

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

Riechvermögen bei Patienten mit Hörminderung

Eine Pilotstudie

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

Maxi Liv Biermann

aus Berlin

Dresden 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----
Vorsitzender der
Promotionskommission

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN	1
1.1	Der Geruchssinn	1
1.2	Der Hörsinn	9
1.3	Grundlagen der kognitiven Fähigkeiten.....	16
1.4	Zusammenhänge zwischen Hörminderung, Riechvermögen und eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten.....	17
1.5	Fragestellung.....	21
2	PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN	22
2.1	Studiendesign.....	22
2.2	Probandenkollektiv	23
2.3	Versuchsablauf.....	23
2.4	Methoden der statistischen Auswertung	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Basisdaten der Studienteilnehmer, deskriptive Statistik.....	32
3.2	Ergebnisse der Reintonaudiogramme.....	33
3.3	Ergebnisse des DemTect	33
3.4	Ergebnisse der psychophysischen Riechtestung.....	34
3.5	Korrelationsprüfungen	37
3.6	Signifikante Studienergebnisse im Überblick	41
4	DISKUSSION	42
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	44
4.2	Diskussion der Methoden.....	48
4.3	Schlussfolgerungen.....	51
4.4	Ausblick und klinische Relevanz	52
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	53

6	SUMMARY	55
7	LITERATURVERZEICHNIS	56
8	ANHANG	68
8.1	Tabellenverzeichnis.....	68
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	69
8.3	Fragebogen	70
8.4	Lebenslauf.....	74
8.5	Publikationsverzeichnis	75
8.6	Danksagung	76
Anlage 1	77
Anlage 2	78

Hinweis für die Leserin/ den Leser

In der hier vorliegenden Doktorarbeit wird zugunsten eines besseren Leseflusses die Ausdrucksform männlichen Geschlechts verwendet. Es wird darauf hingewiesen, dass dies auch immer Personen weiblichen Geschlechts (z.B. Teilnehmerinnen, Patientinnen) mit einbezieht. Alle nicht unter „Abkürzungen“ aufgelisteten physikalischen Einheiten stellen SI-Einheiten dar.

Abkürzungen

SDI – Wert	Summenwert aus Schwellen-, Diskriminations-, und Identifikationstest
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
DemTect-Test	Demenz – Detektions – Test
kHz	Kilohertz
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
dB	Dezibel
dB HL	Pegeldifferenz der Hörschwelle (Hearing Level)
EKNZ	Ethikkommission der Nordwest- und Zentralschweiz
BO	Bulbus olfactorius
SDOIT	San Diego Odor Identification Test
MCI	milde kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment)

1 Einleitung und Fragestellungen

1.1 Der Geruchssinn

Der Geruchssinn ist einer der fünf Sinne und evolutionsbiologisch einer der Ältesten. Umweltgerüche rufen Erinnerungen und Emotionen hervor (Krusemark et al., 2013; Hackländer et al., 2019). Verhaltensstudien haben gezeigt, dass diese Erinnerungen emotionaler und anregender sind als durch andere sensorische Reize hervorgerufene Erinnerungen (Herz, 2016). So werden positive Erinnerungen aus der Kindheit aber auch negative Erfahrungen aus dem Erwachsenenleben, beispielsweise aus der Zahnarztpraxis, mit Gerüchen verbunden (Willander und Larsson, 2006). In der Industrie werden Duftstoffe zielgerichtet eingesetzt um das Konsumverhalten der Menschen zu beeinflussen. Eine besondere Rolle spielt der Geruchssinn beim Menschen als Warnfunktion vor lebensbedrohlichen Situationen, bei der zwischenmenschlichen Interaktion oder bei der Nahrungsaufnahme. In der Evolution der Menschen hat er vermutlich geholfen, Mitglieder der eigenen Gruppe von Fremden zu unterscheiden und somit ein funktionierendes Sozialgefüge aufzubauen. Eine Interaktion mit unserer Umgebung und mit anderen Menschen wird u.a. durch die olfaktorische Wahrnehmung ermöglicht (Calvi et al., 2020).

Ist die Riechfunktion eingeschränkt, entweder erworben oder angeboren, kann dies zu Beschwerden in den oben genannten Bereichen, wie beispielsweise Lebensmittelvergiftungen, häuslichen Unfällen oder Problemen in sozialen Situationen, führen (Stevenson, 2010). Zusätzlich ist eine Minderung oder gar ein Verlust des Riechvermögens mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (Croy et al., 2014). Ein fehlender Geruchssinn kann eine unzureichende Körperhygiene begünstigen und somit zu Problemen bei der Partnerschaft und der interpersonellen Kommunikation führen. Patienten mit Riechstörungen zeigen ein höheres Risiko für Depressionen (Hummel und Nordin, 2005; Croy et al., 2014). Zahlreiche Untersuchungen konnten in den letzten Jahren einen Zusammenhang zwischen einer olfaktorischen Dysfunktion und neurodegenerativen Erkrankungen, wie z. B. dem Morbus Parkinson (Ansari und Johnson, 1975; Doty et al., 1988; Hawkes, 2006) und dem Morbus Alzheimer, zeigen (Mesholam et al., 1998; Hawkes, 2019). 5 % der nordamerikanischen Bevölkerung sind anosmisch und ab einem Alter von 50 Jahren haben ca. ein Viertel der Bevölkerung ein vermindertes Riechvermögen (Murphy et al., 2002). Pinto et al. zeigten, dass ein reduziertes Riechvermögen im Alter ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ist (Pinto et al., 2014).

