Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Zahnert

Analyse von olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen und Erfassung der Leistungsdichten von Frequenzbändern zur Diagnostik von Riechstörungen

Dissertationsschrift

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

von

Luise Wacker

aus Potsdam

Dresden 2021

- 1. Gutachter:
- 2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1		Ein	leitu	ing	1
2		Alle	geme	eines	4
	2.	.1	Olfa	aktorisches System	4
		2.1	.1	Riechen	4
		2.1	.2	Bedeutung des Geruchssinns	4
		2.1	.3	Anatomische und physiologische Grundlagen	6
		2	2.1.3.1	1 Regio olfactoria	6
		2	2.1.3.2	2 Signaltransduktion	6
		2	2.1.3.3	3 Riechbahn	7
	2.	.2	Eint	teilung von Riechstörungen	8
		2.2	.1	Quantitative Riechstörungen	8
		2.2	.2	Qualitative Riechstörungen	9
		2.2	.3	Einteilung nach Ätiologie	9
		2	2.2.3.1	1 Sinunasale Ursachen	9
		2	2.2.3.2	2 Nichtsinunasale Ursachen	.10
	2.	.3	Übe	erblick zu den Untersuchungsmöglichkeiten der Riechfunktion	.11
		2.3	.1	Subjektive Testverfahren	.11
		2.3	.2	Objektivierende Testverfahren	.14
	2.	.4	Obje	jektive Olfaktometrie	.15
		2.4	.1	Grundlegendes	.15
		2.4	.2	Elektroenzephalographie	.15
		2.4	.3	Olfaktometer	.16
		2.4	.4	Ereigniskorrelierte Potentiale	.17
		2.4	.5	Frequenzbereiche im EEG	.20
3		Ma	terial	I und Methoden	.23
	3.	.1	Stuc	dienbeschreibung	.23
	3.	.2	Kolle	lektiv der Studienteilnehmenden	.23
	3.	.3	Stuc	dienablauf	.24

	3.	.3.1	Vor	untersuchungen	.24
	3.	.3.2	Psy	chophysische Messung	.24
		3.3.2.	1	Geruchsschwellentestung	.25
		3.3.2.2	2	Geruchsdiskriminationstestung	.26
		3.3.2.3	3	Geruchsidentifikationstestung	.26
		3.3.2.4	4	SDI-Wert	.26
	3.	.3.3	Elel	ktrophysiologische Messung	.28
	3.	.3.4	Olfa	aktorische Reize	.31
	3.4	Aus	wert	ung der aufgezeichneten EEG-Signale	.32
	3.	.4.1	Dat	envorbereitung	.32
	3.	.4.2	Ana	alyse der Daten	.33
	3.5	Stat	tistik		.35
4	Ε	rgebni	sse.		.37
	4.1	Stu	dient	eilnehmende	.37
	4.	.1.1	Ges	schlechterverteilung	.37
	4.	.1.2	Alte	ersverteilung	.37
	4.	.1.3	Urs	achen für Riechstörungen	.38
	4.2	Aus	wert	ung der Untersuchungen mittels Sniffin' Sticks	.39
	4.3	Aus	wert	ung der Datenanalyse	.40
	4.	.3.1	Ker	nergebnisse der statistischen Auswertung	.40
	4.	.3.2	Ver	gleich der drei Gruppen	.41
	4.	.3.3	Ver	gleich der drei Frequenzbänder	.44
	4.	.3.4	Bet	rachtung der Frequenzbänder und der Frequenzbandleistungen in d	den
	d	rei Gru	pper	٦	.46
		4.3.4.	1	Frequenzbandleistungen in den Gruppen	.46
		4.3.4.2	2	Differenzen der Frequenzbänder zwischen den drei Gruppen	.47
		4.3.4.3	3	Paarweiser Vergleich der Frequenzbänder	.48
5	D	iskuss	sion.		.50
	5.1	Disł	kussi	ion von Material und Methoden	.50
	5.	.1.1	Ges	schlecht, Ursachen, Alter und Anzahl der Studienteilnehmenden	.50

	5.′	1.2	Eint	teilung der Studienteilnehmenden in Gruppen	52
	;	5.1.2.	1	Sniffin' Sticks Test	52
	:	5.1.2.	2	Verwendung des SDI-Wertes anstatt des Schwellenwertes	53
	:	5.1.2.	3	Zusammenführung der hyposmischen und funktionell anosmis	schen
		Perso	nen	zur Gruppe der Studienteilnehmenden mit Riechstörungen	55
	5.′	1.3	Dur	rchführung der Datenanalyse	56
	:	5.1.3.	1	Mittelwertbildung und Zeit-Frequenz-Analyse	56
	:	5.1.3.	2	Anzahl der Mittelwerte	57
5.	2	Dis	kussi	sion und Interpretation der Ergebnisse anhand der Hypothesen	58
	5.2	2.1	Нур	pothese 1	58
	5.2	2.2	Нур	pothese 2	62
	5.2	2.3	Нур	pothese 3	65
5.	3	Aus	sblick	k	68
6	Zu	Isamr	menf	fassung	69
6.	1	Zus	samm	nenfassung in deutscher Sprache	69
6.	2	Zus	samm	nenfassung in englischer Sprache – summary	71
7	Ab	okürz	ungs	sverzeichnis	73
8	Ab	bildu	ungsv	verzeichnis	74
9	Та	belle	nver	zeichnis	75
10	Lit	teratu	irver	zeichnis	76
11	Ar	nhang	J	Fehler! Textmarke nicht defi	iniert.
12	AnlagenFehler! Textmarke nicht definiert.				
13	DanksagungFehler! Textmarke nicht definiert.				

1 Einleitung

Noch nie zuvor haben Geruchs- und Geschmacksstörungen weltweit eine so große Aufmerksamkeit erzielt wie in der Corona Pandemie. Viele Menschen mussten in diesem Zusammenhang schon die Erfahrung eines kompletten Geruchs- und Geschmacksverlustes durchleben, dessen Ausmaß und Dauer noch nicht abschließend geklärt sind. Durch die Zunahme an Diagnosestellungen von Geruchsstörungen, gewinnen somit auch deren Untersuchungsmöglichkeiten an Bedeutung.

In der klinischen Diagnostik von Riechstörungen gibt es eine Vielzahl zur Verfügung stehender Untersuchungsmöglichkeiten (Hummel & Welge-Lüssen, 2006). Als Goldstandart für den deutschsprachigen Raum gilt der Sniffin' Sticks Test (Damm, 2007). In deutschen Kliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) wird er zu 91 % durchgeführt (AWMF Leitlinie, 2016), aber auch europaweit ist er als strukturiertes, verlässliches und validiertes Testverfahren verbreitet (Stuck et al., 2014). Wie der Sniffin' Sticks Test, bezieht sich die überwiegende Mehrheit der routinemäßig klinisch angewandten Riechtests auf subjektive Testverfahren (Rimmer et al., 2019). Sie sind unkompliziert und kostengünstig durchführbar (Doty, 2015), erfordern aber eine aktive Teilnahme von den Untersuchten bei der Antwortfindung (Delank, 1998). Damit ergibt sich das Problem, dass das Ergebnis von der getesteten Person beeinflussbar ist.

Selten werden hingegen objektivierende Testverfahren durchgeführt, welche ohne direkte Mitarbeit von den Untersuchten vonstattengehen. Zu dieser Methodik zählt vorrangig die elektrophysiologische Messung, die über die Ableitung olfaktorisch ereigniskorrelierter Potentiale (OEKP) erfolgt (Stuck et al., 2014). Sie lässt eine objektive und zuverlässige Aussage über die Funktion des N. olfactorius zu (Welge-Lüssen, 1999). Die objektive Olfaktometrie ist allerdings nur an sehr wenigen Orten weltweit verfügbar (Stuck et al., 2014), in Deutschland z.B. nur in einigen spezialisierten Zentren für Riechen und Schmecken wie in Dresden, Jena und Berlin.

Die Verbreitung der elektrophysiologischen Messung hat bisher noch nicht stattgefunden, wofür es diverse Gründe gibt. Sie erfordert einerseits einen hohen apparativen Aufwand (Damm, 2007), der auch mit technischen Problemen verbunden ist (Doty, 2015), andererseits ist sie kosten- und zeitintensiv (Rimmer et al., 2019). Hinzu kommt die Analyse des OEKP, welche nur von geschulten Personen vorgenommen werden kann und zudem einer gewissen Einarbeitungszeit bedarf (Delank, 1998). Dennoch gibt es Situationen, in denen objektivierende Testverfahren zur Beurteilung der Riechfunktion erforderlich sind und Vorteile gegenüber den

Einleitung

subjektiven Testverfahren aufweisen. Beispielsweise ist dies der Fall, wenn eine quantitative Riechstörung vorliegt oder an der Korrektheit und Beschreibung der Angaben von Patienten und Patientinnen Zweifel bestehen. Zudem bestehen Vorteile von objektivierenden Testverfahren bei Personen, die sich nicht äußern können, wie demente oder mental degradierte Menschen und bei kleinen Kindern (Lötsch & Hummel, 2006; Rimmer et al., 2019; Stuck et al., 2014).

Eine besondere Bedeutung gilt der objektiven Olfaktometrie im Gutachtenbereich (Hummel et al., 2017; Stuck et al., 2014). Dies hat z. B. bei der Aufdeckung vorgetäuschter Anosmien Relevanz. In ca. 14 % der Gutachtenfälle wird eine Anosmie simuliert, wobei meist ein Unfall vorausgegangen ist und eine Entschädigungssumme zu Gunsten der Betroffenen zur Debatte steht (Delank, 1998). Aber auch, wenn der Verlust des Riechvermögens zur Berufsunfähigkeit führt, z. B. bei den Berufen Koch/Köchin, Bäcker:in, Parfümeur:in und Sprengstoffexpert:in, wird in Zweifelsfällen eine objektive Olfaktometrie durchgeführt. Die Anforderung zur Durchführung der objektiven Olfaktometrie kommt dabei i. d. R. von den Unfallversicherungen oder Berufsgenossenschaften. Aber in Einzelfällen interessieren sich auch die Geschädigten für eine objektive Begründung (Delank, 1998; Matern et al., 1995).

Des Weiteren wurde in der Literatur schon vielfach die Korrelation zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und dem Verlust der Geruchsfunktion bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und multipler Sklerose beschrieben (Marin et al., 2018). Da sich Veränderungen der OEKP schon in Frühstadien zeigen, erlangt die Ableitung von OEKP besonders bei diesen Erkrankungen eine klinische Relevanz, um frühzeitig eine Differenzialdiagnose stellen zu können (Delank, 1998; Marin et al., 2018). Schließlich lässt sich konstatieren, dass es eine Vielzahl relevanter Gründe für die Durchführung der objektiven Olfaktometrie gibt.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine umfassende Analyse mittels objektiver Olfaktometrie und Zeit-Frequenz-Analyse einen neuen Ansatzpunkt für die Diagnostik von Riechstörungen zu untersuchen. Im Hinblick auf den Parameter der Frequenz werden die Leistungsdichten einzelner Frequenzbänder eines OEKP analysiert.

Aus der Zielstellung der vorliegenden Studie ergeben sich folgende Hypothesen, die im Zuge der Arbeit überprüft, belegt und ggf. verworfen werden:

- 1. Anhand der Ableitung von OEKP und der Auswertung von Leistungsdichten mittels Zeit-Frequenz-Analyse kann eine olfaktorische Dysfunktion sicher diagnostiziert werden.
- 2. Die Frequenzbandleistungen der Frequenzbänder des OEKP lassen sich zwischen den Studienteilnehmenden mit und ohne Riechstörungen differenzieren.
- 3. Die Erfassung von Leistungsdichten in den Frequenzbändern des OEKP ist als objektives Messverfahren zur Diagnostik von Riechstörungen klinisch relevant und einfach umsetzbar.

2.1 Olfaktorisches System

2.1.1 Riechen

An der olfaktorischen Wahrnehmung können mehrere sensorische Systeme beteiligt sein: Die Geruchseindrücke des olfaktorischen Systems, die irritativen Empfindungen des trigeminalen Systems und die Geschmacksempfindungen des gustatorischen Systems. Alle Systeme sind eng miteinander verbunden, sodass die Geruchswahrnehmung durch die Beteiligung eines anderen Systems verändert werden kann.

Der Geruchssinn gehört wie der Geschmackssinn zu den chemischen Sinnen, da die Reize aus Molekülen bestehen. Während der Geschmackssinn lediglich zwischen fünf Grundqualitäten (süß, sauer, salzig, bitter und umami) differenziert, schafft es der Geruchssinn Schätzungen zufolge, mehrere Zehntausend Duftnoten zu unterscheiden (Albrecht & Wiesmann, 2006; Bear et al., 2018). Duftstoffe können bei der Einatmung durch die Nase aus der Umgebung (orthonasales Riechen) oder während der Nahrungsaufnahme aus dem Mundraum (retronasales Riechen) wahrgenommen werden (Small et al., 2005). Bei einer ruhigen Atmung erreichen nur geringe Mengen der in der Luft enthaltenen Duftmoleküle die Riechschleimhaut. Durch forciertes kurzes Einatmen ("Schnüffeln") werden Duftstoffe auf andere Art und Weise in den oberen Nasenabschnitten verwirbelt und können intensiver wahrgenommen werden (Albrecht & Wiesmann, 2006).

2.1.2 Bedeutung des Geruchssinns

Bei ungefähr 21 % der Allgemeinbevölkerung liegt ein Riechdefizit vor, wobei etwa 16 % ein eingeschränktes Riechvermögen und ca. 5 % einen kompletten Riechverlust aufweisen (Hummel, Hähner, et al., 2007; Landis et al., 2004). Dabei müssen Betroffene auch Einbußen im Geschmack hinnehmen, da die Wahrnehmung von Aromen ebenfalls zu den Leistungen des Riechnervs, dem N. olfactorius, zählt (Damm, 2007). In Kombination führen die beiden chemischen Sinne zu einem bestimmten Geschmackserlebnis. Hierbei ist sowohl die Anzahl der Reize als auch die Anzahl der beteiligten Sinne entscheidend. Der Schwerpunkt beim Schmecken

liegt aber auf der olfaktorischen Komponente, da diese den Großteil beim Erleben des Geschmacks von Lebensmitteln ausmacht (Spence & Wang, 2018). Die begleitende Schmeckstörung, die bei einer Einschränkung des Riechvermögens auftritt, ist vielen Patienten und Patientinnen mit Riechstörungen nicht bewusst (Damm, 2007; Stuck & Muttray, 2009). Die Folge davon kann ein Appetitverlust und die damit einhergehende verminderte Lust am Essen, Kochen und Kaufen frischer Lebensmittel sowie die Gefahr der Nichterkennung verdorbener Lebensmittel sein. Dies ist jedoch eine Grundvoraussetzung bei beruflichen Tätigkeiten wie Koch/Köchin, Konditor:in und Weinverkoster: in (Miwa et al., 2001; Stuck & Muttray, 2009). Auch die Freude an der Verwendung von Parfüm sowie der Beruf des/der Parfümeurs:in wird bei einem fehlenden Geruchssinn erheblich beeinträchtigt (Miwa et al., 2001). Eine weiterhin häufig zitierte Beeinträchtigung von Personen mit einem Geruchsdefizit ist die Fähigkeit, Gas oder Rauch rechtzeitig zu identifizieren (Manzini et al., 2014; Miwa et al., 2001; Stuck et al., 2014). Dies steht im engen Zusammenhang mit Berufen, die Gefahrensituationen rechtzeitig erkennen müssen wie bei der Feuerwehr, in der chemischen Industrie und bei Gasinstallateur:innen (Stuck & Muttray, 2009). Aus diesem Grund stellt das olfaktorische System in einigen Fällen bei der Berufswahl einen wichtigen Aspekt dar.

Außerdem spielt der Geruchssinn bei der Partnerwahl eine wichtige Rolle und hat dadurch Einfluss auf die gesamte Gefühlswelt und unser Sozialverhalten. Die Riechfunktionen werden größtenteils in den gleichen Zentren verarbeitet, die auch das Gefühlsleben steuern, weshalb Erlebnisse, die mit Gerüchen kombiniert sind, intensiver und emotionaler wahrgenommen werden. Es lassen sich sogar durch bestimmte Gerüche Gefühle unbewusst reproduzieren.

Mehr als 25 % der Personen mit einer anhaltenden olfaktorischen Beeinträchtigung gaben eine Minderung der Lebensqualität an (Miwa et al., 2001; Hummel, Hähner et al., 2007). Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Depression ist deutlich erhöht, wenn der Riechsinn nicht mehr vorhanden oder beeinträchtigt ist (Manzini et al., 2014). Meist wird dies erst beim Auftreten des Riechdefizits erkannt, weil der Geruchsinn von Laien häufig als niederer und somit unwichtiger Sinn angesehen wird (Manzini et al., 2014). Letztendlich wird deutlich, dass Riechstörungen das Leben beeinträchtigen können.

2.1.3 Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1.3.1 Regio olfactoria

Die Riechschleimhaut ist für die Aufnahme und Erkennung von Gerüchen verantwortlich. Ihr Hauptanteil befindet sich in der Riechspalte, die im oberen Nasengang lokalisiert ist und bis zur mittleren Nasenmuschel und zum Nasenseptum reicht (Leopold et al., 2000). Das olfaktorische Epithel hat eine Gesamtfläche von ca. 5 cm² (Brunn, 1892) und setzt sich aus 4 Zelltypen zusammen: den bipolaren olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), den Sinneszellen, die mit langen Zilien ausgestattet sind, den globosen und horizontalen Basalzellen zur Zellproliferation, den Stützzellen zur Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichtes und den mikrovilliären Zellen. Das Epithel wird von einer Schleimschicht, sekretiert von serösen Bowman-Drüsen der Lamina propria, bedeckt (Witt & Hansen, 2009). In dieser Schleimschicht sitzen neben zahlreichen Proteinen mit antiinflammatorischen, antimikrobiellen, antioxidativen und metabolischen Eigenschaften olfaktorische Bindungsproteine, die eine Bindung von Duftstoffen an die ORN ermöglichen (Briand et al., 2002; Débat et al., 2007).

2.1.3.2 Signaltransduktion

Bei der Signalübertragung wird nach der Bindung eines Duftstoffes an einen Rezeptor ein chemischer Reiz in ein elektrisches Signal umgewandelt (Witt & Hansen, 2009). Dabei kommt es zur Depolarisation der Zelle, die letztendlich eine Bildung von Aktionspotentialen auslöst (Frings, 2001).

Die Signaltransduktionskaskade beginnt, indem ein spezifisches olfaktorisches G-Protein aktiviert wird, welches anschließend die Aktivierung der Adenylatzyklase III hervorruft. Es kommt zur Bildung des Second Messengers cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat), woraufhin olfaktorische Kationenkanäle geöffnet werden und Na⁺ und Ca²⁺ in die Zelle einströmen. Durch den Einstrom von Ca²⁺ wird ein nachgeschalteter Ionenkanal geöffnet, sodass es zum Ausstrom von Cl⁻ aus der Zelle kommt. Das vorherrschende negative Membranpotential von -70 mV wird dadurch immer positiver. Wenn das Membranpotential eine Schwelle von -50 mV erreicht hat, kommt es zur Ausbildung eines Aktionspotentials (vgl. Abbildung 1), welches entlang eines Axons bis in den Bulbus olfactorius geleitet wird (Witt & Hansen, 2009). Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials. Ein Aktionspotential entsteht durch die elektrische Ladungsänderung der Zellmembran. Nach der Potentialumkehr schließen sich die Ionenkanäle wieder, sodass in der Refraktärphase keine Erregung mehr möglich ist (Becker-Carus & Wendt, 2017).

2.1.3.3 Riechbahn

Über die Riechbahn wird das elektrische Signal von der Nasenschleimhaut ins zentrale Nervensystem weitergeleitet. Die Nervenfortsätze der ORN, den primären Sinneszellen, ziehen gebündelt als Fila olfactoria (die Gesamtheit der Bündel ergeben den N. olfactoris, den 1. Hirnnerv) durch die Lamina cribrosa. Dann projizieren sie direkt in den Bulbus olfactorius (Li et al., 2003; Witt & Hansen, 2009). Dieser ist eine Ausstülpung des Telenzephalons und gilt als primärer olfaktorischer Kortex (Damm, 2007). Im Bulbus olfactorius konvergieren die ORN der gleichen Spezifität in Glomeruli, wo sie auf das zweite olfaktorische Neuron umgeschaltet werden (Delank, 1998). Die axonalen Nervenendigungen der Glomeruli stehen in exzitatorisch synaptischer Verbindung mit den dendritischen Aufzweigungen der Mitralzellen. Deren Axone bilden den Tractus olfactorius, von dem exzitatorisch wirkende Kollateralen zu den Körnerzellen ziehen. Diese und andere periglomeruläre Zellen bilden inhibitorische Synapsen mit den Dendriten der Mitralzellen. Über Projektionen aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior können Körner- und periglomeruläre Zellen wiederum gehemmt werden. Dadurch wird die Menge der nach Zentral geleiteten Informationen begrenzt und der Riecheindruck kontrastiert (Witt & Hansen, 2009). Über unterschiedliche Aktivierungsmuster der Glomeruli entsteht somit eine "Duftkarte" im Bulbus olfactorius (s. Abbildung 2), mit der es möglich ist, viele verschiedene Düfte zu identifizieren (Damm, 2007).

Abbildung 2: Verschaltungen des N. olfactorius im Bulbus olfactorius (Schünke, Schulte, Schumacher et al., 2009).

Der Tractus olfactorius zieht weiter zum Trigonum olfactorium an die frontobasale Hirnoberfläche, wo er sich in drei Äste aufteilt (Damm, 2007). Die intermediären und

medialen olfaktorischen Striae sind beim Menschen äußerst rudimentär ausgebildet und nur selten histologisch nachweisbar. Somit ist der laterale olfaktorische Trakt offenbar der einzige Projektionsweg für Afferenzen zu sekundär olfaktorischen Strukturen (Gottfried, 2006). Zu diesen zählen der Nucleus olfactorius anterior, der Cortex piriformis (Hauptempfänger von Inputs aus dem olfaktorischen Bulbus), das Tuberculum olfactorium, der Cortex periamygdaloiedeus, sowie Teile der Amygdala und des Cortex entorhinalis. Aus diesen Rindenarealen ziehen dann Fasern zu Strukturen, die als tertiärer Kortex verstanden werden: Cortex orbitofrontalis, Hippocampus, ventrales Striatum und Pallidum, Gyrus cinguli, Inselkortex und Teile des Hypothalamus und Thalamus (Damm, 2007). Im zentralen Nervensystem werden also verschiedene Rindenareale gleichzeitig oder nacheinander aktiviert (Witt & Hansen, 2009), sodass ein komplexes Netzwerk von Verbindungen entsteht, welches die Grundlage für eine geruchsgeführte Regulierung von Verhalten, Ernährung, Emotionen, autonomen Zuständen und Gedächtnis bildet (Gottfried, 2006).

