierenden elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden, anders als die psychophysischen Tests, ähnlich wie bei Erwachsenen auch bei Kindern anwendbar. Zu beachten ist bei der elektrophysiologischen Untersuchung von Kindern lediglich eine angemessene Dauer der Messung und eine kindgerechte Behandlung und Motivation der jungen Teilnehmer, da bei diesem Untersuchungsverfahren ein gewisses Maß an Mitarbeit in Form von physischer und psychischer Ruhe notwendig ist.

Die Untersuchung mittels OEP ist demnach bei Kindern eine geeignete Methode zur Untersuchung spezieller Aspekte des Riechvermögens. Wichtig ist allerdings, dass die Auswertung der Elektroenzephalogramme nach einem anderen Maßstab erfolgt, als bei Erwachsenen üblich. Die Ursachen hierfür sind einerseits mit dem unterschiedlichen Riechvermögen verschiedener Altersstufen, als auch mit den unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten des Schädelbereiches erklärbar. Infolgedessen sind für die Anwendung von OEP bei Kindern Studien zur Normwertermittlung und unter Umständen die Einhaltung bestimmter Testbedingungen erforderlich.

Als Nachteil dieser Methode ist zu erwähnen, dass keine exakte Aussage über den Grad des Riechvermögens getroffen werden kann und zurzeit kaum Erfahrungen mit der Auswertung olfaktorisch evozierter Potentiale bei Kindern bestehen.

6 PROBANDEN UND METHODEN

6.1 ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG DES „SNIFFIN’ STICKS FÜR KINDER“ (SS-K)

6.1.1 PROBANDEN

Die teilnehmenden Probanden für die Evaluierung des Riechtests „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) wurden zum Großteil in Dresdner Grundschulen und Kindergärten rekrutiert und im Rahmen des täglichen Schulbesuchs untersucht. Nach der unterzeichneten Einverständniserklärung der Eltern und in Absprache mit der Schulleitung und den unterrichtenden Lehrern fand die Untersuchung der 95 Mädchen und Jungen in den Pausen oder unterrichtsfreien Zeiten in Räumen der Schule statt.

Weitere 51 Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Betreuung in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden untergebracht. Dabei wurde streng darauf geachtet, dass der Anlass des stationären Aufenthalts nicht mit einer Beeinflussung des Riechvermögens einherging und dass der Aufenthalt keinen ausgeprägten Einfluss auf das allgemeine Befinden darstellte. Der Grund der stationären Aufnahme waren z.B. die geplante Otopexie (plastisch-chirurgische Ohranlegeoperation) oder die Entfernung von Hämangiomen im Kopf-Hals-Bereich. Die Untersuchung der Probanden erfolgte stets einzeln und optional mit der Anwesenheit der Eltern.

Die Aufklärung der Kinder erfolgte mündlich in kindgerechter Weise über Art und Umfang der Studie. Sie wurden besonders darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig und ein Abbrechen der Untersuchung jederzeit möglich ist. Die Erziehungsberechtigten der jungen Probanden erhielten ein bis sieben Tage vor der Untersuchung eine schriftliche Aufklärung über Art, Umfang, Nutzen und Risiken der Studie. Sie bestätigten ihr Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme ihres Kindes unter den Prüfbedingungen durch Unterschrift.

Der entsprechende Aufklärungsbogen ist im Anhang auf Seite 129 zu finden.

Die Auswahlkriterien für die teilnehmenden Probanden wurden vor Studienbeginn festgelegt. Das Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 3 und 12 Jahren, d.h. vom 3. bis zum 13. Geburtstag. Des Weiteren sollte die Teilnahme freiwillig erfolgen, der Test vollständig durchführbar sein und ein ausgefüllter und unterschriebener Aufklärungs-

bogen vorliegen.

Ausschlusskriterien waren gesundheitliche Beeinträchtigungen, besonders im Kopf/Halsbereich, welche von den Eltern auf einem Fragebogen angegeben wurden. Dazu zählten Nahrungsmittelallergien, Beeinträchtigungen der Atmung, Operationen im Mund- und Nasenbereich und schwerere Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus. Dabei wurden jedoch alle Kinder unabhängig von den Gesundheitsangaben untersucht, um kein Kind von den Untersuchungen auszuschließen. In die Studie flossen schließlich nur die Ergebnisse der Kinder mit negativer Anamnese ein. Der entsprechende Fragebogen zum Gesundheitszustand ist im Anhang auf Seite 132 zu finden.

Die Probanden wurden in drei Altersgruppen unterteilt:

- **Gruppe A:** 3 bis 5 Jahre
- **Gruppe B:** 6 bis 8 Jahre
- **Gruppe C:** 9 bis 12 Jahre

Bei 111 Kindern (52 Mädchen, 59 Jungen) konnte die Testung komplett durchgeführt werden. Der Anteil männlicher Probanden lag bei 53%. Eine Übersicht über die Altersverteilung bietet Tabelle 1.

<i>Alter</i>	<i>Anzahl Mädchen</i>	<i>Anzahl Jungen</i>	<i>Summe</i>
Gruppe A: 3 bis 5 Jahre	26	28	54
Gruppe B: 6 bis 8 Jahre	20	20	40
Gruppe C: 9 bis 12 Jahre	6	11	17
Summe	52	59	111

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Kinder nach Alter und Geschlecht (SS-K)

6.1.2 ABBRUCHQUOTEN

Der SS-K als relativ umfangreicher (und exakter) Riechtest konnte erwartungsgemäß nicht bei allen in die Studie eingeschlossenen Kindern vollständig durchgeführt werden. Neben der Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung durch die Probanden oder deren Eltern oblag dem Untersucher die Entscheidung zum Abbruch der Untersuchung, wenn dieser den Eindruck gewann, dass eine zielgerechte und zweckmäßige Durchführung des Tests nicht möglich war.

Abbruchkriterien für die Beendigung des Tests waren

- Abbruchwunsch der Probanden, Eltern oder Erzieher
- fehlendes Verständnis des Probanden für die Aufgabenstellung
- keine kontinuierliche/ andauernde Motivation zur aktiven Teilnahme

Insgesamt beteiligten sich 146 Kinder im Alter zwischen 3 und 12 Jahren an der Untersuchung. Komplettiert wurde die Testung bei 111 Kindern (76%), in 35 Fällen (14 Mädchen, 21 Jungen) wurde sie abgebrochen. Die Abbruchraten betragen somit 31% in Gruppe A, 18% in Gruppe B und 11% in Gruppe C und 24% in der gesamten Probandengruppe.

Die Verteilung der Abbruchgründe nach Geschlecht und Altersgruppe sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 zu sehen.

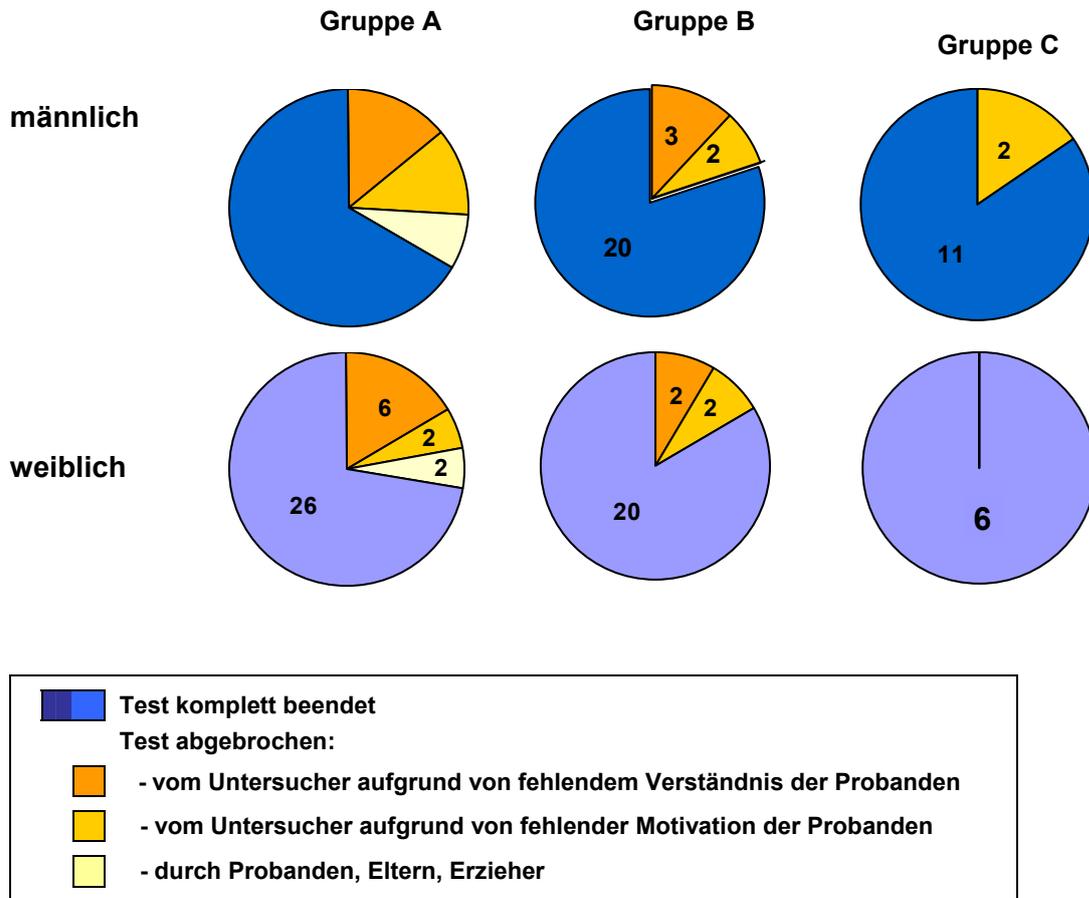


Abbildung 2: Abbruchquote beim „SDI für Kinder“ nach Alter und Geschlecht und Abbruchgrund
 Die angegebenen Zahlen entsprechen der Anzahl der Kinder, welche den Test erfolgreich beendeten (Blautöne) bzw. welche den Test nicht komplett durchführten (Orangetöne)

Anzahl der Probanden		Davon Abbruch aufgrund:			Abbruch gesamt
Alter in Jahren	untersucht gesamt	kein Verständnis	keine Motivation	Eltern/ Erzieher	
3-5	78	12 (15%)	7 (9%)	5 (6%)	24 (31%)
6-8	49	5 (10%)	4 (8%)	0	9 (18%)
9-12	19	0	2 (11%)	0	2 (11%)
Summe	146	17 (12%)	13 (9%)	5 (3%)	35 (24%)

Tabelle 2: Abbruchquote beim „SDI für Kinder“ nach Alter und Grund des Abbruchs
 Die Angaben sind absolute Zahlen der Anzahl von Kindern und entsprechende Prozentwerte in Klammern.

6.1.3 TESTDESIGN

Der Riechtest „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) ist eine Adaptation des bekannten und verbreiteten, 1996 von Kobal und Hummel entwickelten, „Sniffin’ Sticks“ Riechtests. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Entwicklung des „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K), wobei die kindgerechte Modifikation in Zusammenarbeit mit Grundschullehrern und Kinderärzten stattfand.

Die im Test verwendeten Duftstoffe wurden dabei in handelsübliche Filzstifthülsen gefüllt. Während die Stifte dem Probanden für etwa 3 Sekunden zirka 2 cm unterhalb der Nase angeboten wurden, erfolgte die Aufforderung zum aktiven Schnüffeln. Dabei wurde vom Untersucher zwischen den Darbietungen ein Intervall von mindestens 30 Sekunden eingehalten, um olfaktorische Desensibilisierung zu vermeiden (Köster and de Wijk 1991; Hummel, Knecht et al. 1996).

Der Riechtest besteht aus drei Teilen:

- Schwellentest
- Diskriminationstest
- Identifikationstest

Bei diesen drei Untertests werden vom Untersucher Punktwerte verteilt, welche beim Schwellentest maximal 15, beim Diskriminationstest maximal 16 und beim Identifikationstest maximal 12 betragen. Der SDI-Wert ist die Summe dieser Werte, welche maximal 43 ergeben kann und als Indikator für die Riechfunktion des Riechtests „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) dient. Die Reihenfolge der Untertests sollte zur Verringerung der Desensibilisierung eingehalten werden, da die schwelennahen Reize der Schwellenbestimmung in den meisten Fällen schwächer sind als die deutlich überschwelligen Reize der Diskriminations- und Identifikationstestung.

Für den *Schwellentest* des „SS für Kinder“ wurden von den 16 im „Sniffin’ Sticks“ Test enthaltenen Konzentrationsstufen der Duftstoffe die Stufen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 und 15 eingesetzt, um den Test kindgerecht zu verkürzen. Jede Stufe bestand aus zwei Stiften, wobei einer der beiden Stifte den Duftstoff in einer bestimmten Konzentration enthielt, während der andere nur das Lösungsmittel enthielt und somit quasi geruchlos war. Als Duftstoff wurde in diesem Test Phenylethylalkohol (PEA) verwendet, was dem Duft von Rosen entspricht. Bei diesen verwendeten acht Stiftpaaren reichte die Konzentration des Duftstoffes PEA im riechenden Stift von 4% in Stufe 1 (durch

schrittweise vierfache Verdünnung) bis zu 0,0002% in Stufe 15. Diese Verdünnungsreihe in geometrischer Folge entspricht nach dem Weberschen Gesetz etwa einer linear abfallenden Wahrnehmung des Duftstoffes (Cain, Gent et al. 1988; Kobal, Barz et al. 1992).

Der Schwellentest wurde nach der Staircase-Methode durchgeführt. Dazu wurden den Kindern in jeder Stufe nacheinander jeweils zwei Stifte im Abstand von etwa 3 Sekunden angeboten. Es wurde beginnend mit der schwächsten Konzentration (Stufe 15) diese so lange erhöht, bis die Kinder zwei aufeinander folgende Male (zweimal nacheinander) den riechenden Stift richtig benennen konnten. Diese Konzentrationsstufe war der erste Umkehrpunkt. Daraufhin wurde die Konzentration verringert, bis es dem Kind nicht mehr möglich war zwei Mal hintereinander den richtigen Stift zu benennen: der zweite Umkehrpunkt. Danach wurde die Konzentration wieder erhöht und die Prozedur wiederholte sich. Dieser Vorgang wurde bis zum 7. Umkehrpunkt durchgeführt. Das arithmetische Mittel der letzten vier Umkehrpunkte bezeichnete die Riechschwelle.

VS 1							
VS 3							
VS 5							
VS 7					XX		
VS 9			XX		X0	XX	XX
VS 11	XX		0	X0		0	
VS 13	X0	0					
VS 15	0						
Wdp	1	2	3	4	5	6	7

Tabelle 3: Beispiel für eine Testung der Geruchsschwelle mittels Sniffin Sticks

0... falsche Antwort, X... richtige Antwort

VS... Verdünnungsstufe, Wdp... Wendepunkt

Bei dem *Diskriminationstest* wurden den Probanden 16 Paare von Duftstiften angeboten, wobei diese sich nach jedem Paar entscheiden mussten, ob es sich um zwei gleichartige oder zwei unterschiedliche Gerüche handelt. Das Zeitintervall zwischen dem Anbieten der beiden zu vergleichenden Stiften sollte dabei etwa 3 Sekunden betragen. Ein wiederholtes Schnüffeln war hierbei nicht möglich. Es wurden den

Kindern acht gleiche und acht unterschiedliche Duftstoffpaare in randomisierter Reihenfolge angeboten.

Beim *Identifikationstest* wurden den Kindern nacheinander 12 Duftstoffe angeboten. Zusammen mit jedem Duftstoff wurden vier Bilder nacheinander als Deskriptoren präsentiert und vom Untersucher beim Namen genannt, woraufhin sich die Kinder für eines entscheiden mussten (forced choice). Sie sollten dabei jenen Deskriptor auswählen, der am ehesten auf den aktuell angebotenen Geruch zutrifft. Hierbei durfte an jedem Geruchsstift auch mehrmals gerochen werden. In einer Vorstudie wurden aus den 16 Duftstiften des „Sniffin’ Sticks“- Test 12 Düfte ausgewählt, welche in einer Testgruppe von Kindern die höchste Identifikationsrate lieferten. Die eingesetzten Duftstoffe waren namentlich Orange, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Ananas, Blumen und Fisch.

Nr.	Duftstoffe	Angebotene Alternativen		
1	Orange	Honig	Schinken	Ananas
3	Zimt	Lakritz	Kirsche	Sauerkraut
4	Pfefferminz	Parfüm	Erdbeere	Senf
5	Banane	Blumen	Kaffee	Gras
6	Zitrone	Schokolade	Tannenbaum	Schinken
7	Lakritz	Zigarette	Orange	Fisch
9	Knoblauch	Klebstoff	Brot	Apfel
10	Kaffee	Sauerkraut	Banane	Honig
11	Apfel	Senf	Zitrone	Zigarette
13	Ananas	Kirsche	Tannenbaum	Parfüm
14	Blumen	Erdbeere	Pfefferminz	Brot
16	Fisch	Gras	Schokolade	Klebstoff

Tabelle 4: Die im Identifikationstest des „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) verwendeten Deskriptoren der Düfte und die jeweils angebotenen Alternativen.

Die unregelmäßige Nummerierung entspricht den analogen Nummern der Gerüche im „Sniffin Sticks“ für Erwachsene.

Die Dauer der Durchführung des kompletten SS-K beträgt etwa 30 Minuten. Der in dieser Studie zur Untersuchung verwendete Testbogen ist im Anhang auf Seite 135 zu finden.

6.2 ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG DES „SYDNEY OLFACTORY IDENTIFICATION TEST FOR CHILDREN“ (SOIT-C)

6.2.1 STUDIENDESIGN

Die Untersuchungen für diese Studie zur Evaluierung des Riechtests „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) wurden in verschiedenen Grundschulen (in Sydney, Australien) durchgeführt. Die Erziehungsberechtigten der Kinder erhielten einige Tage vor der Untersuchung einen Aufklärungsbogen, auf welchem die Studie kurz beschrieben und einige Angaben zur Gesundheit des Kindes gefordert wurden. Sie bestätigten ihr Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme ihres Kindes unter den Prüfbedingungen durch Unterschrift. Die Untersuchung der 87 Probanden erfolgte während der Unterrichtszeit in den Schulräumen.

Es existierten zwei Testversionen, welche bei jedem Probanden durchgeführt wurden. Die Untersuchungen erfolgten jeweils im Abstand von etwa einer Woche. Beide Testversionen konnten bei allen Probanden vollständig durchgeführt werden.

6.2.2 PROBANDEN

Insgesamt nahmen an der Studie 79 Schulkinder im Alter zwischen 6 und 9 Jahren, davon 61 % Jungen, teil. Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein von den Eltern unterzeichnetes Einverständnis und die freiwillige Teilnahme der Kinder. Ausschlusskriterien waren bekannte Nahrungsmittelallergien, ein grippaler Infekt und Asthma. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden ist in Tabelle 5 ersichtlich. Es erfolgte zudem eine Weiterführung der Studie bis zu einer Anzahl von 232 Probanden im Alter zwischen 6 und 9 Jahren. (Laing 2007).

<i>Alter</i>	<i>Anzahl Mädchen</i>	<i>Anzahl Jungen</i>	<i>Summe</i>
6 Jahre	11	16	27
7 Jahre	4	12	16
8 Jahre	6	8	14
9 Jahre	11	11	22
Summe	35	52	79

Tabelle 5: Anzahl der untersuchten Kinder nach Alter und Geschlecht (SOIT-C)



Abbildung 3: Untersuchung eines Schülers im Rahmen der Riechteststudie, Randwick Public School, Sydney

Während des Erschnüffeln der Geruchsproben erfolgte die Präsentation von vier verschiedenen Items in Form von Bildern oder Worten vom Untersucher.

6.2.3 TESTDESIGN

Der SOIT-C ist ein reiner Identifikationstest mit 21 zu testenden Gerüchen. Die Düfte sollten den Kindern aus dem Alltag bekannt und erkennbar sein und zum Teil aus lebensmittelassoziierten und zum Teil aus nicht lebensmittelassoziierten Geruchsstoffen bestehen.

Dazu wurden in einer Vorstudie über 40 Geruchsstoffe bei Kindern und Erwachsenen auf ihren Bekanntheitsgrad getestet und 21 davon als sehr geeignet in den SOIT-C aufgenommen. Die 21 Gerüche waren namentlich Blumen, Früchte, Fisch, Schokolade, Babypuder, Holz, Farbe, Gras, Nuss, Essig, Pfefferminze, Zwiebel, Wick Vaporup, Gewürznelke, Mottenkugeln, Dettol (Reinigungsmittel), Lakritze, Seife, Erde, Käse und Benzin.

Da in diesem Studienabschnitt der Einfluss der Darbietungsform der Auswahlbegriffe zur Duftidentifikation interessierte, wurde der Test in zwei Varianten durchgeführt. In der **Testversion 1** (Standardversion) musste der Duft einem von vier zur Auswahl stehenden Bildern zugeordnet werden. Die Bilder waren dabei immer zusätzlich mit dem zugehörigen Begriff beschriftet. In der **Testversion 2** musste der Duft einem von vier zur Auswahl stehenden Begriffen zugeordnet werden. In beiden Versionen wurde die „Forced choice“- Methode angewandt, bei welcher sich die Probanden stets für eine Antwort entscheiden müssen. Die original verwendeten Begriffe sind in Tabelle 6 zu sehen.

Für diese Studie wurde die Reihenfolge der Duftstoffdarbietung für jeden Probanden randomisiert.

No.	Odour	Alternatives		
1	floral	fish	paint	nutty
2	fruity	minty	onion	dettol
3	fish	floral	chocolate	vicks vaporups
4	chocolate	woody	grassy	cheesy
5	baby powder	fish	mothballs	petrol
6	woody	floral	dettol	cheesy
7	paint	fruity	baby powder	soapy
8	grassy	paint	sour	licorice
9	nutty	fruity	minty	earthy
10	sour	floral	vicks vaporups	earthy
11	minty	sour	soapy	cheesy
12	onion	chocolate	sour	minty
13	vicks vaporups	fruity	fish	nutty
14	spicy	floral	earthy	petrol
15	mothballs	baby powder	grassy	soapy
16	dettol	chocolate	nutty	earthy
17	licorice	fish	grassy	cheesy
18	soapy	paint	onion	licorice
19	earthy	floral	licorice	soapy
20	cheesy	baby powder	grassy	vicks vaporups
21	petrol	fruity	baby powder	soapy

Tabelle 6: Die im Identifikationstest des „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) verwendeten originalen Deskriptoren der Düfte und die jeweiligen alternativen Auswahlmöglichkeiten.