1.1.1 Grundlagen des Riechens

Der Geruchssinn ist ein einzigartiges sensorisches System. Beim Riechen werden spezielle olfaktorische Rezeptoren über Moleküle, die an Proteine binden, angesprochen. Dabei wird die Information über mehrere Neurone an das Gehirn weitergeleitet und letztendlich zu einem Sinneseindruck verarbeitet.

Das **periphere olfaktorische System** vermittelt zum einen Gerüche, die von extern, d.h. „orthonasal“ zur Riechschleimhaut, als auch von intern oder von „hinten“, d.h. vom Rachen und somit von „retronasal“ aus, in die Riechzone gelangen. Das retronasale Riechen ist für die Wahrnehmung der Nuancen beim Essen und Trinken bedeutsam (Bojanowski und Hummel, 2012). Orthonasale Geruchsstoffe gelangen mit der Atemluft durch die beiden Nasenlöcher, welche durch das Septum nasale getrennt sind, zum Riechepithel. Diese Region wird als Regio olfactoria oder Pars olfactoria tunica mucosae nasi bezeichnet und befindet sich kraniodorsal der mittleren Nasenmuschel. Dieses Areal befindet sich im Dach der Nasenhöhle, wobei im unterschiedlichen Ausmaß die obere Nasenmuschel und das Nasenseptum bedeckt sind (von Brunn, 1892; Leopold et al., 2000). Das Riechepithel wird vom Riechschleim der Bowman'schen Drüsen bedeckt und besteht aus ca. 20 Millionen Riechsinneszellen (olfaktorische Rezeptorneurone, ORN) (Benninghof und Drenckhahn, 2008) (vgl. Abb. 1, S. 3). Die ORN sind in Stützzellen eingebettet und regenerieren sich aus Basalzellen. Die ORN sind bipolare Zellen. Hierbei ragen die dünnen Sinneshaare (Zilien) in den Riechschleim, um mit der Außenwelt zu kommunizieren. Der andere Pol, ein langer, dünner Nervenfortsatz (Axon), stellt die Verbindung zum Bulbus olfactorius (BO) dar (Hatt, 2006). Die Zilienoberfläche trägt ca. 350 verschiedene Rezeptoren, die olfaktorischen Bindungsproteine (odorant binding proteins). Dies ist der Ort der eigentlichen Riechwahrnehmung: Duftmoleküle durchbrechen den Schleimüberzug und aktivieren die olfaktorischen Bindungsproteine (Briand et al., 2002). Durch die Bindung des Duftmoleküls an den Rezeptor wird das ORN erregt, es entsteht ein Aktionspotential, welches über das Axon zur ersten Umschaltstelle, dem Glomerulum im BO, weitergeleitet wird. Mehrere gebündelte „Axone“ ziehen als Riechfäden (Filae olfactoriae) durch die Siebbeinplatte (Lamina cribrosa) nach intrakraniell zum BO.

Querschnittsskizze des Riechepithels

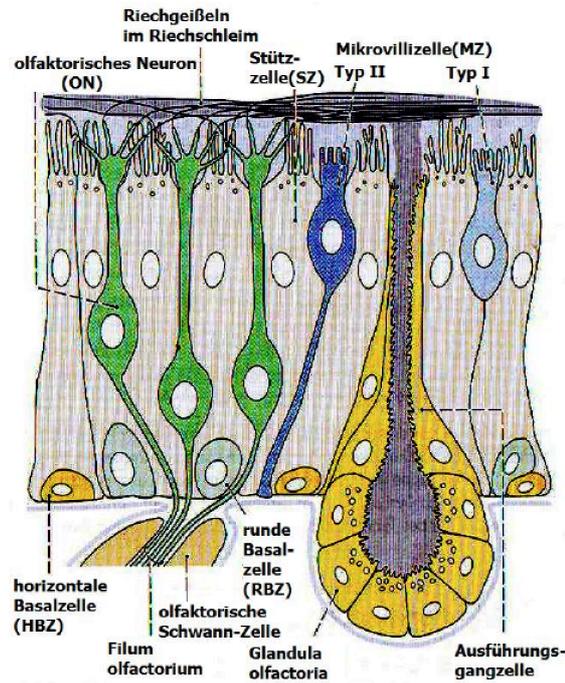


Abbildung 1: Querschnittsskizze des Riechepithels Darstellung aller relevanten Zellstrukturen des Riechepithels (aus: Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie, Band 2, 16. Auflage 2004 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, S. 748, mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

Durch das Zusammenspiel von einem Duftstoff als Ligand und den olfaktorischen Bindungsproteinen kommt es zur Aktivierung einer Signalkaskade (vgl. Abb. 2, S. 4): Der chemische Impuls wird in ein elektrisches Signal umgewandelt. Dieser Vorgang wird als Signaltransduktion bezeichnet.

Insgesamt gibt es ca. 10 Millionen verschiedene Riechrezeptoren (Buck und Axel, 1991; Duprez und Rombaux, 2010). Ein Duftstoff mit seiner funktionellen Gruppe ist in der Lage mehrere Rezeptortypen mit unterschiedlicher Intensität zu aktivieren. Somit wird ein eindeutiges Erregungsmuster erzeugt (Albrecht und Wiesmann, 2006). Diese Rezeptoren sind intrazellulär an G - Proteine gekoppelt. Die Aktivierung der G - Proteine führt weiterhin zur Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Damit wird die Öffnung der Kanäle für Kationen ermöglicht. Der Einstrom von Natrium und Calcium führt zur Depolarisation der Zellmembran und dort zur Auslösung eines Aktionspotentials. (Hatt, 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Eine Besonderheit ist hierbei, dass je länger ein Duftstoff präsentiert wird, desto weniger wird dieser wahrgenommen. Dies wird zum einen auf eine periphere Modulationen der Signaltransduktion, als auch auf zentrale Veränderungen der Verarbeitung eines Duftstoffes zurückgeführt (Hadley et al., 2004).