2.2 Einteilung von Riechstörungen

2.2.1 Quantitative Riechstörungen

Nach dem Kriterium der Quantität liegt eine veränderte Empfindlichkeit der Riechfunktion vor. Ein normales Riechvermögen (Nomosmie) wird von einer Riechstörung (Dysosmie) abgegrenzt, wobei ein vermindertes Riechvermögen als Hyposmie und ein fehlendes als Anosmie bezeichnet wird (Hummel et al., 2009).

Klinisch kann zusätzlich eine komplette Anosmie von einer funktionellen Anosmie unterschieden werden. Der Begriff "funktionelle Anosmie" wurde vor über 20 Jahren eingeführt (Kobal et al., 2000). Während bei der kompletten Anosmie keine Spur der olfaktorischen Funktion mehr vorhanden und das Riechvermögen vollständig aufgehoben ist, können funktionell anosmische Personen noch wenige Gerüche wahrnehmen oder zwischen einigen Gerüchen unterscheiden. Sie haben aber keine Riechfunktion mehr, die im täglichen Leben nützlich wäre und sie sind daher weit von der Fülle der olfaktorischen Eindrücke einer normal riechenden Person entfernt (Hummel, Kobal, et al., 2007; Kobal et al., 2000). In Einzelfällen können funktionell anosmische Patienten und Patientinnen sogar noch OEKP aufweisen (Lötsch & Hummel, 2006).

2.2.2 Qualitative Riechstörungen

Nach dem Kriterium der Qualität liegt eine verzerrte olfaktorische Empfindlichkeit vor und es wird zwischen Parosmie, Phantosmie, Pseudosmie und olfaktorische Intoleranz unterschieden (Damm, 2007; Frasnelli et al., 2004).

Bei einer Parosmie werden Gerüche in Gegenwart einer Duftquelle verändert wahrgenommen, wobei die Wahrnehmungsveränderung angenehm oder unangenehm sein kann (AWMF Leitlinie, 2016; Hummel et al., 2009).

Die Phantosmie ist eine Geruchshalluzination, bei der trotz Abwesenheit einer Duftquelle Gerüche wahrgenommen werden (AWMF Leitlinie, 2016; Hummel et al., 2009).

Pseudosmie beschreibt hingegen eine Geruchsillusion, bei der unter Einfluss starker Affekte der Geruchseindruck fantasievoll umgedeutet wird. Ein Krankheitswert besteht diesbezüglich aber nur im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen (Hummel et al., 2009).

Bei einer olfaktorischen Intoleranz werden Duftstoffe subjektiv mit übersteigerter Empfindlichkeit wahrgenommen, bei ansonsten normaler oder sogar verminderter Sensitivität (AWMF Leitlinie, 2016).

2.2.3 Einteilung nach Ätiologie

2.2.3.1 Sinunasale Ursachen

Sinunasale Dysosmien entstehen durch Erkrankungen oder Funktionsstörungen im oberen Respirationstrakt (Damm, 2009). Im Rahmen der Grunderkrankung wird das olfaktorische System in Mitleidenschaft gezogen (AWMF Leitlinie, 2016). Durch die hohe Prävalenz von rhinologischen Erkrankungen sind 72 % der Riechstörungen sinunasaler Natur (Damm et al., 2004). Dabei kann zwischen entzündlichen Ätiologien (in ¾ der Fälle) und nichtentzündlichen (respiratorische) Ätiologien (in ¼ der Fälle) unterschieden werden. Eine Übersicht ist in folgender Tabelle 1 ersichtlich.

Entzündlich	Infektiös	im Rahmen von rezidivierenden und chronischen Infekten der Nase und Nasennebenhöhlen (Rhinitis, Sinusitis)
Entzunditen	Nichtinfektiös	im Rahmen der allergischen Rhinitis, chronisch-hyperplastischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und der idiopathischen Rhinitis
Nichtontzündlich	Anatomisch	aufgrund besonderer anatomischer Verhältnisse wie Stenosen, Septumdeviation oder extremer operativer Umgestaltungen der nasalen Atemwege
Nichtentzundiich	Nichtanatomisch	aufgrund von Schleimhautschwellungen (z. B. neurogene Dysregulation, arzneimittelinduzierte Obstruktion oder endokrine Störung), intranasale Neubildungen oder Aufhebung der Nasenatmung nach totaler Laryngektomie

Tabelle 1: Überblick über die Einteilung der sinunasalen Riechstörungen (Damm, 2009).

2.2.3.2 Nichtsinunasale Ursachen

Bei den nichtsinunasalen Dysosmien liegt meist eine primäre nachhaltige Schädigung des olfaktorischen Systems vor (AWMF Leitlinie, 2016), wobei das Riechepithel oder die Riechbahn betroffen sein können. Die nichtsinunasalen Riechstörungen treten zu 28 % auf (Damm et al., 2004) und können die in der folgenden Tabelle 2 aufgelisteten Ursachen haben.

Tabelle 2: Üb	erblick über	die Ursachei	n der nichtsin	unasalen	Riechstöru	ıngen
(AWMF Leitlini	e, 2016; Damı	m et al., 2004;	Hummel et al.,	2009; Prec	liger et al., 2	2019).

Postinfektös	persistierende Dysosmie nach dem Abklingen eines viralen Infekts der oberen Atemwege		
Idiopathisch	Riechstörungen, die ohne erkennbare Ursachen auftreten, wobei ein Zusammenhang zu internistischen oder neurologischen Grunderkrankungen ausgeschlossen werden muss		
Posttraumatisch	im Anschluss an ein Schädel-Hirn-Trauma oder Trauma der Nase oder des Mittelgesichtes		
latrogen	postoperatives Auftreten der Riechstörung, nach endonasalen oder neurochirurgischen Eingriffen		
Toxisch/medikamentös	periphere oder zentrale Schädigung des olfaktorischen Systems durch akute oder chronische Noxenexposition, auch medikamentös (hier häufig reversibel)		
Kongenital	angeborene Dysosmie, bei der keine subjektive Beeinträchtigung vorhanden ist		
Neurodegenerativ	Riechstörungen können als Frühsymptome von Morbus Parkinson oder Alzheimer auftreten		

2.3 Überblick zu den Untersuchungsmöglichkeiten der Riechfunktion

2.3.1 Subjektive Testverfahren

Die psychophysischen Tests sind nach wie vor weit verbreitet und es stehen eine Vielzahl von über 200 verschiedenen Verfahren zur Diagnostik von Riechstörungen zur Verfügung (Delank, 1998; Hummel et al., 2009; Rimmer et al., 2019). Die Tests beruhen ausnahmslos auf der Erkennung von Düften (Hummel, Hähner, et al., 2007). Notwendig dafür ist die Mitarbeit von den Untersuchten, welche zugleich ein

entscheidendes Manko der Methodik darstellt. Für die meisten subjektiven Testmethoden liegen zwar normative Daten vor, aber selbst bei einer guten Technik in der Durchführung sind die Tests bei der Prüfung mental retardierter oder sich krank stellender Personen sowie bei kleinen Kindern unzuverlässig (Kobal & Hummel, 1998; Rimmer et al., 2019). Dennoch verfügen die Tests über eine große allgemeinärztliche Bedeutung, da sie einfach, verhältnismäßig schnell und kostengünstig durchzuführen sind (Delank, 1998; Rimmer et al., 2019). Häufig werden zur Qualifizierung von Riechstörungen Diskriminations- und Identifikationstests verwendet und für die quantitativen Methoden Screening-Tests und Schwellenwertmessungen (Simmen & Briner, 2006). Für den klinischen Gebrauch wurden die Riechtests länderspezifisch entwickelt, da beim Import ausländischer Tests die darin enthaltenen Riechstoffe (z. B. Root beer, Ahornsirup oder spezielle Fischsorten) nicht erkannt wurden (Delank, 1998). Es kann zwischen Kurztests, den sogenannten Screening-Tests und ausführlichen psychophysischen Tests (s. Tabelle 3) unterschieden werden. Tabelle 3: Überblick und Vergleich einer Auswahl an validierten quantitativenpsychophysischen Testverfahren. Chronologisch geordnet (Damm et al., 2004;Delank, 1998; Hummel et al., 2009; Hummel, Hähner, et al., 2007; Kühn et al., 2016).

T & T – Kit 1975 Takagi und Toyoda	Schwellentest Identifikationstest	fünf Düfte werden in je acht verschiedenen Konzentrationen auf Papierstreifen dargeboten; es wird zuerst die Wahrnehmungsschwelle und dann die Erkennungsschwelle der Düfte ermittelt; Standarttest in Japan
UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) 1984 Doty	Identifikationstest	es befinden sich 40 mikroverkapselte Duftstoffe auf einem Papier, die durch Aufkratzen freigesetzt werden und anhand von Multiple-Choice- Vorlagen identifiziert werden müssen (scratch and sniff); Standarttest in den USA
CCCRC (Test des Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers) 1988 Cain und Rubin	Schwellentest Identifikationstest	besteht aus zwei Teilen: Zuerst wird die Wahrnehmungsschwelle anhand von Butanol untersucht und dann müssen acht Duftstoffe anhand einer Liste mit 16 Begriffen identifiziert werden
Sniffin' Sticks Test 1997 Hummel et al.	Schwellentest Diskriminationstest Identifikationstest	drei-teiliger Test mit wiederverwendbaren Riechstiften; es muss nach dem Forced- Choice-Prinzip zwischen den Antworten gewählt werden (s. Kapitel 3.3.2); Standarttest in Europa

2.3.2 Objektivierende Testverfahren

Zu den objektivierenden Testmethoden zählt in erster Linie die Ableitung chemosensorisch ereigniskorrelierter Potentiale (CSEKP), welche elektrische Antworten der Riechrinde auf Reize geben (Delank, 1998). Sie werden in Kapitel 2.4 ausführlich beschrieben. Bislang ist die Ableitung von CSEKP die einzig validierte Möglichkeit, einen Riechverlust zu objektivieren (Damm, 2007). Generell sind die objektivierenden Verfahren technisch aufwendiger und erfordern eine gewisse Expertise von Seiten der Untersucher:in (Hummel et al., 2009), wie auch die Ableitung von Elektroolfaktogrammen (EOG). Hier müssen Elektroden in der Regio olfactoria eingebracht werden. Ziel ist es, Summationspotentiale direkt vom Riechepithel abzuleiten, um genauere Kenntnisse über die zentrale Verarbeitung von Riechreizen zu erlangen. Das Platzieren der Elektroden verursacht evtl. Störungen durch Niesen und Hypersekretion und ist zudem aufgrund anatomischer Verhältnisse aufwendig. (Delank, 1998). Somit hat das EOG bislang fast ausschließlich für wissenschaftliche Fragestellungen Bedeutung erlangen können (Damm, 2007).

Leider sind klinische olfaktorische Tests, weder psychophysische noch elektrophysiologische, selten in der Lage, die genaue Quelle der verminderten Geruchsfunktion zu lokalisieren oder die spezifische Ursache der Riechstörung zu identifizieren. Moderne medizinische Bildgebungsverfahren bieten in dieser Hinsicht eine wichtige Grundlage zur Beurteilung der Störung des Geruchsinns (Li et al., 2003). Hierbei sind die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Computertomografie (CT) die Methoden der Wahl zur weiteren Abklärung von Riechstörungen (Damm, 2007; Kühn et al., 2016).

Die MRT ist besonders vorteilhaft zur Beurteilung von Weichteilgewebe, wie Neoplasien des Sinunasaltraktes oder Hirnerkrankungen (Li et al., 2003). Mit Hilfe der MRT ist auch eine volumetrische Untersuchung des Bulbus olfactorius möglich, wobei dessen plastische Änderungen messbar werden. Das Volumen des Bubus olfactorius korreliert mit dem Riechvermögen, sodass Patienten und Patientinnen mit kongenitaler Anosmie erwartungsgemäß hypo- oder aplastische Bulbi zeigen. Auch bei Patienten und Patientinnen mit einem Riechdefizit postinfektiöser oder posttraumatischer Ursache wurde ein geringeres Volumen des Bulbus olfactorius im Vergleich zu normosmischen Personen gemessen (Rombaux et al., 2006; Hummel et al., 2009).

Bei der funktionellen MRT wird der sogenannte BOLD-Effekt gemessen ("Blood-Oxigenation-Level-dependent"-Effekt). Dieser tritt als Antwort auf olfaktorische Reize auf, da sich im gemessenen Gebiet bei neuronaler Aktivität die Blutzufuhr erhöht. So kann gemessen werden, ob und wo eine Aktivierung stattfindet (Hummel et al., 2009).

Die CT eignet sich vor allem für den Nachweis knöcherner kortikaler Anomalien oder für den Nachweis bzw. den Ausschluss von Frakturen beim Auftreten posttraumatischer Riechstörungen (Damm, 2007; Li et al., 2003).

2.4 Objektive Olfaktometrie

2.4.1 Grundlegendes

Die objektive Olfaktometrie ist eine Methode, um das Riechvermögen ohne Mitarbeit von den Untersuchten zu prüfen. Dafür werden Riechstoffe mit Hilfe eines Olfaktometers präsentiert, während mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) OEKP abgeleitet werden. So kann die Verarbeitung der Riechreize in Form von gemessener Gehirnaktivität nachgewiesen werden.

2.4.2 Elektroenzephalographie

Mit einem EEG kann die neuronale Aktivität des menschlichen Gehirns elektrisch registriert werden (Kirschstein, 2008). Das erste menschliche EEG zur Untersuchung psychologischer Fragestellungen nahm Hans Berger Mitte der 1920er Jahre mit Hilfe eines Spulengalvanometers auf. Es entstanden sowohl Ableitungen der Gehirnoberfläche durch die trepanierte Schädelkalotte als auch Ableitungen über die Kopfhaut (Berger, 1929). Mit der Einführung eines Differenzverstärkers im Jahr 1935 durch Tönnies gelang eine störungsarme und routinemäßige Signalregistrierung, die einen maßgeblichen Fortschritt für die heutige EEG-Technologie darstellte (Zschocke & Hansen, 2012).

Die Registrierung eines EEG gelingt, da Neurone ihre Informationen in elektrische Signale verwandeln, welche sich durch Potentialschwankungen an bestimmten Positionen der Kopfoberfläche messen lassen. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Pyramidenzellen, die lange apikale Dendriten in senkrechter Anordnung zur Kortexoberfläche ausbilden. Die basalen Dendriten empfangen vor allem thalamokortikale Afferenzen, welche mit den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen

Synapsen bilden. An diesen führt die elektrische Auslösung und Fortleitung eines Aktionspotentials zu einem exzitatorisch oder inhibitorisch postsynaptischen Potential. Die kortikalen Pyramidenzellen werden so zu Dipolen, an denen die Summe mehrerer postsynaptischer Potentiale mit Hilfe von Elektroden, die auf der Kopfoberfläche angebracht sind, abgeleitet werden kann. Die postsynaptischen Potentiale erzeugen somit die Wellen im EEG und es lassen sich je nach Lokalisation der Synapsen auf den apikalen Dendriten positive oder negative Ausschläge erkennen (Kirschstein, 2008).

2.4.3 Olfaktometer

Das Olfaktometer ist ein geschlossenes System, welches definierte Reize produziert. Anhand des Transportmittels Luft gelangt ein Duftstoff von definierter Dauer und Konzentration schnell und ohne Mithilfe von den Untersuchten direkt zu den olfaktorischen Rezeptorzellen, um dort einen Reiz auszulösen. Dies soll ohne Miterregung eines anderen Informationsverarbeitungssystems erfolgen, weshalb der Duftreiz in einen ständig fließenden Luftstrom eingebettet ist. Dabei ist es wichtig, dass auf eine konstante Stromstärke des Trägergases (7-8 l/min) geachtet wird. Neben der Stromstärke sollten auch die Luftfeuchtigkeit (70-80 %) und Temperatur (ca. 37 °C) konstant gehalten werden (Kobal, 1981). Olfaktorische Reize sollten mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 25-45 s appliziert werden und eine Reizdauer von 200 ms haben (Hummel et al., 2000). Die Applikation des Duftstoffes wird ausschließlich durch die Änderung der molekularen Zusammensetzung des Trägergases vorgenommen. Über eingebaute Fritten gelangt das Trägergas zum Duftstoff, der sich in flüssiger Form in Flaschen befindet, und wird dort mit Duftmolekülen gesättigt. Die Parallelschaltung mehrerer Duftflaschen ermöglicht den Einsatz mehrerer Duftstoffe gleichzeitig.

Für die selektive Aktivierung von olfaktorischen Afferenzen mit dem Olfaktometer haben sich Phenylethylalkohol (PEA), Schwefelwasserstoff (H₂S) oder Vanillin bewährt (Rombaux et al., 2006). Das Olfaktometer dient aber nicht nur der Abgabe olfaktorischer Reize, sondern kann auch für die Abgabe eines trigeminalen Reizes verwendet werden (Kobal 1981). Zur Reizung des N. trigeminus wird vorzugsweise Kohlenstoffdioxid (CO₂) mit einer Konzentrationen von 55-70 % v/v verwendet (Welge-Lüssen, 1999). Darüber hinaus wird eine seitengetrennte Reizung über beide

16

Nasenseiten empfohlen, da sekundäre olfaktorische Strukturen beider Hemisphären bei der Duftreizung tätig werden (Witt & Hansen, 2009; Stuck et al., 2014).

2.4.4 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind das Ergebnis hirnelektrischer Aktivität in zeitlichem Zusammenhang mit einem Reiz. Es wurde entdeckt, dass nicht nur externe, sondern auch interne Reize, wie z. B. das Erwarten eines Ereignisses, zu einer typischen Spannungsverteilung im EEG führen können (Sutton et al., 1965). So wurde der vorher verwendete Begriff "evozierte Potentiale" weitgehend durch den Begriff "ereigniskorrelierte Potentiale" ersetzt (Pause & Krauel, 2000).

Die erstmalige Darstellung der spezifischen Hirnaktivität in Form von EKP nach olfaktorischer Reizung gelang schon im Jahr 1965 (Finkenzeller, 1965). Aber erst nach der Erfindung eines geeigneten Olfaktometers (s. Kapitel 2.4.3) nahmen elektrophysiologische Messungen zu (Kobal, 1981).

Durch einen chemischen Reiz wird die Ruheaktivität des EEG mit Potentialschwankungen überlagert. Das entstehende EKP wird dann mit Hilfe von EEG-Elektroden vom Schädel abgeleitet (Welge-Lüssen, 1999; Zschocke & Hansen, 2012).

Grundsätzlich können CSEKP in OEKP und in trigeminal ereigniskorrelierte Potentiale (tEKP) unterschieden werden, welche zuverlässige Aussagen über die Funktion des N. olfactorius bzw. des N. trigeminus zulassen (Evans et al., 1993; Kobal, 1981; Welge-Lüssen, 1999). Für die Ableitung von OEKP ist die Verwendung rein olfaktorischer Duftstoffe erforderlich (Stuck et al., 2014). Bei der Ableitung eines tEKP wird der trigeminale Reiz als intranasaler Schmerzreiz wahrgenommen (Welge-Lüssen, 1999).

OEKP sind als späte Kortexpotentiale einzuordnen, da sie sich frühestens 200-400 ms nach Reizfreisetzung elektroenzephalografisch registrieren lassen (Delank, 1998). Die Schwierigkeit besteht darin, aus dem Ruhe-EEG, welches langsame Wellen enthält, die gleichzeitig im Frequenzbereich der Wellen des EKP liegen, die Signalantworten zu extrahieren (Lötsch & Hummel, 2006). Zur Auswertung eines EKP lassen sich die Amplitudengipfel sinnvoll mit einem "P" für "Positivität" und einem "N" für "Negativität" bezeichnen. Latenzzeiten werden dabei an der zentralen Ableiteposition Cz in Bezug auf den Reizbeginn gemessen (Hummel et al., 2000). Ein OEKP bei gesunden Personen besteht zum größten Teil aus einer großen negativen Komponente (N1), die zwischen 200 und 500 ms nach Stimulusbeginn auftritt. Auf diese Komponente folgt zwischen 400 und 800 ms nach Stimulusbeginn eine große positive Komponente (P2). Ein anfänglicher positiver Peak (P1) ist manchmal zwischen 250 und 350 ms nach dem Reizbeginn zu erkennen, jedoch weniger konsistent erfasst (Harada et al., 2003; Rombaux et al., 2006; Hummel et al., 2009). Durch Trigeminalstimuli hervorgerufene Komponenten sind von größeren Amplituden und kürzeren Latenzen gekennzeichnet als olfaktorische Stimuli (Livermore & Hummel, 2004). Bei der Interpretation der tEKP sollten die Zeitfenster im Vergleich zu den OEKP jeweils 50 ms nach links verschoben werden (Hummel et al., 2000). In Abbildung 3 sind vergleichend die EKP nach trigeminaler und nach olfaktorischer Stimulation dargestellt.



Abbildung 3: Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale von gesunden Personen nach (A) trigeminaler und (B) olfaktorischer Stimulation. Die Cz-Elektrode bezeichnet die zentrale Ableiteposition des EEG und ist als durchgezogene Linie darstellt, während die gestrichelte Linie die Ableitung des EOG (Elektroolfaktogramm) zeigt. Die trigeminale Stimulation erfolgte mit CO_2 (55 % v/v) und die olfaktorische Stimulation mit PEA (50 %), das Interstimulusintervall betrug 30 s. Die Peaks des ereigniskorrelierten Potentials (EKP) werden als N1 für die negative Komponente und als P2 für die positive Komponente bezeichnet. Ersichtlich sind größere Amplituden bei der Ableitung von trigeminalen EKP (modifiziert nach Rombaux, Mouraux et al., 2006).

OEKP stellen ein spezifisches Maß für die olfaktorische Funktion dar (Cui & Evans, 1997). Wenn sie sich als ableitbar erweisen, kann von einem vorhandenen Riechvermögen ausgegangen werden (Rombaux et al., 2007). Folgende Abbildung 4 zeigt wie anhand eines EKP ein Riechdefizit erkannt werden kann.