In Testversion 2 wurden die Begriffe in kleinen Broschüren abgedruckt, so dass auf jeder Seite je vier randomisierte Begriffe zu einem angebotenen Duftstoff erschienen.

Als Lösungsmittel für alle Duftstoffe wurde Dipropylenglykol (DPG) verwendet. Der Grad der Verdünnung wurde nach dem Empfinden von 8 Hilfspersonen auf eine moderate, deutlich überschwellige Stärke festgelegt.

Nr.	Duft	Verwendetes Produkt	Bezugnahme
1	Blumen	Firmeneigener Geruchsstoff	Quest International
2	Früchte	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
3	Fisch	Triethylamin	Sigma-Aldrich Fluka
4	Schokolade	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
5	Babypuder	Parfümbasis "Johnsons Baby Powder"	Johnson & Johnson
6	Holz	Gurjunbalsamöl	Sigma-Aldrich Fluka
7	Farbe	Terpentin	Hung Kuk
8	Gras	β,γ -Hexenol ("Blätteralkohol")	Sigma-Aldrich Fluka
9	Nuss	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
10	Essig	Essigsäure	Univar
11	Pfefferminze	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
12	Zwiebel	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
13	Wick Vaporup	Eucalyptol	Sigma-Aldrich Fluka
14	Gewürznelke	Eugenol	Sigma-Aldrich Fluka
15	Mottenkugeln	Naphtalin	Hung Kuk
16	Dettol	Kiefernöl	Dettol comp.
17	Lakritze	Firmeneigener Geruchsstoff	Givaudan
18	Seife	Firmeneigener Geruchsstoff	Quest International
19	Erde	Firmeneigener Geruchsstoff	Quest International
20	Käse	Firmeneigener Geruchsstoff	Quest International
21	Benzin	Benzin	diverse

Tabelle 7: Referenzen der verwendeten Duftstoffe

Quest	(Quest International, Naarden, Netherlands)
Givaudan	(Givadaun, Vernier, Schweiz)
Sigma-Aldrich Fluka,	(Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Schweiz)
Johnson & Johnson	(Johnson & Johnson New Jersey, USA)
Univar	(Univar, Redmond, WA USA)
Dettol company	(Reckitt Benckiser (Australia) Pty Limited West Ryde, NSW Australia)
Hung Kuk	Hung Kuk Enterprises, Sheung Wan, Hong Kong

6.3 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER OLFAKTORISCHEN WAHRNEHMUNG DURCH OEP BEI KINDERN

6.3.1 PROBANDEN

An dieser Studie zur Messung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) nahmen 12 Kinder (6 Jungen, 6 Mädchen) im Alter von 3 bis 10 Jahren teil.

Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Betreuung in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden zur Diagnostik vor operativen kosmetischen Ohrkorrekturen untergebracht.

Alle Probanden wurden ärztlich untersucht und das Riechvermögen als normosmisch eingeschätzt.

Zudem sollte die Teilnahme der Kinder freiwillig erfolgen, die Untersuchung komplett durchführbar sein und ein ausgefüllter und unterschriebener Aufklärungsbogen vorliegen.

Die Probanden wurden in zwei Altersgruppen mit jeweils 6 Kindern (3 Jungen, 3 Mädchen) aufgeteilt:

- **Gruppe 1:** 3 bis 5 Jahre
- **Gruppe 2:** 6 bis 10 Jahre

6.3.2 TESTDESIGN UND TECHNISCHE DATEN

Die Präsentation der olfaktorischen Stimuli erfolgte mit dem „Olfaktometer OM2s“ (Burghart Medizintechnik GmbH, Wedel, Deutschland; www.burghart.net) (Abbildung 5). Dieses erlaubte die Erzeugung reproduzierbarer Duftreize zur olfaktorischen Reizung der Probanden.

Das Gerät erzeugte einen kontinuierlichen exakt temperierten und befeuchteten Luftstrom, in den computergesteuert pulsatile Duftstoffreize einstellbarer Konzentration eingestreut werden konnten. Das Luftstromvolumen betrug 8l/ min, die relative Luftfeuchtigkeit 80% und die Temperatur 36,5°C. Dadurch war eine rein olfaktorische Reizung ohne die gleichzeitige mechanische oder thermische Begleitreizung möglich (Kobal 1981; Kobal and Hummel 1988).

Die Verbindung vom Olfaktometer zum Probanden erfolgte über ein geschlossenes Schlauchsystem. Das Endstück bestand aus einem schmalen Plastikschlauch (Innendurchmesser 3 mm) mit auswechselbarem Aufsatz, welches etwa einen Zentimeter in eine Nasenöffnung eingeführt wurde. In dieser Studie erfolgte die Reizung bei allen Probanden im linken Naseneingang.

Die Dauer der olfaktorischen Reize betrug jeweils 200 ms. Durch ein spezielles Luftschaltprinzip des Olfaktometers waren dabei sehr steile Reizflanken möglich, so dass die Zeit des Anstieges der Duftstoffkonzentration bis auf mehr als 66% der Gesamtkonzentration unter 20 ms lag. Der Interstimulusintervall (ISI) betrug für die gesamte Testreihe 30 Sekunden (Hummel, Klimek et al. 2000). Als Duftstoff wurde Schwefelwasserstoff (H_2S , 4 ppm) verwendet, welcher als reiner Olfaktoriusreizstoff ohne trigeminale Komponente bekannt ist (Hummel and Kobal 2001).

Jede Sitzung zur Messung von OEP dauerte mindestens 6 Minuten, wobei mindestens 12 H_2S -Reizungen vorgenommen wurden.

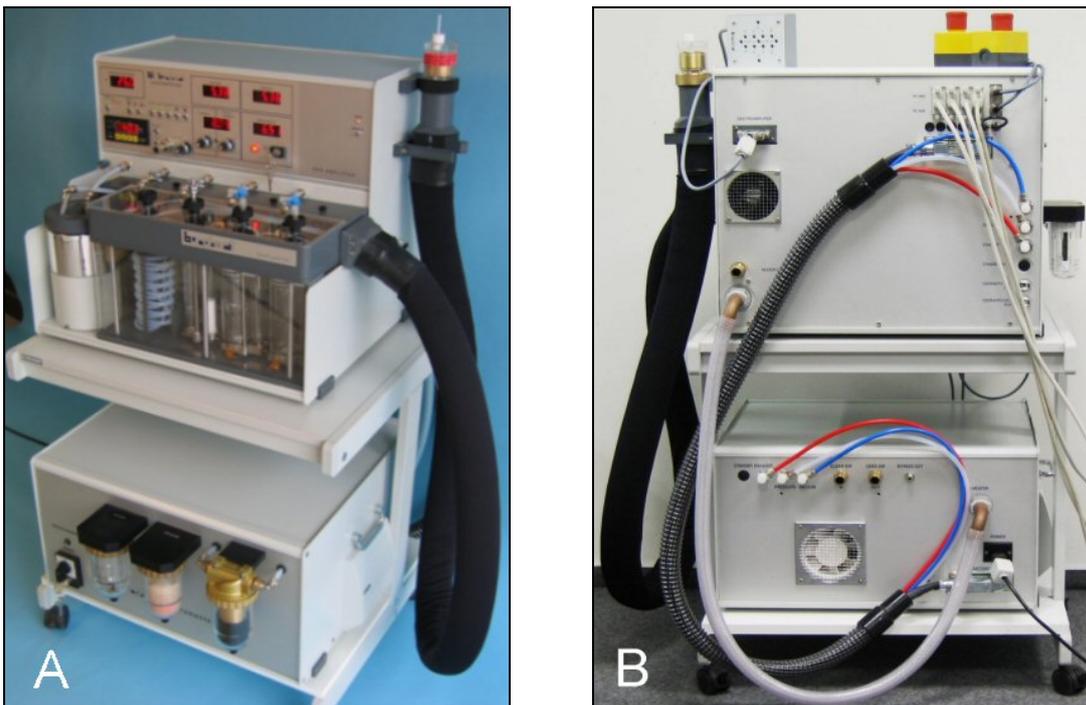


Abbildung 5: „Olfaktometer OM2s“ (Quelle: Burghart GmbH, Wedel, Deutschland)

- A... Frontansicht des „OM2s“
- B... Rückansicht des „OM2s“

Die Untersuchungen fanden in einem duftneutralen, abgedunkelten und schallgeschützten Raum statt, um äußere sensorische Reize zu minimieren. Die meisten Pro-

geklebten Elektroden Referenzelektroden am Ohrläppchen und der Position F_{p2} (Stirn) und die Kopfhörer zur Einspielung von „weißem Rauschen“ erkennen.

Während der gesamten Sitzung erfolgte die EEG-Aufzeichnung, das mit Hilfe eines 8-Kanal-Verstärkers (S.I.R., Roettenbach, Deutschland) aufgenommen wurde.

Die Aufzeichnung erfolgte von der Elektrodenposition Cz gegen eine Referenzelektrode am linken Ohrläppchen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die reizkorrelierte EEG-Aufzeichnung erfolgte mit einer Abtastfrequenz von 250 Hz (Band-Pass-Filter: 0,2 bis 30 Hz). Mit Hilfe einer computerisierten Fourier-Analyse wurde durch rechnerische Mittelung aller evozierten Einzelpotentiale die spezifische Reizantwort der einzelnen Probanden aus der Aktivität des EEG herausgehoben. Für die Ausmessung der Amplituden der evozierten Potentiale wurde die EEG-Nulllinie auf den Mittelwert aller Aufzeichnungen während einer „Pre-trigger Periode“ von 500 ms gesetzt. Zwinkerartefakte wurden von Position F_{p2} registriert. Im Falle einer Potentialschwankung dieser von mehr als 50 μV oder anderen Störungen im Zeitraum einer Duftstoffreizung, wurden diese Aufnahmen im Nachhinein verworfen. Es erfolgte eine Analyse der OEP-Komponenten N1, P1 und P2 (Kapitel 4.4.1). Die Vermessung der OEP-Latenzzeiten und Amplitudenspitzen erfolgte durch einen erfahrenen Beobachter (T. Hummel), welcher während der Ausmessung keine Kenntnisse über Alter und Namen der Probanden hatte.

6.4 ETHISCHE ASPEKTE

Alle Studien dieser Promotionsarbeit wurden nach den allgemein anerkannten Richtlinien für „Good Clinical Practice“ und entsprechend der Deklaration von Helsinki „Guidelines for Biomedical Studies Involving Human Subjects 1997“ durchgeführt (WMA 1997).

Vor Beginn der Studien zur Entwicklung und Evaluierung des Riechtests „SS-K“ (Kapitel 6.1) und der Studie der Ableitung von OEP bei Kindern (Kapitel 6.3) wurden der Ethikkommission des Universitätsklinikums der TU Dresden Prüfpläne mit einer genauen Beschreibung der geplanten Untersuchungen vorgelegt. Die Beurteilung stützte sich auf die genannte Deklaration von Helsinki und auf die Richtlinien für „Good Clinical Practice“. Die Studien wurden daraufhin uneingeschränkt positiv begutachtet.

Die Studie zur Evaluierung des Riechtests „SOIT-C“ (Kapitel 6.2) wurde nach australischen Standards von der Ethikkommission der „University of New South Wales, Sydney“ begutachtet und zugelassen.

6.5 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von SPSS Version 10.0 (Student Version) und 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., USA).

Verwendet wurde die Varianzanalyse nach Fisher (einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)), der t-Test für unabhängige und für gepaarte Stichproben, Korrelationsanalysen nach Pearson und der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit. Die Post-hoc Testung wurde mittels des Bonferroni-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau (α -Level) wurde für alle Tests auf 0,05 festgelegt.

7 ERGEBNISSE

7.1 ERGEBNISSE DES TESTS „SNIFFIN' STICKS FÜR KINDER“ (SS-K)

7.1.1 ANALYSE DER ABHÄNGIGKEIT DES SDI-WERTES VOM LEBENSALTER

Der so genannte SDI-Wert ist die Summe der Punktwerte für den Schwellentest, den Diskriminationstest und den Identifikationstest.

Die Einteilung der Probanden erfolgte in 3 Altersgruppen:

- Gruppe A: 3 – 5 Jahre
- Gruppe B: 6 – 8 Jahre
- Gruppe C: 9 – 12 Jahre

Die Ergebnisse des SDI-Wertes der drei Altersgruppen sind in Abbildung 7 zu sehen, wobei ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte der SDI-Werte in Abhängigkeit vom Alter erkennbar ist. Dieser Anstieg konnten auch in der statistischen Analyse mittels Varianzanalyse (mit Zwischensubjektfaktor „Altersgruppe“) als signifikant bestätigt werden ($F[2,108]=9.29$, $p<0.001$). Die Mittelwerte μ des SDI-Wertes betragen in Gruppe A 29,0 (Standardabweichung: $\pm 7,0$), in Gruppe B 33,0 ($\pm 5,5$) und in Gruppe C 35,3 ($\pm 4,4$).

Post Hoc Tests nach Bonferroni zeigten, dass hierbei die Unterschiede der Altersgruppen hochsignifikant zwischen Gruppe A und B ($\Delta\mu= 4.12$, $p=0.005$) und zwischen Gruppe A und C ($\Delta\mu= 6.38$, $p=0.001$) waren. Zwischen Gruppe B und C konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($\Delta\mu=2.26$, $p=0.61$). Die Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Altersgruppen waren also im wesentlichen auf die Gruppe der 3 bis 5-jährigen zurückzuführen.

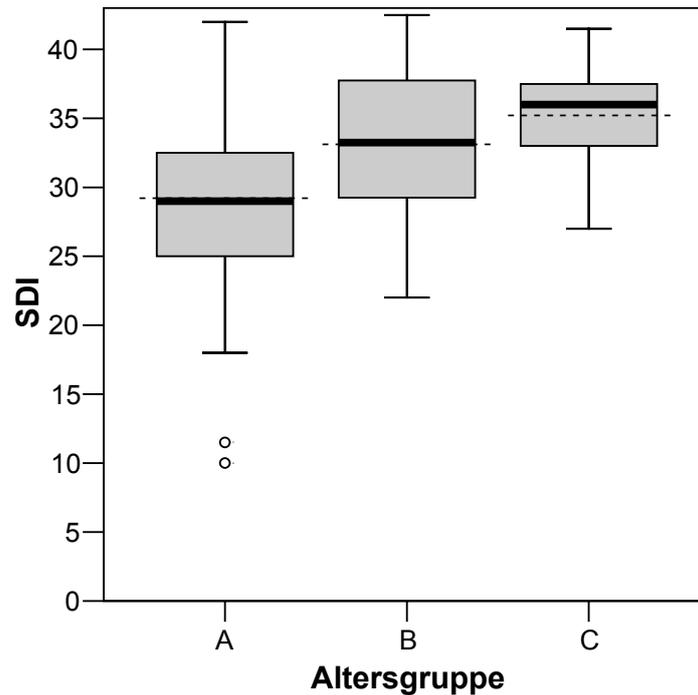


Abbildung 7: Darstellung der Verteilung des SDI-Wertes als Boxplot

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Bei der Betrachtung der Ergebnisse in Abhängigkeit vom genauen Alter der Probanden eignete sich die Korrelations- und Regressionsanalyse. Abbildung 8 zeigt die graphische Darstellung aller Werte als Streudiagramm mit der errechneten Regressionsgerade. Der berechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug $r=0.35$ und war mit $p<0.001$ stark signifikant. Ein linearer Zusammenhang der beiden Parameter ist also gegeben, die Streuung ist jedoch relativ groß.

Das Bestimmtheitsmaß r^2 beträgt 0.12, wobei unter Beachtung des Stichprobenumfangs das errechnete bereinigte Bestimmtheitsmaß $r^2_b=0.111$ ergibt. Damit können in erster Näherung 11.1% der (gesamten auftretenden) Varianz/ Streuung des SDI-Wertes durch lineare Abhängigkeit vom Alter der Probanden erklärt werden. Da jedoch angenommen werden kann, dass der vermutete Anstieg des Riechvermögens mit steigendem Alter nicht genau linear ist, ist die Interpretation des Korrelationskoeffizient differenziert zu sehen. Es kann ein anderer nicht-linearer statistischer Zusammenhang zwischen den Merkmalen gegeben sein, welcher durchaus höher ist.

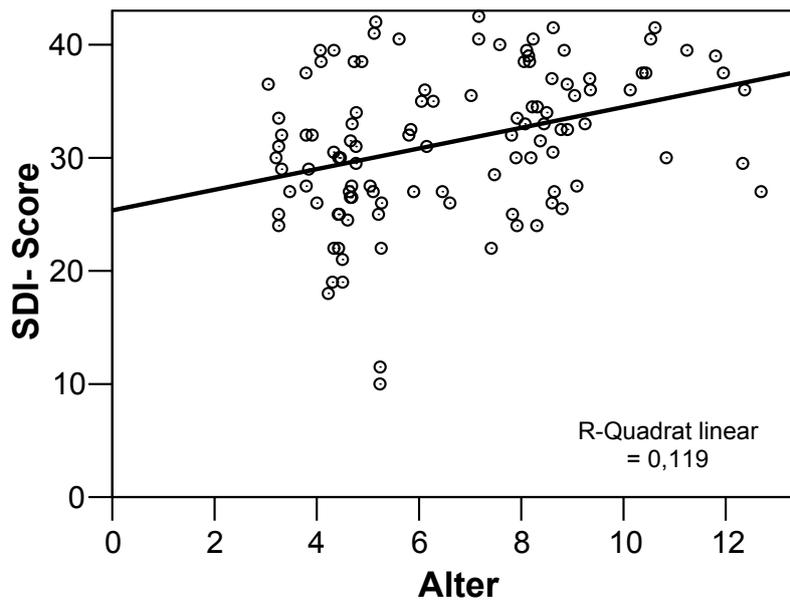


Abbildung 8: Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI-Wert und dem Probandenalter

SDI- Wert vs. Alter der Probanden
Schwarze Linie: lineare Regressionsgerade

7.1.2 ANALYSE DER UNTERTESTS DES SS-K

Im Folgenden soll eine statistische Analyse der Ergebnisse der Untertests des SS-K erfolgen. Diese waren der Geruchsschwellen-, der Identifikations- und der Diskriminationstest.

In Abbildung 9 sind die Ergebnisse der Teilttests des SS-K über den Altersgruppen zu sehen. Für alle drei Tests sind Anstiege der Mittelwerte zu erkennen, welche für ein Signifikanzniveau von $p=0.05$ bzw. $p=0.01$ signifikant waren. Die ermittelten statistischen Ergebnisse der Varianzanalyse (rote solide Signifikanzklammern) zeigten eine hohe Signifikanz für den Schwellentests und den Identifikationstest ($F[2,108]=11.684$, $p<0.001$ bzw. $F[2,108]=5.289$, $p=0.006$) und eine deutliche Signifikanz für den Diskriminationstest ($F[2,108]=4.437$, $p=0.014$).

Im Vielfachvergleich der Ergebnisse mit Hilfe des Bonferroni Tests (gepunktete grüne Signifikanzklammern) konnte gezeigt werden, dass diese Unterschiede hauptsächlich auf die geringeren Punktwerte der Gruppe der 3 bis 5-jährigen (Gruppe A) zurückzuführen waren. Zwischen den Mittelwerten der Altersgruppe A und C konnte in jedem der Untertests ein signifikanter Unterschied gefunden werden (Schwelle $p=0.001$; Diskrimination $p=0.015$; Identifikation $p=0.009$). Im Vergleich zwischen den Gruppen A

und B ergab sich nur für die Schwellentestung eine hohe Signifikanz von $p < 0.001$, im Vergleich der Gruppen B und C konnten keine Unterschiede ermittelt werden. Die genauen Unterschiede und Signifikanzen sind in Tabelle 8 dargestellt.

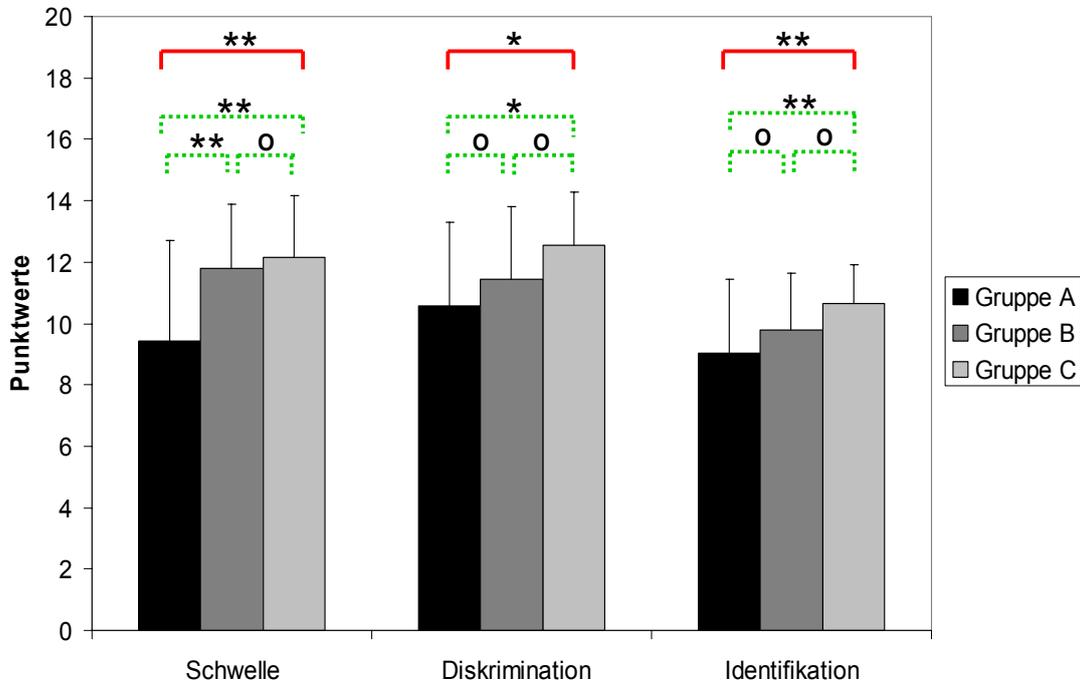


Abbildung 9: Mittelwerte mit Standardabweichungen von Identifikation, Diskrimination und Schwellenbestimmung der drei Altersgruppen

Solide rote Klammer: univariate Varianzanalyse (ANOVA) über alle Gruppen

Gepunktete grüne Klammer: Vergleiche im Post hoc Test nach Bonferroni

* ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha = 0.05$

** ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha = 0.01$

O ... kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte

	<i>Altersgruppe</i>	<i>vs. Altersgruppe</i>	$ \Delta\mu $	<i>Sign. p</i>
Schwellentest	A	B	2.39	<0.001 **
	A	C	2.72	0.001 **
	B	C	0.33	1.000
Diskrimination	A	B	0.88	0.272
	A	C	1.96	0.015 *
	B	C	1.08	0.397
Identifikation	A	B	0.86	0.130
	A	C	1.70	0.009 **
	B	C	0.85	0.444

Tabelle 8: Post hoc Test nach Bonferroni. Signifikanztests für Altersunterschiede innerhalb der Untertests des SS-K.