Bindung eines Duftmoleküls

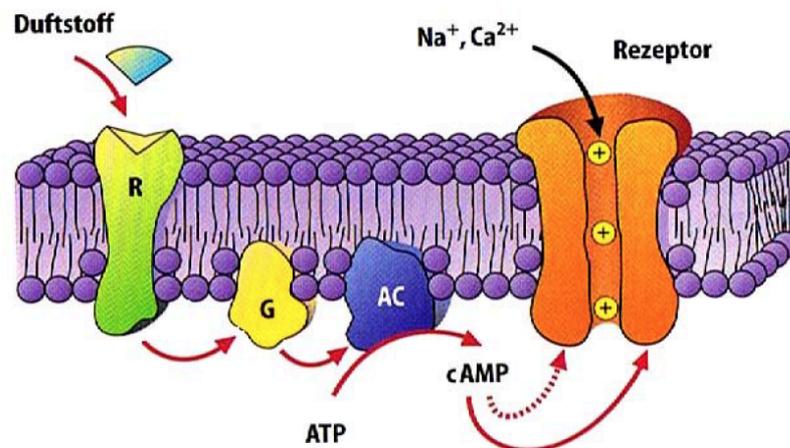


Abbildung 2: Bindung eines Duftmoleküls Schematische Darstellung der Bindung eines Duftmoleküls an ein spezifisches Rezeptorprotein mit Aktivierung der Adenylatzyklase, cAMP – Anstieg und Öffnung von Kationenkanälen (aus: Schmidt, Heckmann, Lang, Physiologie des Menschen, 29. Auflage 2005 © Springer, Berlin, S. 420, mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

Das **zentrale olfaktorische System** setzt sich aus verschiedenen Stationen zusammen. Die marklosen Axone der Sinneszellen (erstes Neuron) bilden die Riechfäden, die zusammen als Nervus olfactorius bezeichnet werden. Die Riechfäden treten durch die Siebbeinplatte aus der Nasenhöhle in die vordere Schädelgrube und in den hier liegenden BO. Im BO erfolgt die erste synaptische Verarbeitung der olfaktorischen Information. Vereinfacht wird die Riechbahn in primäre, sekundäre und tertiäre olfaktorische Areale eingeteilt. Diese simple Einteilung ist jedoch sehr unscharf, da beispielsweise der BO schon eine kortikale Gliederung aufweist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Der BO ist eine Ausstülpung des Vorderhirnbläschens. Als Teil des Paläokortex ist er einfacher gebaut als der Neokortex, lässt aber einige Schichten erkennen. Im Stratum glomerulosum bilden die Riechfäden mit den Dendriten der Mitralzellen synaptische Glomerula. Durch die differenzielle Aktivierung der Glomeruli werden Muster erzeugt, die auch als „Odour Maps“ bezeichnet werden (Mori, 2003). Jedes Geruchsmolekül erzeugt hierbei ein einzigartiges Aktivitätsmuster im BO. Dieses wird anschließend vom Riechkortex weiterverarbeitet. Die gleichzeitige Aktivierung verschiedener Rezeptoren ermöglicht eine große Vielfalt an olfaktorischen Eindrücken. Das Stratum mitrale wird von Mitralzellen gebildet und ist die einzige Schicht mit größeren, einzeln liegenden Neuronen. Die Mitralzellen des BO sind untereinander durch periglomeruläre Zellen und Körnerzellen verbunden. Dadurch erfolgt nach dem Prinzip der lateralen Hemmung eine Begrenzung der Informationen, die zum ZNS geleitet werden (Hatt, 2006).

Die olfaktorische Information teilt sich anschließend in zwei Hauptwege, den medialen und lateralen Weg. Im Trigonum olfactorium teilt sich der Tractus olfactorius in einen medialen, intermedialen und lateralen Ast. Diese werden auch als Striae olfactoriae mediales, intermediales und laterales bezeichnet. Der mediale Weg verläuft über das Tuberculum olfactorium am Ende des Tractus olfactorius und über die Striae olfactoria medialis zur Septumregion. Er ist wahrscheinlich nicht an der bewussten Wahrnehmung von Gerüchen beteiligt. Von der Septumregion gibt es eine Verbindung über die Habenula des Epithalamus zur Formatio reticularis. Die Verbindung ist wahrscheinlich für Weckreaktionen verantwortlich, die von starken Gerüchen ausgelöst wird. Eine weitere Verbindung vom Septum erreicht den Hippocampus, einen Teil des limbischen Systems. Der laterale Weg benutzt die Striae olfactoriae lateralis und erreicht hauptsächlich die Area prepiriformis, einen Teil des Paläokortex. Die Regio prepiriformis projiziert auf die entorhinale Rinde, die wiederum den Haupteingang für den Hippocampus darstellt. Ein Nebenweg der olfaktorischen Afferenzen der Stria olfactoria lateralis führt zum Corpus amygdaloideum. Amygdala und Hippocampus haben enge Beziehungen zum Hypothalamus und limbischen System. (Benninghoff et al., 2008; Aumüller, 2014)

Weitere verarbeitende Kortexbereiche sind der Kortex orbitofrontalis, das ventrale Striatum und Pallidum, Teile des Hypothalamus, Thalamus, Gyrus cinguli und der Inselkortex (Small et al., 2005). Piriforme und entorhinale Kortexareale projizieren zu Teilen den limbischen Systems (z.B. via Amygdala, Hippocampus) oder über den Thalamus zum orbitofrontalen Kortex. (Hummel, 2003; Brämerson et al., 2004; Gottfried, 2006)