Abbildung 4: Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) bei Anosmie. Dargestellt sind ein olfaktorisches EKP nach der Stimulation mit PEA (gestrichelte Linie) und ein trigeminales EKP nach der Stimulation mit CO₂ (durchgezogene Linie). Die Ableitung erfolgte von der zentralen Position der Elektrode Cz bei einem 23-Jährigen mit Anosmie seit der frühen Kindheit. Die endoskopische Nasenuntersuchung war ohne bemerkenswerten Befund. Zu erkennen ist eine Signalantwort nach trigeminaler Stimulation, während die Signalantwort bei olfaktorischer Stimulation ausbleibt und dies einen typischen Indikator für die Anosmie darstellt (modifiziert nach Rombaux, Mouraux et al., 2006).

Die Schwächen der Ableitung von EKP sind zum einen die Anfälligkeit für Artefakte z. B. Augenzwinkern, Bewegungen und Muskeltätigkeit. Zum anderen liegen sie in der Notwendigkeit wiederholter Stimulationen mit relativ langen ISI von 30-40 s, was sehr zeitaufwendig ist (Lötsch & Hummel, 2006). Das empfohlene Vorgehen bei der Ableitung von OEKP für klinische und gutachterliche Fragestellungen lässt sich unter 80 min nicht durchführen (Delank, 1998). Es bedarf zudem der Aufrechterhaltung der Vigilanz von den Untersuchten sowie stabiler Bedingungen während der gesamten Aufzeichnungsperiode.

2.4.5 Frequenzbereiche im EEG

Unter den verschiedenen Merkmalen, die ein EEG kennzeichnen, ist die Frequenz der wichtigste Parameter (Zschocke & Hansen, 2012). Der Kurvenverlauf eines EKP setzt sich aus mehreren Komponenten, den sogenannten Frequenzbändern, zusammen. Sie beschreiben die Anzahl bestimmter Schwingungen pro Zeiteinheit. Bei frequenzanalytischen Untersuchungen werden die Potentialschwankungen pro Sekunde mit der physikalischen Einheit Hertz angegeben (1 Hz = 1 Schwingung pro Sekunde). In dem von der Kopfoberfläche ableitbarem EEG lassen sich Potentialschwankungen bis ca. 30 Hz erfassen (Zschocke & Hansen, 2012). Die Frequenzbereiche und die verschiedenen Wellenformen geben unterschiedliche Bewusstseinszustände an (Bauer, 1984) und sind in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Einteilung der Frequenzbereiche des EEG. Die unterschiedlichen Wellenformen zeigen charakteristische Muster und werden in Schwingungen pro Sekunde (Hz) dargestellt. Im Laufe der Zeit wurde das breite Beta-Band in verschiedene Bereiche unterteilt (Zschocke & Hansen, 2012).

Berger (1929) grenzte zunächst den Alpha- und Beta-Frequenzbereich ab. Alle langsameren Wellen wurden als Delta-Aktivität bezeichnet. Erst später wurde der Delta-Bereich nochmal unterteilt und die Theta-Wellen hinzugefügt (Walter & Dovey, 1944). Oberhalb von 30 Hz befindet sich der Gamma-Frequenzbereich, der im Routine EEG keine Bedeutung besitzt (Zschocke & Hansen, 2012).

Zur Quantifizierung der einzelnen Frequenzbänder spielt die Fast Fourier Transformation (FFT) (Cooley & Tukey, 1965) eine wichtige Rolle. Durch die FFT lässt sich ein bestimmter EEG-Abschnitt in seine Frequenzanteile (Schwingungsanteile) zerlegen und anschließend analysieren (Zschocke & Hansen, 2012). In der vorliegenden Arbeit hat außerdem die Leistungsdichte ($\mu V^2/Hz$) der Frequenzbänder eine wesentliche Bedeutung. Sie stellt die Energieverteilung eines Signals in einem bestimmten Frequenzband dar.

Bei der Mehrzahl der hirngesunden Menschen lässt sich eine Grundaktivität zwischen 8 und 13 Hz registrieren, die durch Alpha-Wellen charakterisiert ist (Zschocke & Hansen, 2012). Die Alpha-Aktivität dominiert oft das EEG und wurde ursprünglich mit kortikalem "Leerlauf" und Rückgang der Hirnaktivität assoziiert, in jüngerer Zeit aber auch mit Hemmung, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnisprozessen (Ebner et al., 2006; Smulders et al., 2018). Entscheidend für das Auftreten eines Alpha-Grundrhythmus ist die Reduzierung sensorischer Einflüsse und sowohl psychische als auch physische Entspannung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Vigilanz. Diese ist vorwiegend an den Gesichtssinn gebunden und kann daher nur bei geöffneten Augen dauerhaft aufrecht erhalten werden (Zschocke & Hansen, 2012). Bei geschlossenen Augen verstärkt sich der Grundrhythmus und langsame gleichmäßige Wellen nehmen zu (Berger, 1929). Folgende Abbildung 6 zeigt die verschiedenen Frequenzspektren und deren Bedeutung rund um die Grundaktivität im Alpha-Bereich.

Abbildung 6: Mutmaßliche Bedeutung der Alpha-Grundaktivität. Sie kennzeichnet bei den meisten Menschen das Ruhe-EEG. Nach dem Augenschluss (nach Abschnitt A), stellt sich bei der Reizausschaltung und in Entspannung die Grundaktivität im Alpha-Bereich (Abschnitt B) ein. Die Aufrechterhaltung des Zustandes der Vigilanz ist bei jedem Menschen unterschiedlich lang und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Nach Abnahme der Vigilanz (Abschnitt C) stellt sich der Schlafzustand ein (Zschocke & Hansen, 2012).

Frequenzen oberhalb von 13 Hz werden als Beta-Wellen bezeichnet. Als Ausdruck einer eigenen physiologischen Bedeutung zeigen sie sowohl eine andere topgrafische Verteilung als auch eine andere zeitliche Dynamik (Zschocke & Hansen, 2012). Charakteristisch sind in diesem Zusammenhang kleine, kurze und unregelmäßige

Wellen, die bei starker Aufmerksamkeit und intellektueller Leistung zunehmen und die langsamen gleichmäßigen Alpha-Wellen ablösen (Berger, 1929).

Bei Frequenzen unterhalb von 8 Hz bricht der Grundrhythmus abrupt ab. Die Vigilanzabnahme signalisiert einen anderen Funktionsstatus des Hirns und der Übergang zum Einschlafen zeigt sich mit langsamen anfangs meist flachen Theta-Wellen (Zschocke & Hansen, 2012). Ihr Name rührt von ihrer wichtigen Rolle bei der Ausschaltung des Thalamus (Walter & Dovey, 1944). Die Frequenzgrenze zwischen Theta- und Delta-Wellen liegt bei 4 Hz (Zschocke & Hansen, 2012). Langsame Spannungsänderungen mit großen Amplituden werden Delta-Wellen genannt und prägen den Zustand des Tiefschlafes (Bauer, 1984).

3 Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv angelegte Studie. Eine Genehmigung der lokalen Ethikkommission war gegeben (EK251112006). Die Ergebnisse der Sniffin' Sticks Tests und das aufgezeichnete Datenmaterial der objektiven Olfaktometrie lagen bereits zu Beginn dieser Arbeit vor und wurden im Zuge der Arbeit analysiert und ausgewertet. Dazugehörige relevante Informationen der Patienten und Patientinnen sowie Probanden und Probandinnen wurden tabellarisch angelegt.

3.2 Kollektiv der Studienteilnehmenden

Insgesamt wurde das Datenmaterial von 670 Studienteilnehmenden untersucht. Die Erhebung der Daten erfolgte in der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde der Technischen Universität Dresden. Die Studienteilnehmenden waren zum einen Patienten und Patientinnen, die wegen Störungen des Riechvermögens in der Sprechstunde der HNO-Abteilung vorstellig wurden und zum anderen Probanden und Probandinnen, die sich als Vergleichsgruppe für Studienzwecke zur Verfügung stellten. Sie erklärten sich mit der Verwendung und Auswertung ihrer Daten zu Forschungszwecken einverstanden. Von allen Studienteilnehmenden wurde sowohl der Sniffin' Sticks Test als auch das dazugehörige EEG ausgewertet. In die letztendliche Auswertung der Studie wurde lediglich das Material von 104 Studienteilnehmenden eingeschlossen.

Folgende Parameter wurden in einer Tabelle (s. Anhang) erfasst:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter in Jahren
- S = Wert der Geruchsschwellentestung (s. Kapitel 3.3.2.1)
- D = Wert der Geruchsdiskriminationstestung (s. Kapitel 3.3.2.2)
- I = Wert der Geruchsidentifikationstestung (s. Kapitel 3.3.2.3)
- SDI = Gesamttestwert von Geruchsschwelle, -diskrimination und
 identifikation (s. Kapitel 3.3.2.4)

- Grund der Riechstörung
- Dauer der Riechstörung in Monaten

3.3 Studienablauf

3.3.1 Voruntersuchungen

Viele der Studienteilnehmenden hatten bereits eine vorab gestellte Diagnose. Dennoch wurde mit ihnen beim Erstbesuch in der Poliklinik ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch, sowie eine HNO-ärztliche Untersuchung einschließlich endoskopischer Nasenuntersuchung durchgeführt. In der Riech- und Schmecksprechstunde wurde ein Anamnesebogen ausgefüllt und der Sniffin' Sticks Test durchgeführt. Spätestens nach Durchführung der psychophysischen Messung wurde die Diagnose gestellt und insofern vorhanden der Grad der Riechstörung (Hyposmie oder funktionelle Anosmie) beurteilt.

3.3.2 Psychophysische Messung

Das Riechvermögen wurde bei den Studienteilnehmenden zuerst durch ein psychophysisches Verfahren mit Hilfe des Sniffin' Sticks Test (Burghart, Wedel) untersucht. Der Riechtest besteht, wie die Abbildung 7 zeigt, aus drei Modulen: Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) (Hummel et al., 1997). Verwendet wurden durchnummerierte Filzstifte, die anstatt einer Farblösung 4 ml einer Duftlösung enthielten. Die Riechstifte wurden den Untersuchten nach Ankündigung für 3 Sekunden 2 cm vor die Nasenlöcher gehalten (Hummel, Kobal, et al., 2007). Die Untersuchungen des Schwellen- und Diskriminationstests werden mit verschlossenen Augen durchgeführt, um eine visuelle Identifikation der Stifte zu vermeiden (Wolfensberger & Schnieper, 1999). Alle Tests beruhen auf dem "Forced-Choice-Prinzip". Die getestete Person muss sich immer für eine der angebotenen Antwortmöglichkeiten entscheiden. Damit wird eine Lösung erzwungen und eine teilweise Antworttendenz sichergestellt, sodass vorgefertigte Erwartungen und Aussichten zum eigenen Riechvermögen nicht in das Antwortverhalten mit einfließen. Dies erhöht die Objektivität zur Untersuchung der nasalen chemosensorischen Leistung (Hummel, Hähner, et al., 2007).



Abbildung 7: Sniffin' Sticks Extended Test. Er besteht aus zwei Sets mit 16 farblich kodierten Tripletts für den Schwellen- und Diskriminationstest und einem Set aus 16 Riechstiften für den Identifikationstest (Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Burghart Messtechnik, URL: https://www.burghartmt.de/medizintechnik/sniffin_sticks_und_taste_strips/sniffin_sticks/).

3.3.2.1 Geruchsschwellentestung

Der Schwellenwert gibt die Konzentration eines Duftstoffes an, ab dem die getestete Person den Duft sicher wahrnehmen kann. Um die Geruchsschwelle zu ermitteln, wurden den Studienteilnehmenden verschiedene Verdünnungsstufen der Riechstifte präsentiert. Ziel war es herauszufinden, ab welcher Intensität der Duftstoff sicher wahrnehmbar ist. Insgesamt enthielt der Test 48 Stifte. Es gab 16 Stufen, wobei den Untersuchten in jeder Stufe drei Riechstifte hintereinander in zufälliger Reihenfolge präsentiert wurden. Zwei der drei Stifte waren mit einem geruchsneutralen Lösungsmittel gefüllt. Es musste nun nach dem "Triple-Forced-Choice-Prinzip" derjenige der drei Stifte identifiziert werden, der PEA enthielt. Die Konzentration des Duftstoffes wurde sukzessive gesteigert, bis PEA zweimal hintereinander richtig erkannt und somit die "Startschwelle" bestimmt werden konnte. Die Geruchsschwelle war nun überschritten und der erste Wendepunkt erreicht. Es folgte die Präsentation von schwächeren Duftkonzentrationen. Sobald die getestete Person den riechenden Stift nicht zweimal hintereinander identifizieren konnte, war die Geruchsschwelle unterschritten und der zweite Wendepunkt erreicht. Die Konzentration wurde wieder gesteigert und der nächste Wendepunkt, nach zweimaliger Erkennung von PEA, ermittelt. Das Prozedere wurde solange weitergeführt, bis sieben Wendepunkte markiert waren. Der Schwellenwert errechnet sich aus dem Mittelwert der letzten vier von sieben Wendepunkten.

3.3.2.2 Geruchsdiskriminationstestung

Für die Untersuchung der Diskrimination von Gerüchen ist die Fähigkeit der Unterscheidung von Gerüchen gefragt. Den Studienteilnehmenden wurden 16 Tripletts mit Riechstiften demonstriert. Zwei der Stifte enthielten denselben und der dritte Stift einen anderen Geruch. Für die richtige Identifikation des anders riechenden Stiftes, wieder nach dem "Triple-Forced-Choice-Prinzip", konnte je ein Punkt vergeben werden.

3.3.2.3 Geruchsidentifikationstestung

Dieser Test zielt darauf ab, bestimmte Gerüche zu identifizieren. Den Studienteilnehmenden wurden nacheinander 16 Riechstifte präsentiert, wobei es für jeden Geruch eine Antwortauswahl mit vier Begriffen gab. Wenn der zutreffende Geruch richtig identifiziert wurde, diesmal nach dem "Multiple-Forced-Choice-Prinzip", konnte jeweils ein Punkt gegeben werden. Die Auswahlmöglichkeiten auf der Begriffsliste halfen, Gerüche direkt benennen zu können, da zur spontanen Identifikation von Gerüchen sind nicht viele Menschen in der Lage sind (Hummel, Hähner, et al., 2007).

3.3.2.4 SDI-Wert

Durch die Addition der Punkte des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests ergibt sich der SDI-Wert, welcher Auskunft über die Riechleistung der Untersuchten gibt (Untersuchungsprotokoll s. Anhang). In jedem einzelnen Testabschnitt konnten bis zu 16 Punkte erreicht und am Ende eine Gesamtpunktzahl von maximal 48 Punkten zusammengezählt werden (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997). Je nach Punktwert kann die Riechfunktion quantitativ in Normosmie, Hyposmie oder funktionelle Anosmie eingeteilt werden. Die Grenze zwischen funktioneller Anosmie und Hyposmie wird altersunabhängig bei einem SDI-Wert von 16,5 Punkten definiert (Hummel, Kobal, et al., 2007). Hyposmie und Normosmie hingegen können altersabhängig voneinander abgegrenzt werden. Hierbei stellt die 10. Perzentile die Trennung zwischen Hyposmie und Normosmie dar, welche mit einem SDI-Wert von 30,3 Punkten anhand der Altersgruppe der 16- bis 35-Jährigen festgelegt wurde (Kobal et al., 2000; Hummel, Kobal et al., 2007). Die 10. Perzentile beschreibt, dass nur etwa 10 % der gesunden Menschen dieser Altersgruppe einen niedrigeren SDI-Wert erreichen und damit laut Definition außerhalb der Norm liegen. Für jede Altersgruppe können somit individuelle Normwerte anhand der 10. Perzentile definiert werden. Sie liegt bei Personen bis 15 Jahre bei einem SDI-Wert von 24.9 Punkten, in der Altersgruppe der 36- bis 55-Jährigen bei 27,3 Punkten und bei Personen über 55 Jahre bei 19,6 Punkten (Hummel, Kobal, et al., 2007). Dadurch kann eine 65-Jährige Person zwar mit einem SDI-Wert von 20 in seiner Altersgruppe noch als normosmisch gelten, hat aber im Vergleich zu einem jungen gesunden Menschen eine deutlich eingeschränkte Riechfunktion und gilt als hyposmisch. Für die Einteilung der Studienteilnehmenden dieser Studie wurden die Werte der Altersgruppe der 16- bis 35-Jährigen als Referenz herangezogen. Sie können aus der untenstehenden Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Normwerte des SDI-Tests für die Einteilung der Schweregrade einerRiechstörung. (Hummel, Kobal, et al., 2007). Die Werte stellen die Normwerte derAltersgruppe der 16-35-Jährigen dar und wurden in der vorliegenden Arbeitstellvertretend für die Auswertung aller Altersgruppen herangezogen.

	Punkte
Normosmie	30,3
Hyposmie	16,5 – 30,2
Funktionelle Anosmie	< 16,5

3.3.3 Elektrophysiologische Messung

Für die objektive Überprüfung der Riechfunktion ist von allen Studienteilnehmenden ein EEG erfasst wurden. Dazu wurde ein 6-Kanal-EEG-System mit Verstärker (Brain Star AC-2000; Schabert instruments, Röttenbach) verwendet und als Filter ein Bandpassfilter von 0,02–30 Hz eingesetzt. Die Aufzeichnungen wurden offline zusätzlich mit einem Tiefpassfilter von 15 Hz gefiltert.

Für die EEG-Messung wurden Silberscheibenelektroden mit einem Durchmesser von 5 mm verwendet. Die Elektroden wurden, wie in Abbildung 8 dargestellt, am Kopf an den Standardpositionen Fz, Cz, Pz, C3 und C4 nach dem internationalen 10/20-System (nach Jasper, 1958) platziert. Zusätzlich wurde die Elektrode Fp2 über der rechten Augenbraue angebracht, um ein Elektrookulogramm aufzunehmen, welches vertikale Augenbewegungen bzw. Zwinkerartefakte erfasst. Vier weitere Elektroden wurden platziert, A1 und A2 als Referenzelektroden am rechten und linken Ohrläppchen und M1 und M2 als Erdungselektroden am linken und rechten Mastoid.



Abbildung 8: Elektrodenpositionen im 10/20-System (modifiziert nach Zschocke & Hansen, 2012). Die rot markierten Elektroden wurden im Versuch verwendet. Zusätzlich verwendete, aber hier nicht markierte Elektroden, sind M1 und M2 als Erdungselektroden.

Wichtig war es, während der EEG-Ableitung Fehlerquellen zu vermeiden. Fettrückstände und Schweiß an der Kopfhaut wurden mit einer Hautvorbereitungspaste entfernt ("Skin Pure", Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Zur

Material und Methoden

Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit und Reduktion des elektrischen Widerstandes zwischen Kopfoberfläche und umgebender Luft wurden die Elektroden mittels Elektrodengel ("EC2 Grass Electrode Creme", Grass, Warwick, RI, USA) befestigt. Um Körperbewegungen zu vermieden, nahmen die Studienteilnehmenden während der Messung auf einem dafür vorgesehenen bequemen Stuhl mit Armlehnen Platz. Auch Augenzwinkern sollte vermieden werden, da sonst die EEG-Aufnahme durch das daraus resultierende Artefakt unbrauchbar werden würde.

Des Weiteren sollten die Studienteilnehmenden die Augen offenhalten, um den Wachzustand zu erhalten. Dies schützt vor der Synchronisation der Wellen (Alpha-Wellen) im EEG. Ein einfaches Computerspiel, welches sie während der Messungen spielten, half, die Vigilanz aufrecht zu erhalten. In diesem musste der Mauszeiger von den Studienteilnehmenden in einem kleinen Quadrat gehalten werden, welches sich zufallsgesteuert über die Bildschirmfläche bewegte.

Damit die Freisetzung der Reize des Olfaktometers für die Studienteilnehmenden nicht erkennbar waren, konnte der Sitzplatz durch einen Vorhang vom Rest des Raumes abgetrennt werden. Über Kopfhörer wurden sie durch weißes Rauschen mit einer Stärke von etwa 50 dB vertaubt. So konnten evtl. Schaltgeräusche, die mit der Reizdarbietung verknüpft waren, ausgeblendet und die Studienteilnehmenden von Umgebungsgeräuschen abgeschottet werden. Außerdem erlernten die Studienteilnehmenden für den Versuch eine spezielle Atmungsform (Mundatmung), um den velopharyngealen Verschluss sicher zu stellen. Der Verschluss des Nasenrachenraums während der Messung war Voraussetzung dafür, dass die Reize nicht durch die Atmung beeinflusst wurden.

Sobald das Olfaktometer vorbereitet und angeschlossen war, konnte die Messung begonnen werden. Ein Beispiel für einen Arbeitsplatz während der EEG-Ableitung ist in Abbildung 9 zu sehen.



Abbildung 9: Arbeitsplatz mit Olfaktometer im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken an der Technischen Universität Dresden. Mittig ist das Olfaktometer zu sehen. Zur Steuerung ist es mit dem Computer samt Monitor links davon verbunden. Rechts hinten ist der Platz für die Studienteilnehmenden während der Versuchsdurchführung sichtbar, der durch einen Vorhang abtrennbar ist. Der Computer, mit dem die EEG-Ableitung und Reizdarbietung gesteuert wurden, ist nicht sichtbar (Quelle: eigene Aufnahme).

Die Datenaufzeichnung wurde mit einer speziell für das Olfaktometer entwickelten Software vorgenommen. Es fand keine kontinuierliche Datenaufnahme statt, sondern die Daten wurden reizkorreliert aufgenommen. Bei der digitalen FFT lassen sich Frequenzanalysen nur segmentweise durchführen, wobei die Mindestlänge jedes EEG-Abschnittes (Epoche) 1 s betragen sollte (Zschocke & Hansen, 2012). In der vorliegenden Studie wurde jeder EEG-Abschnitt mit 512 Datenpunkten und mit einer Abtastrate von 250 Hz aufgezeichnet. Das heißt, alle 4 ms wurde ein Datenpunkt abgetastet. Somit entsprach die Aufnahmezeit für ein Epoche 2048 ms, dabei betrug die Prä-Stimulus-Phase 500 ms. Das Zeitfenster für ein EEG-Abschnitt wurde nach den zu erwartenden Latenzzeiten und Potentiallängen gewählt. Für einen Reizstoff wurden 20 Reizsegmente aufgezeichnet.