μ ... Mittelwert

* ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.05$

** ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.01$

Zur graphischen Betrachtung der Ergebnisse der Untertests des SS-K in Abhängigkeit vom genauen Alter der Probanden wurden Punktwolkendiagramme erstellt (Abbildung 10 bis Abbildung 12). In der Korrelationsanalyse waren die berechneten Korrelationskoeffizienten mit $r=0.340$ (Schwelle, $p<0.001$), 0.246 (Diskrimination, $p=0.009$) und 0.305 (Identifikation, $p=0.001$) bei hoher Signifikanz relativ gering. Ein linearer Zusammenhang der beiden Parameter kann also angenommen werden, die Streuung ist jedoch relativ groß.

Das bereinigte Bestimmtheitsmaß r_b^2 beträgt bei der Schwellenmessung 0.107 ($r^2=0.116$), bei der Diskrimination $r_b^2=.052$ ($r^2=0.060$) und bei der Identifikation $r_b^2=0.085$ ($r^2=0.093$). Damit können 5.2% bis 10.7% der jeweiligen Varianzen durch eine lineare Abhängigkeit vom Alter der Probanden erklärt werden. Auch hier kann angenommen werden, dass der vermutete Anstieg des Riechvermögens mit steigendem Alter nicht genau linear ist, weshalb die Interpretation des Korrelationskoeffizienten kritisch zu sehen ist. Es kann ein anderer, eventuell höherer, nicht-linearer statistischer Zusammenhang zwischen den Merkmalen gegeben sein.

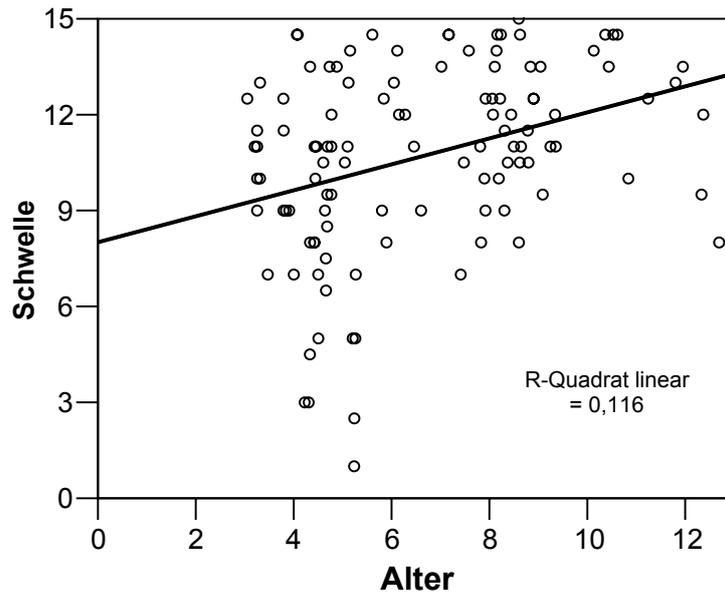


Abbildung 10: Streudiagramm der Punktwerte des Schwellentests (PEA-Duftreiz) über dem Alter

Dargestellt ist die Punktwolke der Ergebnisse des Schwellentests
Schwarze Linie: lineare Regressionsgerade ($r=0.340$)

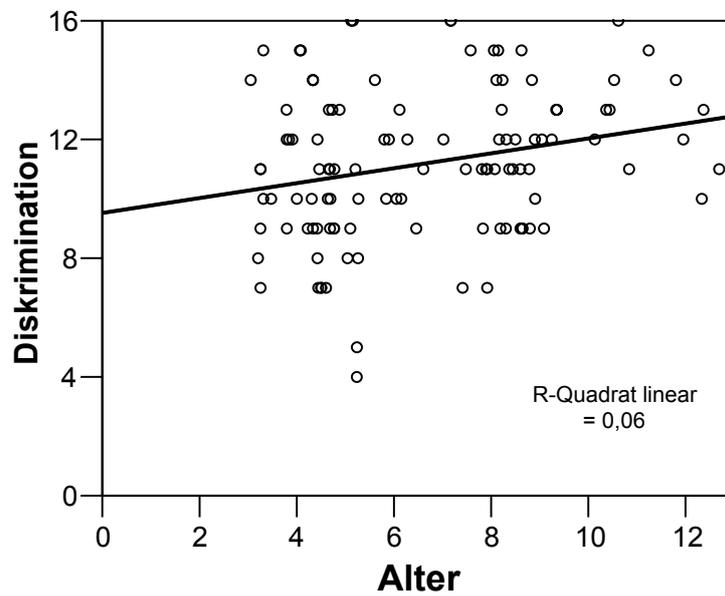


Abbildung 11: Streudiagramm der Punktwerte des Geruchsdiskriminationstests über dem Alter

Dargestellt ist die Punktwolke der Ergebnisse des Diskriminationstests
Schwarze Linie: lineare Regressionsgerade ($r=0.246$)

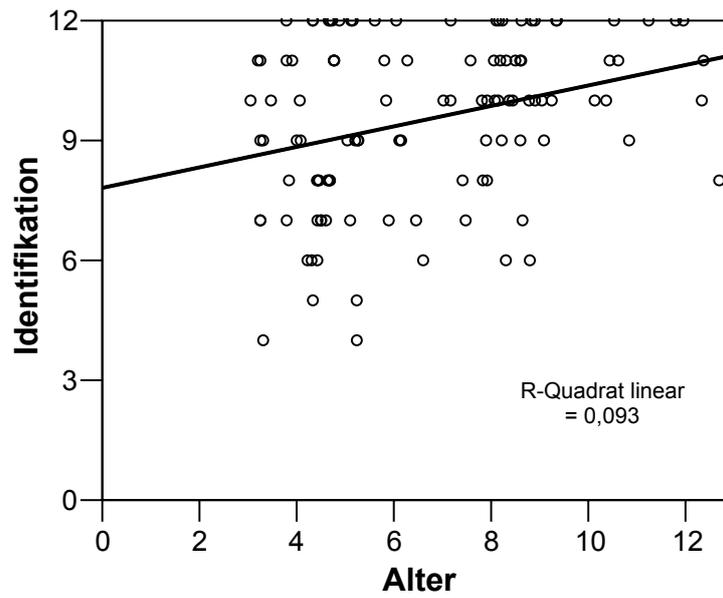


Abbildung 12: Streudiagramm der Punktwerte des Geruchsidentifikationstests über dem Alter

Dargestellt ist die Punktwolke der Ergebnisse des Identifikationstests
Schwarze Linie: lineare Regressionsgerade ($r=0.305$)

7.1.3 BETRACHTUNG VON GESCHLECHTSUNTERSCHIEDEN

Beim SS-K waren für den SDI-Wert weder für die einzelnen Altersgruppen noch global für alle Probanden Geschlechtsunterschiede statistisch nachweisbar.

Die Ergebnisse des SDI-Wertes unterschieden nach männlichen und weiblichen Geschlecht sind in Abbildung 13 zu sehen. Der Mittelwert der Ergebnisse der männlichen Probanden ist mit 31.00 kaum höher als der SDI-Wert der weiblichen Probanden mit 31.87. Nach der Überprüfung der Varianzgleichheit (Levene-Test) wurde der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Jungen und Mädchen ($t=0.69$, $p=0.49$).

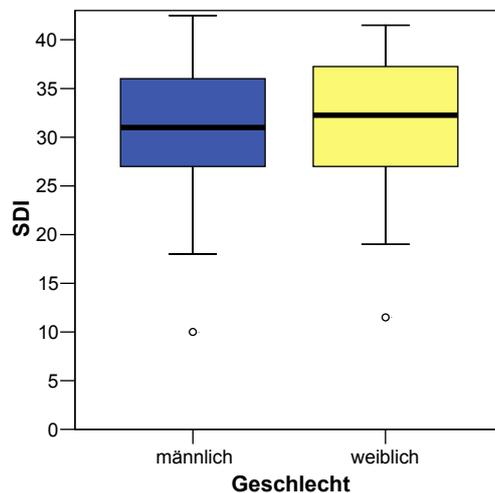


Abbildung 13: Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes als Boxplot

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

In Abbildung 14 ist die Darstellung der Geschlechtsdifferenzen des SDI-Wertes in den einzelnen Altersgruppen zu sehen, wobei in allen Gruppen ein geringfügig höherer Mittelwert bei den Mädchen zu erkennen war. In der Überprüfung mittels t-Test für unverbundene Stichproben war jedoch kein signifikanter Unterschied zu ermitteln (Tabelle 9).

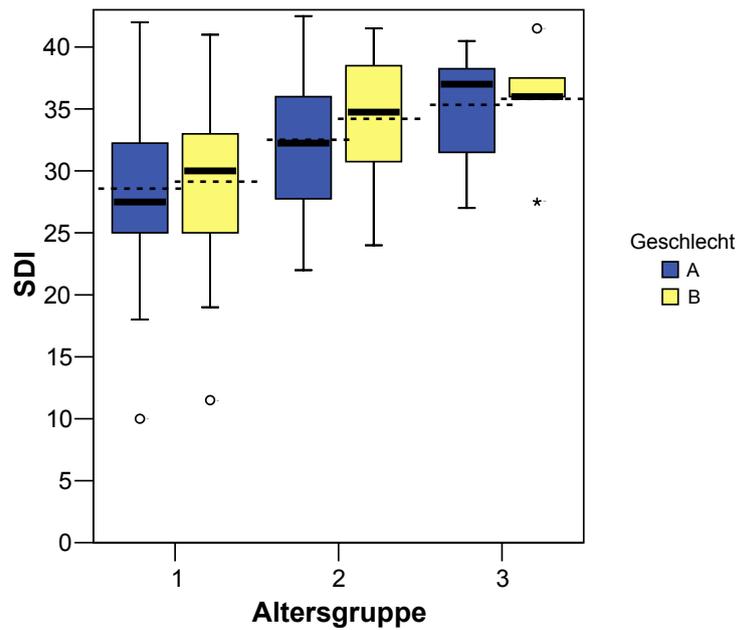


Abbildung 14: Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes in den drei Altersgruppen als Boxplot

Gestrichelte/ fette Linie..... Mittelwert/ Median
 Obere+ untere Boxränder.. Interquartilgrenzen
 Ausläufer..... 10. bzw. 90. Perzentile
 Ausreißer (°)..... 1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt
 Extremwerte (*)..... > 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

	$\Delta\mu$	t	p
Gruppe A	0.81	-0.43	0.67
Gruppe B	1.78	-1.02	0.32
Gruppe C	0.66	0.29	0.78

Tabelle 9: Überprüfung von Geschlechtsunterschieden des SDI-Wertes mittels t-Test für unabhängige Variablen

$\Delta\mu$... Differenz der Mittelwerte
 t ... t-Wert des t-Tests für unabhängigen Variablen
 p ... Signifikanzwert

Auch in der getrennten Betrachtung der drei Teiltests des SS-K (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) sind statistisch keine Geschlechtsunterschiede nachweisbar (Schwelle: $p=0.36$, Diskrimination: $p=0.81$, Identifikation: $p= 0.57$).

Dies galt auch bei der getrennten Betrachtung der drei Altersgruppen.

7.1.4 BETRACHTUNG VON GEFILTERTEN DATEN

Wurden nur diejenigen Probanden aus den verschiedenen Altersgruppen miteinander verglichen, welche einen SDI-Wert oberhalb der 50. Perzentile ihrer Gruppe erreicht hatten, waren die altersabhängigen Unterschiede nur noch für den SDI-Wert ($F[2,58]=7.404$, $p<0.001$) und die Schwellentestung ($F[2,58]=7.794$, $p<0.001$) signifikant (Abbildung 15). Für die Identifikation und Diskrimination waren die Altersunterschiede sehr gering ($F[2,58]=1.725$, $p=0.187$ bzw. $F[2,58]=1.660$, $p=0.199$).

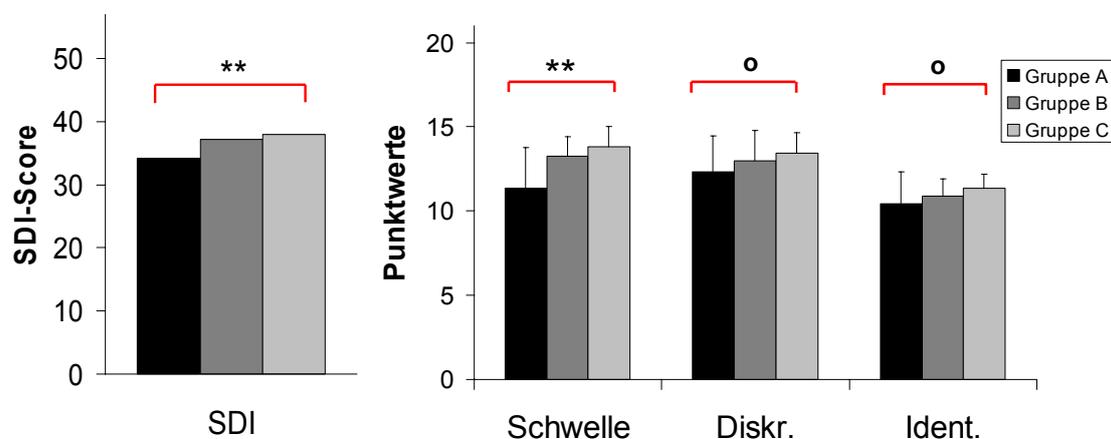


Abbildung 15: Mittelwerte mit Standardabweichungen von SDI-Wert, Identifikation, Diskrimination und Schwellenbestimmung der drei Altersgruppen mit gefilterten Daten (ausschließlich Probanden oberhalb der 50. Perzentile)

* ... Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.05$

** ... Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.01$

o ... kein signifikanter Unterschied

Eine Post hoc- Testung nach Bonferroni war somit nur für den SDI-Wert und die Schwellentestung zulässig (Tabelle 10). Es konnte gezeigt werden, dass die jeweiligen Unterschiede auch hier hauptsächlich auf die geringeren Punktwerte der Gruppe der 3 bis 5-jährigen (Gruppe A) zurückzuführen waren. Zwischen den Mittelwerten der Altersgruppe A und B konnte für den SDI-Wert und die Schwellentestung ein hochsignifikanter Unterschied gefunden werden (SDI $p=0.008$; Schwelle $p=0.002$). Im Vergleich zwischen den Gruppen A und C ergab sich für den SDI-Wert und für die Schwellentestung eine Signifikanz der Differenzen von $p=0.007$ und $p=0.022$. Im Vergleich der Gruppen B und C konnten keine Unterschiede ermittelt werden.

	<i>Altersgruppe</i>	<i>vs. Altersgruppe</i>	$ \Delta\mu $	<i>Sign. p</i>
SDI-Wert	A	B	3.07	0.008 **
	A	C	3.91	0.007 **
	B	C	0.84	1.000
Schwellentest	A	B	1.91	0.002 **
	A	C	1.84	0.022 *
	B	C	0.00	1.000

Tabelle 10: Post hoc Test nach Bonferroni. Signifikanztests für Altersunterschiede innerhalb des SDI-Wertes und Schwellentests.

μ ... Mittelwert

* ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.05$

** ... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.01$

Des Weiteren zeigten sich auch bei Verwendung der Werte oberhalb der 50. Perzentile keine Geschlechtsunterschiede für den SDI-Wert und die Punktwerte der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests ($t=-0.012$ bis 0.726 ; $p=0.472$ bis 0.990).

7.1.5 KORRELATION DES SDI-WERTES ZU DEN UNTERTESTS DES SS-K

Die drei Untertests des SS-K waren die Geruchsschwellenmessung, die Diskriminations- und Identifikationstestung. Beim statistischen Vergleich mittels des Pearsonschen Rangkorrelationskoeffizienten fiel eine starke und hochsignifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der einzelnen genannten Untertests zum SDI-Wert und der Untertests untereinander auf (Tabelle 11 und Abbildung 16).

Diese hohen Korrelationen sind auch bei der Betrachtung der Korrelation des SDI-Wertes in Beziehung zu den Untertests innerhalb der einzelnen Altersgruppen zu finden ($\rho=0.769$ bis 0.932).

		SDI	Schwelle	Diskrimination	Identifikation
SDI	r		0.892 **	0.871 **	0.823 **
	p		<0.001	<0.001	<0.001
Schwelle	r	0.892 **		0.648 **	0.600 **
	p	<0.001		<0.001	<0.001
Diskrimination	r	0.871 **	0.648 **		0.608 **
	p	<0.001	<0.001		<0.001
Identifikation	r	0.823 **	0.600 **	0.608 **	
	p	<0.001	<0.001	<0.001	

Tabelle 11: Korrelation des SDI-Wertes zu den Untertests des SS-K

r ... Pearsonscher Korrelationskoeffizient

p ... Signifikanz

**... Korrelation ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.01$

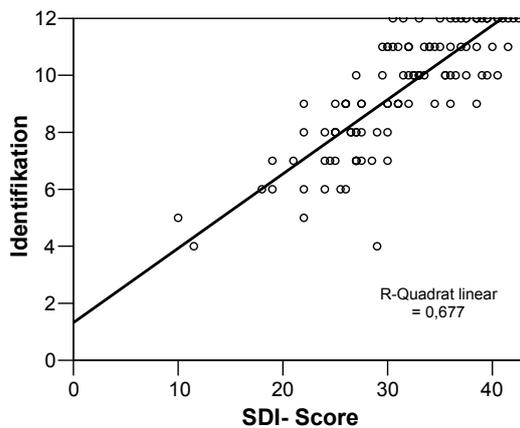
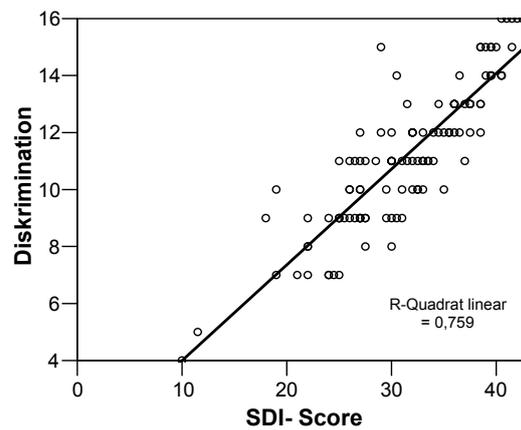
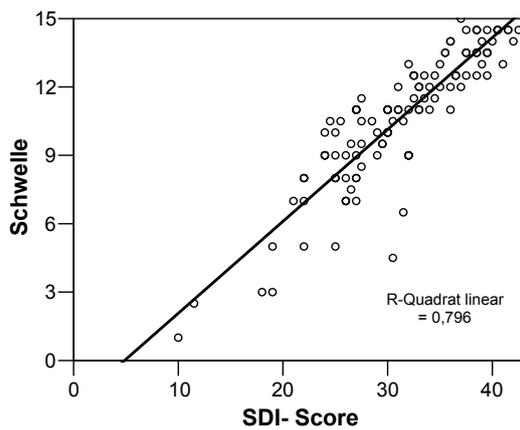


Abbildung 16: Streudiagramme zur Korrelationsanalyse des SDI-Wertes in Beziehung zu den Untertests des SS-K

schwarze Linie... Korrelationsgerade

7.1.6 DETERMINIERUNG DER GRENZWERTE VON OLFAKTORISCHEN DYSFUNKTIONEN

Mit Hilfe der Daten dieser Studie erfolgte die Bestimmung der Grenzwerte zur Unterscheidung der gemessenen Riechleistung in Normosmie und Hyposmie. Diese Einteilung soll zur Beurteilung der Riechfunktion im Alter von 3 bis 12 Jahren dienen. Dabei wurde Normosmie als der Bereich ab der 10. Perzentile definiert, und infolgedessen die Hyposmie als der Bereich unterhalb der 10. Perzentile der jeweiligen Altersgruppe (Kobal, Klimek et al. 2000) (Doty, Shaman et al. 1984).

Die Grenze zur Hyposmie lag bei der Gruppe der 3 bis 5-jährigen (Gruppe A) für die Schwelle bei einem Wert von 5, für die Diskrimination bei 7, für die Identifikation bei 6 und für den SDI-Wert als Summenwert aus Schwelle, Identifikation und Diskrimination bei 20, bei den 6 bis 8-jährigen (Gruppe B) lagen die entsprechenden Grenzen bei 9, 9, 7 und 25 und bei den 9 bis 12-jährigen (Gruppe C) bei 9, 10, 9 und 27 (Tabelle 12).

	<i>Gruppe A</i>	<i>Gruppe B</i>	<i>Gruppe C</i>
Schwellenwert	5	9	9
Diskrimination	7	9	10
Identifikation	6	7	9
SDI- Wert	20	25	27

Tabelle 12: Grenzwerte zwischen Normosmie und Hyposmie der drei Altersgruppen

Die Hyposmie ist hierbei als Testergebnis unterhalb dieser Grenzwerte, welche der 10. Perzentile entsprechen, definiert.