Diese direkten Projektionen zur Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex und deren Verbindung zum limbischen System weisen auf die emotionale Eigenschaft von Gerüchen hin. So zeigten funktionelle MRT- Studien, dass Erinnerungen, durch einen Geruch ausgelöst, spezifische neuroanatomische Bereiche aktivieren (Herz et al., 2004). Weiterhin konnten funktionelle MRT - Untersuchungen zeigen, dass bei dem Riechen eines Duftstoffes durch ein Nasenloch sekundäre olfaktorische Strukturen beider Hemisphären aktiv waren. Möglicherweise lässt sich dies auf eine Kommunikation über die vordere Kommissur zurückführen (Lascano et al., 2010). Die rechte Hemisphäre scheint tätig zu sein bei unüblichen und üblen Gerüchen, wohingegen die linke Gehirnhälfte für vertraute Gerüche zuständig ist (Royet et al., 2001; Savic, 2002). Die meisten Verbindungen der olfaktorischen Fasern verlaufen ungekreuzt auf ipsilaterale Hirnareale. Bei Tieren hingegen verlaufen die Riechbahnen auch kontralateral über die Nuclei olfactorii anteriores der beiden Hemisphären (Deetjen et al., 2005).

1.1.2 Riechstörungen, deren Prävalenz sowie Ursachen

Riechstörungen werden in quantitative und qualitative Riechstörungen unterteilt (vgl. Tab. 1, S. 7). Hierbei erfolgt eine quantitative Einstufung in folgende Kategorien: normales Riechvermögen (=Normosmie), vermindertes Riechvermögen (=Hyposmie) und aufgehobenes Riechvermögen (=Anosmie). Die Einstufung erfolgt unter Zuhilfenahme von Riechtestungen, z.B. mit den Riechstiften „Sniffin´ Sticks“ (Kobal et al., 2000). Die Hyposmie beschreibt eine Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung, die im Alltag zu Einschränkungen führen kann. Extrem selten kommt eine messbare gesteigerte olfaktorische Wahrnehmung vor: die Hyperosmie. Sie kann bei einer Migräne als Begleitsymptom vorkommen. Bei einem aufgehobenen Riechvermögen wird zwischen drei verschiedenen Formen differenziert: Der funktionellen, der spezifischen und der kompletten Anosmie. Bei der funktionellen Anosmie besteht noch eine „Restwahrnehmung“ von Duftstoffen. Dieses restliche Empfinden eines Geruchs ist allerdings für den Alltag unzureichend. Die spezifische Anosmie beschreibt keine Erkrankung, sondern eine verminderte Sensibilität gegenüber einem Geruchsstoff bei sonst intaktem Riechvermögen. (S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016)

Neben den quantitativen Riechstörungen existieren die qualitativen Riechstörungen, bei denen zwischen der Parosmie und Phantosmie unterschieden wird. Eine veränderte Wahrnehmung von Gerüchen, die entweder als angenehm oder häufiger als unangenehm empfunden wird, wird als Parosmie bezeichnet (Bonfils et al., 2005). Bei der Phantosmie handelt es sich um eine Geruchswahrnehmung, obwohl dieser objektiv nicht vorhanden ist. Dieses Ereignis wird als Geruchshalluzination bezeichnet (Leopold, 2002). Die olfaktorische Intoleranz beschreibt eine übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler oder verminderter olfaktorischer Sensitivität.

Tabelle 1: **Überblick über quantitative und qualitative Riechstörungen**

Quantitative Riechstörungen	Qualitative Riechstörungen
Hyperosmie (übernormale Riechfunktion, messbar)	Parosmie (Veränderte Wahrnehmung in Gegenwart einer Reizquelle)
Normosmie (normale Empfindlichkeit)	Phantosmie (Wahrnehmung in Abwesenheit einer Reizquelle, Geruchshalluzination)
Hyposmie (verminderte Empfindlichkeit)	Olfaktorische Intoleranz (Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler oder verminderter olfaktorischer Sensitivität)
Funktionelle Anosmie (Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung ohne Funktion im Alltag)	
Komplette Anosmie (vollständiger Verlust des Riechvermögens)	
Spezifische Anosmie (verminderte Sensibilität gegenüber einem Duftstoff bei normalem Riechvermögen)	

Modifiziert nach S2k-Leitlinie (S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016)

Die Prävalenz an einer Riechstörung zu leiden variiert stark anhand einer Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer zwischen 1,4 % (Hoffman et al., 1998) und 15 % (Nordin et al., 2004). Daten, die auf einer objektiven Bewertung des Riechvermögens basieren, variieren ebenfalls deutlich mit einem Vorkommen von Riechstörungen in der Bevölkerung von 2,7 % in Nordamerika (Boesveldt et al., 2017), 19 % in Westschweden (Brämerson et al., 2004) und 24,5 % ebenfalls in Nordamerika (Murphy et al., 2002). Die Selbsteinschätzung der persönlichen Riechleistung weicht häufig von den validierten Riechleistungsmessungen ab und die Studienteilnehmer unterschätzten im allgemeinen die olfaktorische Beeinträchtigung (Murphy et al., 2002; Sela und Sobel, 2010).