3.3.4 Olfaktorische Reize

Die Reizapplikation erfolgte über das Olfaktometer OM6b (Burghart Messtechnik, Wedel). Mit Hilfe einer Kanüle, die in die Nasenlöcher eingeführt und druckfrei in der Nasenhöhle platziert wurde, konnten die Duftreize des Olfaktometers präsentiert werden. Als olfaktorischen Reize wurden der rosenähnliche Duft PEA und H₂S verwendet, beide in einer Reizkonzentration von 40 % v/v. Als trigeminaler Reiz wurde CO2 verwendet, als Luft-Gas-Gemisch in der Konzentration von 50 % v/v. Am Olfaktometer wurden vorher Einstellungen und Rahmenbedingungen vorgenommen, die sich an Erkenntnissen älterer Studien orientierten (Hummel et al., 2000; Welge-Lüssen et al., 2002; Lötsch & Hummel, 2006; Kassab et al., 2009). Pro Reizstoff wurden 20 Duftreize appliziert. Die Reizdauer wurde auf 250 ms festgelegt. Das ISI wurde mit 35 ± 5 s variiert, um eine Anpassung und/oder Gewöhnung der Studienteilnehmenden an eine kontinuierliche Reizapplikation zu verhindern. Die Düfte wurden in einem Wasserbad auf Körpertemperatur (37 °C) erwärmt, damit die Reize nicht aufgrund thermischer Unterschiede wahrgenommen werden konnten. Der Luftstrom wurde konstant auf 8 l/min mit einer Luftfeuchtigkeit von 80 % gehalten. Das Beibehalten der physiologischen Temperatur und Luftfeuchtigkeit beugt der Austrocknung und Reizung und damit Schädigung der Nasenschleimhaut vor (Mohammadian et al., 1997).

Für alle Studienteilnehmenden ergab sich eine Versuchsreihe. Diese bestand aus der Präsentation von drei verschiedenen Reizen: PEA, H₂S und CO₂. Von diesen wurde ein reizassoziiertes EEG mit zwei separaten Messungen aufgezeichnet, einmal für die rechte und einmal für die linke Nasenseite. So ergaben sich für alle Studienteilnehmenden sechs Datensätze, die zur Datenanalyse zur Verfügung standen:

- Reiz 1: PEA rechte Nasenseite
- Reiz 2: PEA linke Nasenseite
- Reiz 3: H₂S rechte Nasenseite
- Reiz 4: H₂S linke Nasenseite
- Reiz 5: CO₂ rechte Nasenseite
- Reiz 6: CO₂ linke Nasenseite
3.4 Auswertung der aufgezeichneten EEG-Signale

3.4.1 Datenvorbereitung

Die Auswertung der Daten wurde an einem handelsüblichen Computer vorgenommen. Dazu sind die Programme Microsoft Excel (Microsoft Cooperation, Redmond, USA), Evokconv (Croy, Dresden), Letswave6-master (Nocions, Brüssel, Belgien) und MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) installiert worden. Vor Beginn der Analyse mussten die Daten zunächst vorbereitet werden. Sie waren als TD-Dateien binär kodiert abgespeichert und mussten zu Textdateien formatiert werden. Dazu wurde das Programm Evokconv geöffnet, die entsprechende Datei ausgewählt und als Textdatei neu abgespeichert. Die Textdatei der Versuchsreihe eines/r Studienteilnehmenden enthielt durch die fortlaufende Aufzeichnung des EEG die Messwerte aller sechs Datensätze der drei Reize hintereinander. Nach Übertragung der Text-Datei in eine Excel-Tabelle, konnten die Daten aus der Excel-Tabelle extrahiert und einzeln abgespeichert werden. Die Graphen konnten im Folgenden einzeln dargestellt und ausgewertet werden.

Das Signal lag für drei verschiedener Zeitfenster vor, die jeweils ein Intervall von 500 ms zählten:

- Prä-Stimulus-Phase: -500 0 ms
- Stimulus: 300 800 ms
- Post-Stimulus-Phase: 1100 1600 ms

Die Prä-Stimulus-Phase ist das Zeitfenster bevor der Reiz gesetzt wird. In dieser Phase sollte nur eine Grundaktivität der Hirnrinde erkennbar sein. In der Stimulus-Phase zeigt sich ein ereigniskorreliertes Potential, als Antwort auf den gesetzten Reiz. Für die Analyse wurden die Werte der Stimulus-Phase, dividiert durch diejenigen der Prä-Stimulus-Phase, verwendet. So war es möglich, den Wert präziser darzustellen, da die Grundaktivität der Prä-Stimulus Phase durch die Division dem Wert der Stimulus-Phase abgezogen wurde. Die Post-Stimulus-Phase ist das aufgezeichnete Zeitintervall nach dem Reiz, in dem auch wieder die Grundaktivität der Hirnrinde erkennbar sein sollte. Die Phase hat keine weitere Bedeutung für die Analyse, da sie nur für den Fall einer extrem verlängerten Latenzzeit und als Platzhalter zur nächsten Reizsetzung aufgezeichnet wird.

3.4.2 Analyse der Daten

Die Analyse der Daten erfolgte in zwei Arbeitsschritten: Als erstes wurde eine Datenanalyse anhand von Mittelwertbildung durchgeführt und in einem zweiten Arbeitsschritt die Zeit-Frequenz-Analyse.

Die Datenverarbeitung wurde mit dem Softwareprogramm MATLAB ausgeführt, welches für mathematische Berechnungen ausgelegt und zur Visualisierung der Ergebnisse geeignet ist.

MATLAB wurde geöffnet und die Textdateien über das mit MATLAB kompatible Programm Letswave importiert. Die Darstellung der Graphen war nun möglich und die Datenanalyse konnte in mehreren Schritten vorgenommen werden. Dabei wurden hauptsächlich die Ableitpositionen von der Cz- und Pz-Elektrode untersucht. Dies wurde auch in anderen Studien zur chemosensorischen Forschung so beschrieben (Boesveldt et al., 2007; Guducu et al., 2019).

Alle sechs Datensätze (2x PEA, 2x H₂S und 2 x CO₂) wurden analysiert. In der Vorauswertung ("Preprocess") erfolgte als Erstes die visuelle Inspektion der Artefakte. Reizsegmente, die durch Zwinkerartefakte von > 50 μ V gestört waren, wurden ausgeschlossen. Auch Reizsegmente mit Bewegungsartefakten, die letztlich Wackelartefakte der Elektroden durch Atmungsfehler oder Körperbewegungen waren, wurden entfernt. Weitere Kriterien für ein nicht verwertbares Reizsegment waren große Potentialschwankungen oder sogar fehlende Signale, welche auf fehlerhaft angebrachte Elektroden zurückzuführen waren. Mit dem Subroutine "Frequency Filter FFT" wurden als Nächstes hohe Frequenzen über 30 Hz und tiefe Frequenzen unter 0,5 Hz herausgefiltert. Die letzte Operation in der Vorauswertung war die "Baseline correction", mit der die Nullkorrektur der Daten durchgeführt wurde. Die Nulllinie wurde durch das Prä-Stimulus-Segment gelegt, weil davon ausgegangen werden konnte, dass vor dem Stimulus keine antwortbezogenen Aktivitäten vorhanden waren.

In der eigentlichen Auswertung (dem "Postprocess") erfolgte die Bildung eines Mittelwertes. Die verbliebenen Reizsegmente wurden mit "Average epochs" zu einem Graphen zusammengefügt.

Mit Hilfe einer Excel-Tabelle wurde eine Übersicht angelegt, in der die Anzahl der gemittelten Reizsegmente eines Stimulus aufgelistet wurden. Nach der Analyse blieben im Schnitt nur vier bis neun von den ursprünglich 20 Reizsegmenten eines Stimulus übrig. Erst bei weniger als drei verbliebenen Reizsegmenten wurde der Datensatz von der weiteren Analyse und statistischen Datenerhebung ausgeschlossen, um Ungenauigkeiten und Ergebnisverfälschungen zu vermeiden.

Aufgrund der hohen Artefakt-Rate mussten viele Datensätze ausgeschlossen werden. Von den anfänglich 670 Datensätzen konnten lediglich 104 für die weitere Zeit-Frequenz-Analyse und darauffolgende statistische Auswertung genutzt werden (s. Tabelle im Anhang). Beispiele gemittelter Signale sind in Abbildung 10 und 11 dargestellt.

Abbildung 10: Olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential eines/r Studienteilnehmenden. Dargestellt ist das Potential nach Mittelung der verbliebenen Reizsegmente von Ableitposition Cz. Das Zeitfenster beträgt – 0,5 s bis 2 s. Die Amplitude in μ V ist gegen die Zeit in s aufgetragen. Die Prä-Stimulus-Phase (-0,5 bis 0 s) zeigt eine geringe Hirnaktivität. Zeitpunkt 0 entspricht der Reizsetzung. Nach einer verlängerten Latenzzeit ist die positive Komponente P1 bei 0,5 s erkennbar. Bei ca. 0,85 s zeigt sich eine negative Signalantwort N1 und eine verspätete positive Amplitude P2 folgt bei ca. 1,2 s.

Im zugehörigen Skalogramm darunter ist die Frequenz in Hz gegen die Zeit in s aufgetragen. Eine leicht erhöhte Energie (gelb) war im Bereich von 2-7 Hz der Signalantwort zwischen 0,7 und 1,0 s zu erkennen.

Abbildung 11: Olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential eines/r Studienteilnehmenden. Dargestellt ist das Potential nach Mittelung der verbliebenen Reizsegmente von Ableitposition Cz. Das Zeitfenster beträgt -1 bis 2 s. Die Amplitude in μ V ist gegen die Zeit in s aufgetragen. Die Prä-Stimulus-Phase (-1 bis 0 s) zeigt eine unregelmäßige Hirnaktivität. Zeitpunkt 0 entspricht der Reizsetzung. Es ist keine Signalantwort erkennbar.

Im zugehörigen Skalogramm darunter ist die Frequenz in Hz gegen die Zeit in s aufgetragen. Es ist keine erhöhte Signalenergie (gelb) messbar.

Anschließend wurden die 104 Datensätze erneut in MATLAB importiert. Mit einem selbst erstellten Code wurde die Zeit-Frequenz-Analyse durchgeführt. Das OEKP wurde in die im Folgenden aufgelisteten drei Frequenzbänder zerlegt:

• Delta: 0,5 – 3,5 Hz

- Theta: 4 7 Hz
- Alpha: 8 13 Hz

Aufgrund der Verwendung eines Bandpassfilters von 0,02–30 Hz und eines zusätzlichen Tiefpassfilters von 15 Hz wurden die Frequenzbänder Beta (15 – 30 Hz) und Gamma (28 – 48 Hz) ausgeschlossen. Die Reproduzierbarkeit und Auswertung ihrer Frequenzbandleistungen ist durch die Filtersetzung sowie durch die Abtastfrequenz nicht vollständig gewährleistet.

3.5 Statistik

Die statistische Datenauswertung wurde mit dem Softwareprogramm SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) vorgenommen. Dafür wurden die Studienteilnehmenden anhand des SDI-Wertes altersunabhängig (Normwerte s. Tabelle 5) in die drei Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie eingeteilt.

Die Auswertung mit SPSS wurde lediglich für den olfaktorischen Stimulus PEA durchgeführt. Es wurde keine lateralisierte Auswertung vorgenommen, sondern die Werte der rechten und linken Nasenseite wurden zu einem Wert gemittelt. Der Stimulus H₂S spielte bei der statistischen Auswertung keine Rolle, da für die Beantwortung der Fragestellung die Analyse eines Duftstoffes ausreichend war. Die Entscheidung fiel dabei auf PEA, da er ein langjährig erprobter, weit verbreiteter, zuverlässig verwendbarer und als angenehm empfundener Duftstoff ist (Hummel et al., 2000; Rimmer et al., 2019). Er eignet sich gut zur Durchführung der Olfaktometrie und kann auch in zukünftigen Messungen mit den Ergebnissen dieser Studie verglichen werden. Ebenso wurde der trigeminale Reiz CO₂ nicht mit in die statistische Auswertung aufgenommen, weil er bei der Mehrheit der vorhandenen Datensätze nicht auswertbar war.

Um herauszufinden, ob die OEKP der Studienteilnehmenden zwischen den drei Gruppen unterschieden werden können, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederhohlungen (rmANOVA – repeated measures Analysis of Variance) durchgeführt und ein Signifikanzniveau von p = 0,05 festgelegt. Es sollte ermittelt werden, ob die Varianz zwischen den verschiedenen Gruppen größer ist als innerhalb einer Gruppe.

Da ein Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen stattfand, wurden anschließend Post-hoc-Tests nach Bonferroni durchgeführt. Es galt festzustellen, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Gruppen signifikant voneinander abgrenzen ließen. Zusätzlich wurden paarweise Vergleiche zwischen den einzelnen Frequenzbändern in den Gruppen erhoben.

4 Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmende

4.1.1 Geschlechterverteilung

Das Datenmaterial von 104 Studienteilnehmenden ist in die Studie mit eingeflossen. Dabei war das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Personen annähernd ausgeglichen, 49 waren weiblich und 55 männlich.

4.1.2 Altersverteilung

Das Alter der Studienteilnehmenden variierte stark und reichte von 11 bis 87 Jahre, wobei das Durchschnittsalter bei 49,3 Jahren lag. Um das Altersspektrum zu veranschaulichen, wurden die Studienteilnehmenden in fünf verschiedene Altersgruppen eingeteilt (vgl. Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000).

Abbildung 12: Altersverteilung der Studienteilnehmenden. Das breite Altersspektrum wurde verteilt auf fünf Gruppen dargestellt. Knapp 80 % waren \geq 36 Jahre.

Wie in der Abbildung 12 zu sehen ist, verteilten sich die Studienteilnehmenden sehr ungleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen.

Die meisten Personen waren in der Gruppe der 36-55-Jährigen (36,9 %) vertreten, gefolgt von der Gruppe der 56-65-Jährigen (30 %). Der Anteil der Studienteilnehmenden mit \leq 35 Jahren ergab nur 20,3 % und derjenigen \geq 66 Jahren nur 13,6 %.

4.1.3 Ursachen für Riechstörungen

Die Ätiologien für die Riechstörungen der Studienteilnehmenden waren verschiedenartig und können aus der untenstehenden Abbildung 13 entnommen werden. So lässt sich zusammenfassen, dass den olfaktorischen Dysfunktionen der Studienteilnehmenden vor allem postinfektiöse, traumatische oder idiopathische Ursachen zugrunde lagen. Die große Mehrheit (89,3 %) ließ sich somit in die Gruppe der nichtsinunasalen Riechstörungen einordnen, bei denen es zu einer primären Schädigung des olfaktorischen Systems gekommen war. Im Allgemeinen sind allerdings die Riechstörungen sinunasaler Ursache häufiger, die als Folge von Erkrankungen der Nase und den Nasennebenhöhlen entstanden und im Rahmen der Grunderkrankung das olfaktorische System in Mitleidenschaft gezogen haben (AWMF Leitlinie, 2016) (s. Kapitel 2.2.3).

Ergebnisse



Abbildung 13: Auflistung und Häufigkeitsverteilung (in Personenanzahl) der Ursachen für die Riechstörungen der Studienteilnehmenden.

- Multiple-Chemical-Sensitivity-Syndrom bzw. Multiple
 Chemikalienunverträglichkeit
- ** Myopathie-Enzephalopathie-Laktatazidose-Schlaganfall-Syndrom

4.2 Auswertung der Untersuchungen mittels Sniffin' Sticks

Zur Überprüfung der Riechfunktion wurde, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, der erweiterte Sniffin' Sticks Test mit Bestimmung der Geruchsschwelle, der -diskrimination und der -identifikation durchgeführt. Anhand des SDI-Wertes erfolgte die Klassifizierung der Studienteilnehmenden in die drei Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie. Aus Tabelle 5 können Personenanzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der jeweiligen Gruppe entnommen werden.

Tabelle	5:	Ergebnisse	des	Sniffin'	Sticks	Test.	. Aufgescl	hlüsselt	wurden
verschied	dene	Parameter f	ür die	Gruppen	Normos	smie,	Hyposmie	und fun	ktionelle
Anosmie	der	Studienteilneh	nmend	en.					

Normosmie	Anzahl Mittelwert SDI Standardabweichung Median SDI	17 36,2 4,2 34,75
	Minimum Maximum	31 45,25
Hyposmie	Anzahl Mittelwert SDI Standardabweichung Median SDI Minimum Maximum	24 22,5 4,3 21 16,5 29,5
Funktionelle Anosmie	Anzahl Mittelwert SDI Standardabweichung Median SDI Minimum Maximum	63 11,6 2,6 11 6 16

Die Auswertung des SDI-Wertes zeigte, dass sich die 104 Studienteilnehmenden sehr ungleichmäßig auf die drei Gruppen verteilten. Die größte Gruppe, mit 61 %, stellten die Personen mit funktioneller Anosmie dar, während die Gruppe mit Hyposmie 23 % und die Gruppe mit Normosmie nur 16 % zählte. SDI- Mittelwerte und Mediane lagen in den jeweiligen Gruppen nah beieinander. Die geringste Standardabweichung vom Mittelwert besaß die Gruppe mit funktioneller Anosmie.

4.3 Auswertung der Datenanalyse

4.3.1 Kernergebnisse der statistischen Auswertung

Auf Grundlage der psychophysischen Messung mit dem Sniffin' Sticks Test und der anschließenden Auswertung des SDI-Wertes gelingt eine zuverlässige Einteilung der getesteten Personen in normosmisch, hyposmisch und funktionell anosmisch. Es stellte sich die Frage, ob eine zuverlässige Klassifizierung in die drei Gruppen auch ausschließlich durch die Ableitung von OEKP möglich ist. Das wurde in dieser Arbeit untersucht, indem die Frequenzbänder und deren Frequenzbandleistungen der OEKP einzeln und zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Die Varianzanalyse betreffend, haben sich zwei Hauptergebnisse herauskristallisiert:

- 1. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden [$F(2, 101) = 3,1; \eta^2 = 0,057; p = 0,051$].
- 2. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Frequenzbändern des OEKP und deren Frequenzbandleistungen nachgewiesen werden $[F(4, 202) = 9,7; \eta^2 = 0,088; p < 0,002].$

In den folgenden Kapiteln werden die statistischen Ergebnisse der Gruppeneinteilung und der Frequenzbänder zuerst getrennt voneinander beleuchtet, bevor sie miteinander kombiniert betrachtet wurden. Signifikante Ergebnisse zeichneten sich durch Werte von p < 0.05 aus.

4.3.2 Vergleich der drei Gruppen

Die Auswertung mit der rmANOVA des SPSS-Programms ergab in Bezug auf die Unterscheidung von Studienteilnehmenden mit Normosmie, Hyposmie und funktioneller Anosmie anhand der Frequenzbandleistungen der OEKP kein signifikantes Ergebnis [F(2, 101) = 3,1; $\eta^2 = 0,057$; p = 0,051]. Mit dem Signifikanzniveau von p = 0,051 zeigte sich keine signifikante Abgrenzung der einzelnen Gruppen. Das bedeutet, dass innerhalb einer Gruppe eine größere Varianz vorlag als zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis spiegelte auch der Post-hoc-Test nach Bonferroni wider. Dennoch ließ sich eine Tendenz der unterschiedlichen Frequenzbandleistungen zwischen den OEKP der Gruppen erkennen, da das Ergebnis nur knapp nicht signifikant war.

Um den Bereich zu definieren, in dem sich die Frequenzbandleistungen der jeweiligen Gruppe bewegten, wurden ihre Mittelwerte untersucht. Folgende Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung. Tabelle 6: Mittelwerte der Frequenzbandleistungen der drei Gruppen. Dargestelltsind die Mittelwerte von Delta, Theta und Alpha der Studienteilnehmenden.Aufgeschlüsselt wurden weiterhin SD (Standardabweichung) und das 95 %Konfidenzintervall mit oberer und unterer Grenze.

Gruppe	Mittelwert der Frequenzbandleistung µV²/Hz	SD	95% Konfidenz Untere Grenze	6 intervall Obere Grenze
Normosmie	1,636	0,195	1,249	2,022
Hyposmie	2,159	0,164	1,834	2,484
Funktionelle Anosmie	2,166	0,101	1,965	2,366

Der Mittelwert der Frequenzbandleistung aller drei Gruppen lag zusammengefasst bei 1,987 μ V²/Hz. Somit befanden sich die Frequenzbandleistungen von Delta, Theta und Alpha zu 95 % in einem Bereich zwischen 1,806 und 2,168 μ V²/Hz.

Wie in obenstehender Tabelle 6 ersichtlich, zeigten normosmische Personen mit einem Mittelwert von 1,636 μ V²/Hz die niedrigsten Frequenzbandleistungen. Studienteilnehmende mit Hyposmie und funktioneller Anosmie bewegten sich in einem höheren Frequenzbereich. Sie unterschieden sich aber in ihren Leistungsdichten kaum voneinander (2,159 μ V²/Hz und 2,166 μ V²/Hz), sodass die Differenz ihrer Mittelwerte lediglich bei 0,007 µV²/Hz lag. Ebenso übereinstimmend waren die Konfidenzintervalle bei Hyposmie (1,834 – 2,484 µV²/Hz) und funktioneller Anosmie $(1,965 - 2,366 \mu V^2/Hz)$. Demnach war der *p*-Wert zwischen den beiden Gruppen mit 1,0 sehr hoch. Die Differenzen der Mittelwerte von normosmischen zu hyposmischen und von normosmischen zu funktionell anosmischen Personen waren mit Werten von $0,523 \ \mu V^2/Hz$ bzw. $0,530 \ \mu V^2/Hz$ nicht signifikant voneinander abgrenzbar. Dennoch konnten Studienteilnehmende mit Normosmie im paarweisen Vergleich tendenziell von solchen mit funktioneller Anosmie unterschieden werden (p = 0.053). Studienteilnehmende mit Normosmie und Hyposmie ließen sich nicht tendenziell voneinander unterscheiden (p = 0,128). Beachtung sollte hierbei der oberen Grenze des Konfidenzintervalls von der Gruppe mit Normosmie (2,022 µV²/Hz) geschenkt werden, da dieses bis in das Konfidenzintervall von der Gruppe mit Hyposmie und

Ergebnisse

auch der funktioneller Anosmie reichte. In folgender Abbildung 14, analog zur Tabelle 6, ist dies dargestellt.