Gruppe A: 3 bis 5 Jahre; Gruppe B: 6 bis 8 Jahre; Gruppe C: 9 bis 12 Jahre

7.1.7 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES TESTS „SNIFFIN’ STICKS FÜR KINDER“ (SS-K)

- Deutlicher Anstieg der Mittelwerte des SDI-Wertes in Abhängigkeit vom Alter
- In erster Näherung können 11.1% der Streuung des SDI-Wertes durch lineare Abhängigkeit vom Alter der Probanden erklärt werden
- Anstiege der Mittelwerte der Werte der Teiltests des SS-K (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) in Abhängigkeit vom Alter
- Bei Probanden mit einem SDI-Wert oberhalb der 50. Perzentile ihrer Gruppe bestanden die altersabhängigen Unterschiede nur noch für den SDI-Wert und die Schwellentestung
- Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der SDI-Werte zwischen Jungen und Mädchen
- Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte drei Teiltests des SS-K zwischen Jungen und Mädchen
- Bei Probanden mit einem SDI-Wert oberhalb der 50. Perzentile ihrer Gruppe bestanden die altersabhängigen Unterschiede nur noch für den SDI-Wert und die Schwellentestung
- Hochsignifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Untertests zum SDI-Wert und der Untertests untereinander, innerhalb der einzelnen Altersgruppen
- Definition der Grenzwerte zwischen Hyposmie und Normosmie für alle Altersgruppen

7.2 ERGEBNISSE DES “SYDNEY OLFACTORY IDENTIFICATION TEST FOR CHILDREN” (SOIT-C)

7.2.1 TESTVERSION 1 DES SOIT-C

Die Testversion 1 (Standardversion) des SOIT-C, bei welcher die Auswahl der Duftstoffdeskriptoren mithilfe von Bildern und Worten erfolgte (siehe Kap. 6.2.3), zeigte folgende Ergebnisse des SOIT- Wertes in Abhängigkeit des Alters der Probanden:

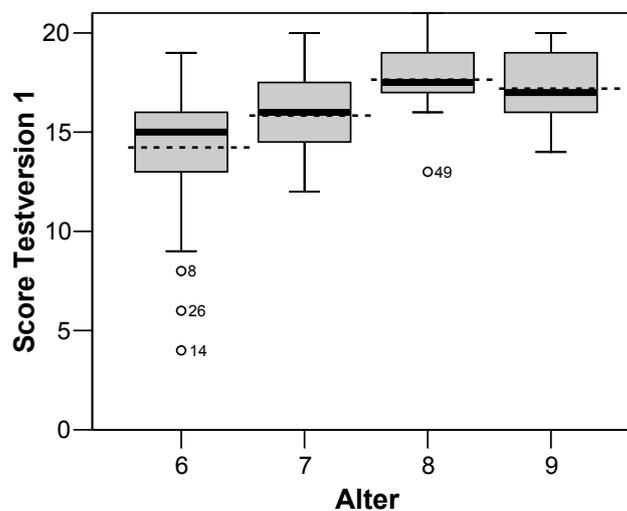


Abbildung 17: Darstellung der Altersverteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 als Boxplot

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Über fast alle Altersstufen hinweg ist ein Anstieg des der Mittelwerte des SOIT-Wertes zu erkennen, welcher sich in der Überprüfung mittels ANOVA als signifikant darstellte ($F[4,82]=5.453, p<0.001$).

Die Überprüfung der Unterschiede zwischen den einzelnen Alterstufen erfolgte mittels des Post-hoc Tests nach Bonferroni. Danach unterschieden sich die Ergebnisse der Gruppe der 6-jährigen hochsignifikant von denen der 8-jährigen ($p=0.003$) und der 9-jährigen Kinder ($p=0.002$). Alle anderen Gruppenvergleiche zeigten keine signifikanten Differenzen.

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses des Faktors „Geschlecht“ auf den SOIT-Wert wurde nach der Überprüfung der Varianzgleichheit (Levene- Test) der t-Test für

unverbundene Stichproben durchgeführt. In Abbildung 18 ist die Verteilung der Ergebnisse nach dem Geschlecht zu sehen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte $15,3 \pm 3,20$ (Jungen) und $16,7 \pm 2,99$ (Mädchen) ($t=1.619$, $p=0.109$).

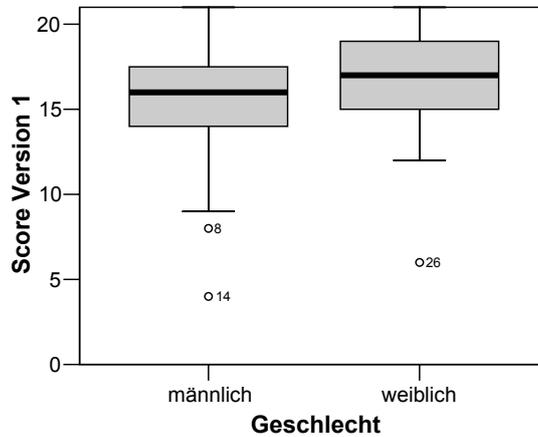


Abbildung 18: Verteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 nach dem Geschlecht

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Auch in den einzelnen Altersstufen der 5 bis 9-jährigen wurden keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte des SOIT-Wertes beim männlichen und weiblichen Geschlecht gefunden (Abbildung 19).

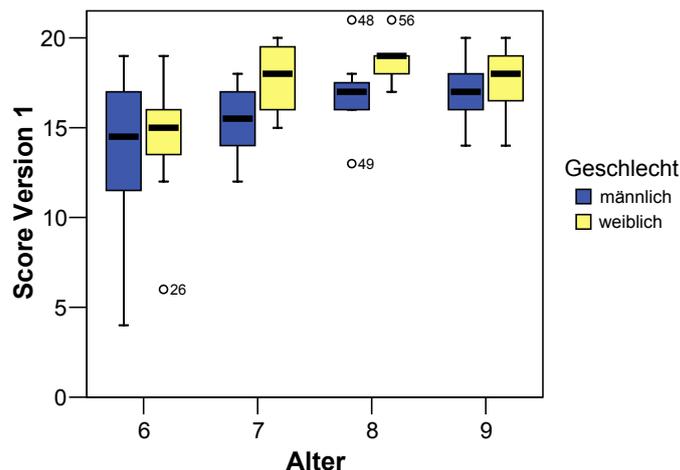


Abbildung 19: Verteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 nach Alter und Geschlecht

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

7.2.2 TESTVERSION 2 DES SOIT-C

Testversion 2 des SOIT-C zeichnete sich durch die Angabe der Duftstoffdeskriptoren ausschließlich mithilfe von Worten aus (siehe Kap. 6.2.3).

In Abbildung 20 ist ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte des SOIT-Wertes über alle Altersstufen zu erkennen, welcher sich in der mathematischen Überprüfung (ANOVA) als hochsignifikant darstellte ($F[4,82]=7.315$, $p<0.001$). Der paarweise Vergleich der vier Altersstufen wurde mit dem Test von Bonferroni durchgeführt. Danach unterschieden sich die Ergebnisse der 6-jährigen signifikant von denen der 8-jährigen ($p=0.047$) und der 9-jährigen Kinder ($p<0.001$).

Alle anderen Gruppenvergleiche zeigten keine signifikanten Differenzen.

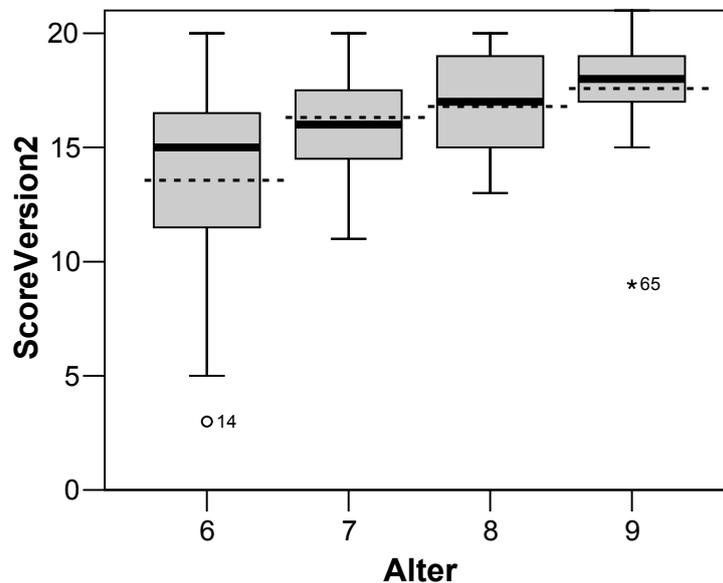


Abbildung 20: Darstellung der Altersverteilung des SOIT-Wertes der Testversion 2 als Boxplot

Werte wurden berechnet aus dem Werten der Testversion 2 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 1 (Bilder + Worte).

Gestrichelte/ fette Linie..... Mittelwert/ Median

Obere+ untere Boxränder.. Interquartilgrenzen

Ausläufer..... 10. bzw. 90. Perzentile

Ausreißer (o)..... 1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Extremwerte (.)..... > 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Eine Abhängigkeit des SOIT-Wertes der Probanden bezüglich des Faktors „Geschlecht“ konnte auch in Testversion 2 nicht ermittelt werden. Mittels t-Test für unverbundene Stichproben konnte statistisch kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte $15,2 \pm 3,45$ (Jungen) und $16,8 \pm 3,43$ (Mädchen) ($t=1.960$, $p=0.054$) gezeigt werden.

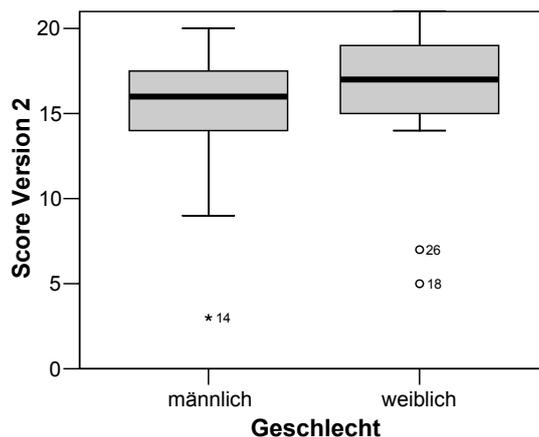


Abbildung 21: Verteilung der SOIT-Werte der Testversion 2 nach dem Geschlecht

Werte wurden berechnet aus dem Werten der Testversion 2 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 1 (Bilder + Worte).

- | | |
|--------------------------------|---|
| Gestrichelte/ fette Linie..... | Mittelwert/ Median |
| Obere+ untere Boxränder.. | Interquartilgrenzen |
| Ausläufer..... | 10. bzw. 90. Perzentile |
| Ausreißer (o)..... | 1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt |
| Extremwerte (+)..... | > 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt |

In den einzelnen Altersstufen wurde ein geschlechtsabhängiger signifikanter Unterschied der Mittelwerte des SOIT-Wertes allein bei der Gruppe der 7-jährigen Probanden gefunden (Abbildung 22). Die Mittelwerte betragen hier bei den männlichen Probanden 15,3 und den weiblichen 18,3 ($t=-2.495$, $p=0.026$). In allen anderen Altersstufen stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern dar.

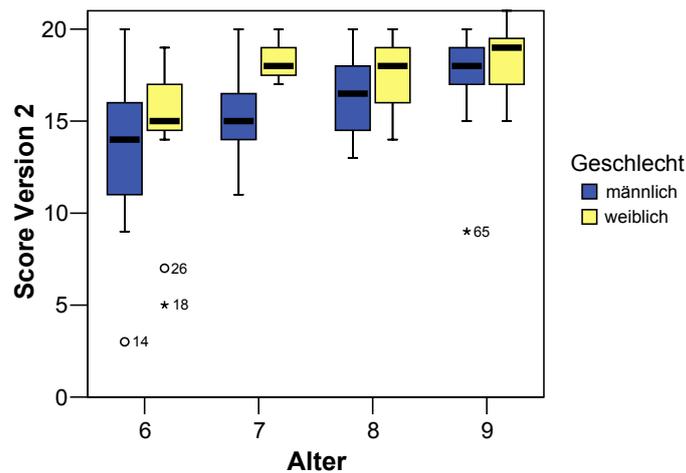


Abbildung 22: Verteilung der SOIT-Werte der Testversion 2 nach Alter und Geschlecht

Werte wurden berechnet aus dem Werten der Testversion 2 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 1 (Bilder + Worte).

- Gestrichelte/ fette Linie..... Mittelwert/ Median
- Obere+ untere Boxränder.. Interquartilgrenzen
- Ausläufer..... 10. bzw. 90. Perzentile
- Ausreißer (°)..... 1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt
- Extremwerte (-)..... > 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

7.2.3 ÜBEREINSTIMMUNG VON TESTVERSION 1 UND TESTVERSION 2 DES SOIT-C

Bei jedem der 79 Probanden konnten beide Testversionen erfolgreich durchgeführt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Vergleichs beider Versionen besprochen.

Die Überprüfung der linearen Korrelation mittels Pearson'schen Korrelationskoeffizienten beider Testversionen wies mit $r=0,688$ auf einem Niveau von $p<0.001$ auf einen starken linearen Zusammenhang der beiden Tests hin (Abbildung 23). Der Korrelationskoeffizient ist jedoch kein direktes Maß für die Übereinstimmung der Tests.

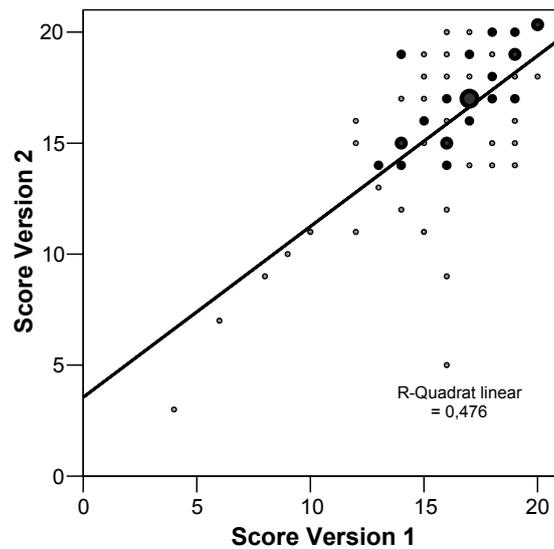


Abbildung 23: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den Ergebnissen von Testversion 1 und 2 des SOIT-C (alle Probanden)

Aufgrund der punktweisen Häufung der Daten erfolgte die Darstellung der Anzahl der Daten pro Punkt durch die Größe der Markierungen
Solide Linie.... Korrelationsgerade
Version 1..... Testversion 1 des SOIT-C (Angabe der Deskriptoren als Bilder u. Worte)
Version 2..... Testversion 2 des SOIT-C (Angabe der Deskriptoren als Worte)

In Abbildung 24 sind die Ergebnisdifferenzen der beiden Testversionen bei den einzelnen Probanden aufgetragen. Die Differenzen wurden berechnet aus den Werten der Testversion 1 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 2 (Bilder+ Worte). Positive Werte weisen somit auf ein besseres Abschneiden der Probanden in Testversion 1, negative Werte auf ein besseres Ergebnis in Testversion 2 hin.

Es wird deutlich, dass die Unterschiede zwischen den Tests gering waren und keine deutliche Richtungstendenz besaßen. Der Mittelwert der Differenzen betrug 0.139 (± 2.640). Im gepaarten t-Test ergab sich mit $t=0.469$ und $p=0.640$ keine signifikante Differenz zwischen den Ergebnissen beider Tests.

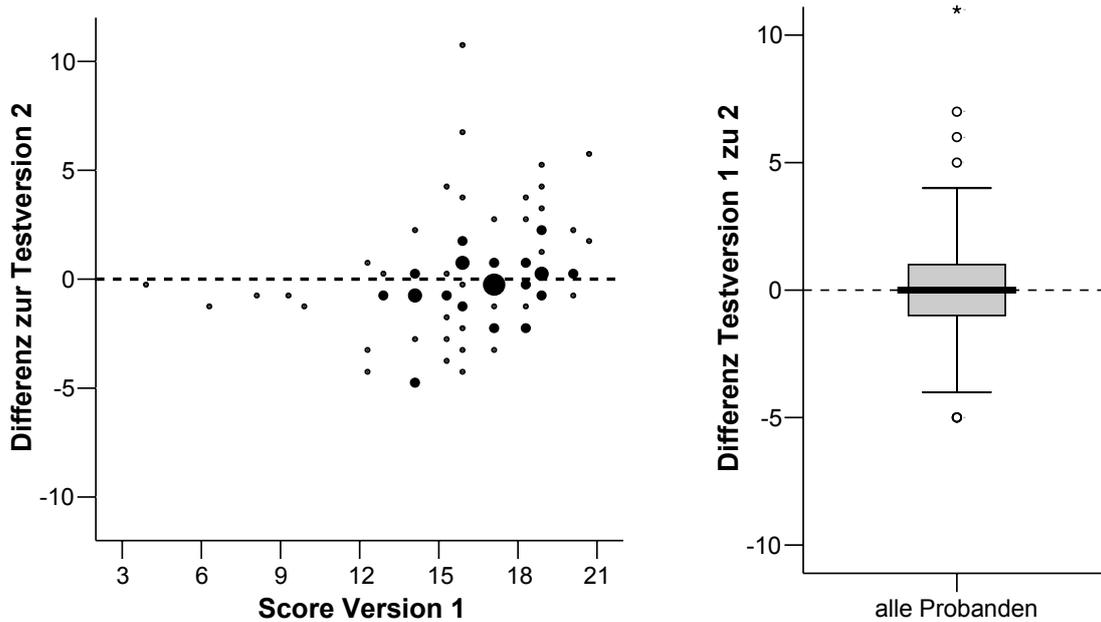


Abbildung 24: Boxplot zur Darstellung der Übereinstimmung von Testversion 1 und Testversion 2 des SOIT-C der Ergebnisse aller Probanden

Die Werte wurden berechnet aus dem Werten der Testversion 1 (Bilder + Worte) abzüglich der Werte der Testversion 2 (Worte).

Gestrichelte/ fette Linie.....	Mittelwert/ Median
Obere+ untere Boxränder..	Interquartilgrenzen
Ausläufer.....	10. bzw. 90. Perzentile
Ausreißer (°).....	1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt
Extremwerte (*).....	> 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Interessant war die Übereinstimmung der beiden Testversionen in den verschiedenen Altersstufen. Es galt zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse beider Tests sich in einzelnen Altersstufen deutlich unterschieden.

Die Pearson'schen Korrelationskoeffizienten der beiden Testversionen betragen $r=0.676$ (6 Jahre, $p<0.001$), $r=0.693$ (7 Jahre, $p=0.003$), $r=0.388$ (8 Jahre, $p=0.170$) und $r=0.421$ (9 Jahre, $p=0.051$). In Abbildung 25 und Abbildung 26 sind die Testdifferenzen der einzelnen Probanden für jede Altersstufe aufgetragen. Auch hier wurden die Differenzen berechnet aus den Werten der Testversion 1 (Bilder+Worte) abzüglich der Werte der Testversion 2 (Worte). Es wird deutlich, dass die Unterschiede relativ gering waren und die arithmetischen Mittelwerte nahe bei null lagen.

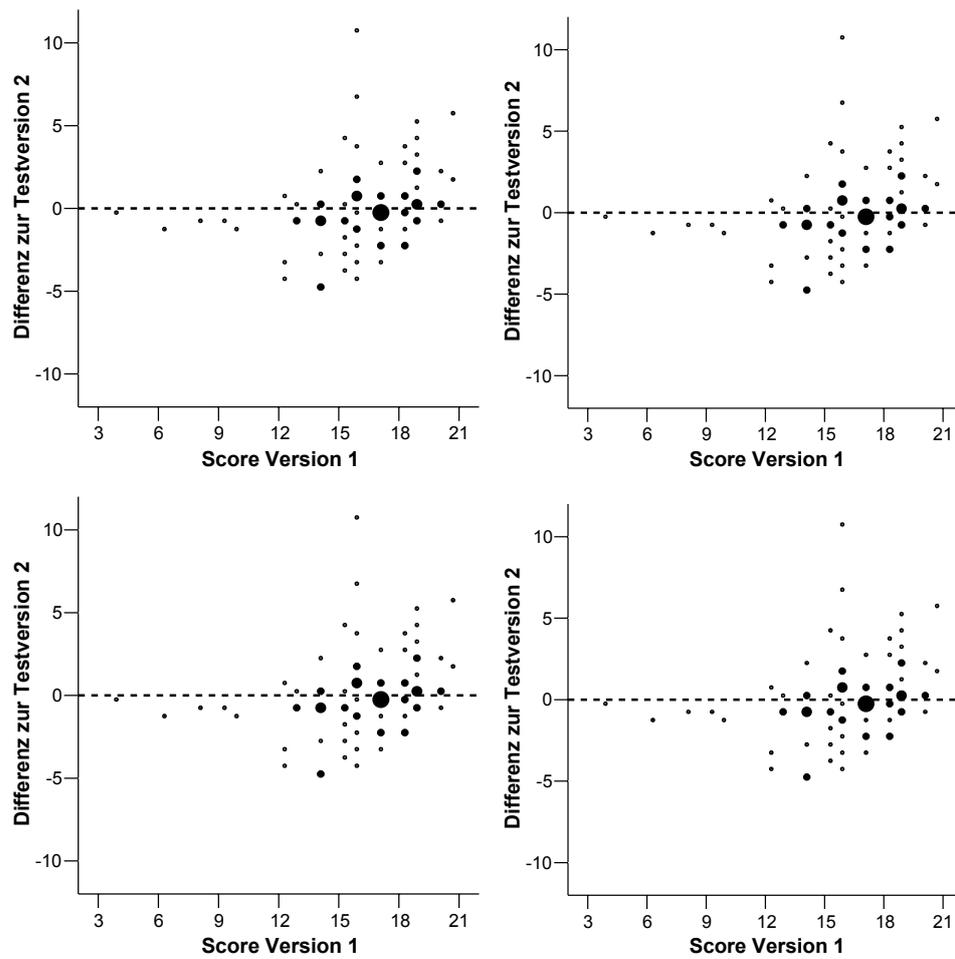


Abbildung 25: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den Ergebnissen von Testversion 1 und 2 des SOIT-C für die einzelnen Altersstufen

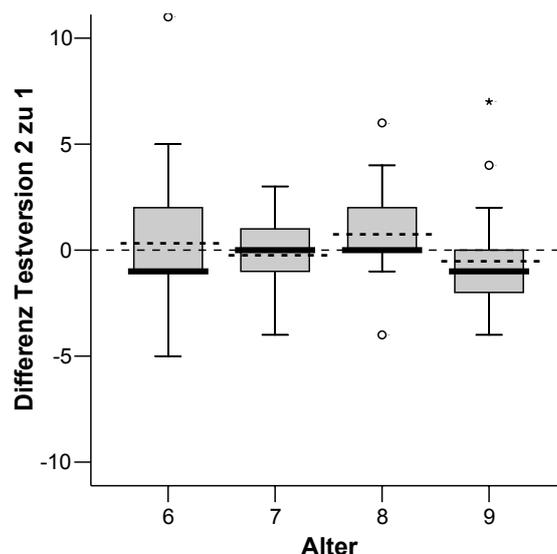


Abbildung 26: Boxplot zur Darstellung der Übereinstimmung von Testversion 1 und Testversion 2 des SOIT-C für die einzelnen Altersstufen

Werte wurden berechnet aus den Werten der Testversion 2 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 1 (Bilder + Worte).

- Gestrichelte/ fette Linie..... Mittelwert/ Median
- Obere+ untere Boxränder.. Interquartilgrenzen
- Ausläufer..... 10. bzw. 90. Perzentile
- Ausreißer (°)..... 1,5- 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt
- Extremwerte (+)..... > 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Boxrand entfernt

Im gepaarten t-Test wurden die Ergebnisse der beiden Testversionen für jede Altersgruppe verglichen, wobei sich in keiner Altersgruppe ein signifikanter Unterschied zeigte (Tabelle 13). Im Vergleich der einzelnen Altersgruppen untereinander waren die Mittelwerte der Testdifferenzen nicht signifikant verschieden (ANOVA, $F[3,75]=0.689$, $p=0.562$).