Die Einteilung von Riechstörungen erfolgt im Wesentlichen nach der Patientenanamnese. Qualitative Riechstörungen kommen oftmals nach einer postinfektiösen oder posttraumatischen Erkrankung des Riechorgans vor, welche sich nach Monaten bis Jahren wieder zurückbildet. Zu den häufigsten Ursachen werden Riechstörungen gezählt, die durch virale Infekte der oberen Atemwege (18-45 %) oder durch eine Rhinosinusitis (7-56 %) entstehen können, gefolgt von einer Riechstörung nach einem Schädel-Hirn-Trauma (8-20 %). Ein kleinerer Teil an Riechstörungen tritt im Zusammenhang mit toxischen und medikamentösen Erkrankungen (2-6 %) und bei angeborenen Anosmien (0-4 %) auf (Nordin und Brämerson, 2008). Eine klinische Umfrage in Deutschland, Österreich und der Schweiz zeigte ähnliche Ergebnisse (Damm et al., 2004). Weiterhin existieren neurologische, psychiatrische, idiopathische und internistische Erkrankungen, bei denen eine Riechstörung vorkommen kann. Bei Patienten mit depressiven Symptomen war insbesondere die geruchliche Sensitivität vermindert (Pause et al., 2001; Negoias et al., 2010). Die Erinnerung

und Identifikation von Gerüchen war bei Schizophrenie-Patienten ebenfalls verringert (Moberg et al., 2013).

Die olfaktorische Dysfunktion ist mit einer Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), dem Morbus Alzheimer (MA), leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI), der Lewy-Körper-Demenz, frontotemporaler Demenz oder der Chorea Huntington assoziiert (Ruan et al., 2012; Attems et al., 2014; Magerova et al., 2014). Erkrankungen, wie das IPS und der MA, zeigen eine olfaktorische Beeinträchtigung des Riechvermögens in einem frühen Stadium. Die pathologische Veränderung des Riechvermögens lässt allerdings keine Rückschlüsse auf eine beginnende IPS oder auf eine anfänglichen MA zu. Möglicherweise führen diese Erkrankungen zu einem zentralen Riechverlust. Hereditäre Ataxien (Friedreich-Ataxie und spinozerebellären Ataxie Typ 2,3 und 10), Motoneuronenerkrankungen, multiple Sklerose und Temporallappenepilepsie wurden ebenfalls mit signifikanten olfaktorischen Dysfunktionen in Verbindung gebracht. (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen, 2016)

1.2 Der Hörsinn

Der Hörbereich liegt beim Menschen etwa zwischen 20 Hz und 16 kHz (Zenner und Gitter, 1987). Das Gehör ist am empfindlichsten im Bereich von ungefähr 0,2 bis 4 kHz. Dieser Frequenzbereich wird während des Sprechens eingesetzt. Die Wahrnehmung, Weiterleitung und Verarbeitung eines akustischen Signals erfolgen über ein peripheres und zentrales auditives System (vgl. Abb. 3, S. 10). Der Schall gelangt über den äußeren Gehörgang bis zum Trommelfell. Das Trommelfell wird in mechanische Schwingungen gebracht und leitet diese an die Gehörknöchelchenkette, die aus Hammer, Ambos und Steigbügel besteht, weiter. Vom Steigbügel, dem Stapes erfolgt die Schallweiterleitung über die Steigbügelplatte auf das ovale Fenster zur Cochlea (Synonym: Hörschnecke). Das ovale Fenster stellt die Verbindung zum Innenohr dar. Bei der Übertragung vom Mittelohr zum Innenohr erfolgt eine Impedanzanpassung. Nun werden die Perilymphe und Endolymphe der Cochlea in Bewegung versetzt, was wiederum auf der Basilarmembran eine Wanderwelle hervorruft. Die Wanderwelle ruft eine Auslenkung der Stereozilien mit anschließender Depolarisation der Haarzellen hervor. Dieses Aktionspotential führt zu einem elektrischen Signal in den Fasern des Hörnervs. Diese Vermittlung wird als mechanoelektrische Transduktion bezeichnet (Kompis, 2016). Darüber hinaus kann die Basilarmembran über eine mechanische Schwingung über den Schädelknochen, wie zum Beispiel durch das Aufsetzen einer Stimmgabel, in Schwingung versetzt werden. In den verschiedenen Stationen des Zentralnervensystems werden die Informationen verarbeitet und gelangen schließlich zur primären Hörrinde im Gyrus temporalis transversus. Komplexe Wahrnehmungsprozesse wie das Erkennen von gesprochener Sprache und Musik werden so durch das auditive System ermöglicht.

Wahrnehmung von akustischen Signalen

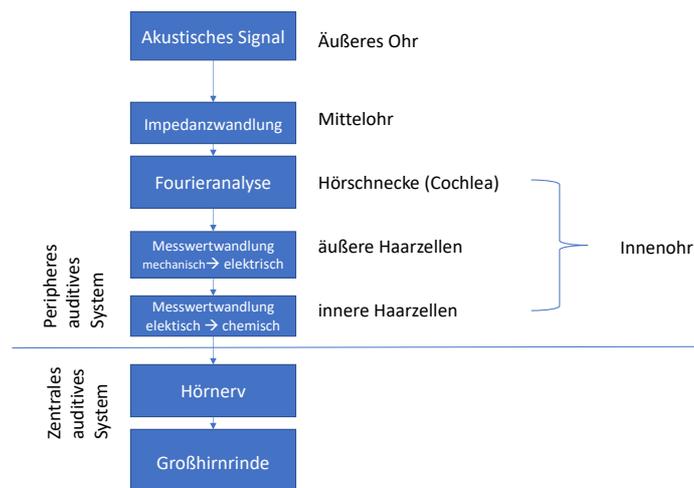


Abbildung 3: Wahrnehmung von akustischen Signalen Übersicht über die Wahrnehmung von akustischen Signalen; modifiziert nach H.P. Zenner und A. Gitter (Zenner und Gitter, 1987)