Abbildung 14: Konfidenzintervalle und Mittelwerte der Frequenzbandleistungen für die drei Gruppen. Dabei wurden die Frequenzbandleistungen der Frequenzbänder Delta, Theta und Alpha für die Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie der Studienteilnehmenden betrachtet. Die Kästen stellen das 95 % Konfidenzintervall mit oberer und unterer Grenze der jeweiligen Gruppe dar. Der Mittelwert der Frequenzbandleistung ist mit einem X gekennzeichnet.

Ebenso ist aus der Abbildung 14 zu entnehmen, dass bei der Gruppe mit funktioneller Anosmie (N = 63) die Standardabweichung mit 0,101 am kleinsten war. Währenddessen war die Standardabweichung mit 0,195 bei der Gruppe mit Normosmie (N = 17) am größten. Die Werte wichen in dieser Gruppe also am meisten vom Mittelwert ab. Auch das Konfidenzintervall bei Normosmie wies mit 0,773 μ V²/Hz die größte Differenz zwischen oberer und unterer Grenze auf, während die Differenz bei der Gruppe mit funktioneller Anosmie mit 0,401 μ V²/Hz am kleinsten war. Die Werte der Gruppe mit Hyposmie (N = 24) sowohl für die Standardabweichung als auch für die Differenz des Konfidenzintervalls pegelten sich zwischen denen von normosmischen und funktionell anosmischen Personen ein. Dieses Ergebnis der Datenanalyse verdeutlicht, dass keine zuverlässige Klassifizierung in die drei Gruppen gelang. Dennoch gaben die Leistungsdichten der Frequenzbänder des OEKP eine Tendenz für eine vorhandene Riechstörung an: Je höher die Frequenzbandleistung, desto wahrscheinlicher ist auch das Vorhandensein einer Riechstörung.

4.3.3 Vergleich der drei Frequenzbänder

Zur Auswertung mit dem SPSS Programm wurde das OEKP in einzelne Frequenzbänder zerlegt. Bei Betrachtung von Delta, Theta und Alpha unabhängig von der Gruppeneinteilung konnten signifikante Unterschiede zwischen ihnen festgestellt werden [F(4, 202) = 9,7; $\eta^2 = 0,088$; p < 0,002]. Das Signifikanzniveau von p = 0,002 zeigte, dass mindestens ein Frequenzband signifikant von einem anderen abgegrenzt werden konnte. Eine Abgrenzung der Frequenzbänder voneinander gelang durch die Unterscheidung von verschiedenen Bereichen der Frequenzbandleistung.

Wie in folgender Abbildung 15 zu sehen ist, zeigte Frequenzband Alpha mit 2,570 μ V²/Hz die höchste Frequenzbandleistung. Die Frequenzbänder Delta und Theta lagen mit den Frequenzbandleistungen von 1,874 μ V²/Hz und 1,516 μ V²/Hz näher beieinander. Demzufolge überschnitten sich die Konfidenzintervalle der Frequenzbänder Delta und Theta etwas.

Ergebnisse



Abbildung 15: Konfidenzintervalle und Mittelwerte der Frequenzbänder. Dargestellt sind die unterschiedlichen Frequenzbandleistungsbereiche, in denen sich die Frequenzbänder Alpha, Delta und Theta der Studienteilnehmenden bewegen. Die Kästen stellen die untere und obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls dar, das X in der Mitte den Mittelwert.

Um zu untersuchen, welche der Frequenzbänder sich signifikant voneinander unterschieden, wurden sie paarweise miteinander verglichen. Das Frequenzband Alpha zeigte die höchste und Theta die niedrigste Frequenzbandleistung, weshalb diese beiden Frequenzbänder mit einer Differenz von 1,054 μ V²/Hz ± 0,23 signifikant voneinander abgegrenzt werden konnten (p = 0,0). Die Frequenzbänder Alpha und Delta unterschieden sich mit einer Differenz von 0,695 μ V²/Hz ± 0,27 ebenfalls signifikant voneinander (p = 0,031). Dahingegen war zwischen Delta und Theta die Differenz der Frequenzbandleistung mit 0,359 μ V²/Hz ± 0,23 sehr gering, sodass eine signifikante Trennung der beiden Frequenzbänder voneinander nicht möglich war (p = 0,374).

Da es sich bei diesem Vergleich um die Differenzen der Mittelwerte aller Frequenzbandleistungen des jeweiligen Frequenzbandes handelte, konnte hier noch keine Aussage darüber getätigt werden, wie sich dieser paarweise Vergleich innerhalb der Gruppen verhielt. Dieser wird noch im Folgenden Kapitel 4.3.4 beschrieben.

4.3.4 Betrachtung der Frequenzbänder und der Frequenzbandleistungen in den drei Gruppen

4.3.4.1 Frequenzbandleistungen in den Gruppen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aus Kapitel 4.3.2 und 4.3.3 kombiniert miteinander betrachtet.

Bei der Einteilung der Studienteilnehmenden in die Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie wies jedes einzelne Frequenzband (Delta, Theta und Alpha) bei Normosmie die geringste Frequenzbandleistung im Vergleich zu den Gruppen mit Hyposmie oder funktioneller Anosmie auf. Die höchsten Frequenzbandleistungen zeigten, außer bei Frequenzband Delta, die Studienteilnehmenden mit Hyposmie. Die Abbildung 16 veranschaulicht dieses Ergebnis der Datenanalyse.



Abbildung 16: Frequenzbandleistungen einzelner Frequenzbänder der Studienteilnehmenden in den drei Gruppen. Dargestellt sind der Frequenzbandleistungen von Delta, Theta und Alpha aufgeschlüsselt für die drei Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie.

Im Durchschnitt zeigten normosmische Personen Frequenzbandleistungen von 1,6 μ V²/Hz und hyposmische sowie funktionell anosmische Personen Frequenzbandleistungen von 2,2 μ V²/Hz. Die mittlere Standardabweichung bei Studienteilnehmenden mit Normosmie betrug ± 0,35, bei Hyposmie ± 0,23 und bei solchen mit funktioneller Anosmie ± 0,18.

Auch wenn statistisch gesehen die drei Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden werden konnten, ist in Abbildung 16 eine eindeutige Tendenz der verschiedenen Frequenzbandleistungen in den drei Gruppen zu erkennen.

4.3.4.2 Differenzen der Frequenzbänder zwischen den drei Gruppen

In untenstehender Tabelle 7 wurden die Frequenzbandleistungen aller Frequenzbänder (äquivalent zur Abbildung 16) und deren Differenzen zwischen den Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 7: Gerundete Mittelwerte der Frequenzbandleistungen der dreiFrequenzbänder des OEKP. Weiterhin sind die Standardabweichung (SD) und dieDifferenzen der Frequenzbandleistung zwischen Studienteilnehmenden mitNormosmie (N), Hyposmie (H) und funktioneller Anosmie (A) dargestellt.

	Frequenzt	Differenz µV²/Hz				
Frequenz- band	Normosmie	Hyposmie	Anosmie	N-H	N-A	A-H
Delta	1,6 (± 0,37)	1,8 (± 0,31)	2,2 (± 0,19)	0,2	0,6	-0,4
Theta	1,2 (± 0,26)	1,8 (± 0,22)	1,5 (± 0,14)	0,6	0,3	0,3
Alpha	2,1 (± 0,42)	2,9 (± 0,35)	2,8 (± 0,22)	0,8	0,7	0,1
gesamt	1,6 (±0,35)	2,2 (±0,23)	2,2 (±0,18)			

Die Frequenzbandleistungen der Frequenzbänder erstreckten sich über einen Bereich von 1,2 – 2,9 μ V²/Hz, während die Differenzen der Frequenzbandleistungen zwischen den Gruppen einen Bereich von 0,1 – 0,8 μ V²/Hz umfassten.

Ergebnisse

Besonders klein (0,1 bis 0,4 μ V²/Hz) waren die Differenzen zwischen funktionell anosmischen und hyposmischen Patienten und Patientinnen, worauf auch schon die überlappenden Konfidenzintervalle der beiden Gruppen hindeuteten (s. Tabelle 6). Die größte Differenz zwischen den beiden Gruppen zeichnete sich im Frequenzband Delta ab. Sowohl zwischen den Gruppen mit Normosmie und Hyposmie als auch zwischen den Gruppen mit Normosmie und funktioneller Anosmie waren bei Delta größere Differenzen (bis 0,8 μ V²/Hz) zu messen.

Frequenzband Alpha zeigte die höchsten Frequenzbandleistungen (2,1 - 2,9 μ V²/Hz) von allen Frequenzbändern. Ebenfalls ließen sich bei Alpha besonders große Differenzen der Frequenzbandleistung erkennen, sowohl zwischen normosmischen zu hyposmischen (0,8 µV²/Hz) als auch zwischen normosmischen zu funktionell anosmischen Personen (0,7 µV²/Hz). Zwischen den Studienteilnehmenden mit Hyposmie und funktioneller Anosmie war mit 0,1 μ V²/Hz bei Alpha eine besonders kleine Differenz verzeichnen. Frequenzband zu Bei Theta (mit Frequenzbandleistungen zwischen 1,2 und 1,8 μ V²/Hz) war zwischen der Gruppe mit Normosmie und Hyposmie die Differenz doppelt so groß (0,6 μ V²/Hz), wie zwischen Normosmie und funktioneller Anosmie (0,3 μ V²/Hz). Gegensätzlich dazu verhielt sich das Frequenzband Delta (Frequenzbandleistungen zwischen 1,6 und 2,2 μ V²/Hz). Hier lag eine kleinere Differenz zwischen normosmischen zu hyposmischen Personen vor (0,2 µV²/Hz), während sie zwischen normosmischen zu funktionell anosmischen Personen größer war (0,6 µV²/Hz). Zwischen den Studienteilnehmenden mit Hyposmie und funktioneller Anosmie wurde die größte Differenz mit 0,4 µV²/Hz bei Frequenzband Delta gemessen.

Es ließ sich somit kein einheitliches Schema erkennen bei dem die Frequenzbänder sowohl zwischen Normosmie und Hyposmie als auch zwischen Normosmie und funktioneller Anosmie oder Hyposmie und funktioneller Anosmie eine besonders große oder besonders kleine Differenz besaßen, da jedes Frequenzband individuelle Funktionen widerspiegelte.

Das Fazit lautet: Die Frequenzbänder zeigten, je nach Funktion und nach Einteilung des Schweregrades der Riechstörung, unterschiedliche Frequenzbandleistungen.

4.3.4.3 Paarweiser Vergleich der Frequenzbänder

Die Frequenzbänder, die im gruppenunabhängigen Vergleich signifikant unterschieden werden konnten, werden in diesem Kapitel im Hinblick auf die Differenzen der Frequenzbandleistung zwischen den Frequenzbändern in den verschiedenen Gruppen untersucht (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Differenzen der Frequenzbandleistung des paarweisen Vergleichesder Frequenzbänder. Die gerundeten Mittelwerte wurden aufgeschlüsselt für dieStudienteilnehmenden mit Normosmie, Hyposmie und funktioneller Anosmie. InKlammern dargestellt wurden diejenigen Differenzen der Frequenzbandleistung, diekeine signifikante Trennung zwischen den Frequenzbändern hervorriefen.

	Differenz der Frequenzbandleistung µV ² /Hz				
Frequenzbänder	Normosmie	Hyposmie	Anosmie		
Alpha und Theta	(0,9)	1,1	1,3		
Theta und Delta	(0,4)	(0,01)	0,7		
Delta und Alpha	(0,4)	(1,1)	(0,6)		

Die Differenzen der Frequenzbandleistung erstreckten sich über einen Bereich von $0,01 - 1,3 \mu V^2/Hz$, wobei nur die nicht in Klammern vermerkten Differenzen signifikant voneinander unterschieden werden konnten (p < 0,05). Die Differenzen zwischen den Frequenzbändern steigerten sich von der Gruppe mit Normosmie zur Gruppe mit funktioneller Anosmie. Am kleinsten waren sie mit 0,4 / 0,9 $\mu V^2/Hz$ in der Gruppe mit Normosmie. In dieser Gruppe konnte keines der Frequenzbänder beim paarweisen Vergleich signifikant voneinander abgegrenzt werden (p = 0,25 / p = 1,0 / p = 1,0).

Im Gegensatz dazu waren die größten Differenzen der Frequenzbandleistung zwischen den Frequenzbändern in der Gruppe mit funktioneller Anosmie (0,6 / 0,7 / 1,3 μ V²/Hz) vorhanden. Sowohl Alpha und Theta (*p* = 0,0) als auch Theta und Delta (*p* = 0,03) konnten signifikant voneinander abgegrenzt werden. Bei Delta und Alpha fehlte die signifikante Differenzierung (*p* = 0,16).

Bei den hyposmischen Patienten und Patientinnen ließen sich die Frequenzbämder Alpha und Theta mit einer Differenz von 1,1 μ V²/Hz signifikant voneinander unterscheiden (*p* = 0,036). Dahingegen konnten sowohl Theta und Delta (*p* = 1,0) als auch Delta und Alpha (*p* = 0,08) nicht signifikant voneinander abgegrenzt werden.

Weiterhin kann aus der Tabelle 8 entnommen werden, dass in allen Gruppen zwischen Alpha und Theta größere Differenzen der Frequenzbandleistung vorlagen als zwischen Theta und Delta oder Delta und Alpha.

5 Diskussion

5.1 Diskussion von Material und Methoden

5.1.1 Geschlecht, Ursachen, Alter und Anzahl der Studienteilnehmenden

Bei der Betrachtung des Kollektivs der Studienteilnehmenden fiel eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung mit 49 weiblichen und 55 männlichen Personen auf. In der Literatur wird beschrieben, dass Frauen häufiger an postinfektiösen und idiopathischen Riechstörungen leiden, während mehr Männer an posttraumatischen und sinunasalen Riechstörungen erkranken (Fark & Hummel, 2013). In der vorliegenden Studie war die Anzahl von Frauen mit postinfektiösen Riechstörungen ebenfalls höher als bei Männern. Ebenso traten posttraumatische und sinunasale Riechstörungen bei Männern im Vergleich zu Frauen vermehrt auf. Jedoch waren auch mehr männliche Studienteilnehmer an idiopathischen Riechstörungen erkrankt (s. Abbildung 13). Dies erscheint widersprüchlich zu den Forschungsergebnissen von Fark und Hummel, kann aber durch den etwas höheren Anteil männlicher Personen in dieser Studie erklärt werden.

Die breit gefächerte Altersverteilung von 11 bis 87 Jahre ergibt sich durch die Auswertung des gesamten zur Verfügung stehenden Datenmaterials des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Technischen Universität Dresden. Der Altersdurschnitt lag in dieser Studie bei 49,3 Jahren und ist damit ähnlich hoch wie in anderen Studien dieser Fragestellungen: Bei Morgan et al. (1997) lag der Altersdurchschnitt bei 46,5 Jahren, bei Morgan und Murphy (2010) bei 48,2 Jahren, bei Lötsch und Hummel (2006) bei 50,2 Jahren, bei Rombaux et al. (2007) bei 51,3 Jahren und bei Guducu et al. (2015) lag der Altersdurchschnitt bei 53,2 Jahren.

Zur Veranschaulichung wurden die Studienteilnehmenden in fünf Altersgruppen eingeteilt (s. Abbildung 12), wobei 67 % zur Altersgruppe der 36-55-Jährigen oder der 56-65-Jährigen gehörten. Fark und Hummel (2013) ermittelten ein durchschnittliches Erkrankungsalter für posttraumatische Riechstörungen von 45,7 Jahren und für sinunasale Riechstörungen von 49,9 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter bei postinfektiösen Riechstörungen lag mit 56,7 Jahren etwas höher, ebenso wie das für idiopathische Riechstörungen mit 57 Jahren. Die angegebenen Alterswerte in dieser Studie bezogen sich auf das Alter zu dem Zeitpunkt der Messung. Teilweise waren die Studienteilnehmenden aber schon mehrere Monate bis Jahre an der Riechstörung

erkrankt. Dies könnte dementsprechend zu einem etwas größeren Anteil von älteren Studienteilnehmenden geführt haben, als es in der Literatur beschrieben ist.

Es wurde bewiesen, dass sowohl die Riechfunktion im Alter nachlässt (Doty et al., 1984; Seubert et al., 2017) als auch die Amplitude und Latenzzeit der EKP sich altersbedingt verändern (Hummel et al., 1998; Morgan & Murphy, 2010; Murphy et al., 1994). Deshalb wurde die Auswertung des SDI-Wertes auf Grundlage altersunabhängiger Werte ausgewählt. Es wurde auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, die Auswertung anhand von altersabhängigen SDI-Werten durchzuführen (vgl. Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019), bei der die Grenzwerte in den höheren Altersgruppen angepasst wurden sind. Diese Möglichkeit wurde aber ausgeschlossen, um das variierende Alter der Studienteilnehmenden annähernd vergleichbar einzuordnen. In der vorliegenden Studie gab es eine große Anzahl von Personen in den höheren Altersgruppen und somit war es wichtig, dass sich die Normwerte für eine optimale Riechfunktion bzw. die Grenzen für die Einteilung der Gruppen in Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie bei der Analyse nicht verschoben. Die altersunabhängigen Werte bezogen sich auf eine junge und gesunde Gruppe mittleren Alters (16-35 Jahre). Schon Doty (1984) ordnete der 3. Lebensdekade die beste Riechfunktion zu. Hummel et al. (2007) legten ebenfalls anhand der Werte dieser jungen und gesunden Altersgruppe die 10. Perzentile und damit die Grenze zwischen Normosmie und Hyposmie fest. Die Altersgruppe der 16-35-Jährigen konnte somit in dieser Arbeit als zuverlässige Referenz für eine optimale Riechfunktion herangezogen werden.

Ausgangspunkt der Studie waren 670 Datensätze, von denen aufgrund der vielen Störfaktoren in den EEG-Messungen bzw. in den OEKP 566 Datensätze ausgeschlossen werden mussten. Am Ende konnten deutlich weniger Daten in die Statistik einfließen als anfangs angenommen. Auch andere Studien berichteten, dass OEKP vor allem durch ein sehr niedriges Signal-Rausch-Verhältnis nicht zur Analyse herangezogen werden konnten (Huart et al., 2012; Schriever et al., 2017). Für auf diese Arbeit folgende Studien und Analysen erscheint eine Erweiterung bzw. Erhöhung der Datenanzahl notwendig, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen und die klinische Relevanz der Studie zu erhöhen.

5.1.2 Einteilung der Studienteilnehmenden in Gruppen

5.1.2.1 Sniffin' Sticks Test

Die Einteilung der Studienteilnehmenden in die drei Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie erfolgte auf Grundlage der psychophysischen Untersuchung mittels Sniffin' Sticks Test (Hummel et al., 1997). Er ist derzeit in Deutschland das am meisten angewandte Verfahren zur Untersuchung von Riechstörungen (AWMF Leitlinie, 2016), gilt aber auch international als validiertes und anerkanntes Testverfahren, welches reproduzierbare Ergebnisse liefert und in der Forschung flächendeckend verwendet wird (Hummel et al., 2017; Wolfensberger & Schnieper, 1999).

Der Sniffin' Sticks Test ist kein objektives Verfahren zur Untersuchung der Riechfunktion, denn es ist sowohl die unmittelbare Mitarbeit der Studienteilnehmenden notwendig (Delank, 1998) als auch deren Motivation von Bedeutung. Da die Studienteilnehmenden hauptsächlich als Patienten und Patientinnen in der Klinik für HNO-Heilkunde zur Klärung ihrer Riechstörung vorstellig wurden, war die Anzahl der Studienteilnehmenden mit funktioneller Anosmie besonders hoch (60 %). Grundsätzlich konnte von einem Interesse an der Diagnostik der eigenen Riechstörung ausgegangen werden. Die Probanden und Probandinnen mit Normosmie waren interessiert an der Klärung von Forschungsfragen, weshalb auch hier von einer entsprechenden Motivation ausgegangen werden konnte. Zudem erhielten sie für ihre Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung.

Bei der Auswertung des Sniffin' Sticks Tests fiel eine ungleichmäßige Verteilung der Personen auf die drei Gruppen auf. Während die Anzahl der Personen mit funktioneller Anosmie (N = 63) aussagekräftig war, blieb die Anzahl der Personen mit Normosmie (N = 17) sehr gering. Zwischen diesen beiden Gruppen lag in der vorliegenden Studie in Bezug auf die gemittelten Frequenzbandleistungen nur eine Tendenz zur Abgrenzung vor (p = 0,053). Durch weiteres Akquirieren, vor allem von gesunden Studienteilnehmenden, könnte dieses Ergebnis präzise und signifikant werden. Die Anzahl der Studienteilnehmenden mit Hyposmie (N = 24) war ebenfalls gering. Um die Unterschiede zu den anderen beiden Gruppen zu schärfen, sind auch hier weitere Datenanalysen notwendig.

5.1.2.2 Verwendung des SDI-Wertes anstatt des Schwellenwertes

Die Einteilung der Studienteilnehmenden in die drei Gruppen wurde auf Grundlage der Ergebnisse des SDI-Wertes des Sniffin' Sticks Tests vorgenommen. Ebenso wäre dies aber auch anhand des Schwellenwertes möglich gewesen (vgl. Murphy et al., 1994). Deshalb wurde es in Betracht gezogen, die Datenanalyse anhand der Einteilung des Schwellenwertes durchzuführen. Im Folgenden werden die Ergebnisse verglichen (s. Abbildung 17), einige Unterschiede aufgezeigt und die Vorteile der Verwendung des SDI-Wertes diskutiert.



Abbildung 17: Auswertung des Sniffin' Stick Tests nach dem SDI- und dem Schwellenwert. Die Ergebnisse der 104 Studienteilnehmenden sind vergleichend für die beiden Einteilungen dargestellt.

Das Ergebnis der Datenanalyse ergab weder bei Einteilung nach dem Schwellenwert noch nach dem SDI-Wert eine signifikante Abgrenzung der drei Gruppen voneinander. Während bei der Einteilung der Gruppen nach SDI-Wert eine Tendenz zum signifikanten Ergebnis zu erkennen war [$F(2, 101) = 3,1; \eta^2 = 0,057; p = 0,051$], fehlte sie bei Einteilung der Gruppen nach Schwellenwert gänzlich [$F(2, 101) = 0,8; n^2 = 0,016; p = 0,438$].