	<i>Differenzmittel</i>	<i>t-Wert</i>	<i>Signifikanz</i>
6 Jahre	0.333	0.530	0.601
7 Jahre	- 0.125	- 0.275	0.787
8 Jahre	0.857	1.312	0.212
9 Jahre	- 0.364	- 0.704	0.489

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der beider Testversionen jeder Altersstufe mittels des gepaarten t-Tests

$\Delta\mu$... Differenzen der Mittelwerte (Werte der Testversion 2 (Worte) abzüglich der Werte der Testversion 1 (Bilder+ Worte))

7.2.4 FESTLEGUNG DER GRENZWERTE VON OLFAKTORISCHEN DYSFUNKTIONEN

Der Riechtest „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) wurde zum klinischen Gebrauch zum Screening auf olfaktorische Dysfunktionen entwickelt. Mithilfe der in dieser Studie ermittelten Daten wurden die statistischen Grenzwerte zur Hyposmie definiert. Die Grenze zur Hyposmie wurde dabei als die 10. Perzentile der jeweiligen Altersgruppe festgelegt (Kobal, Klimek et al. 2000) (Doty, Shaman et al. 1984). Die im folgendem aufgeführten Testwerte entsprechen jeweils der unteren Grenze der Normosmie. Es erfolgte eine Trennung der Testversionen 1 und 2.

<i>Alter</i>	<i>10. Perzentile Testversion 1</i>	<i>10. Perzentile Testversion 2</i>
6 Jahre	10	7
7 Jahre	12	11
8 Jahre	14	13
9 Jahre	15	14

Tabelle 14: Grenzwerte der Normosmie zur Hyposmie in den einzelnen Alterstufen, diese ist als ein Testergebnis unterhalb der 10. Perzentile definiert.

10. Perzentile.... untere Grenze der Normosmie

7.2.5 ANALYSE DER ANTWORTVERTEILUNG DER VERWENDETEN DUFTSTOFFE

Abbildung 27 zeigt die Verteilung der korrekten Antworten der 21 verschiedenen Duftstoffe. Hierfür wurden die Antworten aller Probanden und beider Testversionen einbezogen (158 Antworten pro Duftstoff). Die Zufallswahrscheinlichkeit (chance level) liegt bei vier möglichen Auswahlantworten bei 25%. Drei Duftstoffe wurden von weniger als 50 % der Probanden korrekt erkannt (Nr.6 Holz: 35.6%, Nr.18 Seife: 39.3%, Nr.19 Erde 49.1%).

Sehr hohe Erkennungsraten von über 90% lieferten die Gerüche Schokolade (4), Nuss (9), Pfefferminze (11) und Benzin (21).

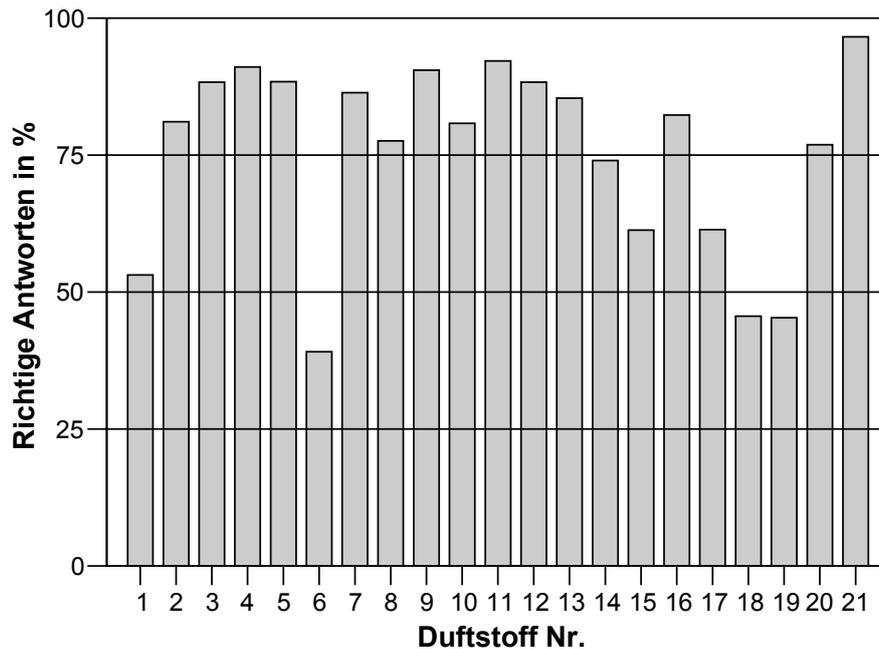


Abbildung 27: Verteilung der Erkennungsraten der einzelnen Duftstoffe für alle Probanden und beide Testversionen

Die Zufallswahrscheinlichkeit der richtigen Antworten liegt bei 25%.

Auf der x-Achse sind die einzelnen Duftstoffe aufgetragen:

1= Blumen, 2= Früchte, 3= Fisch, 4= Schokolade, 5= Babypuder, 6= Holz, 7= Farbe, 8= Gras, 9= Nuss, 10= Essig, 11= Pfefferminze, 12= Zwiebel, 13= Wick Vaporup, 14= Gewürz, 15= Mottenkugeln, 16= Dettol, 17= Lakritze, 18= Seife, 19= Erde, 20= Käse, 21= Benzin

7.2.6 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES “SYDNEY OLFACTORY IDENTIFICATION TEST FOR CHILDREN” (SOIT-C)

- Anstieg des der Mittelwerte des SOIT-Wertes in Testversion 1 und Testversion 2
- Kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der SOIT-Werte zwischen Jungen und Mädchen in beiden Testversionen
- Keine Geschlechtsunterschiede in den einzelnen Altersklassen beider Testversionen außer für 7-jährige in Testversion 2
- Hohe Korrelation und keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Testversionen sowohl für die Gesamtheit der Probanden als auch innerhalb der einzelnen Altersklassen
- Definition der Grenzwerte zwischen Hyposmie und Normosmie für alle Altersklassen

7.3 ERGEBNISSE DER STUDIE „OLFAKTORISCH EVOZIERTE POTENTIALE BEI KINDERN“

7.3.1 ERGEBNISSE

Es erfolgte die Untersuchung von 12 Probanden im Alter zwischen 3 und 10 Jahren. Die Probanden wurden in zwei Gruppen im Altersbereich zwischen 3 und 5 Jahren (Gruppe 1) und im Alterbereich von 6 bis 10 Jahren (Gruppe 2) unterteilt. Die Ableitung der OEP erfolgte von der Elektrodenposition Cz gegen eine Referenzelektrode am linken Ohrfläppchen. In dieser Untersuchung erfolgte die Ausmessung der Latenzzeiten und Amplituden für N1, P1 und P2.

In Abbildung 28 und Tabelle 15 ist bei allen gemessenen Komponenten ein Anstieg der Mittelwerte der Latenzzeiten mit steigendem Alter zu erkennen. Beim Vergleich der Mittelwerte mittels des t-Tests für unverbundene Stichproben zeigte sich allein bei der Komponente P2 ein signifikanter Unterschied für die Mittel der Latenzzeiten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ($t=2.793$; $p=0.023$). Die Latenzzeiten für N1 und P1 unterschieden sich bei der Überprüfung im t-Test nicht signifikant (N1: $p=0,230$, P1= $0,344$). Die OEP- Amplituden der Wellen N1, P1 und P2 (P3) in Gruppe 1 und 2 unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,233$ bis $0,770$).

		Gruppe 1		Gruppe 2	
		μ	σ	μ	σ
Amplitude [μV]	N1	-14.6	4.0	-9.4	2.5
	P1	1.5	4.9	5.2	4.2
	P2	22.6	4.0	18.1	7.4
Latenzzeit [ms]	N1	348	42	422	29
	P1	254	32	355	32
	P2	610	43	769	26

Tabelle 15: Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Amplitude und Latenzzeit der abgeleiteten OEP in Gruppe 1 (3-5 Jahre) und Gruppe 2 (6-10 Jahre)
 μ ... Mittelwert
 σ ... Standardabweichung

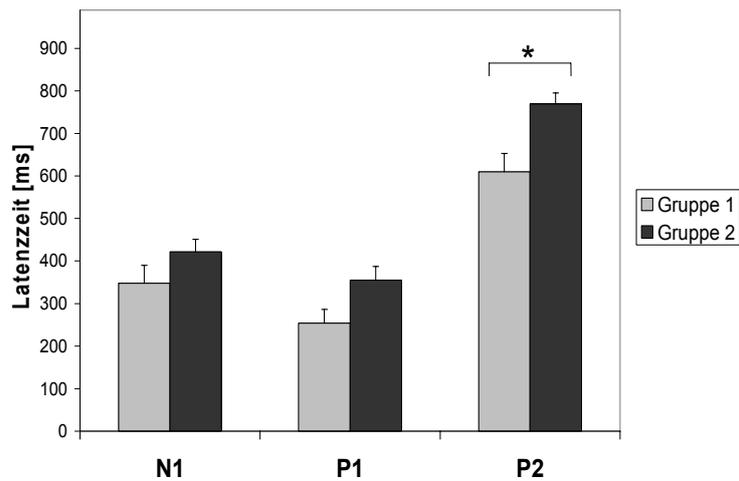


Abbildung 28: Darstellung des Verhaltens der Latenzzeiten der OEP- Komponenten N1, P1 und P2 (P3) in zwei Altersgruppen (Gruppe 1: 3-5 Jahre; Gruppe 2: 6-10 Jahre)

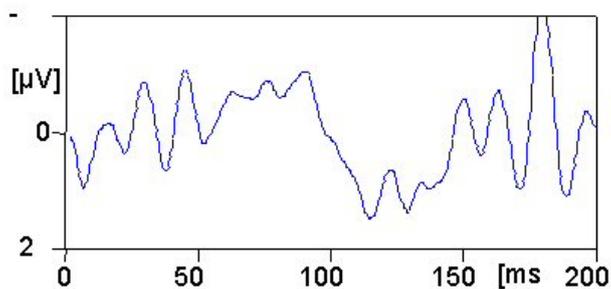
*... Die Differenz der Mittelwerte μ ist signifikant zum Niveau $\alpha=0.05$

Für keine der Messungen (Amplituden und Latenzzeiten aller Komponenten) konnten Geschlechtsunterschiede ausgemacht werden ($p=0.160$ bis 0.937).

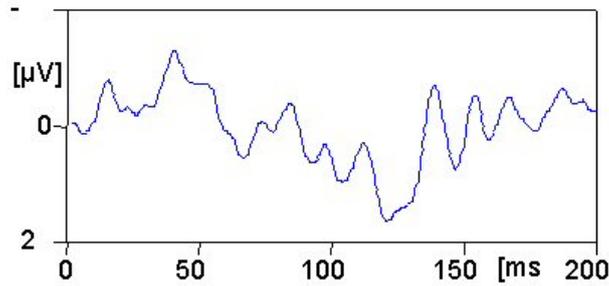
7.3.2 BEISPIELE

Im Folgenden sind graphische Darstellungen einzelner OEP-Messungen dargestellt. Abgebildet sind jeweils die Mittelungen aller Messungen bei einem Probanden. Die Reizsetzung erfolgte jeweils am Nullpunkt der x-Achse.

4-jähriger Junge:



5-jähriges Mädchen:



7-jähriger Junge:

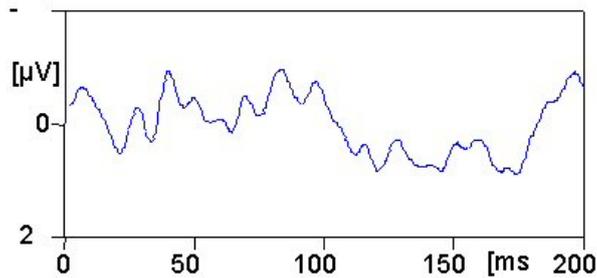


Abbildung 29: Beispiele von OEP bei Kindern verschiedenen Alters (Reiz: H₂S [200 ms, 4 ppm], linker Naseneingang)

7.3.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER STUDIE „OLFAKTORISCH EVOZIERTE POTENTIALS BEI KINDERN“

- Signifikanter Unterschied für die Mittel der Latenzzeiten der Komponente P2 zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2
- Keine Unterschiede für die Latenzzeiten der Komponenten N1 und P1
- Keine Unterschiede für die Amplituden der Komponenten N1, P1 und P2

8 DISKUSSION

8.1 DISKUSSION DER TESTMETHODEN UND ERGEBNISSE

Die Beziehung zwischen Riechvermögen und Lebensalter ist in einer Reihe von Studien mit Hilfe von psychophysischen und elektrophysiologischen Methoden untersucht worden. Allerdings fanden dabei vorwiegend die Altersgruppen zwischen der 3. und 7. Lebensdekade Berücksichtigung. Die Untersuchung des Riechvermögens verschiedener Altersstufen im Kindes- und Jugendalter spielte bisher nur eine geringe Rolle in der Riechforschung und gestaltet sich auch dahingehend schwierig, da geeignete Testverfahren kaum entwickelt und validiert worden sind.

Diese Promotionsarbeit umfasste drei Einzelstudien. Es wurden zwei psychophysische Riechtests entwickelt und validiert („Sniffin' Sticks für Kinder“ – SS-K und „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ – SOIT-C) sowie ein elektrophysiologisches Verfahren zur Untersuchung des Riechsinnens von Kindern durchgeführt.

Über die Inzidenz von Riechstörungen und deren Relevanz und Auswirkungen im Kindesalter gibt es keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Im klinischen Bereich wird das Riechvermögen von Kindern sehr selten geprüft. Allein bei „symptomatischen“ Riechstörungen, welche z.B. mit Essstörungen oder anderen Auffälligkeiten (z.B. Hypogonadismus beim Kallmann-Syndrom) einhergehen, erfolgt eine Untersuchung mithilfe von Geruchstests (Tsai and Gill 2006). Auch bei bekannten familiären olfaktorische Dysfunktionen oder Operationen im Nasen-/ Ohrenbereich wird in der Regel eine Riechtestung durchgeführt.

Aufgrund der Existenz von Riechstörungen im Kindesalter und der unkomplizierten Testbarkeit sind Screeninguntersuchungen des Geruchsvermögens von Kindern wünschenswert, um späte Diagnosestellungen zu vermeiden. Störungen des Geruchsinnens äußern sich häufig spät, gehen aber mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität (Frasnelli and Hummel 2005) einher. Eine frühe Diagnosestellung ist somit vorteilhaft, um längerfristige negative Einflüsse auf die Ernährung, Entwicklung und Lebensqualität der Kinder zu vermeiden.

Bei der Riechtestung von Kindern werden jedoch zumeist Riechtests verwendet, welche für die Erwachsenenendiagnostik entwickelt wurden (z.B. „UPSIT“, „Sniffin' Sticks“). Die Testung des Riechvermögens von Kindern ist damit jedoch nicht exakt möglich ist, da diese Tests durch Studien an Erwachsenen evaluiert und standardisiert

sind. Werden diese Tests bei Kindern verwendet, kann es zu Fehlinterpretationen kommen, da die Normwerte gegebenenfalls für Kinder nicht gültig sind. Durch den Einsatz von speziell für Kinder adaptierten Riechtests könnte die klinische Diagnostik und Therapie von kindlichen Riechstörungen und mit Riechstörungen assoziierten Erkrankungen deutlich verbessert werden.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze für spezielle Testmethoden für Kinder veröffentlicht, die klinische Anwendbarkeit der Methoden erscheint größtenteils jedoch mangelhaft, da selten eine ausreichende Evaluierung und Standardisierung stattgefunden und keine Normwertverteilungen für verschiedene Altersgruppen veröffentlicht worden sind. Zudem sind die meisten Tests durch starke Verkürzung und Vereinfachung kaum zur exakten Differenzierung des Riechvermögens geeignet und somit ausschließlich zum Screening des Geruchssinnes verwendbar.

8.1.1 DISKUSSION DER STUDIE „SNIFFIN’ STICKS FÜR KINDER“ (SS-K)

Der Riechtest „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Analyse und Untersuchung des Riechvermögens von Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren entwickelt und durchgeführt. Der SS-K wurde als Abwandlung des „Sniffin’ Sticks“- Tests (Hummel, Sekinger et al. 1997; Kobal, Klimek et al. 2000) als komplexer Riechtest konzipiert, welcher auch bei Kindern die Untersuchung von drei Komponenten des Geruchsvermögens (Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle, der Geruchsdiskrimination und -identifikation) ermöglichen soll. Der Einsatzbereich des SS-K liegt aufgrund der ausführlichen Testung mit drei Untertests in der detaillierten Untersuchung des Geruchsvermögens und der erweiterten Diagnostik von eventuellen Riechstörungen sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Bereich. Zum Screening von Riechstörungen bei Kindern eignet er sich jedoch aufgrund eines Zeitaufwandes von etwa 30 Minuten und einer relativ hohen Abbruchrate von etwa 24% nur bedingt.

Bislang existieren wenige Verfahren zur Untersuchung des kindlichen Riechvermögens, aber besonders für die eingehende, differenzierte Diagnostik von Riechstörungen wurden noch keine kindgerecht adaptierten Verfahren entwickelt. Die Schwierigkeit bei der Anwendung eines komplexen mehrteiligen Testverfahrens für Kinder ist der höhere Zeitaufwand und die Voraussetzung gewisser kognitiver Fähigkeiten. Dadurch erklärt sich, dass die Durchführbarkeit der Tests nicht bei allen Kindern

gewährleistet war, da das Verständnis und die Konzentrationsleistung einiger Kinder teilweise nicht ausreichend bzw. nicht konstant waren. Erwartungsgemäß war die Abbruchrate aufgrund von mangelndem Verständnis oder fehlender Konzentration umso größer, je jünger die Kinder waren. In der Gruppe der 3 bis 5-jährigen Kinder erreichte die Abbruchquote den Wert von 31%, während der Test bei den 9 bis 12-jährigen nur in 11% der Fälle nicht komplett durchführbar war. Des Weiteren ließ sich beobachten, dass die Jungen (26,3%) allgemein und in den einzelnen Altersstufen eine etwas höhere Abbruchrate als die Mädchen (21,2%) aufwiesen. Dies ist mit den allgemeinen Beobachtungen und Erkenntnissen der Pädagogik vereinbar, wobei die Konzentrationsfähigkeit, das Kooperationsvermögen und Zielstrebigkeit bei Mädchen im Vorschul- und Schulalter im Durchschnitt besser entwickelt sind (Baumert, Klieme et al. 2001); (Garbe 2003); (Baron-Cohen 2004). Bei den Testergebnissen des SS-K ließen sich jedoch keine Geschlechtsunterschiede feststellen (Kapitel 7.1.3). Im Gegensatz dazu ließen sich in zahlreichen Untersuchungen des Riechvermögens von Erwachsenen Geschlechtsunterschiede in dem Sinne zeigen, dass Frauen statistisch ein besseres Geruchsvermögen als Männer haben (Kobal, Hummel et al. 1996; Hummel, Sekinger et al. 1997; Kobal, Klimek et al. 2000).

Die Ergebnisse des SS-K zeigten einen Anstieg der Punktwerte des SDI-Wert und der einzelnen Untertests mit steigendem Alter, wobei dieser hauptsächlich auf die Gruppe der jüngsten Probanden zurückzuführen war. Aufgrund des relativ großen Testumfangs des SS-K liegt die Vermutung nahe, dass die genannten Ergebnisse zumindest zum Teil auf dem hohen Anspruch an kognitive und verbale Fähigkeiten beruhen. Möglicherweise reichten Verständnis, Konzentration und Motivation vor allem bei den 3- bis 5-jährigen Kindern nicht für eine exakte Ausführung der Tests aus. Dies wurde während der Studiendurchführung erkennbar, als besonders die Teilnehmer der jüngsten Probandengruppe intensive Motivation benötigte, um den etwa 20-minütigen Test durchzuführen. Zudem wurde deutlich, dass teilweise schwer differenziert werden konnte, ob die Aufgabenstellung vollständig verstanden wurde oder geraten wurde. Es war während der Testung auch schwer zu erkennen, ob jedes Kind die Aufgabe des „Schnüffeln“ richtig verstehen und umsetzen konnte. Des Weiteren musste überlegt werden, ob die Aufgabenstellung des Identifikationstests für alle Kinder lösbar ist, da nicht sicher vorauszusetzen war, ob erstens Erfahrungen mit den angebotenen Duftstoffen bestehen und ob zweitens alle Begriffe der Auswahlliste bekannt sind. Da der SS-K jedoch vereinfachte Aufgabenstellungen beinhaltet und kindgerecht erklärt und

durchgeführt wurde, ist tatsächlich ein geringer ausgebildetes Geruchsvermögen bei den jüngeren, im Gegensatz zu den älteren, Kinder zu vermuten.

Um diese Überlegungen zu überprüfen, wurden im Kapitel 7.1.4 nur die Ergebnisse der besten 50 Prozent der Probanden jeder Altersgruppe betrachtet. Dies sollte ein Herausfiltern jener Kinder ermöglichen, welche erheblichere Probleme mit den erwähnten kognitiven Ansprüchen bzw. der Aufgabenstellung hatten und infolgedessen Ergebnisse unterhalb der 50. Perzentile lieferten. Dabei zeigte sich im Vergleich zur Statistik mit der Gesamtheit der Probanden eine gleich bleibende signifikante Altersabhängigkeit des SDI-Wertes. Bei der Annahme, dass die besten 50 Prozent der Probanden die kognitiven Voraussetzungen des Testes relativ sicher erfüllt haben, ist dies als Indiz zu werten, dass jüngere Kinder nicht aufgrund kognitiver Einschränkungen schlechter abschnitten als die Älteren.

Für die klinische Anwendung wurden aus den Ergebnissen des SS-K Normwerte für die drei Altersgruppen zwischen 3 und 12 Jahren ermittelt, um zwischen Hyposmikern und Normosmikern unterscheiden zu können. Dazu wurde die 10. Perzentile des untersuchten gesunden Probandenguts der jeweiligen Altersgruppe als Grenzmarke zur Hyposmie definiert (Kobal, Klimek et al. 2000); (Hummel 1999). Der Begriff der Anosmie könnte statistisch auf Werte unterhalb der 3. Perzentile festgelegt werden. Für die exakte Determinierung dieses Wertes werden jedoch sehr große Probandengruppen in den einzelnen Altersstufen benötigt.

Da bei den Probanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede festgestellt wurden, gelten für Jungen und Mädchen dieselben altersspezifischen Grenzwerte. Es ist wie bei jedem Testverfahren zu beachten, dass Testergebnisse unterhalb der Normgrenze für Normosmie nur ein Hinweis auf eine eventuell bestehende Riechstörung sein können. Eine Wiederholung des Riechtests, eine ausführliche Anamnese und weitergehende Untersuchungen sollten daraufhin in Absprache mit den Patienten erfolgen.