1.2.1 Grundlagen des Hörens

Beim Menschen und anderen Säugetieren lässt sich eine Gliederung des **peripheren auditiven Systems** in drei Abschnitte erkennen: Außen-, Mittel- und Innenohr. Das äußere Ohr dient als Aufnahme- und Leitungsorgan für die Schallwellen zum Trommelfell. Das Mittelohr (Cavitas tympanica) beherbergt die Gehörknöchelchen (Ossicula auditus): Malleus (Hammer), Incus (Amboss) und Stapes (Steigbügel). Über die Tuba auditiva steht die Cavitas tympanica mit dem Epipharynx in Verbindung. Der Hammer ist am Trommelfell befestigt und der Steigbügel ist in das ovale Fenster des Labyrinthes eingelassen. Das Bindeglied zwischen diesen beiden Strukturen stellt der Amboss dar, welcher in der Fenestra vestibuli verankert ist. Die beiden Mittelohrmuskeln spannen das Trommelfell (M. tensor tympani) und kippen den Steigbügel (M. stapedius). Die gelenkige Verknüpfung der Gehörknöchelchenkette besteht aus einem Sattelgelenk (zwischen Hammer und Amboss: Articulatio incudomallearis) und einem Kugelgelenk (zwischen Amboss und Steigbügel: Articulatio incudostapedialis). (Benninghoff et al., 2008)

Die Aufgabe der Gehörknöchelchenkette besteht zum einen darin, schnelle mechanische Schwingungen mit kleinsten Schwingungsamplituden (im nm - Bereich) aufzunehmen, zu verstärken und auf die Perilymphe der Cochlea zu übertragen. Diese dynamische Bewegung der Gehörknöchelchenkette wird als Schalltransmission bezeichnet. Zum anderen hat das Mittelohr auch eine kompensatorische Funktion gegenüber atmosphärischen Druckschwankungen. Druckunterschiede zwischen dem äußeren Gehörgang und der Paukenhöhle bis 20 kPa (etwa 2 mWS) erzeugen relativ große (μm bis mm - Bereich), langsame Bewegungen des Trommelfells und der Ossikel. Sie werden durch Gleitvorgänge in

den Mittelohrgelenken sowie die feste Anspannung des Trommelfells kompensiert. (Zahner und Hüttenbrink, 2005)

Die Stapesgrundplatte überträgt die Trommelfellschwingungen auf das komplexe Innenohr, die Cochlea. Das Innenohr befindet sich in der Pars petrosa des Schläfenbeines. Es erfolgt eine Gliederung in ein häutiges und knöchernes Labyrinth (Lang, 1992). Das häutige Labyrinth ist mit der Endolymphe gefüllt (kaliumreich) und enthält Sinneszellen. Diese Sinneszellen tragen (Stereo-) Zilien und werden deshalb auch als Haarzellen bezeichnet (Meyer und Gottesberge, 1948). Es existieren innere und äußere Haarzellen. Es erfolgt eine Unterteilung in das vestibuläre Labyrinth (bestehend aus Utrikulus, Sacculus und Ductus utricusaccularis) und die Cochlea. Beide Bestandteile sind über einen Gang miteinander verbunden (Ductus reuniens). Das häutige Labyrinth der Cochlea ist die Scala media, die sich spiralförmig aufwindet. Das knöcherne Labyrinth bildet einen Hohlraum. Dieser wird vom häutigen Labyrinth ausgefüllt und besteht aus drei Abschnitten: dem Bogengangsystem, der Cochlea und dem Vestibulum. Die häutigen Bogengänge werden formgetreu vom knöchernen Labyrinth umschlossen. Zwischen diesen beiden Systemen befindet sich ein mit Perilymphe ausgefüllter weiterer Hohlraum. Perilymphe entspricht in seiner Zusammensetzung weitestgehend der extrazellulären Flüssigkeit. Die Cochlea ist für die Schallverarbeitung zuständig und das vestibuläre Labyrinth für den Gleichgewichtssinn. Ein Schallsignal wird in der Cochlea aufgenommen, um sich als Wanderwelle entlang des schlauchförmigen Corti-Organs auszubreiten (Dora et al., 2020). Die Schwingungen des Corti-Organs lösen eine „Abbiegung“ der Zilien der Haarzellen aus. Das entstandene verstärkte Schallsignal reizt die äußeren Haarzellen. Dadurch werden die inneren Haarzellen aktiviert. Dieses entstandene Sensorpotential sorgt für die Freisetzung von Transmittern. Die Transmitter führen zu Nervenaktionspotentialen in den afferenten Fasern des Nervus vestibulocochlearis. (Zenner, 1993; Fettiplace, 2017)

Dieser Prozess führt zu einer Umwandlung des elektrischen Signales in chemische Signale. Die Grenze zwischen peripherem und zentralem System stellt der Nervus vestibulocochlearis, der achte Hirnnerv, dar. Dieses akustische System sorgt dafür, dass die Aufnahme und Weiterleitung des Schalls erfolgt. (Schmidt et al., 2011)

Das **zentrale auditive System** ist für die Verarbeitung des Schallsignals zuständig. Sie beginnt beim Spiralganglion (Ganglion spirale) und läuft über die direkte und indirekte Hörbahnen bis zur primären Hörrinde im Gyrus temporalis. Die zentralen Fortsätze des ersten Neurons nehmen die in elektrische Signale übertragenen Geräusche auf und gelangen in die Nuclei cochleares anterior und posterior. Die meisten hier endenden Fasern erreichen die Kerne aus den inneren Haarzellen.

Die Axone des Nuclei cochleares anterior kreuzen auf die kontralaterale Seite im Lemniscus lateralis bis zum Colliculi inferiores. Diese Axone bilden die direkte Hörbahn, die ihre Information ohne eine synaptische Umschaltung weiterleitet.