Im Allgemeinen fiel sowohl bei der Einteilung nach dem Schwellenwert als auch bei der Einteilung nach dem SDI-Wert eine ungleichmäßige Verteilung der Studienteilnehmenden auf. Außerdem variierte die Anzahl der Personen in den einzelnen Gruppen je nach Einteilung. Dabei war das Ungleichgewicht zwischen den Gruppen bei der Einteilung nach dem SDI-Wert noch etwas größer: 16 % der Studienteilnehmenden waren normosmisch und 61 % funktionell anosmisch. Im Vergleich dazu war bei der Einteilung nach dem Schwellenwert die Differenz zwischen den Gruppen etwas kleiner: 21 % Studienteilnehmenden waren normosmisch und 51 % funktionell anosmisch. Dementsprechend zeichneten sich bei der Einteilung nach dem Schwellenwert die Ergebnisse zugunsten der Studienteilnehmenden ab: die Gruppe mit funktioneller Anosmie schrumpfte um ca. 10 %, während sich die Gruppe mit Normosmie um ca. 5 % vergrößerte und die Gruppe mit Hyposmie ebenfalls um ca. 5 % wuchs. Eine Ursache für die etwas schlechter ausfallenden Ergebnisse in Bezug auf die Riechfunktion bei der Einteilung nach dem SDI-Wert könnte die Einbeziehung aller drei Module des Tests sein (Geruchsschwelle, -diskrimination und -identifikation), die das Erreichen eines guten Ergebnisses erschwerten. Zum anderen könnte die längere Testabfolge und das damit notwendige Aufbringen von Konzentration und Aufmerksamkeit von Seiten der Studienteilnehmenden das Ergebnis bei der Auswertung nach dem SDI-Wert verschlechtert haben. Der niedrige Grenzwert (1,25 Punkte von max. 16 Punkten) zwischen Hyposmie und funktioneller Anosmie könnte erklären, dass die Gruppe mit funktioneller Anosmie bei der Einteilung nach dem Schwellenwert um zehn Personen kleiner war als bei der Einteilung nach dem SDI-Wert. So hatten die Testpersonen, welche bei der Einteilung nach dem SDI-Wert in die Gruppe mit funktioneller Anosmie fielen, die Chance, bei der Schwellenwerttestung den Grenzwert für Hyposmie zu erreichen.

Im Positionspapier zur olfaktorischen Dysfunktion wird bekräftigt, dass die subjektive Geruchsbeurteilung nicht isoliert durchgeführt werden sollte, sondern Tests der Geruchsschwelle und/oder einen Test zur Geruchsidentifikation oder -diskriminierung umfassen sollten (Hummel et al., 2017).

Mit den einzelnen Modulen des Sniffin' Sticks Test lassen sich verschiedene Schwerpunkte der Riechfunktion erfassen. Schwellenwerte spiegeln eher periphere Veränderungen wider, wie sie bei sinunasalen Erkrankungen beobachtet werden (Rimmer et al., 2019). Die Tests für Identifikation und Diskriminierung zeigen kognitive Aspekte der olfaktorischen Funktion auf, die das Wissen und Wiedererkennen der getesteten Person erfordern (Hedner et al., 2010). Demzufolge haben Schwellenwerttests den Vorteil, dass sie den subtilen Geruchsverlust zuverlässig

erkennen, wie es bei sinunasalen Erkrankungen oft der Fall ist (Rimmer et al., 2019). In dieser Studie handelte es sich bei 89,3 % der Studienteilnehmenden allerdings um ein Riechdefizit einer nichtsinunasalen Ätiologie (s. Abbildung 13). Die drei Gruppen anhand des Schwellenwertes einzuteilen wäre also, in Bezug auf die vorhandenen Ursachen der Riechstörungen, nicht ausreichend gerechtfertigt gewesen. Die Verwendung des SDI-Wertes hat den Vorteil der größeren Varianz und der Berücksichtigung aller Module des Sniffin' Sticks Tests, wodurch eine detailliertere Untersuchung des Riechvermögens gewährleistet werden kann. Insofern kristallisierte sich die Einteilung nach dem SDI-Wert für diese Studie als überlegen heraus, da die teilnehmenden Personen mit höherer Genauigkeit der richtigen Gruppe zugeordnet werden konnten.

5.1.2.3 Zusammenführung der hyposmischen und funktionell anosmischen Personen zur Gruppe der Studienteilnehmenden mit Riechstörungen

Beim Vergleich von den Mittelwerten der Frequenzbandleistungen und den Konfidenzintervallen der drei Gruppen, ließen sich die Studienteilnehmenden mit Hyposmie und funktioneller Anosmie kaum voneiander unterscheiden (s. Tabelle 6 und Abbildung 14). Die Mittelwerte der Frequenzbandleistungen lagen bei Personen mit Hyposmie mit 2,159 µV²/Hz und solchen mit funktioneller Anosmie mit 2,166 µV²/Hz sehr nah beieinander. Ebenso differenzierten sich die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen mit 1,834 – 2,484 µV²/Hz bei Hyposmie und 1,965 – 2,366 μ V²/Hz bei funktioneller Anosmie kaum, wodurch es gerechtfertigt scheint, die beiden Gruppen zu einer Gruppe der "Studienteilnehmenden mit Riechstörungen" zusammenzuführen.

Im Vergleich zu den obengenannten Zahlen lagen die Mittelwerte der Frequenzbandleistung nach Zusammenführung von Personen mit Hyposmie und funktioneller Anosmie zur Gruppe der Studienteilnehmenden mit Riechstörungen bei 2,164 μ V²/Hz. Die Gruppe mit Normosmie hatte mittlere Frequenzbandleistungen von 1,636 μ V²/Hz. Somit konnten die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen gut voneinander unterschieden werden und die Studienteilnehmenden mit und ohne Riechstörungen ließen sich signifikant voneinander abgrenzen. Das zeigte auch das Ergebnis der Datenanalyse [*F*(1, 102) = 6,2; *n*² = 0,057; *p* = 0,014]. Im Vergleich dazu

ergab die Einteilung in drei Gruppen nur einen Trend $[F(2, 101) = 3,1; \eta^2 = 0,057; p = 0,051].$

Bei der Aufteilung der Studienteilnehmenden in drei Gruppen zählten die Personen mit Normosmie 16 %, die mit Hyposmie 23 % und solche mit funktioneller Anosmie 61 %. Im Vergleich dazu ergab die Aufteilung in zwei Gruppen eine kleine gesunde Gruppe mit ca. 16 % und eine große Gruppe mit Riechstörungen mit ca. 84 % der Studienteilnehmenden. Das ohnehin schon unausgeglichene Verhältnis der Personenanzahl wurde bei der Aufteilung in zwei Gruppen noch größer als bei der Aufteilung in drei Gruppen.

Neben der Gruppengröße sprach gegen das Zusammenfügen der beiden Gruppen die hohe klinische Relevanz der Unterscheidung von Patienten und Patientinnen mit Riechstörungen in hyposmische und funktionell anosmische Personen. Vor allem wenn es um die Erstellung medizinischer Gutachten geht, wobei die Methodik der Erfassung von OEKP eine wichtige Rolle spielt, ist der Grad der Riechstörung ein entscheidender Faktor (vgl. Matern et al., 1995). Zwar konnten in dieser Studie die Mittelwerte der Frequenzbandleistung nach Einteilung in drei Gruppen, im Vergleich zur Einteilung in zwei Gruppen, nicht signifikant unterschieden werden. Dennoch zeigte sich bei der Betrachtung der einzelnen Frequenzbänder, dass ein Unterschied zwischen den drei Gruppen sichtbar und eine tendenzielle Abgrenzung möglich war (vgl. Abbildung 16).

5.1.3 Durchführung der Datenanalyse

5.1.3.1 Mittelwertbildung und Zeit-Frequenz-Analyse

In dieser Studie wurden die Studienteilnehmenden auf Basis psychophysischer Tests in drei Gruppen eingeteilt. Daraufhin wurden die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen für die Gruppen ausgewertet. Die Kombination von psychophysischen Tests und der Aufzeichnung von OEKP erlauben eine genauere Diagnose der olfaktorischen Dysfunktion zu stellen (Rombaux et al., 2007). Dies wurde in der Vergangenheit schon öfter überprüft und es gibt klare Belege dafür, dass psychophysische Tests mit Ableitungen von OEKP korrelieren (Lötsch & Hummel, 2006).

In dieser Studie wurden, wie bei Lötsch und Hummel (2006) und Rombaux et al. (2007), ausgewählte EEG-Abschnitte gemittelt. Die Methodik der Mittelwertbildung

birgt allerdings die Gefahr eines niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses im Vergleich zu anderen Techniken (Mouraux & Iannetti, 2008). Deshalb wurde in dieser Studie zusätzlich eine Zeit-Frequenz-Analyse durchgeführt. Der Mehrwert dieser Technik kann anhand der Studie von Huart et al. (2013) belegt werden. In dieser Studie wurde die Nachweisbarkeit von OEKP sowohl nach der Mittelwertbildung als auch nach der Zeit-Frequenz-Analyse verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass nach der Mittelwertbildung bei fünf von elf der normosmischen Personen ein OEKP identifiziert werden konnte. Nach der Durchführung der Zeit-Frequenz-Analyse war sogar bei zehn von elf Personen eine Signalantwort sichtbar (Huart et al., 2013).

Grundsätzlich ist es bei der Ableitung von OEKP sinnvoll, auch tEKP mit aufzuzeichnen (Hummel et al., 2000). So kann neben der Zuverlässigkeit des Messsystems die Kooperation der Studienteilnehmenden überprüft werden (Hummel et al., 2000). Das Fehlen von OEKP und das Vorhandensein von tEKP ist ein starker Indikator für eine olfaktorische Dysfunktion (Rombaux et al., 2006). In einer Studie von Kobal und Hummel (1998) konnten nach Trigeminalstimulation mit CO₂ bei allen der 44 untersuchten anosmischen Patienten und Patientinnen EKP nachgewiesen werden. Es waren aber bei keinem/r der anosmischen Patienten und Patientinnen nach der Duftstimulation OEKP ersichtlich und das weist auf einen vollständigen Verlust des Geruchssinns hin (Kobal & Hummel, 1998). Da in dieser Studie die Auswertung des trigeminalen Reizes fehlt, konnte darauf nicht weiter eingegangen werden. Dies stellt eine mögliche Fehlerquelle bei der Einteilung der Studienteilnehmenden dar.

5.1.3.2 Anzahl der Mittelwerte

Ereigniskorrelierte Potentialänderungen sind bei der Ableitung von der Kopfhaut ohne Signalextraktion nicht sicher erkennbar, da sie ein Teil der unmittelbaren hirnelektrischen Aktivität sind (Bauer, 1984). Somit werden sie von gleichzeitig ablaufenden spontanen Potentialänderungen überlagert und gehen in der unregelmäßigen Hintergrundaktivität unter (Merton & Morton, 1984). Durch die Mittelung mehrerer Werte ist es aber möglich, verdeckte und reizabhängige Potentialänderungen sichtbar zu machen (Dawson, 1954). Mit der Einführung dieser Technik, konnten EKP und Aktionspotentiale aufgezeichnet und sichtbar gemacht werden. Das Signal-Rausch-Verhältnis im OEKP verbesserte sich signifikant mit zunehmender Anzahl von gemittelten Antworten, was hauptsächlich auf eine

Reduzierung des Rauschpegels zurückzuführen war (Boesveldt et al., 2007). Dawson (1954) bewies, dass eine Mittelwertbildung von fünf Datensätzen schon eine erhebliche Verbesserung des Signals ergab. Kobal (1981) legte die minimale Nummer an Einzelaufnahmen für die Mittelung nach der Artefaktentfernung mit acht fest. Auch Hummel et al. (2000) sprechen von einer Mittelung aus wenigstens acht bis zehn Reizsegmenten eines EKP. Bei der in dieser Studie durchgeführten Analyse der einzelnen Datensätze blieben von den ursprünglich 20 Reizsegmenten eines OEKP im Schnitt nur fünf bis zehn übrig. Bei unter drei verbliebenen Reizsegmenten wurde das Datenmaterial von der weiteren statistischen Untersuchung ausgeschlossen. Damit wurde die von Dawson, Kobal und Hummel et al. definierte Mindestanzahl an Reizsegmenten teilweise unterschritten. Der aus der Anzahl der verbliebenen Reizsegmente gebildete Mittelwert ist somit bei manchen Datensätzen weniger präzise und könnte zu Ungenauigkeiten des Ergebnisses geführt haben, weshalb er kritisch betrachtet werden muss.

Die Mittelung der Reize im Zeitbereich ist allerdings nur repräsentativ, wenn die OEKP zum gleichen Zeitpunkt stattfinden, da dies sonst zu einer erheblichen Verzerrung oder sogar zum Erlöschen der Amplituden führen kann (Mouraux & Iannetti, 2008). Deshalb wurde im Anschluss eine Zeit-Frequenz-Analyse durchgeführt. Das Ziel war es dabei, das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen (vgl. Huart et al., 2013).

5.2 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse anhand der Hypothesen

5.2.1 Hypothese 1

Anhand der Ableitung von OEKP und der Auswertung von Leistungsdichten mittels Zeit-Frequenz-Analyse kann eine olfaktorische Dysfunktion sicher diagnostiziert werden.

 \rightarrow Nein.

In der vorliegenden Studie konnte bei den Studienteilnehmenden nicht ausschließlich anhand der Ableitung von OEKP und Auswertung der Leistungsdichte in den Frequenzbändern eine Diagnose zur olfaktorischen Funktion gestellt werden. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung zeigen, dass die Gruppen Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie nicht signifikant voneinander abgrenzbar waren $[F(2, 101) = 3,1; \eta^2 = 0,057; p = 0,051]$. Es war nur eine Tendenz zur Differenzierung zwischen der Gruppe mit Normosmie zur Gruppe mit funktioneller Anosmie zu erkennen (p = 0,053). In anderen Studien gelang hingegen die signifikante Unterscheidung dieser beiden Gruppen (Guducu et al., 2019; Huart et al., 2013; Schriever et al., 2017). Vermutlich wäre bei einem größeren Kollektiv an Studienteilnehmenden mit Normosmie eine signifikante Abgrenzung auch in dieser Studie erreicht worden.

Prinzipiell gilt: Lassen sich olfaktorische Potentiale ein- oder beidseitig ableiten, spricht dies für das Vorhandensein einer olfaktorischen Funktion (Lötsch & Hummel, 2006; Stuck et al., 2014). Umgekehrt bedeutet aber das Fehlen von OEKP nicht immer das Fehlen einer olfaktorischen Funktion (Lötsch & Hummel, 2006). Im Grunde genommen bereitet es immer noch Schwierigkeiten, auf der Basis elektrophysiologischer Ableitungen, eine Diagnose der olfaktorischer Dysfunktionen zu stellen, obwohl es umfangreiche Literatur und bereits zahlreiche vielversprechende Studien auf dem Gebiet gibt (Guducu et al., 2019).

Lötsch und Hummel schätzten die Ableitung von OEKP für die klinische Diagnostik von olfaktorischen Defiziten als eine sinnvolle Ergänzung zu den psychophysischen Tests ein. Primär untersuchte die Studie die Feststellung von OEKP nach Mittelwertbildung in Bezug auf die Ergebnisse von psychophysischen Tests der olfaktorischen Funktion. Während bei 20 % der Personen mit diagnostizierter funktioneller Anosmie ein OEKP festgestellt wurde, war sowohl bei 48 % der Personen mit Hyposmie als auch bei 30 % solcher mit Normosmie ein OEKP nicht nachweisbar (Lötsch & Hummel, 2006). Rombaux et al. (2012) beschrieben die Tatsache, dass OEKP bei gesunden Personen nicht kontinuierlich identifizierbar sind, als eine große Einschränkung für die Anwendung dieser Technik zur Diagnostik olfaktorischer Dysfunktionen. Lötsch und Hummel (2006) beschrieben in ihrer Studie einen SDI-Wert von 22,6 (95 % Konfidenzintervall: 16,1 - 27,8) als Wendepunkt, bei dem die Wahrscheinlichkeit der Erkennung von OEKP höher als 50 % war. Deshalb wurde der Nichtnachweisbarkeit von OEKP beim Vorliegen einer subjektiven Geruchsfunktion durch Lötsch und Hummel kein diagnostischer Wert zugeschrieben.

Ein Jahr später wurde in einer ähnlichen Studie von Rombaux et al. (2007) wiederholt die Korrelation zwischen psychophysischen und elektrophysiologischen Methoden zur Beurteilung der Geruchsfunktion untersucht. Im Gegensatz zur Studie von Lötsch und Hummel konnten bei Patienten und Patientinnen, die anhand psychophysischer Tests als anosmisch klassifiziert wurden, keine OEKP aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnung von OEKP gelang bei etwa einem Drittel der Patienten und Patientinnen

mit subjektiv olfaktorischer Dysfunktion. Der Wendepunkt bei Rombaux et al., an dem OEKP fehlten, lag wie bei Lötsch und Hummel innerhalb des hyposmischen Bereichs. Rombaux et al. (2007) bestätigten, dass weitere Studien erforderlich sind, um den prognostischen Wert des Vorhandenseins oder Fehlens von OEKP bei hyposmischen Patienten und Patientinnen zu ergründen. Insgesamt unterstützen sie die Ansicht, dass sowohl psychophysische als auch elektrophysiologische Methoden zur Beurteilung der olfaktorischen Funktion zuverlässig und reproduzierbar sind. Sie beleuchteten außerdem, dass neben dem Erkennen des Vorhandenseins eines OEKP auch das veränderte OEKP (verzögerte Latenz, verminderte Amplitude) betrachtet werden sollte. Es fehlten aber normative Daten zur Definition des OEKP und deren Korrelation mit dem Grad der olfaktorischen Dysfunktion (Rombaux et al., 2007). Der sichere Nachweis einer Hyposmie ist trotz der Normwerte für Latenzen und Amplituden bei der Ableitung von OEKP derzeit noch problematisch (Stuck & Muttray, 2009). Aufschlussreich ist die in dieser Arbeit erfolgte Betrachtung der Frequenzbänder und deren Frequenzbandleistungen. Im Hinblick auf das Fehlen oder Vorhandensein eines OEKP in der Gruppe mit Hyposmie könnte die Korrelation zur Leistungsdichte in den Frequenzbändern eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

Als eine der größten Einschränkungen wurde von Guducu et al. (2019) das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis beschrieben. Huart et al. (2012) bezeichneten ebenfalls das Signal-Rausch-Verhältnis als limitierenden Faktor für die klinische Relevanz elektrophysiologischer Messungen. Sie versuchten erstmalig EEG-Antworten sichtbar zu machen, die zeitlich nicht an den Beginn des chemosensorischen Stimulus gebunden sind. Mittels der durchgeführten Zeit-Frequenz-Analyse erreichten sie ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis bei der Ableitung von EKP (Huart et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie wurde mittels der Zeit-Frequenz-Analyse versucht das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen.

Des Weiteren bezeichneten Guducu et al. (2019) in ihrer Studie die Unterscheidung von anosmischen und hyposmischen Patienten und Patientinnen auf der Basis elektrophysiologischer Ableitungen als besonders schwierig. Das konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden, da die Unterscheidung von Hyposmie und funktioneller Anosmie anhand der Frequenzbandleistungen nicht ersichtlich war. Die Mittelwerte der Frequenzbandleistungen bei Hyposmie und funktioneller Anosmie lagen sehr nah beieinander und zudem interferierten die Konfidenzintervalle der beiden Gruppen. Höchstwahrscheinlich stellte dies einen der Gründe für die nicht erreichte Differenzierbarkeit zwischen den drei Gruppen dar, womit auch die nicht erreichte Diagnosestellung verbunden war. Hierbei lässt sich auf Kapitel 5.1.2.3

verweisen, in dem die Personen mit Hyposmie und funktioneller Anosmie zur Gruppe der Studienteilnehmenden mit Riechstörungen zusammengeführt wurden. Dabei ergab sich anhand der Frequenzbandleistungen eine signifikante Abgrenzung der Gruppe mit Riechstörungen zu gesunden Personen [F(1/102) = 6,2; $n^2 = 0,057$; p = 0,014].

Allerdings konnten bei der Betrachtung der Frequenzbänder Unterschiede zwischen den drei Gruppen beobachtet werden, die im Folgenden beschrieben werden.

Normosmische Personen zeigten bei den Frequenzbändern Alpha, Theta und Delta Frequenzbandleistungen. die geringsten Im Durchschnitt lagen die Frequenzbandleistungen hier bei $1.6 \,\mu V^2/Hz$ (± 0.35). Die etwas größere Standardabweichung in der Gruppe mit Normosmie könnte der geringen Anzahl an Probanden und Probandinnen (N = 17) geschuldet sein. Die einzelnen Frequenzbänder ließen sich dabei innerhalb der Gruppe nicht signifikant voneinander abgrenzen (s. Kapitel 4.3.4.3). Das zeichnete sich dadurch ab, dass die Differenzen zwischen den Frequenzbandleistungen von einzelnen Frequenzbändern sehr niedrig waren (0,4-0,8 µV²/Hz). Die Streuung der Werte blieb somit gering. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die niedrige Leistungsdichte der Frequenzen und die daraus resultierenden geringeren Potentialschwankungen zu einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis in der Gruppe mit Normosmie geführt haben könnten. Wenn ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis vorliegt, ist als Ergebnis eine Signalantwort erkennbar (Schriever et al., 2017). Ebenso könnte die niedrige Leistungsdichte der Frequenzbänder bei normosmischen Personen zu einer Überlagerung der Spontanaktivität beigetragen haben (vgl. Zschocke & Hansen, 2012). Deshalb kann geschlussfolgert werden, dass bei den Studienteilnehmenden mit normalem Riechvermögen aufgrund der Nichtunterscheidbarkeit einzelner Frequenzbänder, ein OEKP als Antwort auf den Duftstimulus erkennbar war.

Im Gegensatz dazu konnten innerhalb der Gruppe mit funktioneller Anosmie die Frequenzbänder signifikant voneinander abgegrenzt werden (s. Kapitel 4.3.4.3), da größere Differenzen der Frequenzbandleistungen zwischen den einzelnen Frequenzbändern vorlagen. Daraus ergab sich eine größere Streuung der Werte. Womöglich erzeugte dies höhere Potentialschwankungen und ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis. Demzufolge ist die Überlagerung der Spontanaktivität schlecht oder gar nicht möglich, wodurch die Ableitung eines OEKP bei funktionell anosmischen Personen beeinträchtigt werden könnte oder gar nicht erst möglich ist (Schriever et al., 2017). Die geringe Standardabweichung von \pm 0,18 in der Gruppe

mit funktioneller Anosmie könnte durch die hohe Anzahl an Patienten und Patientinnen bedingt sein.