Durch die Ermittlung der entsprechenden Grenzwerte zwischen Normosmie und Hyposmie bei jedem der drei Teiltests und dem Summationswert des gesamten Tests ist es möglich, das Riechvermögen der Teilnehmer genauer zu differenzieren. Während z.B. die Untersuchung der Wahrnehmungsschwelle bei einem Probanden ein mäßiges bis schlechtes Ergebnis liefern kann, können die Diskriminations- und Identifikationsleistungen im Normbereich liegen. Dies könnte auf eine Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle hinweisen, welche bei deutlich überschwelligen Reizen nicht

auffällt. Bei Erwachsenen konnte diese Befundkonstellation häufig bei Patienten mit chronischen sinunasalen Problemen gezeigt werden (Klimek et al., 1998). Diese Unterscheidung ermöglicht ein reiner Identifikationstest beispielsweise nicht. Demgegenüber kann ein überdurchschnittliches Ergebnis in der Schwellentestung bei mäßigem Erfolg der Geruchsidentifikation ein Hinweis auf sprachliche Probleme oder die Unkenntnis bestimmter Gerüche sein. Denn während die Schwellen- und Diskriminationstests im Prinzip nonverbale Untersuchungen sind, sind Identifikationstests überwiegend von einem gewissen Sprachverständnis und überdies auf Erfahrungen mit den angebotenen Duftstoffen abhängig. Dies kann den Einsatz bei Kindern limitieren. Ein weiterer Nachteil beim Einsatz von reinen Identifikationstests kann sein, dass eine mehrfache Anwendung aufgrund des Erlernens der richtigen Begriffe nicht möglich ist. Ebenso ist der kulturelle Bezug von Identifikationstests zu erwähnen. Bei der Identifikationstestung des SS-K wurden Düfte verwendet, welche den meisten Kindern deutscher Herkunft aus dem Alltag gut bekannt sind aber teilweise durchaus nicht zum Erfahrungsschatz von Menschen aus anderen Kulturen gehören. Der hier entwickelte Test ist somit hauptsächlich für den Einsatz in deutschsprachigen Ländern konzipiert.

Zusammengefasst zeigte diese Studie, dass mit einer Rate von 76% durchführbarer Untersuchungen eine sehr komplexe Riechtestung auch bei Kindern unter 13 Jahren möglich ist. Der SS-K stellt durch die beschriebene Testung von drei Komponenten des Geruchvermögens eine gründlichere und umfassendere Untersuchung dar als ein Testverfahren, welches beispielsweise allein das Identifikationsvermögen oder die Schwellenwahrnehmung prüft. Bei jedem der drei Teiltests werden spezifische Elemente des Riechvermögens getestet, was ein genaues Bild des Riechvermögens der getesteten Person zeichnet und bei der Diagnose und Differenzierung eventueller Riechstörung bedeutsam sein. Die offensichtliche Schwierigkeit dieses Verfahrens ist ein relativ hoher Anspruch an Konzentration, Auffassungsvermögen und Ausdauer der Kinder. Der Riechtest „Sniffin' Sticks für Kinder“ (SS-K) ist somit zur vertieften Diagnostik einsetzbar, eignet sich aufgrund relativ hoher Abbruchquoten jedoch nicht zum Screening von Riechstörungen.

Um einen klinischen Einsatz des SS-K zu ermöglichen ist die Reliabilität der Grenzwerte zwischen Norm- und Hyposmie zu prüfen. Aufgrund der relativ geringen Probandenzahlen sind eventuell weitere Evaluationen an größeren Probandenkollektiven notwendig, um eine korrekte Unterscheidung von Hyposmikern, Normosmikern und eventuell Anosmikern zu ermöglichen.

8.1.2 DISKUSSION DER STUDIE “SYDNEY OLFACTORY IDENTIFICATION TEST FOR CHILDREN“ (SOIT-C)

Der Riechtest “Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) wurde als Teil dieser Promotionsarbeit entwickelt. Er wurde bei einem Probandenkollektiv im Alter von 6 bis 9 Jahren getestet und durchgeführt. Der SOIT-C wurde als Riechtest für Kinder konzipiert und ist aufgrund seiner einfachen Aufgabenstellung und der guten Durchführbarkeit in allen untersuchten Altersstufen sehr gut zum Screening von Riechstörungen geeignet. Für exaktere Untersuchungen des Riechvermögens sind jedoch weiterreichende Untersuchungen notwendig. Es handelte sich um einen reinen Identifikationstest mit 21 zu erkennenden Duftstoffen. Die Studienlage zeigt, dass bei der alleinigen Bestimmung des Identifikationsvermögens eine für Screeningtests ausreichend große Korrelation zur kombinierten Messung von Geruchsschwellenbestimmung, Diskriminationsfähigkeit und Identifikationsvermögen besteht (Hashimoto, Fukazawa et al. 2004); (Miwa, Furukawa et al. 2004); (Kobayashi, Nishida et al. 2004).

Nach Thesen der Arbeitsgruppe "Standardisierung von Riech- und Schmecktests" der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/ Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde könne sich Tests zum Screening des Riechvermögens auf die Aussage beschränken, bei welchem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Normosmie und bei welchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Riechstörung vorliegt (Hummel 1999). Dazu eignet sich als Grenzwert die 10. Perzentile eines untersuchten Probandenkollektivs.

In dieser Studie wurden 79 Schulkinder im Alter zwischen 6 und 9 Jahren untersucht. Zur Untersuchung des Einflusses der Darbietungsform der Auswahlalternativen auf die Identifizierung der Duftstoffe wurde der SOIT-C bei allen Probanden in zwei Testversionen durchgeführt. In der Standardtestversion (Version 2) erfolgte die Auswahl mit Hilfe von Worten. Nach der Auswertung der Ergebnisse wurde ein Anstieg der gemessenen Punktwerte (SOIT-Wert) mit steigendem Alter erkennbar. Nahezu identische Ergebnisse lieferte die Auswertung der Testversion 1 (Items in Worten und Bildern). Im Vergleich der beiden Testversionen zeigten sich nur geringe Differenzen, welche weder in der Gesamtheit noch in einer der Altersstufen signifikant waren. Die Streuungen überstiegen wahrscheinlich die normale Variabilität zwischen zwei Sitzungen nicht.

Es kann somit geschlussfolgert werden, dass beide Tests in allen Altersstufen von 6 bis 9 Jahren zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Dies zeigt, dass Kinder ab einem Alter von 6 Jahren problemlos mit einfachen Duftbeschreibungen in Wortform umgehen

können und eine zusätzliche Information in Form von Fotos nicht notwendig ist. Hierbei ist aber zu beachten, dass die Einschulung in Australien im Alter von 5 Jahren erfolgt, so dass diese Aussage nicht auf Deutschland übertragbar ist.

Grundsätzlich sollte die Darbietung der auszuwählenden Items bei jedem Probanden einheitlich und möglichst in Form einfacher Begriffe vorliegen. Sowohl das mündliche Vortragen der Begriffe als auch die Darstellung in Form von Bildern oder Fotos birgt durch psychologische und optische Suggestion Fehlerquellen. So könnte z.B. die Darstellung einer großen roten Erdbeere die Aufmerksamkeit der Kinder eher binden, als dies Fotos einer Wiese oder von Zimtstangen zu tun vermögen. Ebenso wie beim SS-K ist anzumerken, dass die beim SOIT-C verwendeten Duftstoffe ausschließlich bei australischen Kindern und Erwachsenen getestet wurden und diese kulturspezifischen Ergebnisse nicht auf andere Länder übertragbar sind.

Aufgrund der einfachen, kindgerechten Aufgabenstellung kann somit von einem geringfügig schlechteren Riechvermögen der jüngeren gegenüber den älteren Kindern ausgegangen werden. Auf Basis der Messungen wurden die Grenzwerte zwischen Norm- und Hyposmie auf der 10. Perzentile der jeweiligen Altersgruppe festgelegt. Ein Geschlechtsunterschied der Riechleistungen wurde wie auch beim SS-K in keiner der beiden Testversionen und in keiner Altersgruppe gemessen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse wird jedoch auch deutlich, dass auch für dieses Testverfahren die Evaluierung anhand von größeren Probandenkollektiven notwendig ist.

Erwähnt werden muss hier die theoretische Gesundheitsschädlichkeit der verwendeten Duftstoffe und Gemische Terpentin, Benzin und Naphthalin (siehe Kapitel 6.2.4). Die kurze einmalige Einatmung dieser Stoffe im Sinne einer Duftreizung ist jedoch als unerheblich einzuschätzen.

8.1.3 DISKUSSION DER STUDIE „OLFAKTORISCH EVOZIERTE POTENTIALE BEI KINDERN“

Parallel zur subjektiven Riechtestung von Kindern wurde in dieser Promotionsarbeit eine Studie zur Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) zur Überprüfung der Anwendbarkeit dieser objektiven Testmethode bei Kindern durchgeführt. Dabei wurden 12 Probanden im Alter von 3 bis 10 Jahren untersucht, wobei jeweils mindestens 12 Reizungen mit Schwefelwasserstoff durchgeführt wurden.

Die Methode der OEP wurde bei Kindern noch nicht in Studien untersucht. Sandford untersuchte eine Gruppe gesunder Kinder, genaue Daten sind dabei jedoch nicht beschrieben (Sandford, Davidson et al. 2006). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Messung von OEP bei Kindern grundsätzlich möglich ist. Das heißt, dass die Untersuchungen bei allen Probanden über mindestens sechs Minuten ausgeführt werden konnten. Zudem konnten Aussagen zu dem Verhalten der Amplituden und Latenzzeiten der Wellen P1, N1 und P2 der abgeleiteten Potentiale getroffen werden, welche aufgrund der niedrigen Probandenzahl aber kritisch zu werten sind.

Nach der Unterteilung der Probanden in Gruppe 1 (3 bis 5 Jahre) und Gruppe 2 (6 bis 10 Jahre) zeigten die Wellen P1, N1 und P2 keinen signifikanten Unterschied ($p=0,233$ bis $0,770$). Die OEP- Amplituden der Wellen P1, N1 und P2 der Gruppe 1 und 2 zeigten dagegen einen Anstieg der Mittelwerte der Latenzzeiten mit steigendem Alter. Diese Unterschiede waren jedoch nur für die Komponente P2 signifikant ($t=2,793$; $p=0,023$). Für die Überprüfung dieser Ergebnisse sind Messungen mit weiteren Probanden erforderlich.

Heil et al. konnten zeigen, dass die Latenzzeit der P2 mit der abnehmenden Wahrscheinlichkeit des Reizes, der Aufgabenrelevanz und der Informationsmenge, die ein Reiz enthält, zunimmt (Heil and Rösler 2000). Der Anstieg der Latenzzeiten der P2 kann somit als eine steigende Aufmerksamkeitszuwendung interpretiert werden (Heil and Rösler 2000); (Donchin and Coles 1998), was mit den Ergebnissen und Beobachtungen aus den psychophysischen Testverfahren einhergeht. Dort wurde der Anstieg der Fähigkeit zur Identifikation von Gerüchen mit steigendem Alter gemessen, was durch die größere Erfahrung und das weitere Vokabular für Gerüche begründet sein könnte (Lehrner, Gluck et al. 1999). Der olfaktorische Reiz könnte somit tiefere kognitive Prozesse auslösen und damit den Anstieg der Latenzzeiten begründen (Geisler, Morgan et al. 1999).

Zusammenfassend konnte bei der Analyse der der OEP gezeigt werden, dass zwischen dem 4. und 11. Lebensjahr deutliche Veränderungen in der olfaktorischen Informationsverarbeitung stattfinden. Zudem wurde deutlich, dass zur Untersuchung des Riechvermögens im Kindesalter neben psychophysischen Methoden auch die Ableitung von OEP verwendet werden kann.

Dies ist vor allem zum Ausschluss von Anosmie im Kindesalter (z.B. im Rahmen eines Kallmann-Syndroms) und zur wissenschaftlichen Untersuchung der Entwicklung des Riechvermögens interessant. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist zudem die hohe Test-Retest-Reliabilität der Ergebnisse (Welge-Lussen, Wille et al. 2003). Es sind jedoch

weitere Studien an größeren Probandenkollektiven von Norm- und Anosmikern notwendig, um altersspezifische Normwerte gewinnen und sichere Aussagen treffen zu können.

8.1.4 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

In dieser Promotionsarbeit wurden zwei subjektive Riechtestverfahren entwickelt und validiert („Sniffin' Sticks für Kinder“ und „Sydney Olfactory Identification Test for Children“) und ein elektrophysiologisches Verfahren zur Untersuchung des Riechsinnes von Kindern durchgeführt.

Nach den Auswertungen der psychophysischen Riechtests dieser Arbeit zeigten sich bei beiden Testmethoden sehr ähnliche Ergebnisse: mit steigendem Alter der Probanden zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Testergebnisse beider Methoden (SDI-Wert und SOIT-Wert). Beim SS-K lagen besonders die Ergebnisse der jüngsten Probanden (Gruppe A: 3- 5 Jahre) deutlich unter denen der Gruppe der 6 bis 8-jährigen und 9 bis 12-jährigen. Und auch bei dem reinen Identifikationstest SOIT-C waren die Unterschiede vor allem auf die jüngsten Probanden (6 Jahre) zurückzuführen.

Für diese Ergebnisse, die konform zu einigen anderen Studien zum Riechvermögen von Kindern sind (Richman, Wallace et al. 1995) (Richman, Sheehe et al. 1995). (Kobal, Dreier et al. 1999) (Welge-Lussen, Wille et al. 2003), bieten sich nun zwei Erklärungsmöglichkeiten an. Zum einen ist es möglich, dass der Riechsinn von Kindern bereits sehr sensitiv ist, die verwendeten Riechtests jedoch trotz kindgerechter Adaptation, besonders für die Jüngeren, kognitiv, intellektuell oder sprachlich zu anspruchsvoll für das Kindesalter waren. Die andere Erklärungsmöglichkeit ist, dass sich das Riechvermögen von Kindern erst mit steigendem Alter und einer gewissen „Riecherfahrung“ entwickelt und die maximale Riechwahrnehmung des Menschen erst in der Pubertät oder möglicherweise erst in der Adoleszenz erreicht wird.

Interessant sind die Ergebnisse von Lehrner et. al, welche zeigen konnten, dass die verschiedenen Fähigkeiten, welche zur Lösung einer Riechtestaufgabe notwendig sind, bei Kindern in unterschiedlichen Maßen entwickelt sind (Abbildung 30) (Lehrner, Gluck et al. 1999). So sei die Geruchsschwelle bei Kindern gleich zu der von jungen Erwachsenen, die Geruchserinnerung und Identifikation dagegen schlechter ausgebildet. Diese Ergebnisse treffen jedoch für den Vergleich von Kindern zu Erwachsenen zu, die Theorie der unterschiedlichen Entwicklung verschiedener

Komponenten des Riechvermögens ist jedoch auch bei der Interpretation der Ergebnisse verschiedener Altersklassen bei Kindern wertvoll.

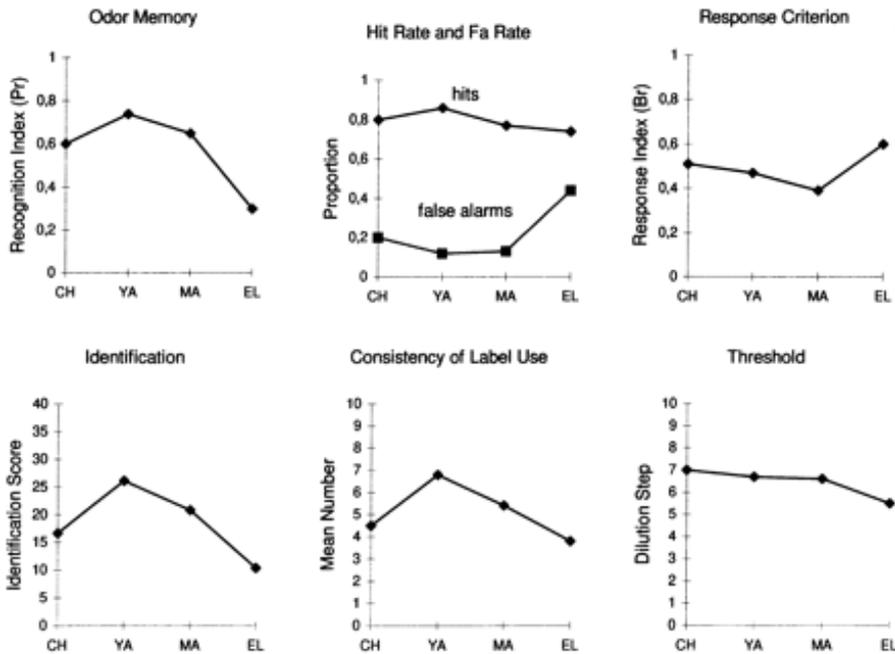


Abbildung 30: Die durchschnittlichen Leistungen verschiedener Geruchseigenschaften in verschiedenen Altersstufen

CH = Kinder 4 bis 11 Jahre, YA = Junge Erwachsene 18 bis 30 Jahre, MA = Erwachsene 31 bis 57 Jahre, EL = Ältere Personen 64 bis 90 Jahre.

Aus: "Odor Identification, Consistency of Label Use, Olfactory Threshold and their Relationships to Odor Memory over the Human Lifespan" (Lehrner, Gluck et al. 1999)

Für diese Überlegungen ist die Betrachtung der Unterscheidung einer peripheren sensorischen und einer zentralen Komponente des Riechvermögens sinnvoll. Denn zur bewussten Wahrnehmung und Diskrimination olfaktorischer Reize müssen sowohl die peripheren Rezeptorstrukturen als auch die zentralen informationsverarbeitenden Strukturen ausgereift und funktionsfähig entwickelt sein (Doty 1995). Dies wirft die Frage auf, wie sich beide Komponenten im Kindesalter entwickeln und welchen Anteil diese Veränderungen an der Plastizität des Riechvermögens im Kindesalter haben.

Die Literatur weist darauf hin, dass die morphologische Entwicklung der peripheren olfaktorischen Rezeptorstrukturen und der Riechbahn beim Menschen früher stattfindet als bei vielen Säugetieren (Chuah and Zheng 1992). Pyatkina zeigte schon 1982 die vollständige morphologische Ausreifung der ORN in der 11. Gestationswoche (GW) (Pyatkina 1982). Chuah et al. untersuchte Biopsien von Feten der 12. bis 32. GW und

zeigte elektromikroskopisch und biochemisch den Verlauf der Entwicklung des menschlichen Riechepithels. Eine Übersicht dessen zeigt Abbildung 31 (Chuah and Zheng 1992). Auch die Ausdehnung und Struktur des Riechepithels beim Fetus und Neugeborenen wurden untersucht. Es wurde gezeigt, dass das fetale Riechepithel eine deutlich größere relative Ausdehnung in der Nasenhöhle als bei Erwachsenen hat (Nakashima, Kimmelman et al. 1984). Zudem wurde festgestellt, dass in Biopsien bei Erwachsenen ab dem 16. Lebensjahr immer Metaplasien zu respiratorischen Epithel und Degenerationen von ORN und Stützzellen beobachtet wurden. In fetalen und neonatalen Biopsien wurden hingegen keine Dystrophien gesehen (Trojanowski, Newman et al. 1991).

In welchem Maße die Existenz der morphologisch weit differenzierten peripheren Riechbahn zum Geburtszeitpunkt im Zusammenhang mit der Funktion des Riechsinnes steht ist nicht bekannt. Auch systematische histologische Untersuchungen des Riechepithels gesunder Kinder verschiedener Altersstufen wurden noch nicht veröffentlicht, weshalb keine sicheren Aussagen über den Verlauf der Entwicklung des Riechepithels getroffen werden können.

In einigen psychophysischen Untersuchungen wurde bei Kindern eine mit jungen Erwachsenen vergleichbare niedrige Riechschwelle bei geringerem Identifikationsvermögen gefundenen (Cain, Stevens et al. 1995); (Lehrner, Gluck et al. 1999); (Solbu, Jellestad et al. 1990); (Frank, Gesteland et al. 2006). Die Wahrnehmungsschwelle ist kein direktes Maß für die Sensibilität der peripheren olfaktorischen Rezeptoren da sie nicht unabhängig von der zentralen Verarbeitung der olfaktorischen Reize ist. Eine niedrige Riechschwelle setzt jedoch die vollständige Funktionsfähigkeit des peripheren Riechapparates voraus, welche nach diesen Studien ab dem Alter von etwa 4 Jahren angenommen werden kann. Die Schwellenwahrnehmung jüngerer Kinder ist bisher nicht exakt untersucht.

Bekanntem, die Erfahrung. Als vorwiegender Mechanismus für diese Lernprozesse und Gedächtnisbildung gilt die synaptische Plastizität. Diese kann sowohl auf Änderungen der Morphologie als auch der auf Aktivitätsänderungen der Synapsen beruhen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist bisher nur zum Teil bekannt. Ein wesentlicher Bestandteil der synaptischen Plastizität ist die unterschiedliche Reaktion der Synapsen und Neuronen auf wiederholte Aktivierung (Repetition). Oft wiederholte Impulse können zur dauerhaften Erregungsverstärkung, zur –inhibition oder zum Ausprosseln von Synapsen und Dendriten und somit dem Entstehen neuer Verschaltungen führen (Tao and Poo 2001)

Bei der in dieser Promotionsarbeit durchgeführten Riechtestung mit psychophysischen Methoden (Messung der Geruchsschwelle, -identifikation und -diskrimination) ist das Testergebnis abhängig von dem komplexen Gefüge der Funktion und den Eigenschaften der peripheren Rezeptorstrukturen, der informationsverarbeitenden Strukturen der Riechbahn und anscheinend von allgemeinen kognitiven Fähigkeiten.

Die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) ermöglichte, den Einfluss von kognitiven Fähigkeiten weitestgehend auszublenden und einen Einblick in die Eigenschaften der Verarbeitung olfaktorischer Informationen zu bekommen. In der Literatur existieren keine Veröffentlichungen über die elektroфизиologische Messung von OEP bei Kindern in diesem Altersbereich. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung von OEP bei 12 Kindern im Alter von 3 bis 10 Jahren. Es zeigte sich als Hauptresultat ein altersabhängiger Anstieg der P2-Latenzzeiten (vom Alter von 3 bis 5 Jahren zum Alter von 6 bis 10 Jahren), während die Latenzzeiten der N1 und P1 und die Amplituden keine signifikanten Unterschiede in den Altersgruppen zeigten.