Die indirekte Hörbahn wird von den Axonen des Nucleus cochlearis anterior gebildet. Die Umschaltung erfolgt von beiden Seiten im Nucleus olivaris. Jeder Nucleus olivaris erhält Signale aus beiden Innenohren. Diese Verknüpfung ist bedeutsam für das Richtungshören, also der Identifizierung und Erkennung der Schalquelle (Kraus, 1953).

Teilweise ziehen Fasern aus dem periovilären Feld zur Cochlea zurück, um die äußeren und inneren Haarzellen zu innervieren und um eine efferente Kontrolle zu ermöglichen. Die nächste Umschaltstation, sowohl für die direkten als auch die indirekten Bahnen, ist das Colliculus inferior. Der primäre olfaktorische Kortex wird über das Corpus geniculatum mediale erreicht. Dieser befindet sich im Gyrus temporalis superior des Schläfenlappens und wird auch als Heschl-Querwindung bezeichnet. Die Tonotopie der Cochlea bleibt bis zum Kortex erhalten. Darunter ist eine feste Verteilung an Frequenzen an einem Ort der Cochlea zu verstehen. Tiefe Frequenzen sind im lateralen Anteil und hohe Frequenzen im medialen Anteil der Heschl-Querwindungen repräsentiert (Zilles und Rehkämper, 1994). Eine Identifizierung von Klängen, Geräuschen und Sprachen findet im sekundären auditiven Kortex statt, der die Heschl-Querwindungen umschließt. An diese beiden Bereiche schließt sich okzipital das Wernicke-Zentrum an. Für eine sensorische Rückkopplung der Sprache zieht der Fasciculus arcuatus zum Broca-Zentrum. Das Wernicke-Zentrum, welches sich im linken Temporallappen befindet, wird als entscheidend für das Sprachverständnis angesehen und zu den sekundären akustischen Rindenfeldern gezählt. Die historische Theorie, dass eine Läsion eines bestimmten Bereichs des Gehirns einem spezifischen peripheren Symptom zuzuordnen ist, beruht auf Beobachtungen von Pierre Paul Broca. Der Arzt stellte fest, dass Gehirne bei Patienten mit Verlust des Sprachvermögens (Aphasie) postmortal in ähnlichen Regionen Beschädigungen zeigten (Friedrich et al., 2019). Das bestimmte Funktionen gezielt Arealen des Gehirns zuzuordnen sind wurde auch von Carl Wernicke beschrieben. Das nach ihm benannte Wernicke-Zentrum ist für die sensorische Verarbeitung der Sprache zuständig (Wernicke, 1974; Rorden and Karnath, 2004).

Bei der kortikalen Verarbeitung werden auditive Informationen mit kognitiven, emotionalen und sprachlichen Inhalten verknüpft (Völter et al., 2020). Eine strikte Trennung zwischen den Hemisphären ist nicht möglich. Ojemann et al. wiesen darauf hin, dass in Hinblick auf das Sprachverständnis beidseitig Neuronen aktiv waren (Ojemann, 1991). (Benninghof und Drenckhahn, 2008; Aumüller, 2014)

1.2.2 Hörstörungen, insbesondere Innenohrschwerhörigkeit, und deren Prävalenz sowie Ursachen

Unter Schwerhörigkeit (Hypakusis) versteht man eine Verminderung der Hörfähigkeit im weitesten Sinne, von subjektiv kaum empfundenen Hörstörungen bis hin zur Gehörlosigkeit (Zahnert, 2010). Eine genauere Einteilung der Schwerhörigkeit in Schweregrade erfolgt im klinischen Alltag aufgrund des Frequenzverlaufs der Hörschwelle im Reintonaudiogramm. Eine weitere Einteilung erfolgt aufgrund grundlegender topografisch-funktioneller Differenzierung zwischen Schalleitungsstörungen (=Störung der Schallübertragung) und Schallempfindungsstörungen (=sensorineurale Schwerhörigkeit, Innenohrschwerhörigkeit). Weiterhin existieren Klassifikationen nach Alter, dem zeitlichen Verlauf, dem Schweregrad und dem Frequenzverlauf der Hörschwelle (Lehnhardt, 2009). Bei Störung der Schallempfindung liegt die Störung im Bereich der Cochlea oder den nachgeschalteten Abschnitten der Hörbahn. Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit liegt vor, wenn das Neuroepithel der Cochlea betroffen ist. Die Funktionsfähigkeit des Hörnervs ist beeinträchtigt, wenn eine neurale Schwerhörigkeit besteht. Bei pathologischen Veränderungen der zentralen Hörbahn oder der Hörrinde ist eine zentrale Schwerhörigkeit vorhanden (vgl. Tab. 2, S. 14). Am häufigsten sind hierbei die äußeren Haarzellen befallen. Die äußeren Haarzellen sind anfällig gegenüber toxischen Einflüssen und mechanischer Überbelastung (Moser et al., 2006). Als mögliche Folgen sind ein Abfall der Knochenleitungsschwelle bis 50 dB, ein Verlust der nicht linearen Verstärkung und eine eingeschränkte Frequenzselektivität bei Schallempfindungsstörungen zu nennen (Strenzke et al., 2008; Zahnert, 2011).

Die Prävalenz von behandlungsbedürftigen Hörstörungen in Deutschland wird insgesamt auf 19 % geschätzt (Mathers et al., 2000). Hierbei wurden alle Testpersonen als schwerhörig eingeschätzt, die zwischen 0,5 und 4 kHz eine Minderung der Hörfähigkeit um mindestens 40 dB aufwiesen. Mit der epidemiologischen Studie HÖRSTAT wurde der Hörstatus im Nordwesten Deutschlands bestimmt und ergab eine Prävalenz von ca. 16 % von hörgeminderten Personen (von Gablenz et al., 2017). Eine sensorineurale Schwerhörigkeit („sensorineural hearing loss“, SNHL) ist der häufigste angeborene Ausfall beim Menschen (Snoeckx et al., 2005). Es wird angenommen, dass zwischen 1 und 5 pro 1000 Neugeborene weltweit betroffen sind. Von diesen Fällen sind 50-70 % auf eine monogenetische Ursache zurückzuführen (Smith et al., 2005).