Personen mit Hyposmie zeigten unterschiedlich große Differenzen der Frequenzbandleistung zwischen den einzelnen Frequenzbändern, weshalb sich die Frequenzbänder teilweise signifikant voneinander abgrenzen ließen. Somit kann geschlussfolgert werden, dass auch die Streuung der Werte teilweise gering und teilweise groß war. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Streuung der Leistungsdichte mit der Identifizierung von OEKP zusammenhängt. Somit wäre im Umkehrschluss die dauerhafte Ableitung von OEKP bei hyposmischen Personen nicht mehr sichergestellt. Dieses Ergebnis reiht sich beispielsweise zu den Erkenntnissen der Studien von Lötsch und Hummel (2006) ein, in der nur bei 52 % der Patienten und Patientinnen mit Hyposmie ein OEKP abgeleitet werden konnte.

Die Gruppen ließen sich also dadurch differenzieren, dass bei Normosmie keine Frequenzbänder signifikant voneinander abgegrenzt werden konnten, während das bei Hyposmie einmal gelang und bei funktioneller Anosmie zweimal. Das Fazit lautet: Je mehr Frequenzbänder unterschieden werden können, desto weniger stark ist die olfaktorische Funktion.

5.2.2 Hypothese 2

Die Frequenzbandleistungen der Frequenzbänder des OEKP lassen sich zwischen den Studienteilnehmenden mit und ohne Riechstörungen differenzieren.

→ Ja.

Der Parameter der Frequenz wurde von Zschocke und Hansen (2012) als wichtigster des EEG bezeichnet. Auch die wesentliche Erkenntnis der in dieser Studie durchgeführten Datenanalyse steht im Zusammenhang mit der Frequenz: Normosmische Personen besaßen bei jedem einzelnen Frequenzband die geringsten Frequenzbandleistungen, während bei hyposmischen und funktionell anosmischen Personen höhere Frequenzbandleistungen gemessen wurden (s. Abbildung 16). Außerdem konnten die Frequenzbänder Alpha und Theta sowie Alpha und Delta beim paarweisen Vergleich signifikant voneinander abgegrenzt werden [F(4, 202) = 9,7; $\eta^2 = 0,088$; p < 0,002]. Als der paarweise Vergleich gruppenabhängig untersucht wurde, konnten bei den Studienteilnehmenden mit Normosmie viel

geringere Differenzen zwischen den Frequenzbändern festgestellt werden als bei solchen mit funktioneller Anosmie oder Hyposmie. Anhand dieses Trends konnte davon ausgegangen werden: Je höher die Leistungsdichte der Frequenzbänder und je größer die Differenzen zwischen den Frequenzbändern sind, desto wahrscheinlicher ist das Vorhandensein einer Riechstörung.

Studienteilnehmende mit funktioneller Anosmie und Hyposmie besaßen im Mittelwert ähnlich hohe Frequenzbandleistungen, die durchschnittlich bei 2,2 μ V²/Hz lagen. Aufschlussreich war es jedoch, die einzelnen Frequenzbänder getrennt voneinander und in Bezug zu ihren Gruppen zu betrachten. Während bei den Frequenzbändern Alpha und Theta die Gruppe mit Hyposmie die höchsten Leistungsdichten erreichten, war es bei Frequenzband Delta die Gruppe mit funktioneller Anosmie. Dabei sollte beachtet werden, dass Frequenzband Delta mit dem Tiefschlaf assoziiert wird (Bauer, 1984). Demzufolge konnte bei hohen Frequenzbandleistungen Alphas von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Eintretens in den Schlafzustand ausgegangen werden. Vermutlich war bei funktionell anosmischen Personen weder eine Reizwahrnehmung noch eine Reizverarbeitung möglich. Es ist also nicht abwegig, dass sich Patienten und Patientinnen mit Anosmie während der langen Messungen schlichtweg langweilten. Diese Vermutung spiegelte sich in der hohen Leistungsdichte des Frequenzbandes Delta bei den funktionell anosmischen Personen wider (2,2 μ V²/Hz ± 0,19). Im Gegensatz dazu wiesen die Studienteilnehmenden mit Hyposmie geringere Frequenzbandleistungen bei Delta auf (1,8 μ V²/Hz ± 0,31). Aufgrund des eingeschränkten Riechvermögens bei Hyposmie, ist es denkbar, dass sie für die Verarbeitung der dargebotenen olfaktorischen Reize mehr Konzentration benötigten. Deshalb wurden sie auch weniger schnell schläfrig. Dies zeigte sich in den grundsätzlich hohen Frequenzbandleistungen (1,8 – 2,9 μ V²/Hz), die hyposmische Patienten und Patientinnen während der olfaktorischen Stimulation erzielten. So waren eine niedrige Frequenzbandleistung mit einer niedrigen kortikalen Aktivität und eine hohe Frequenzbandleistung mit einer hohen kortikalen Aktivität verbunden. Ebenso wird es auch in der Literatur beschrieben: Je niedriger die Frequenz der EEG-Wellen ist, desto unbewusster ist der Zustand einer Person (Zschocke & Hansen, 2012). Schon Lorig et al. (1990) entdeckten, dass Gerüche die Verteilung der EEG-Aktivität beim Menschen verändere. Ebenso stellten sie fest, dass auch nicht wahrgenommene Gerüche die menschliche Gehirnaktivität signifikant beeinflussen. Sie untersuchten anhand der Periodenanalyse die Leistungsdichte in den Frequenzbändern bei Verabreichung von Gerüchen in niedriger, mittlerer und hoher Konzentration. Die Frequenzbandleistungen waren vor allem bei der Gabe niedriger, aber auch mittlerer Geruchskonzentrationen erhöht (Lorig et al., 1990).

Normosmische Personen besaßen in allen untersuchten Frequenzbändern die niedrigsten Frequenzbandleistungen (1,2 – 2,1 μ V²/Hz). Sie fanden die Untersuchungen wahrscheinlich am interessantesten, weil sie die Düfte am besten wahrnehmen konnten. Sie waren also während der Messungen aufmerksamer und daher auch am wenigsten schläfrig, wodurch sich niedrige Werte im Frequenzband Delta zeigten (1,6 μ V²/Hz ± 0,37). Eine Erklärung für die geringen Leistungsdichten der Studienteilnehmenden mit Normosmie in allen Frequenzbändern stellen die funktionsuneingeschränkten und "gut trainierten" Riechzellen dar, die Gerüche ohne große kortikale Arbeit wahrnehmen und verarbeiten können.

Betrachtet man das Frequenzband Theta, so waren die Frequenzbandleistungen hier bei den Studienteilnehmenden mit Hyposmie am höchsten (1,8 μ V²/Hz ± 0,22). Theta-Wellen signalisieren eine Vigilanzabnahme und den Übergang zum Einschlafen (Zschocke & Hansen, 2012). Demnach waren sie bei hyposmischen Personen mit einer höheren Leistungsdichte vorhanden als bei funktionell anosmischen, wohingegen Delta-Wellen dominierten, die bereits mit dem Tiefschlaf in Verbindung stehen (Bauer, 1984). Wenn Hyposmie, ein vermindertes Riechvermögen, mit der Gabe niedriger bzw. mittlerer Geruchskonzentrationen gleichsetzt wird, ist die Studie von Lorig et al. (1990) aufschlussreich. Sie beobachteten eine erhöhte Theta-Aktivität, vor allem bei der Gabe niedriger Geruchskonzentrationen. Weiterhin fanden sie ähnliche Veränderungen in der Verteilung der Theta-Aktivität während der Erledigung kognitiver Aufgaben (Lorig et al., 1990). Kay et al. (2009) untersuchten Frequenzbänder bei Ratten und stellten erhöhte Theta-Wellen bei Geruchsschnüffeln in Verbindung mit normaler Atmung fest.

In der Literatur wird beschrieben, dass Alpha-Wellen mit der Reduzierung sensorischer Einflüsse einhergehen (Zschocke & Hansen, 2012). Dabei sind in dieser Studie die chemosensorischen Einflüsse in Form von olfaktorischen Stimuli von der Bedeutung. Frequenzband Alpha zeigte eine große Differenz in Frequenzbandleistung zwischen Normosmie und den Studienteilnehmenden mit Riechstörungen (0,7 und 0.8 μ V²/Hz). Weiterhin wird von psychischer und körperlicher Entspannung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Vigilanz in Verbindung mit Alpha-Wellen gesprochen (Zschocke & Hansen, 2012). Außerdem sind Alpha-Wellen bei Tagträumen erhöht (Arnau et al., 2020). Durch ein einfaches Computerspiel wurde versucht, die Vigilanz aller Studienteilnehmenden während der EEG-Messungen aufrechtzuerhalten. Trotzdem ist der Effekt der hohen Alpha-Wellen bei den Studienteilnehmenden mit Riechstörungen erkennbar. Anzunehmen ist, dass Personen mit Hyposmie und funktioneller Anosmie Schwierigkeiten hatten, den Fokus

konzentriert auf den Duftstimulus zu lenken und nicht mit den Gedanken abzuschweifen, da sie nur wenig oder kaum etwas gerochen haben. Personen mit Normosmie fiel die Konzentration auf den Duftstimulus vermutlich einfacher, da sie diesen auch wahrnehmen konnten. Sie verzeichneten beim Frequenzband Alpha eine geringere Leistungsdichte. Auch Mouraux und lannetti (2008) sprechen von einer kortikalen Aktivierung bei einer Abnahme der Alpha-Aktivität.

Insbesondere für weiterführende Studien sind die Auswertungen der Frequenzbänder Beta und Gamma von Bedeutung, welche aufgrund des Tiefpassfilters aus den Auswertungen dieser Studie ausgeschlossen wurden. Beta-Wellen nehmen bei starker Aufmerksamkeit und intellektueller Leistung zu (Berger, 1929). So kann vermutet werden, dass bei Hyposmie die Leistungsdichte im Frequenzband Beta erhöht ist. Gamma-Wellen wurden von Kay et al. (2009) als die am besten untersuchtesten olfaktorischen Oszillationen bei Ratten beschrieben und mit sensorischer Stimulation in Verbindung gebracht. Die Stärke der Gamma Oszillationen stünde bei Ratten außerdem mit dem erfolgreichen Unterscheiden von eng verwandten Duftstoffen im Zusammenhang (Kay et al., 2009).

5.2.3 Hypothese 3

Die Erfassung von Leistungsdichten in den Frequenzbändern des OEKP ist als objektives Messverfahren zur Diagnostik von Riechstörungen klinisch relevant und einfach umsetzbar.

\rightarrow Bedingt.

Auf der einen Seite lässt sich die Hypothese dahingehend bestätigen, als dass die Methode für die objektive Olfaktometrie durchaus klinische Relevanz bietet. Die Leistungsdichte der Frequenzbänder als Parameter zur Auswertung von OEKP heranzuziehen, stellt einen neuen möglichen diagnostischen Ansatzpunkt in der objektiven Olfaktometrie dar.

Auf der anderen Seite ist die Hypothese in Teilen zu verwerfen, da die Auswertung von Frequenzbandleistungen und einzelnen Frequenzbändern keine statistisch hinreichende Signifikanz ergab. Die bisher nur tendenzielle Unterscheidung der Studienteilnehmenden mit Normosmie, Hyposmie und funktioneller Anosmie reicht nicht aus, um das Messverfahren als klinisch relevant zu bezeichnen.

Schon vor über 20 Jahren wurde beschrieben, dass OEKP das Potential haben, eine Ergänzung zur standardisierten und routinemäßigen Bewertung der Geruchsfunktion beim Menschen zu werden (Kobal & Hummel, 1998). Es wurde seither schon viel erreicht, nichtsdestotrotz steht eine standardisierte klinische Routine noch aus. Sowohl die angemessene Definition als auch die Skalierung der Größenordnung der Schwingungen des EEG sind ein unterentwickeltes Gebiet (Smulders et al., 2018).

Es gab schon einige Versuche elektrophysiologische Messungen zu verbreiten und praktikabler zu gestalten. Die objektive olfaktorische Prüfung unter Verwendung von EKP kann als ein validiertes klinisches Hilfsmittel betrachtet werden, welches nicht mehr länger nur auf die Forschung beschränkt ist (Rimmer et al., 2019). Bedauerlicherweise sind die Messungen zeitaufwendig und die Anschaffung eines Olfaktometers ist mit entsprechenden Kosten verbunden. Das bedeutet, dass die Methode der Ableitung von EKP nur in wenigen Kliniken routinemäßig eingesetzt wird und bisher hauptsächlich für Versicherungsfälle reserviert ist (Rimmer et al., 2019).

Schraub und Damm (2012) versuchten in ihrer Studie, die Praktikabilität der objektiven Olfaktometrie zu erhöhen, indem sie die Messdauer verkürzten. Dabei wurde untersucht, ob auch ein ISI von 15 s für verschiedene Gruppen von Studienteilnehmenden geeignet sei. Im Ergebnis konnten sie bei einer Messdauer von insgesamt nur 30 min zwischen Normosmie und olfaktorischer Dysfunktion unterscheiden (Schaub & Damm, 2012). Die Verkürzung der Messdauer stellt einen wesentlichen Punkt für die routinemäßige Anwendung elektrophysiologischer Messungen dar. Auch Doty (2015) dokumentierte, dass die Testlänge mit der Zuverlässigkeit der Tests zusammenhängt.

Schriever et al. (2017) sprechen davon, dass ein kostengünstiges und tragbares Olfaktometer nützlich sein könnte, um die elektrophysiologischen Messungen in mehr Kliniken und Forschungsgruppen zu realisieren. Die Latenz und Amplitude eines OEKP gesunder Personen sind relativ gut reproduzierbar, jedoch ist die klinische Verwendbarkeit bei Personen mit Riechdefiziten aufgrund des geringen Signal-Rausch-Verhältnisses oft nicht gegeben (Schriever et al., 2017). Ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis ist vor allem bei der Untersuchung von Patienten und Patientinnen mit Riechstörung von großer Bedeutung. Schriever et al. (2017) beschrieben, dass hochentwickelte olfaktometrische Geräte, die kostenintensiv und sperrig seien, notwendig für den Erhalt eines höheren Signal-Rausch-Verhältnisses im OEKP sind. Die Arbeitsgruppe um Schriever schaffte es mit einem selbstgebauten Olfaktometer, Patienten und Patientinnen mit einer olfaktorischen Dysfunktion von gesunden Personen zu unterscheiden. Es gab auch schon andere Versuche, ein

einfaches und kostengünstiges Olfaktometer mit handelsüblichen Komponenten zusammen zu bauen (vgl. Burton et al., 2019; Lundström et al., 2010).

Ein weiterer entscheidender Punkt für die routinierte Einführung der objektiven Olfaktometrie ist die Verkürzung oder Vereinfachung der Auswertung von EKP. Sinnvoll wäre in diesem Zusammenhang eine automatisierte Auswertung von elektrophysiologischen Messungen, um Zeit und Geld zu sparen. In der Studie von Guducu et al. (2019) sollte mittels der Entropie-Analyse eine Methode etabliert werden, um Personen mit funktioneller Anosmie zu Personen mit Normosmie anhand der Ableitungen von OEKP voneinander zu differenzieren. Es konnte mit einer Erfolgsquote von 75 % eine Anosmie diagnostiziert werden. Dennoch wurde beschrieben, dass es kein automatisiertes Diagnosewerkzeug für anosmische und normosmische Personen bei der Ableitung von OERP zu geben scheint (Guducu et al., 2019).

Vorstellbar wäre allerdings die Möglichkeit zur (teil-)automatisierten Auswertung von OEKP anhand bestimmter Frequenzbereiche und Frequenzbandleistungen. Die Leistungsdichte der Frequenzbänder vermag in dieser Hinsicht einen geeigneten Parameter darstellen, weil sie gut definierbar ist. Außerdem wäre dies ohne zusätzlichen apparativen Aufwand möglich. Kritisch muss allerdings betrachtet werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definierten Bereiche der Frequenzbandleistung vorliegen, um eine Diagnose der olfaktorischen Funktion anhand von Leistungsdichten zu stellen. Es sind weitere Datenanalysen erforderlich, um Referenzwerte zu erarbeiten. Dafür ist eine große Anzahl an Ausgangswerten notwendig. Die Anzahl der Studienteilnehmenden war in dieser Studie noch nicht ausreichend und zudem ungleich verteilt. Es waren nur wenige Daten für Normosmie (N = 63). Eine Erhöhung der Anzahl der Studienteilnehmenden und darauffolgende Datenanalysen könnte sich auf die Unterscheidung der Gruppen auswirken.

Durch die separate Betrachtung der Frequenzbänder und deren Leistungsdichten wurde in der vorliegenden Studie versucht zwischen den Gruppen zu differenzieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jeder Schweregrad einer Riechstörung in dieser Studie bei einzelnen Frequenzbändern bestimmte Eigenschaften widerspiegelte. Diese waren nicht unbedingt signifikant, aber sie ließen zumindest eine Tendenz erkennen:

- Hyposmie: hohe Frequenzbandleistungen bei Alpha und Theta
- Funktionelle Anosmie: hohe Frequenzbandleistungen bei Delta
- Normosmie: niedrige Frequenzbandleistungen aller Frequenzbänder.
5.3 Ausblick

Es lässt sich konstatieren, dass die Betrachtung der Frequenzbänder und deren Frequenzbandleistungen als Ergänzung zu Anamnese, HNO-ärztlicher Untersuchung sowie psychophysischen Tests und in Kombination mit der Zeit-Frequenz-Analyse einen neuen und aufschlussreichen Ansatz für die Diagnostik von Riechstörungen mittels objektiver Olfaktometrie aufzeigt.

Mit dem Ausblick elektrophysiologische Messungen auch in der klinischen Routine zu verbreiten, wäre es wünschenswert, diesen Ansatz in nachfolgenden Studien weiter zu forcieren. Dafür sollte das Kollektiv der Studienteilnehmenden vor allem für die Gruppen der Hyposmie und Normosmie erweitert werden, da sie in dieser Studie nur einen kleinen Teil der untersuchten Personen darstellten. Als Ziel könnte die Differenzierung von Hyposmie und funktioneller Anosmie anhand der Leistungsdichten in den Frequenzbändern in Aussicht gestellt werden. Dabei sollten die Frequenzbänder Beta und Gamma mehr Aufmerksamkeit erfahren. Sie konnten in dieser Studie aufgrund des verwendeten Tiefpassfilters nicht in die statistische Auswertung mit aufgenommen werden, weshalb ihre Analyse ungeklärt bleibt. Die Zusammenhänge zwischen allen Frequenzbändern konnten also noch nicht geprüft werden. Eine weitere Auseinandersetzung mit den abschließend Leistungsdichten von Frequenzbändern könnte durchaus aufschlussreich sein, da sie bis dato einen vielversprechenden Parameter zur Erfassung von Riechstörungen in der objektiven Olfaktometrie darstellen.

Insgesamt spielte der Geruchssinn im Vergleich zu anderen Sinnen bisher in der Forschung eine eher untergeordnete Rolle, was sich durch die Corona Pandemie im Allgemeinen zu ändern scheint, weil die Wahrnehmung von Geruchs- und Geschmacksstörungen in der breiten Öffentlichkeit an Bedeutung gewonnen hat. Inwiefern die Pandemie jedoch die Forschung zur objektiven Olfaktometrie im Speziellen vorantreiben wird, lässt sich bisher noch nicht einschätzen.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Einleitung

Bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Diagnostik von Riechstörungen spielen in der klinischen Routine fast ausschließlich die subjektiven Testverfahren eine Rolle, wohingegen die objektive Olfaktometrie nur an sehr wenigen Orten weltweit durchgeführt wird (AWMF Leitlinie, 2016; Damm, 2007; Hummel & Welge-Lüssen, 2006; Stuck et al., 2014).

Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine umfassende Analyse von olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen (OEKP) einen neuen möglichen Ansatzpunkt für die Erfassung von Riechstörungen zu untersuchen, der dazu beitragen soll, die Diagnostik der objektiven Olfaktometrie in der klinischen Routine zu vereinfachen. Im Hinblick auf den Parameter der Frequenz werden die Leistungsdichten von Frequenzbändern eines OEKP analysiert. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- Anhand der Ableitung von OEKP und der Auswertung von Leistungsdichten mittels Zeit-Frequenz-Analyse kann eine olfaktorische Dysfunktion sicher diagnostiziert werden.
- 2. Die Frequenzbandleistungen der Frequenzbänder des OEKP lassen sich zwischen den Studienteilnehmenden mit und ohne Riechstörungen differenzieren.
- Die Erfassung von Leistungsdichten in den Frequenzbändern des OEKP ist als objektives Messverfahren zur Diagnostik von Riechstörungen klinisch relevant und einfach umsetzbar.

Material und Methoden

In der retrospektiv angelegten Studie wurde das Datenmaterial von 670 Studienteilnehmenden aus der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde der Technischen Universität Dresden untersucht. Auf Grundlage des Sniffin' Sticks Test wurden die Studienteilnehmenden in drei Gruppen eingeteilt: Normosmie, Hyposmie und funktionelle Anosmie. Die dazugehörigen OEKP wurden mit dem MATLAB Programm analysiert, sowohl anhand der Mittelwertbildung als auch mit der Zeit-Frequenz-Analyse. Aufgrund vieler Störfaktoren konnten jedoch nur die Daten von 104 Studienteilnehmenden in die statistische Auswertung mit dem SPSS Programm einfließen.

Ergebnisse

- 1. Bei den Studienteilnehmenden konnte keine sichere Diagnose zur olfaktorischen Funktion anhand der Leistungsdichte in den Frequenzbändern gestellt werden. Die Gruppen mit Normosmie, Hyposmie und funktioneller Anosmie konnten nicht signifikant voneinander abgegrenzt werden [F (2, 101) = 3,1; η^2 = 0,057; p = 0,051], dennoch gelang eine Tendenz zur Unterscheidung von normosmischen und funktionell anosmischen Personen (p = 0,053). Außerdem konnte eine wichtige Erkenntnis im Hinblick auf die Häufigkeit der signifikant abgrenzbaren Frequenzbänder in den drei Gruppen gewonnen werden: Während in der Gruppe mit Normosmie keine Frequenzbänder signifikant voneinander differenziert werden konnten, gelang dies einmal in der Gruppe mit Hyposmie und zweimal bei funktioneller Anosmie.
- 2. Normosmische Personen besaßen bei jedem einzelnen Frequenzband die geringsten Frequenzbandleistungen, während bei hyposmischen Personen die höchsten Leistungsdichten gemessen wurden. Eine Ausnahme stellte das Frequenzband Delta dar, welches in der Gruppe mit funktioneller Anosmie größere Frequenzbandleistungen zeigte. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Riechstörung desto wahrscheinlicher auftritt, je höher die Leistungsdichte der Frequenzbänder ausfällt.