Die positive Welle P2 in evozierten Potentialen wird auch als „kognitive Komponente“ bezeichnet (Murphy, Morgan et al. 2000). Die Bedeutung der P2 wird in der neuronalen Aktivität in Abhängigkeit der Aufgabenrelevanz des Geruchs (Heil and Rösler 2000); (Pause and Krauel 2000), der Verarbeitungsgeschwindigkeit des kognitiven Prozesses (Geisler, Morgan et al. 1999), dem Bekanntheitsgrad (Polich and Donchin 1988) und der Aufmerksamkeitszuwendung (Masago, Shimomura et al. 2001) gesehen. Nach Donchin und Coles wird die späte Komponente P2 vor allem mit Evaluationsprozessen der Informationsverarbeitung in Verbindung gebracht („context-updating“-Modell) (Donchin and Coles 1998).

Die hier gemessene längere P2-Latenzzeit der älteren Kinder (6- 10 Jahre) gegenüber den Jüngeren kann also als komplexere kognitive bzw. assoziative Verarbeitung der olfaktorischen Reize durch eine stärkere assoziative Erfassung der Bedeutung der

Gerüche und einer erhöhten Aufmerksamkeitszuwendung interpretiert werden. Erklärlich ist dies durch komplexere, und damit zeitlich längere, zentralnervöse Verschaltungen, welche wie oben beschrieben im Rahmen von (olfaktorischen) Lernprozessen bei der Entwicklung zentraler Verarbeitungsstrukturen und -prozesse entstehen können (Tao and Poo 2001).

Die Frage, inwieweit das Riechvermögen von Kindern entwickelt ist und ob es dem von Erwachsenen entspricht kann letztendlich weder in der Literatur noch in dieser Arbeit endgültig geklärt werden. Die Ergebnisse der psychophysischen und elektro-physiologischen Untersuchungen dieser Arbeit sprechen jedoch dafür, dass sich das die Riechvermögen von jüngeren Kindern noch in der Entwicklung befindet und geringer ausgeprägt ist als das von älteren Kindern und Erwachsenen. Dies scheint weniger auf einer schlechteren Funktion peripherer Geruchsrezeptoren zu beruhen, als vielmehr auf einer unausgereiften zentralen Informationsverarbeitung der Geruchsreize. Die Fähigkeit zur Duftwahrnehmung ist somit scheinbar gut ausgebildet, während die mit dem Riechvermögen verknüpften Fähigkeiten (z.B. Identifikation und Diskrimination) erst im Laufe der steigenden Lebenserfahrung verbessert werden. Es ist somit eine Interpretationsfrage des Begriffes „Riechvermögen“, wie man dessen Verlauf im Kindesalter beschreibt.

Für diese Annahmen sprechen die Ergebnisse der elektro-physiologischen Tests dieser Arbeit, da die signifikanten Veränderungen der Latenzzeiten der P2 im Alter zwischen 3 und 5 und zwischen 6 und 10 Jahren zentrale Modifikationen in der Verarbeitung der Riechreize in diesem Alter zeigen, die sensorischen Komponenten P1 und N1 sich jedoch nicht verändern.

Als Gründe dafür sind fehlende sensorische und sprachliche Erfahrungen mit Gerüchen und somit fehlende Assoziationsstrukturen im Zentralnervensystem und fehlende Aufmerksamkeit und Bedeutungszuweisung von Gerüchen im jüngeren Alter vorstellbar.

Das schlechtere Abschneiden der jüngeren Probanden in den psychophysischen Riechtests, wie es in dieser und auch anderen Studien gesehen wurde, kann somit zumindest teilweise tatsächlich als geringeres Riechvermögen im jüngeren Kindesalter gedeutet werden. Hinzu kommt jedoch auch, dass psychophysische Geruchtests an gewisse kognitive Anforderungen geknüpft sind. Da diese kognitiven Fähigkeiten (z.B. das Konzentrationsvermögen, Aufgabenverständnis) bekanntermaßen im jüngeren

Alter noch geringer ausgeprägt sind, ist auch ein Einfluss dieser auf das Testergebnis wahrscheinlich. Zu diesen Fähigkeiten zählen in diesem Zusammenhang z.B. die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, das Verständnis der Aufgabenstellung, die Erkenntnis- und die Entscheidungsfähigkeit (Hayes 1995).

Es sollte also zwischen der sensorischen Wahrnehmung, der zentralen Verarbeitungsfähigkeit von olfaktorischen Reizen und den für subjektive Riechtests notwendigen kognitiven Fähigkeiten unterschieden werden. Diese Unterscheidung könnte auch einige Diskrepanzen in der Literatur erklären, inwieweit das kindliche Riechvermögen schon dem von Erwachsenen entspricht oder nicht. Denn die verschiedenen angewendeten Methoden erfordern in sehr unterschiedlichen Maßen olfaktorische, kognitive und sprachliche Fähigkeiten, so dass diese kaum vergleichbar sind. Es sollte somit besonders bei Riechtests für Kinder auch das entsprechende Ziel und die Zielgruppe definiert werden.

8.2 DISKUSSION DER KLINISCHEN ANWENDBARKEIT

Das messbare Riechvermögen jüngerer Kinder ist statistisch schlechter als das von älteren Kindern und Erwachsenen. Dabei scheinen jedoch die sensorischen Leistungen des Riechapparates jüngerer Kinder schon früh denen älterer Kinder zu entsprechen, lediglich die vielschichtige zentrale kognitive Verarbeitung der olfaktorischen Reize und die Assoziation mit bekannten Gerüchen entwickelt sich erst im Verlauf des Kindesalters. Diese deutlichen Veränderungen in den Informationsverarbeitungsfähigkeiten für Gerüche mit steigendem Alter könnten auch einige Diskrepanzen in der Literatur erklären, inwieweit das kindliche Riechvermögen schon dem von Erwachsenen entspricht oder nicht. Denn die verschiedenen in der Literatur eingesetzten Riechtests beanspruchen in sehr unterschiedlichem Maße kognitive und sprachliche Fähigkeiten sowie die Erfahrungen mit Gerüchen.

Bei der klinischen Anwendung von Riechtests für Kinder ist zudem zu beachten, dass kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit und Aufgabenverständnis bei jüngeren Kindern häufig zu gering für eine langwierige oder verbal anspruchsvolle Untersuchung sind. Somit können die Ergebnisse der Riechtests häufig unabhängig vom Riechvermögen der Kinder verfälscht sein. Die relativ hohen Abbruchraten des umfangreichen „Sniffin' Sticks für Kinder“ im Gegensatz zu der sehr guten Durchführbarkeit des „Sydney Olfactory Identification“ haben dies deutlich gezeigt.

Eines der Ziele dieser Arbeit war es, einen psychophysischen Riechtest für die klinische Anwendung bei Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zu entwickeln und Normwerte für die Einteilung von Norm- und Hyposmie der verschiedenen Alterstufen zu ermitteln.

Über die Inzidenz von Riechstörungen und deren Relevanz und Auswirkungen im Kindesalter gibt es keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Im klinischen Bereich wird das Riechvermögen von Kindern sehr selten geprüft. Allein bei „symptomatischen“ Riechstörungen, welche z.B. mit Essstörungen oder anderen Auffälligkeiten (z.B. Hypogonadismus beim Kallmann-Syndrom) einhergehen, erfolgt eine Untersuchung mithilfe von Geruchstests (Tsai and Gill 2006). Auch bei bekannten familiären olfaktorische Dysfunktionen oder Operationen im Nasen-/ Ohrenbereich wird häufig eine Riechtestung durchgeführt.

Aufgrund der unkomplizierten Testbarkeit des Riechvermögens sind Screeninguntersuchungen bei Kindern wünschenswert, um späte Diagnosestellungen zu vermeiden. Störungen des Geruchssinnes äußern sich häufig spät, gehen aber mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität (Frasnelli and Hummel 2005) einher. Eine frühe Diagnosestellung ist somit vorteilhaft, um längerfristige negative Einflüsse auf die Ernährung, Entwicklung und Lebensqualität der Kinder zu vermeiden.

Bei der Riechtestung von Kindern werden jedoch zumeist für die Erwachsenen-diagnostik entwickelte Riechtests verwendet (z.B. „UPSIT“, „Sniffin’ Sticks“). Die Testung des Riechvermögens von Kindern ist damit jedoch nicht exakt möglich ist, da diese Tests in Studien an Erwachsenen evaluiert und standardisiert wurden. Werden diese Tests bei Kindern verwendet, kann es zu deutlichen Fehlinterpretationen kommen, da die Normwerte für Kinder nicht gültig sind. Durch den Einsatz von speziell für Kinder adaptierten Riechtests könnte die klinische Diagnostik und Therapie von kindlichen Riechstörungen und mit Riechstörungen assoziierten Erkrankungen deutlich verbessert werden.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze für spezielle Testmethoden für Kinder veröffentlicht, die klinische Anwendbarkeit der Methoden erscheint größtenteils jedoch unzureichend, da selten eine ausreichende Evaluierung und Standardisierung stattgefunden und keine Normwertverteilungen für verschiedene Altersgruppen veröffentlicht worden sind. Zudem sind die meisten Tests durch starke Verkürzung und Vereinfachung kaum zur exakten Differenzierung des Riechvermögens geeignet und somit eher zum Screening des Geruchssinnes verwendbar. Bei der Entwicklung eines

Riechtests für Kinder ist es somit erforderlich, besonders auf die Zielstellung des Tests, die Zeitdauer, den Grad der kognitiven Anforderung und die Auswahl der Geruchsstoffe Wert zu legen. So kann eine ungünstige Geruchsstoffauswahl zu falsch-negativen Ergebnissen bei Kindern führen, da eine geringere Erfahrung mit unterschiedlichen Düften besteht. Vor allem bei der Identifikation von Geruchsstoffen erreichen Kinder eine geringere Erkennungsquote, obwohl der Duft an sich deutlich wahrgenommen wird (Frank, Dulay et al. 2004).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Optimierung des inhaltlichen und zeitlichen Umfangs des Tests, wobei eine Abwägung zwischen einer ausreichenden Validität und Reliabilität einerseits und der maximalen durchschnittlichen Konzentrationsfähigkeit der Mehrheit der Probanden andererseits erforderlich ist. Die Möglichkeit, die Erhöhung des Konzentrationsvermögens der Kinder während des Tests durch die Einfügung von größeren Pausen zu erreichen, sollte nach Möglichkeit unterlassen werden, wenn der Test zu klinischen Zwecken (z.B. Screening-Untersuchungen) eingesetzt werden soll. Durch derartige Unterbrechungen wird der zeitliche und personelle Aufwand für die meisten Zwecke zu hoch.

Entscheidend für die Dauer der Testmethode ist unter anderem die Festlegung, welche Komponenten des Riechvermögens geprüft werden sollen (z.B. Riechschwelle, Diskriminationsfähigkeit, Identifikationsvermögen). Dies ist grundsätzlich umstritten, ausschlaggebend für den Umfang von Riechtests für Kinder sollte schließlich aber der Zweck der Anwendung sein. Analog zur Existenz verschiedener olfaktorischer Testverfahren für Erwachsene ist es somit vorstellbar, verschiedene Testverfahren vom Screening bis hin zur sehr differenzierten Riechdiagnostik für Kinder zu entwickeln.

Ein Nachteil der psychophysischen Testmethoden ist die Abhängigkeit von der Mitarbeit der Probanden oder Patienten. Da dieser Punkt bei der Arbeit mit Kindern eine wichtige Rolle spielt, wurde in dieser Arbeit auch die Durchführbarkeit einer elektrophysiologischen Untersuchungsmethode bei Kindern getestet.

Es wurde die Untersuchung des Riechsinnens mittels OEP durchgeführt, wobei die Anwendbarkeit bei Probanden im Alter von 3 bis 10 Jahren gezeigt werden konnte. Zur Anwendung von elektrophysiologischen Verfahren wie der Ableitung von OEP bei Kindern existieren bislang kaum weitere Daten. In einer einzigen Veröffentlichung wurde die Verwendbarkeit von OEP bei Kindern bestätigt (Sandford, Davidson et al. 2006). Es fehlen somit im Moment noch umfassende Daten, um die Ableitung von OEP auch bei Kindern für die klinische Untersuchung einzusetzen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die hier entwickelten Tests zur klinischen Messung des Riechvermögens bei Kindern einen wichtigen Anfang in der Riechdiagnostik bei Kindern darstellen. Weitere Normwertbestimmungen in verschiedenen Altersgruppen sind jedoch wünschenswert.

9 ZUSAMMENFASSUNG

Das Thema der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der Entwicklung des Riechsinnens im Kindesalter.

Das Ziel der drei dazu durchgeführten Studien war es, durch die Entwicklung und Standardisierung spezieller Riechtest ein Instrument zur adäquaten Untersuchung des Riechvermögens bei Kindern zu schaffen. Zudem sollte die Anwendbarkeit der Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale im Kindesalter geprüft werden.

Mithilfe der umfangreichen psychophysischen und elektrophysiologischen Untersuchungen sollte ein umfassendes Bild des Riechvermögens von Kindern in verschiedenen Altersstufen geschaffen werden, um eine Vorstellung von den olfaktorischen Leistungen und dessen Veränderung im Kindesalter zu entwickeln.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass sowohl die subjektive als auch die objektive Messung des Riechvermögens von Kindern möglich ist. Mit der Entwicklung eines deutsch- und eines englischsprachigen Riechtests für Kinder war es möglich, die Leistungen und Veränderungen des Riechvermögens bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 12 Jahren zu untersuchen und Testinstrumente für weitere Untersuchungen von Kindern zur Verfügung zu stellen.

In beiden Tests (SS-K und SOIT-C) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Testergebnisse mit steigendem Alter der Probanden, wobei die Unterschiede im Wesentlichen jeweils auf die jüngsten Probanden (3 bis 5 Jahre) zurückzuführen waren. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten in keinem der beiden Tests gezeigt werden. Die Untersuchung der Kinder mittels OEP- Ableitungen deutete darauf hin, dass im Alter zwischen 3 und 12 Jahren deutliche Veränderungen in der Verarbeitung olfaktorischer Information stattfinden.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Arbeit darauf hin, dass das Riechvermögen von Kindern starken kognitiven und zentralen Veränderungen unterworfen ist. Somit ist zwischen der Entwicklung des Riechapparates an sich und der Entwicklung der zentralen Verarbeitung zur Erfassung olfaktorischer Informationen zu unterscheiden. Der periphere sensorische Riechapparat scheint schon früh weit entwickelt zu sein, während sich die zentralen informationsverarbeitenden Anteile des Riechvermögens vermutlich größtenteils bis zur Pubertät, aber durch Zunahme der Erfahrungen lebenslang, entwickeln.

Die Entwicklung des Geruchssinnes beim Menschen muss folglich differenziert gesehen werden. Zur klinischen Untersuchung des Riechvermögens von Kindern ist es daher unbedingt notwendig Riechtests zu verwenden, welche für verschiedene Altersgruppen standardisiert wurden.

Es zeigte sich, dass diese hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse einen Einblick in die Entwicklung der olfaktorischen Fähigkeiten von Kindern bieten, eine umfassende Vorstellung lässt sich daraus jedoch noch nicht entwickeln. Daher besteht die Notwendigkeit der Initiierung von umfassenderen Studien zur Entwicklung des Riechvermögens beim Menschen.

10 THESEN

1. Psychophysische Riechtests sind für Kinder im Altersbereich von 3 bis 12 Jahren durchführbar.
2. Die Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP) ist im Kindesalter möglich.
3. Zwischen dem 3. und 11. Lebensjahr finden wichtige Änderungen in der olfaktorischen Informationsverarbeitung statt.
4. Der „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K“) ist als Riechtest zur differenzierten Untersuchung des Riechvermögen bei Kindern ab 3 Jahren geeignet. Durch die notwendige Ausführlichkeit ist jedoch mit einer alters- und geschlechtsabhängigen Abbruchquote zu rechnen.
5. Der Riechtest „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) ist durch seine Knappheit gut als Screeningtest geeignet und erreicht eine Abbruchquote gegen 0 %.
6. Im untersuchten Altersbereich (3-12 Jahre) nimmt das Riechvermögen mit steigendem Lebensalter zu.
7. Im untersuchten Altersbereich gibt es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede im Riechvermögen.
8. Die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation und -diskrimination steigt erst mit der Entwicklung der entsprechenden Fähigkeiten und somit mit steigendem Alter. Ebenso scheint die Aufmerksamkeit, welche Kinder Gerüchen zukommen lassen, mit steigendem Alter zu steigen.

9. Das schlechtere Abschneiden von Kindern gegen Erwachsene bei Riechtests ist somit eventuell ebenfalls durch zu hohe kognitive Anforderungen, weniger durch die sensorischen Leistungen der Kinder, bedingt.
10. Sowohl psychophysische als auch elektrophysiologische Testverfahren sind nicht ohne Eigenmotivation oder gegen den Willen von Kindern durchführbar.
11. Klinisch lassen sich speziell für Kinder entwickelte und evaluierte Riechtests zum Ausschluss von Riechstörungen, wie z.B. beim Kallmann-Syndrom, verwenden.

11 LITERATURVERZEICHNIS

- Baron-Cohen, S. (2004). "Vom ersten Tag an anders. Das weibliche und das männliche Gehirn." Psychologie heute **März 2004**: 44-47.
- Bartoshuk, L. M. and J. M. Weiffenbach (1990). Chemical senses and aging. In: Handbook of the biology of aging. E. L. R. Schneider, J.W. (Eds.), Acad.Press, San Diego.: 429-443.
- Baumert, J., E. Klieme, et al. (2001). "PISA 2000. Basiskompetenzen von Schülerinnen und Schülern im internationalen Vergleich." Opladen: Leske + Budrich.
- Bhatnagar, K. P., R. C. Kennedy, et al. (1987). "Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study." Anat Rec **218**(1): 73-87.
- Biacabe, B., J. M. Nores, et al. (1999). "[Analysis of olfactory disorders in aging]." Presse Med **28**(31): 1729-35.
- Bosma, J. F., R. I. Henkin, et al. (1981). "Hypoplasia of the nose and eyes, hyposmia, hypogeusia, and hypogonadotrophic hypogonadism in two males." J Craniofac Genet Dev Biol **1**(2): 153-84.
- Cain, W. S., J. F. Gent, et al. (1988). "Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)." Laryngoscope **98**: 83-88.
- Cain, W. S., J. C. Stevens, et al. (1995). "Life-span development of odor identification, learning, and olfactory sensitivity." Perception **24**(12): 1457-72.
- Cariboni, A. and R. Maggi (2006). "Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect." Cell Mol Life Sci **63**(21): 2512-26.
- Choudhury, E. S., P. Moberg, et al. (2003). "Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test." Chem Senses **28**(9): 799-805.
- Chuah, M. I. and D. R. Zheng (1987). "Olfactory marker protein is present in olfactory receptor cells of human fetuses." Neuroscience **23**(1): 363-70.

- Chuah, M. I. and D. R. Zheng (1992). "The human primary olfactory pathway: fine structural and cytochemical aspects during development and in adults." Microsc Res Tech **23**(1): 76-85.
- Conley, D. B., A. M. Robinson, et al. (2003). "Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat." Am J Rhinol **17**(3): 169-75.
- Cui, L. and W. J. Evans (1998). "[Olfactory event-related potentials to isoamyl acetate in congenital anosmia]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **78**(8): 588-90.
- Davidson, T. M., C. Freed, et al. (1998). "Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test." Ann N Y Acad Sci **855**: 787-92.
- Davidson, T. M. and C. Murphy (1997). "Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **123**(6): 591-4.
- Dissaneevate, P., G. L. Warne, et al. (1998). "Clinical evaluation in isolated hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome)." J Pediatr Endocrinol Metab **11**(5): 631-8.
- Donchin, E. and M. G. H. Coles (1998). "Is the P300 component a manifestation of context updating?" Behavioral and Brain Sciences **11**: 355-372.
- Doty, R., Ed. (1994). Olfactory Dysfunction in the Elderly and in Alzheimer's Disease. Olfaction and Taste XI. Springer-Verlag Tokyo.
- Doty, R. (1995). Handbook of Olfaction and Gustation. New York, Dekker.
- Doty, R. L. (1989). "Influence of age and age-related diseases on olfactory function." Ann N Y Acad Sci **561**: 76-86.
- Doty, R. L., A. Marcus, et al. (1996). "Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)." Laryngoscope **106**(3 Pt 1): 353-6.
- Doty, R. L., D. A. McKeown, et al. (1995). "A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests." Chem Senses **20**(6): 645-56.
- Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "Smell identification ability: changes with age." Science **226**(4681): 1441-3.

- Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic." Laryngoscope **94**(2 Pt 1): 176-8.
- Edelstein, D. R. (1996). "Aging of the normal nose in adults." Laryngoscope **106**(9 Pt 2): 1-25.
- Evain-Brion, D., D. Gendrel, et al. (1982). "Diagnosis of Kallmann's syndrome in early infancy." Acta Paediatr Scand **71**(6): 937-40.
- Frank, R. A., M. F. Dulay, et al. (2003). "Assessment of the Sniff Magnitude Test as a clinical test of olfactory function." Physiol Behav **78**(2): 195-204.
- Frank, R. A., M. F. Dulay, et al. (2004). "A comparison of the sniff magnitude test and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in children and nonnative English speakers." Physiol Behav **81**(3): 475-80.
- Frank, R. A., R. C. Gesteland, et al. (2006). "Characterization of the sniff magnitude test." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **132**(5): 532-6.
- Frasnelli, J. and T. Hummel (2005). "Olfactory dysfunction and daily life." Eur Arch Otorhinolaryngol **262**(3): 231-5.
- Garbe, C. (2003). "Warum lesen Mädchen besser als Jungen? Zur Notwendigkeit einer geschlechterdifferenzierenden Leseforschung und Leseförderung". Freiburg i. Brsg.
- Garrett-Laster, M., R. M. Russell, et al. (1984). "Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A." Hum Nutr Clin Nutr **38**(3): 203-14.
- Gaugler, C., J. Messer, et al. (2003). "Olfaction in premature newborns: detection, discrimination and hedonic categorization." Biol Neonate **84**: 268.
- Geisler, M. W., C. D. Morgan, et al. (1999). "Neuropsychological performance and cognitive olfactory event-related brain potentials in young and elderly adults." J Clin Exp Neuropsychol **21**(1): 108-26.