Des Weiteren ließen sich die Frequenzbänder Alpha und Theta und Alpha und Delta beim paarweisen Vergleich signifikant voneinander abgrenzen $[F(4, 202) = 9,7; \eta^2 = 0,088; p < 0,002]$. Als der paarweise Vergleich gruppenabhängig untersucht wurde, konnten bei den Studienteilnehmenden mit Normosmie viel geringere Differenzen zwischen den Frequenzbändern festgestellt werden, als bei solchen mit funktioneller Anosmie oder Hyposmie.

3. Die Erfassung von Leistungsdichten in den Frequenzbändern des OEKP ist als objektives Messverfahren zur Diagnostik von Riechstörungen nur bedingt klinisch relevant und einfach umsetzbar. Die Messung ist als neuer diagnostischer Ansatzpunkt in der objektiven Olfaktometrie ohne zusätzlichen apparativen Aufwand möglich. Dennoch ergab die Auswertung keine statistisch hinreichende Signifikanz und die bisher nur tendenzielle Unterscheidung der Studienteilnehmenden mit Normosmie, Hyposmie und funktioneller Anosmie ist nicht ausreichend, um die Messung als klinisch relevant zu bezeichnen. Es lässt sich konstatieren, dass die Analyse von Leistungsdichten der Frequenzbänder eines OEKP als Ergänzung zur herkömmlichen Diagnostik von Riechstörungen einen neuen aufschlussreichen Ansatz darstellt.

6.2 Zusammenfassung in englischer Sprache – summary

Introduction

Among the multitude of available options for the diagnosis of olfactory disorders, subjective testing procedures play a role in clinical routine almost exclusively, whereas objective olfactometry is performed in very few places worldwide (AWMF Guideline, 2016; Damm, 2007; Hummel & Welge-Lüssen, 2006; Stuck et al., 2014).

The aim of this study is to investigate a new possible approach for the detection of olfactory disorders through a comprehensive analysis of olfactory event-related potentials (OERP), which should help to simplify the diagnosis from objective olfactometry in the clinical routine. With regard to the parameter of frequency, the power densities of the frequency bands of an OERP are to be analyzed. The following hypotheses were set up:

- 1. On the basis of the recordings of OEKP and the evaluation of power densities by time-frequency-analysis, olfactory dysfunction can be diagnosed reliably.
- 2. The frequency band powers in the frequency bands of the OERP can be differentiated between subjects with and without olfactory dysfunction.
- The acquisition of power densities in the frequency bands of the OERP as an objective measurement method for the diagnosis of olfactory dysfunction is clinically relevant and simple to implement.

Material and Methods

In this retrospective study, the data of 670 subjects from the Department of Otorhinolaryngology of the Technische Universität Dresden were analyzed. Based on the Sniffin' Sticks Test, the subjects were divided into three groups: normosmics, hyposmics and functional anosmics. The corresponding OERP were analyzed with the MATLAB program, using averaging as well as time-frequency-analysis. However, due to many confounding factors, only the data from 104 subjects could be included in the statistical analysis using the SPSS program.

Results

 No reliable diagnosis of olfactory function could be made among the subjects based on power density in the frequency bands. Normosmics, hyposmics and functional anosmics could not be significantly differenced from each other [F(2, 101) = 3.1; $\eta^2 = 0.057$; p = 0.051], yet a tendency to distinguish normosmics from functional anosmics was achieved (p = 0.053). Furthermore, an important finding was obtained with regard to the frequency of significantly distinguishable frequency bands in the three groups: While frequency bands could not be significantly differentiated from each other in normosmics, this was achieved once in hyposmics and twice in functional anosmics.

2. Normosmics possessed the lowest frequency band powers at each single frequency band, while the highest power densities were measured in hyposmics. The frequency band delta was an exception, as it showed higher frequency band powers in functional anosmics. Thus, it can be assumed that the higher the power density of the frequency bands, the more probably olfactory dysfunction occurs.

Furthermore, the frequency bands alpha and theta and alpha and delta could be significantly distinguished from each other in the pairwise comparison $[F(4, 202) = 9.7; \eta^2 = 0.088; p < 0.002]$. When the pairwise comparison was examined in a group-dependent manner, much smaller differences between frequency bands were found in normosmics than in functional anosmics or hyposmics.

3. The acquisition of power densities in the frequency bands of the OERP as an objective measurement method for the diagnosis of olfactory disorders has limitations to implement and on clinical relevance. As a new diagnostic starting point in objective olfactometry, the measurement can be performed without additional instrumental effort. Nevertheless, the evaluation did not show a sufficient statistical significance, and the only tendential differentiation of normosmics, hyposmics and functional anosmics is not enough to call the measurement clinically relevant. It can be summed up that the analysis of power densities of the frequency bands of an OERP as a supplement to the conventional diagnostics of olfactory disorders represents a new meaningful approach.

7 Abkürzungsverzeichnis

CO2	Kohlenstoffdioxid
CSEKP	chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale
СТ	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektroolfaktogramm
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
FFT	Fast Fourier Transformation
HNO	Hals-Nasen-Ohren
H₂S	Schwefelwasserstoff
ISI	Interstimulusintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
OEKP	Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale
ORN	olfaktorische Rezeptor Neurone
PEA	Phenylethylalkohol
rmANOVA	repeated measures Analysis of Variance –
	Varianzanalyse mit Messwiederhohlungen
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle – Diskrimination – Identifikation
tEKP	trigeminal ereigniskorrelierte Potentiale

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials7
Abbildung 2: Verschaltungen des N. olfactorius im Bulbus olfactorius
Abbildung 3: Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale von gesunden Personen nach (A) trigeminaler und (B) olfaktorischer Stimulation18
Abbildung 4: Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) bei Anosmie.19
Abbildung 5: Einteilung der Frequenzbereiche des EEG
Abbildung 6: Mutmaßliche Bedeutung der Alpha-Grundaktivität21
Abbildung 7: Sniffin' Sticks Extended Test27
Abbildung 8: Elektrodenpositionen im 10/20-System
Abbildung 9: Arbeitsplatz mit Olfaktometer im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken an der Technischen Universität Dresden32
Abbildung 10: Olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential eines/r Studienteilnehmenden
Abbildung 11: Olfaktorisch ereigniskorreliertes Potential eines/r Studienteilnehmenden
Abbildung 12: Altersverteilung der Studienteilnehmenden
Abbildung 13: Auflistung und Häufigkeitsverteilung (in Personenanzahl) der Ursachen für die Riechstörungen der Studienteilnehmenden
Abbildung 14: Konfidenzintervalle und Mittelwerte der Frequenzbandleistungen für die drei Gruppen
Abbildung 15: Konfidenzintervalle und Mittelwerte der Frequenzbänder
Abbildung 16: Frequenzbandleistungen einzelner Frequenzbänder der Studienteilnehmenden in den drei Gruppen
Abbildung 17: Auswertung des Sniffin' Stick Tests nach dem SDI- und dem Schwellenwert

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Überblick über die Einteilung der sinunasalen Riechstörungen10
Tabelle 2:	Überblick über die Ursachen der nichtsinunasalen Riechstörungen11
Tabelle 3:	Überblick und Vergleich einer Auswahl an validierten quantitativen psychophysischen Testverfahren13
Tabelle 4:	Normwerte des SDI-Tests für die Einteilung der Schweregrade einer Riechstörung
Tabelle 5:	Ergebnisse des Sniffin' Sticks Test402
Tabelle 6:	Mittelwerte der Frequenzbandleistungen der drei Gruppen44
Tabelle 7:	Gerundete Mittelwerte der Frequenzbandleistungen der drei Frequenzbänder des OEKP479
Tabelle 8:	Differenzen der Frequenzbandleistung des paarweisen Vergleiches der
	Frequenzbänder

10 Literaturverzeichnis

- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. Der Nervenarzt, 77(8), 931–939. https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z
- Arnau, S., Löffler, C., Rummel, J., Hagemann, D., Wascher, E., & Schubert, A. (2020). Inter-trial alpha power indicates mind wandering. *Psychophysiology*, 57(6), e13581. https://doi.org/10.1111/psyp.13581
- AWMF Leitlinie. (2016). S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen.
 Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (Hrsg.). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04-abgelaufen.pdf
- Bauer, H. (1984). Experimentelle Elektroenzephalographie: Registrierung u. Analyse d. Elektroenzephalogramms in d. physiologischen Psychologie. Huber. ISBN 978-3-456-81347-9
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2018). Die chemischen Sinne. In M.
 F. Bear, B. W. Connors, M. A. Paradiso, & A. K. Engel (Hrsg.), Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie (S. 277–308). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57263-4_8
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 87(1), 527–570. https://doi.org/10.1007/BF01797193
- Boesveldt, S., Haehner, A., Berendse, H. W., & Hummel, T. (2007). Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, *118*(3), 690–695. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.004
- Briand, L., Eloit, C., Nespoulous, C., Bézirard, V., Huet, J.-C., Henry, C., Blon, F., Trotier, D., & Pernollet, J.-C. (2002). Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: Location, structural characterization, and odorantbinding properties. *Biochemistry*, 41(23), 7241–7252. https://doi.org/10.1021/bi015916c
- Brunn, A. (1892). Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle: Bd. Arch. Mikr. Anat. 39 (S. 632-651). Verlag von Max Cohen & Sohn (Fr.Cohen).

- Burton, S. D., Wipfel, M., Guo, M., Eiting, T. P., & Wachowiak, M. (2019). A Novel Olfactometer for Efficient and Flexible Odorant Delivery. *Chemical Senses*, 44(3), 173–188. https://doi.org/10.1093/chemse/bjz005
- Cooley, J. W., & Tukey, J. W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. Math. Comput. (19), 287–301.
 http://www.garfield.library.upenn.edu/classics1993/A1993MJ84500001.pdf
- Cui, L., & Evans, W. (1997). Olfactory event-related potentials to amyl acetate in congenital anosmia, 102(4), 303-306. https://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)96109-X
- Damm, M. (2007). Diagnostik von Riechstörungen-Standards und Forschung. Laryngo-Rhino-Otologie, 86(08), 565–572. https://doi.org/10.1055/s-2007-966532
- Damm, M. (2009). Sinunasale Dysosmien. In T. Hummel & A. Welge Lüssen (Hrsg.), Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze (S. 61-72). Thieme. https://doi.org/10.1055/b-002-33686
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J.
 P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen:
 Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz.
 HNO, 52(2), 112–120. https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z
- Dawson, G. D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *6*, 65–84. https://doi.org/10.1016/0013-4694(54)90007-3
- Delank, K.-W. (1998). Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO*, *46*(2), 182–190. https://doi.org/10.1007/s001060050222
- Doty, R. L. (2015). Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. World Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery, 1(1), 28–33. https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2015.09.007
- Doty, R., Shaman, P., Applebaum, S., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. https://doi.org/10.1126/science.6505700
- Ebner, A., Deuschl, G., & Bast, T. (2006). *EEG*. Thieme. https://doi.org/10.1055/b-00000029

77

- Evans, W. J., Kobal, G., Lorig, T. S., & Prah, J. D. (1993). Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials. *Chemical Senses*, 18(6), 751–756. https://doi.org/10.1093/chemse/18.6.751
- Fark, T., & Hummel, T. (2013). Olfactory disorders: Distribution according to age and gender in 3,400 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270(2), 777–779. https://doi.org/10.1007/s00405-012-2108-2
- Finkenzeller, P. (1965). Gemittelte EEG-Potentiale bei olfactorischer Reizung. *Pflügers Arch 292*, 76–85.
- Frasnelli, J., Landis, B. N., Heilmann, S., Hauswald, B., Hüttenbrink, K. B., Lacroix, J. S., Leopold, D. A., & Hummel, T. (2004). Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery*, 261(7), 411–415. https://doi.org/10.1007/s00405-003-0703-y
- Frings, S. (2001). Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *58*(4), 510– 519. https://doi.org/10.1007/PL00000876
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central Nervous Processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Eds.), Advances in Oto-Rhino-Laryngology (Bd. 63, S. 44–69). KARGER. https://doi.org/10.1159/000093750
- Guducu, C., Olcay, B. O., Schäfer, L., Aziz, M., Schriever, V. A., Özgören, M., & Hummel, T. (2019). Separating normosmic and anosmic patients based on entropy evaluation of olfactory event-related potentials. *Brain Research*, *1708*, 78–83. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.012
- Guducu, C., Taslica, S., Cakmur, R., Ozgoren, M., Ikiz, A. O., & Oniz, A. (2015). Assessing Olfactory Function in Parkinson's Disease via Entropy Analysis of Chemosensory Event Related Potentials. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 237(2), 111–116. https://doi.org/10.1620/tjem.237.111
- Harada, H., Shiraishi, K., & Kato, T. (2003). Olfactory event-related potentials in normal subjects and patients with smell disorders. *Clinical Electroencephalography*, 34(4), 191–196. https://doi.org/10.1177/155005940303400405
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062–1067. https://doi.org/10.1080/13803391003683070

- Huart, C., Legrain, V., Hummel, T., Rombaux, P., & Mouraux, A. (2012). Time-Frequency Analysis of Chemosensory Event-Related Potentials to Characterize the Cortical Representation of Odors in Humans. *PLoS ONE*, 7(3), e33221. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033221
- Huart, C., Rombaux, P., Hummel, T., & Mouraux, A. (2013). Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. *Rhinology Journal*, 51(3), 210–221. https://doi.org/10.4193/Rhino13.007
- Hummel, T., Barz, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(2), 208–217. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00074-9
- Hummel, T., Hähner, A., Witt, M., & Landis, B. N. (2007). Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*, *55*(10), 827–838. https://doi.org/10.1007/s00106-007-1593-x
- Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner,
 B., & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen
 Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*, *48*(6), 481–485.
 https://doi.org/10.1007/s001060050602
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). "Sniffin' sticks": Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2006). Assessment of olfactory function. In T.
 Hummel & A. Welge-Lüssen (Eds.), *Taste and Smell. An Update* (pp. 84–98).
 Advances in Otorhinolaryngology, 63. https://doi.org/10.1159/000093752
- Hummel, T. & Welge-Lüssen, A. (2009). Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme. https://doi.org/10.1055/b-002-33686

- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehne, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, *54*(26), 1–30. https://doi.org/10.4193/Rhino16.248
- Kassab, A., Schaub, F., Vent, J., Hüttenbrink, K.-B., & Damm, M. (2009). Effects of short inter-stimulus intervals on olfactory and trigeminal event-related potentials. *Acta Oto-Laryngologica*, *129*(11), 1250–1256. https://doi.org/10.3109/00016480802644605
- Kay, L. M., Beshel, J., Brea, J., Martin, C., Rojas-Líbano, D., & Kopell, N. (2009).
 Olfactory oscillations: The what, how and what for. *Trends in Neurosciences*, 32(4), 207–214. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.11.008
- Kirschstein, T. (2008). Wie entsteht das EEG? *Das Neurophysiologie-Labor*, *30*(1), 29–37. https://doi.org/10.1016/j.neulab.2008.05.003
- Kobal, G. (1981). Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns [Dissertation]. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- Kobal, G., & Hummel, T. (1998). Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope*, *108*(7), 1033–1035. https://doi.org/10.1097/00005537-199807000-00015
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9050101/
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery*, 257(4), 205–211. https://doi.org/10.1007/s004050050223
- Kühn, M., Abolmaali, N., Smitka, M., Podlesek, D., & Hummel, T. (2016). Riechstörungen. HNO, 64(7), 517–529. https://doi.org/10.1007/s00106-016-0175-1

- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*(10), 1764–1769. https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, *110*(3 Pt 1), 417–421. https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016
- Li, C., Doty, R. L.; Kennedy, D. W. & Yousem, D. M. (2003). Evaluation of Olfactory Deficits by Structural Medical Imaging. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (2. ed., pp. 593–613). Marcel Dekker. https://neuroradiology.rad.jhmi.edu/Yuosem_Articles/O/Olfaction%20and%20 Gustation%20(Handbook%20of).pdf
- Livermore, A., & Hummel, T. (2004). The influence of training on chemosensory eventrelated potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. *Chemical Senses*, *29*(1), 41–51. https://doi.org/10.1093/chemse/bjh013
- Lorig, T. S., Herman, K. B., Schwartz, G. E., & Cain, W. S. (1990). EEG activity during administration of low-concentration odors. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28(5), 405–408. https://doi.org/10.3758/BF03334051
- Lötsch, J., & Hummel, T. (2006). The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behavioural Brain Research*, *170*(1), 78–83. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.013
- Lundström, J. N., Gordon, A. R., Alden, E. C., & Boesveldt, S. (2010). *Methods for building an inexpensive computer-controlled olfactometer for temporally precise experiments,* 78(2), 179-189. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.07.007
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. HNO, 62(12), 846–852. https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8), 42. https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4

- Matern, G., Matthias, Chr., & Mrowinski, D. (1995). Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) und Contingent Negative Variation (CNV) bei der Begutachtung von Riechstörungen. Laryngo-Rhino-Otologie, 74(02), 118–121. https://doi.org/10.1055/s-2007-997702
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1984). George Dawson (1912–1983) and the invention of averaging techniques in physiology. *Trends in Neuroscience*, 7(10), 371– 374. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(84)80057-0
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives* of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 127(5), 497–503. https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497
- Mohammadian, P., Hummel, T., Loetsch, J., & Kobal, G. (1997). Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation. *Pain*, 73(3), 407–412. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00130-9
- Morgan, C. D., Covington, J. W., Geisler, M. W., Polich, J., & Murphy, C. (1997). Olfactory event-related potentials: Older males demonstrate the greatest deficits. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 104(4), 351–358. https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00020-8
- Morgan, C. D., & Murphy, C. (2010). Differential effects of active attention and age on event-related potentials to visual and olfactory stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 78(2), 190–199. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.07.008
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2008). Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magnetic Resonance Imaging*, *26*(7), 1041–1054. https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.011
- Murphy, Nordin, de Wijk, Cain, & Polich. (1994). Olfactory-evoked potentials: Assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold. *Chemical Senses*, 19(1), 47–56. https://doi.org/10.1093/chemse/19.1.47
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1

- Pause, B. M., & Krauel, K. (2000). Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *International Journal of Psychophysiology* 36(2), 105-122. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00105-1
- Prediger, R. D., Schamne, M. G., Sampaio, T. B., Moreira, E. L. G., & Rial, D. (2019). Animal models of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, *164*, 431–452. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00024-1
- Rimmer, J., Hellings, P., Lund, V. J., Alobid, I., Beale, T., Dassi, C., Douglas, R., Hopkins, C., Klimek, L., Landis, B., Mosges, R., Ottaviano, G., Psaltis, A., Surda, P., Tomazic, P. V., Vent, J., & Fokkens, W. (2019). European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*, *57*(28), 1–41. https://doi.org/10.4193/Rhin19.410
- Rombaux, P., Bertrand, B., Keller, T., & Mouraux, A. (2007). Clinical Significance of Olfactory Event-Related Potentials Related to Orthonasal and Retronasal Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, *117*(6), 1096–1101. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31804d1d0d
- Rombaux, P., Huart, C., & Mouraux, A. (2012). Assessment of chemosensory function using electroencephalographic techniques. *Rhinology*, *50*(1), 13–21. https://doi.org/10.4193/Rhino11.126
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J. M., & Hummel, T. (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory eventrelated potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *36*(2), 53–62. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.03.005
- Schaub, F., & Damm, M. (2012). A time-saving method for recording chemosensory event-related potentials. *European archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery*, 269(10), 2209–2217. https://doi.org/10.1007/s00405-011-1921-3
- Schriever, V. A., Han, P., Weise, S., Hösel, F., Pellegrino, R., & Hummel, T. (2017). Time frequency analysis of olfactory induced EEG-power change. *PLOS ONE*, 12(10), e0185596. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185596
- Seubert, J., Laukka, E. J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L., & Larsson, M. (2017). Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, *72*(8), 1072–1079. https://doi.org/10.1093/gerona/glx054

- Simmen, D., & Briner, H. R. (2006). Olfaction in rhinology—Methods of assessing the sense of smell. *Rhinology*, *44*(2), 98–101. https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=559
- Small, D. M., Gerber, J. C., Mak, Y. E., & Hummel, T. (2005). Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans. Neuron, 47(4), 593–605. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.022
- Smulders, F. T. Y., Ten Oever, S., Donkers, F. C. L., Quaedflieg, C. W. E. M., & van de Ven, V. (2018). Single-trial log transformation is optimal in frequency analysis of resting EEG alpha. *The European Journal of Neuroscience*, 48(7), 2585–2598. https://doi.org/10.1111/ejn.13854
- Spence, C., & Wang, Q. J. (2018). On the Meaning(s) of Perceived Complexity in the Chemical Senses. Chemical Senses, 43(7), 451–461. https://doi.org/10.1093/chemse/bjy047
- Stuck, B. A., & Muttray, A. (2009). Begutachtung von Riech- und Scmeckstörungen. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 123-133). Thieme. https://doi.org/10.1055/b-002-33686
- Stuck, B., Beule, A., Damm, M., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., Landis, B., Renner, B., Sommer, J., Uecker, F., Vent, J., & Hummel, T. (2014). Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". *Laryngo-Rhino-Otologie*, 93(05), 327–329. https://doi.org/10.1055/s-0033-1364034
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science*, *150*(3700), 1187–1188. https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187
- Walter, W. G., & Dovey, V. J. (1944). Electro-Encephalography in cases of sub-cortical tumor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 7(3–4), 57–65. https://doi.org/10.1136/jnnp.7.3-4.57
- Welge-Lüssen, A. (1999). Chemosensory evoked potentials. Applications and significance in routine clinical practice. HNO, 47(5), 453–455. https://doi.org/10.1007/s001060050403

- Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, M., Kobal, G., & Hummel, T. (2002). Basics, methods and indications for objective olfactometry. *Laryngo- Rhino- Otologie*, *81*(9), 661–667. https://doi.org/10.1055/s-2002-34449
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens.
 In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 11-23).
 Thieme. https://doi.org/10.1055/b-002-33686
- Wolfensberger, M., & Schnieper, I. (1999). Sniffin'Sticks®: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*, *47*(7), 629–636. https://doi.org/10.1007/s001060050436
- Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie* (3. Auflage). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-642-19943-1