- Goel, N. and D. J. Grasso (2004). "Olfactory discrimination and transient mood change in young men and women: variation by season, mood state, and time of day." Chronobiol Int **21**(4-5): 691-719.
- Goldstein, E. B. (2002). "Wahrnehmungspsychologie." **2**: 811.
- Goubet, N., C. Rattaz, et al. (2003). "Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns." Dev Psychobiol **42**(2): 171-80.
- Griep, M. I., T. F. Mets, et al. (1997). "[Odor perception in relation to age, general health, nutritional status, and dental status]." Tijdschr Gerontol Geriatr **28**(1): 11-7.
- Griep, M. I., P. Van der Niepen, et al. (1997). "Odour perception in chronic renal disease." Nephrol Dial Transplant **12**(10): 2093-8.
- Hashimoto, Y., K. Fukazawa, et al. (2004). "Usefulness of the odor stick identification test for Japanese patients with olfactory dysfunction." Chem Senses **29**(7): 565-71.
- Hatt, H. (2005). "Allgemeine und spezielle Sinnesphysiologie." Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Schmidt R, Lang F, Thews G. (29. Auflage): 415-422.
- Hayes, N. (1995). In: "Kognitive Prozesse - eine Einführung". Einführung in die Kognitionspsychologie. P. Banyard and A. Cassells. München, Ernst Reinhardt Verlag.: S. 11-40.
- Heil, M. and F. Rösler (2000). Kapitel 2.3. Lehrbuch der Neuropsychologie. S. W. H. M. W. CW. Lisse, Swets & Zeitlinger.
- Hepper, P. G. and B. S. Shahidullah (1994). "Development of fetal hearing." Arch Dis Child **71**(2): F81-7.
- Hoffmann, T. K. and M. Wagenmann (2005). "Klinik und Therapie der Altersnase." Apothekenmagazin **10**: 244-251.
- Holscher, T., A. Seibt, et al. (2005). "Effects of radiotherapy on olfactory function." Radiother Oncol **77**(2): 157-63.

- Hua, M. S., S. T. Chen, et al. (1999). "Olfactory function in patients with nasopharyngeal carcinoma following radiotherapy." Brain Inj **13**(11): 905-15.
- Hudson, R., M. Laska, et al. (1994). "Olfactory function in patients with hypogonadotropic hypogonadism: an all-or-none phenomenon?" Chem Senses **19**(1): 57-69.
- Hummel, T. (1999). www.hno.org/olfaktologie/olfak_erlangen_protokoll.html
Sitzungsprotokoll zur Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.
- Hummel, T., S. Barz, et al. (1998). "Chemosensory event-related potentials change with age." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(2): 208-17.
- Hummel, T., M. Bensafi, et al. (2007). "Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques." Behav Brain Res **180**(2): 133-8.
- Hummel, T., L. Klimek, et al. (2000). "[Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders]." HNO **48**(6): 481-5.
- Hummel, T., M. Knecht, et al. (1996). "Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates." Brain Res. **717**: 160-164.
- Hummel, T. and G. Kobal (2001). Olfactory event-related potentials. Methods and frontiers in chemosensory research. S. A. Simon and M. A. L. Nicolelis. Boca Raton, Florida, USA, CRC press: 429-464.
- Hummel, T., B. Sekinger, et al. (1997). "'Sniffin' Sticks": Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**: 39-52.
- Hummel, T., B. Sekinger, et al. (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**(1): 39-52.

- Jehl, C. and C. Murphy (1998). "Developmental effects on odor learning and memory in children." Ann N Y Acad Sci **855**: 632-4.
- Knecht, M., K. Hüttenbrink, et al. (1999). "Störungen des Riechens und Schmeckens." Schweizer Medizinische Wochenschrift **129**: 1039-1046.
- Knecht, M., J. Nikolaus, et al. (2004). "Das Riechvermögen von Kindern – Ergebnisse psychophysischer und elektrophysiologischer Untersuchungen." Laryngo-Rhino-Otologie **2**.
- Kobal, G. (1981). Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Kobal, G., S. Barz, et al. (1992). "A combined psychophysical and electrophysiological olfaction test." Chemical Senses **17**: 850-851.
- Kobal, G., J. Dreier, et al. (1999). Riechbonbons: eine neue Variante des olfaktorischen Identifikationstests.
- Kobal, G. and C. Hummel (1988). "Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa." Electroenceph. Clin. Neurophysiol. **71**: 241-250.
- Kobal, G., C. Hummel, et al. (1990). "Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters." Agents Actions **29 3/4**: 342-359.
- Kobal, G. and T. Hummel (1998). Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients.
- Kobal, G., T. Hummel, et al. (1996). "'Sniffin' sticks": screening of olfactory performance." Rhinology **34(4)**: 222-6.
- Kobal, G., L. Klimek, et al. (2000). "Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds." Eur. Arch. Otorhinolaryngol. **257**: 205-211.

- Kobal, G., L. Klimek, et al. (2000). "Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds." Eur Arch Otorhinolaryngol **257**(4): 205-11.
- Kobal, G., K. Palisch, et al. (2001). "A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the "random" procedure." Eur Arch Otorhinolaryngol **258**(4): 168-72.
- Kobayashi, M., K. Nishida, et al. (2004). "Suitability of the odor stick identification test for the Japanese in patients suffering from olfactory disturbance." Acta Otolaryngol Suppl(553): 74-9.
- Koelega, H. S. (1994). "Diurnal variations in olfactory sensitivity and the relationship to food intake." Percept Mot Skills **78**(1): 215-26.
- Koopmann, C. (1989). "Effects of aging on nasal structure and function." Am J Rhinol **3**: 59-62.
- Koskinen, S., S. Vento, et al. (2004). "Correspondence between three olfactory tests and suprathreshold odor intensity ratings." Acta Otolaryngol **124**(9): 1072-7.
- Köster, E. P. and R. A. de Wijk (1991). Olfactory adaptation. The human sense of smell. D. G. Laing, R. L. Doty and W. Breipohl. Berlin, Springer Verlag: 199-215.
- Kulczynski, B., A. Kruk-Zagajewska, et al. (1999). "[Hearing loss, disorders of sound localization with the preservation of smell and taste in diabetics]." Otolaryngol Pol **53**(5): 573-7.
- Kwon, B. S., M. K. Kim, et al. (2005). "Age-related changes in microvillar cells of rat olfactory epithelium." Neurosci Lett **378**(2): 65-9.
- Laing, D. S., C; Fark, T; Laing, ON; Jinks, AL; Nikolaus, J; Hummel, T (2007). "Tests for screening olfactory and gustatory function in school-aged children." American Journal of Otolaryngology and Head-Neck Surgery.
- Landis, B. N., T. Hummel, et al. (2003). "Ratings of overall olfactory function." Chem Senses **28**(8): 691-4.

- Larsson, M., D. Finkel, et al. (2000). "Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **55**(5): P304-10.
- Larsson, M., L. G. Nilsson, et al. (2004). "Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study." Chem Senses **29**(6): 547-54.
- Lee, S. J., H. J. Ralston, et al. (2005). "Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence." Jama **294**(8): 947-54.
- Lehrner, J. P., T. Brucke, et al. (1997). "Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease." Chem Senses **22**(1): 105-10.
- Lehrner, J. P., J. Gluck, et al. (1999). "Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan." Chem Senses **24**(3): 337-46.
- Lehrner, J. P., J. Gluck, et al. (1999). "Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan." Chem. Senses **24**(3): 337-46.
- Leopold, D. A., L. Bartoshuk, et al. (1989). "Aging of the upper airway and the senses of taste and smell." Otolaryngol Head Neck Surg **100**(4): 287-9.
- Lotsch, J. and T. Hummel (2006). "The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function." Behav Brain Res **170**(1): 78-83.
- Lotsch, J., C. Lange, et al. (2004). "A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds." Chem Senses **29**(4): 311-7.
- Lotsch, J., S. Nordin, et al. (1997). "Chronobiology of nasal chemosensitivity: do odor or trigeminal pain thresholds follow a circadian rhythm?" Chem Senses **22**(5): 593-8.
- Lyman, B. J. (2006). "Fetal pain." Jama **295**(2): 159; author reply 160-1.
- Marlier, L., C. Gaugler, et al. (2005). "Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns." Pediatrics **115**(1): 83-8.

- Marlier, L., B. Schaal, et al. (1997). "Orientation responses to biological odours in the human newborn. Initial pattern and postnatal plasticity." C R Acad Sci III **320**(12): 999-1005.
- Masago, R., Y. Shimomura, et al. (2001). "The effects of hedonic properties of odors and attentional modulation on the olfactory event-related potentials." J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci. **20**: 7-13.
- Miwa, T., M. Furukawa, et al. (2004). "[Clinical usefulness of odor stick identification test for patients with olfactory disturbance]." Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho **107**(10): 956-65.
- Morgan, C. D., J. W. Covington, et al. (1997). "Olfactory event-related potentials: older males demonstrate the greatest deficits." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **104**(4): 351-8.
- Morgan, C. D., M. W. Geisler, et al. (1999). "Olfactory P3 in young and older adults." Psychophysiology **36**(3): 281-7.
- Muller, A., M. Mungersdorf, et al. (2002). "Olfactory function in Parkinsonian syndromes." J Clin Neurosci **9**(5): 521-4.
- Murphy, C., C. D. Morgan, et al. (2000). "Olfactory event-related potentials and aging: normative data." Int J Psychophysiol **36**(2): 133-45.
- Murphy, C., S. Nordin, et al. (1994). "Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold." Chem Senses **19**(1): 47-56.
- Murphy, C., C. R. Schubert, et al. (2002). "Prevalence of olfactory impairment in older adults." Jama **288**(18): 2307-12.
- Murphy, C., S. Wetter, et al. (1998). "Age effects on central nervous system activity reflected in the olfactory event-related potential. Evidence for decline in middle age." Ann N Y Acad Sci **855**: 598-607.
- Nakashima, T., C. P. Kimmelman, et al. (1984). "Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium." Arch Otolaryngol **110**(10): 641-6.

- Nicklaus, S., V. Boggio, et al. (2005). "[Gustatory perceptions in children]." Arch Pediatr **12**(5): 579-84.
- Nordin, S., J. Lotsch, et al. (2003). "Circadian rhythm and desensitization in chemosensory event-related potentials in response to odorous and painful stimuli." Psychophysiology **40**(4): 612-9.
- Nordin, S., A. U. Monsch, et al. (1995). "Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **50**(4): P187-92.
- Nordin, S., M. Nyroos, et al. (2002). "Applicability of the Scandinavian Odor Identification Test: a Finnish-Swedish comparison." Acta Otolaryngol **122**(3): 294-7.
- O'Neill, M. J., B. Tridjaja, et al. (1998). "Familial Kallmann syndrome: a novel splice acceptor mutation in the KAL gene." Hum Mutat **11**(4): 340-2.
- Pause, B. M. and K. Krauel (2000). "Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors." Int. J. Psychophysiol. **36**: 105-122.
- Pitteloud, N., J. S. Acierno, Jr., et al. (2006). "Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(16): 6281-6.
- Polich, J. and E. Donchin (1988). "P300 and the word frequency effect." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **70**(1): 33-45.
- Pomares, C. G., J. Schirrer, et al. (2002). "Analysis of the olfactory capacity of healthy children before language acquisition." J Dev Behav Pediatr **23**(4): 203-7.
- Pyatkina, G. A. (1982). "Development of the olfactory epithelium in man." Z Mikrosk Anat Forsch **96**(2): 361-72.
- Richman, R. A., E. M. Post, et al. (1992). "Olfactory performance during childhood. I. Development of an odorant identification test for children." J Pediatr **121**(6): 908-11.

- Richman, R. A., P. R. Sheehe, et al. (1995). "Olfactory performance during childhood. II. Developing a discrimination task for children." J Pediatr **127**(3): 421-6.
- Richman, R. A., K. Wallace, et al. (1995). "Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics." Acta Paediatr **84**(4): 434-7.
- Robinson, A. M., D. B. Conley, et al. (2002). "Apoptosis in the aging olfactory epithelium." Laryngoscope **112**(8 Pt 1): 1431-5.
- Ronnett, G. V., D. Leopold, et al. (2003). "Olfactory biopsies demonstrate a defect in neuronal development in Rett's syndrome." Ann Neurol **54**(2): 206-18.
- Rupp, C. I., W. W. Fleischhacker, et al. (2004). "Olfactory functioning in patients with alcohol dependence: impairments in odor judgements." Alcohol Alcohol **39**(6): 514-9.
- Rupp, C. I., M. Kurz, et al. (2003). "Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence." Alcohol Clin Exp Res **27**(3): 432-9.
- Sahin Yilmaz, A. A. and J. P. Corey (2006). "Rhinitis in the elderly." Curr Allergy Asthma Rep **6**(2): 125-31.
- Sandford, A. A., T. M. Davidson, et al. (2006). "Olfactory dysfunction: a sequela of pediatric blunt head trauma." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **70**(6): 1015-25.
- Sato, N., N. Katsumata, et al. (2004). "Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients." J Clin Endocrinol Metab **89**(3): 1079-88.
- Schaal, B., T. Hummel, et al. (2004). "Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications." Clin Perinatol **31**(2): 261-85, vi-vii.
- Schaal, B., L. Marlier, et al. (1995). "Responsiveness to the odour of amniotic fluid in the human neonate." Biol Neonate **67**(6): 397-406.

- Schiffman, S. S., J. Zervakis, et al. (2000). "Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste." Physiol Behav **69**(4-5): 413-24.
- Schwartz, P. (1991). "[Development of the sense of smell, a review]." Pediatr Grenzgeb **30**(5): 339-44.
- Solbu, E., F. Jellestad, et al. (1990). "Children's sensitivity to odor of trimethylamine." J Chem Ecology **16**(6): 1829 - 1840.
- Soussignan, R., B. Schaal, et al. (1997). "Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors." Physiol Behav **62**(4): 745-58.
- Steiner, J. E. (1979). "Human facial expressions in response to taste and smell stimulation." Adv Child Dev Behav **13**: 257-95.
- Sullivan, R. M., S. Taborsky-Barba, et al. (1991). "Olfactory classical conditioning in neonates." Pediatrics **87**(4): 511-8.
- Suzuki, Y., H. D. Critchley, et al. (2001). "Functional magnetic resonance imaging of odor identification: the effect of aging." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **56**(12): M756-60.
- Suzuki, Y., S. Yamamoto, et al. (2004). "Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease." Int J Geriatr Psychiatry **19**(8): 727-33.
- Tao, H. W. and M. Poo (2001). "Retrograde signaling at central synapses." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(20): 11009-15.
- Thesen, T. and C. Murphy (2002). "Reliability analysis of event-related brain potentials to olfactory stimuli." Psychophysiology **39**(6): 733-8.
- Thomas-Danguin, T., C. Rouby, et al. (2003). "Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities." Rhinology **41**(3): 142-51.

- Trarbach, E. B., E. M. Costa, et al. (2006). "Novel fibroblast growth factor receptor 1 mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism with and without anosmia." J Clin Endocrinol Metab **91**(10): 4006-12.
- Trepel, M. (1999). Neuroanatomie, Urban&Fischer.
- Trojanowski, J. Q., P. D. Newman, et al. (1991). "Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders." J Comp Neurol **310**(3): 365-76.
- Tsai, P. S. and J. C. Gill (2006). "Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome." Nat Clin Pract Endocrinol Metab **2**(3): 160-71.
- Valman, H. B. and J. F. Pearson (1980). "What the fetus feels." Br Med J **280**(6209): 233-4.
- Varendi, H., R. H. Porter, et al. (1994). "Does the newborn baby find the nipple by smell?" Lancet **344**(8928): 989-90.
- Varendi, H., R. H. Porter, et al. (1996). "Attractiveness of amniotic fluid odor: evidence of prenatal olfactory learning?" Acta Paediatr **85**(10): 1223-7.
- Vent, J., A. M. Robinson, et al. (2004). "Pathology of the olfactory epithelium: smoking and ethanol exposure." Laryngoscope **114**(8): 1383-8.
- Vento, S. I., M. Simola, et al. (2001). "Sense of smell in long-standing nasal polyposis." Am J Rhinol **15**(3): 159-63.
- Wang, J., P. J. Eslinger, et al. (2005). "Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **60**(4): 510-4.
- Welge-Lussen, A., C. Wille, et al. (2003). "Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials." J Clin Neurophysiol **20**(2): 135-42.
- WMA (1997). "World Medical Association: Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects." J. Med. Assoc. **277**: 925-926.

Wray, S. (2002). "Molecular mechanisms for migration of placodally derived GnRH neurons." Chem Senses **27**(6): 569-72.

12 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Konzept zur Darstellung der Wahrnehmungsschwelle mit der Signalentdeckungstheorie.	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 2:	Standard-Elektronenpositionen nach dem internationalen 10/20-System.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 3:	Sniff Magnitude Test: Druck-Zeit-Kurve eines Atemzugs mit und ohne Geruchswahrnehmung	36
Abbildung 4:	Abbruchquote beim „SDI für Kinder“ nach Alter und Geschlecht und Abbruchgrund	41
Abbildung 5:	Untersuchung eines Schülers im Rahmen der Riechteststudie, Randwick Public School, Sydney	46
Abbildung 6:	Beispiel-Schemata der Auswahlhilfen für Testversion 1 (links) und Testversion 2 (rechts)	49
Abbildung 7:	„Olfaktometer OM2s“ (Quelle: Burghart GmbH, Wedel, Deutschland).....	52
Abbildung 8:	5-jähriges Mädchen bei der Untersuchung am Olfaktometer (Quelle: Dr. M. Knecht, HNO-Universitätsklinik Dresden)	53
Abbildung 9:	Darstellung der Verteilung des SDI-Wertes als Boxplot	57
Abbildung 10:	Streudiagramm zur Regressions- und Korrelationsanalyse von SDI-Wert und dem Probandenalter	58
Abbildung 11:	Mittelwerte mit Standardabweichungen von Identifikation, Diskrimination und Schwellenbestimmung der drei Altersgruppen.....	59
Abbildung 12:	Streudiagramm der Punktwerte des Schwellentests (PEA-Duftreiz) über dem Alter.....	61

Abbildung 13:	Streudiagramm der Punktwerte des Geruchsdiskriminationstests über dem Alter	61
Abbildung 14:	Streudiagramm der Punktwerte des Geruchsidentifikationstests über dem Alter	62
Abbildung 15:	Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes als Boxplot.....	63
Abbildung 16:	Darstellung der Geschlechtsunterschiede des SDI-Wertes in den drei Altersgruppen als Boxplot.....	64
Abbildung 17:	Mittelwerte mit Standardabweichungen von SDI-Wert, Identifikation, Diskrimination und Schwellenbestimmung der drei Altersgruppen mit gefilterten Daten (ausschließlich Probanden oberhalb der 50. Perzentile)	65
Abbildung 18:	Streudiagramme zur Korrelationsanalyse des SDI-Wertes in Beziehung zu den Untertests des SS-K	67
Abbildung 19:	Darstellung der Altersverteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 als Boxplot.....	70
Abbildung 20:	Verteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 nach dem Geschlecht.....	71
Abbildung 21:	Verteilung des SOIT-Wertes der Testversion 1 nach Alter und Geschlecht.....	71
Abbildung 22:	Darstellung der Altersverteilung des SOIT-Wertes der Testversion 2 als Boxplot.....	72
Abbildung 23:	Verteilung der SOIT-Werte der Testversion 2 nach dem Geschlecht.....	73
Abbildung 24:	Verteilung der SOIT-Werte der Testversion 2 nach Alter und Geschlecht.....	74
Abbildung 25:	Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den Ergebnissen von	75

Abbildung 26:	Boxplot zur Darstellung der Übereinstimmung von Testversion 1 und Testversion 2 des SOIT-C der Ergebnisse aller Probanden.....	76
Abbildung 27:	Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen den Ergebnissen von Testversion 1 und 2 des SOIT-C für die einzelnen Altersstufen	77
Abbildung 28:	Boxplot zur Darstellung der Übereinstimmung von Testversion 1 und Testversion 2 des SOIT-C für die einzelnen Altersstufen.....	78
Abbildung 29:	Verteilung der Erkennungsraten der einzelnen Duftstoffe für alle Probanden und beide Testversionen.....	80
Abbildung 30:	Darstellung des Verhaltens der Latenzzeiten der OEP-Komponenten N1, P1 und P2 (P3) in zwei Altersgruppen (Gruppe 1: 3-5 Jahre; Gruppe 2: 6-10 Jahre).....	82
Abbildung 31:	Beispiele von OEP bei Kindern verschiedenen Alters (Reiz: H ₂ S [200 ms, 4 ppm], linker Naseneingang).....	83
Abbildung 32:	Die durchschnittlichen Leistungen verschiedener Geruchseigenschaften in verschiedenen Altersstufen.....	93
Abbildung 33:	Die morphologische und zytochemische Entwicklung der menschlichen Riechbahn beim Fetus.....	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl der untersuchten Kinder nach Alter und Geschlecht (SS-K).....	39
Tabelle 2:	Abbruchquote beim „SDI für Kinder“ nach Alter und Grund des Abbruchs.....	41
Tabelle 3:	Beispiel für eine Testung der Geruchsschwelle mittels Sniffin Sticks	43

Tabelle 4:	Die im Identifikationstest des „Sniffin’ Sticks für Kinder“ (SS-K) verwendeten Deskriptoren der Düfte und die jeweils angebotenen Alternativen.....	44
Tabelle 5:	Anzahl der untersuchten Kinder nach Alter und Geschlecht (SOIT-C)	45
Tabelle 6:	Die im Identifikationstest des „Sydney Olfactory Identification Test for Children“ (SOIT-C) verwendeten originalen Deskriptoren der Düfte und die jeweiligen alternativen Auswahlmöglichkeiten.	48
Tabelle 7:	Referenzen der verwendeten Duftstoffe	50
Tabelle 8:	Post hoc Test nach Bonferroni. Signifikanztests für Altersunterschiede innerhalb der Untertests des SS-K.	60
Tabelle 9:	Überprüfung von Geschlechtsunterschieden des SDI-Wertes mittels t-Test für unabhängige Variablen	64
Tabelle 10:	Post hoc Test nach Bonferroni. Signifikanztests für Altersunterschiede innerhalb des SDI-Wertes und Schwellentests.....	66
Tabelle 11:	Korrelation des SDI-Wertes zu den Untertests des SS-K.....	67
Tabelle 12:	Grenzwerte zwischen Normosmie und Hyposmie der drei Altersgruppen	68
Tabelle 13:	Vergleich der Mittelwerte der beider Testversionen jeder Altersstufe mittels des gepaarten t-Tests	78
Tabelle 14:	Grenzwerte der Normosmie zur Hyposmie in den einzelnen Alterstufen, diese ist als ein Testergebnis unterhalb der 10. Perzentile definiert.....	79
Tabelle 15:	Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Amplitude und Latenzzeit der abgeleiteten OEP in Gruppe 1 (3-5 Jahre) und Gruppe 2 (6-10 Jahre).....	81