Tabelle 2: Überblick Schwerhörigkeit mit Diagnosebeispielen

Schallleitungs- schwerhörigkeit	Schallempfindungs- schwerhörigkeit	Neurale Schwerhörigkeit	Zentrale Schwerhörigkeit
Akut	Akut	- Akustikusneurinom	- Infarkte
Cerumen obturans	<u>Idiopathischer Hörsturz</u>	- andere Tumoren (Meningeom, Chondro, Chondrosarkom)	- Blutungen - Tumore
Tubenkatarrh	akutes Lärmtrauma	- Kompressions- syndrom	- Multiple Sklerose
Paukenerguss	Knalltrauma		- auditive Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörung
traumatische TF-perforation	Explosionstrauma		
akute Otitis media / externa	bakterielle/virale Labyrinthitis		
Permanent	Hereditär/permanent		
Gehörgangsstenose/-atresie	<u>Hereditäre SHK</u>		
Trommelfell- oder Kettendefekt bei chronischer	Presbyakusis Lärmschwerhörigkeit		
Schleimhautreiterung	medikamentös-toxische SHK		
Cholesteatom	<u>idiopathisch-chronisch</u>		
Missbildungen	<u>progrediente SHK</u>		
Otosklerose	Nebenwirkungen von Medikamenten		
Tympanosklerose	Entstehung von Infektionen und Hörstürze		

SHK= Schwerhörigkeit, TF= Trommelfell, unterstrichene Erkrankungen waren Gegenstand dieser Untersuchung, modifiziert nach Zahnert (Zahnert, 2011)

Die Erkrankungen, die möglicherweise mit einem Untergang von Nervenzellen einhergehen und zu den sensorineuralen Schwerhörigkeiten gezählt werden, werden unterteilt in angeborene, genetisch bedingte oder idiopathisch verursachte Innenohrschwerhörigkeiten. Der Hörsturz wird ebenfalls zu dieser Gruppe von Innenohrpathologien gezählt. Die Prävalenz von kongenitalen sensorineuralen bilateralen permanenten Hörstörungen mit einem Hörverlust von mindestens 35 dB wird in Deutschland mit 1,2 pro 1000 Lebendgeborene angegeben (Gross et al., 2000). Etwa 30 % der angeborenen (kongenitalen) Hörstörungen sind besonders zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr progredient. Deshalb ist eine als geringen Grades eingestufte Schwerhörigkeit im Kindesalter im Abstand von drei bis sechs Monaten zu kontrollieren (Zahnert, 2011). Eine erblich (hereditärer) bedingte Hörminderung kann in syndromale und nicht-syndromale Formen eingeteilt werden. Letztere machen 70 % der Fälle aus (Matsunaga, 2009). Von der nicht-syndromalen Form sind 70- 80 % autosomal rezessiv, 10-25 % autosomal - dominant und 2-3 % X-chromosomal bedingt (Seifert et al., 2005). Gene, die für die nicht syndromale Form eines erblich bedingten Hörverlusts („non-syndromic hereditary hearing loss“, NSHHL) verantwortlich sind, umfassen u. a. Myosine, zytoskelettale, Gap- und Tight-Junction-Bestandteile, Transkriptionsfaktoren, aber auch Faktoren, deren Funktion nicht bekannt ist (Finsterer und Fellingner, 2005). Akute Schallempfindungsschwerhörigkeiten im Erwachsenenalter können durch eine Schädigung der Sinneszellen oder der Innenohrhämostase herbeigeführt sein. Die Ursache kann hierbei idiopathisch, traumatisch oder toxisch medikamentös sein. Der Hörsturz wird auch als „Sudden

Sensorineural hearing loss“ bezeichnet. Üblicherweise tritt der plötzliche Hörverlust einseitig und auch in Zusammenhang mit Tinnitus und Schwindel auf. In den meisten Fällen ist die Ursache nicht identifizierbar. Bei 71 % findet sich trotz Stufendiagnostik keine Ursache (idiopathischer Hörsturz). Es werden infektiöse, vaskuläre und immunologische Ursachen diskutiert, die zu einer Homöostasestörung im Innenohr führen. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten besitzt nach ca. 2 Wochen keine auditiven Einschränkungen mehr (Mattox und Simmons, 1977; Schreiber et al., 2010).

1.3 Grundlagen der kognitiven Fähigkeiten

Der Begriff Kognition fasst kognitive Prozesse wie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen zusammen (Gauggel, 2007). Unter exekutiver Funktion ist ein Handeln bei höheren Lebewesen zu verstehen, das unter Berücksichtigung von Umweltbedingungen erfolgt. Dadurch wird das Handeln optimal an eine Situation angepasst. Es wird auch von „kognitiver Kontrolle“ gesprochen (Müller und Becker, 2007). Zusammenfassend bezeichnet die Kognition die „Denkprozesse des Menschen“. Darunter fallen auch das bewusste Lernen und Erinnern, die Sprache und Sprachentwicklung, sowie das Lang- und Kurzzeitgedächtnis (Damasio und Carvalho, 2013). Verminderte kognitive Fähigkeiten gehen mit einem geringeren funktionellen Status einher. Zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Alltagsfunktion dient der funktionelle Status. Dieser Status benennt nicht die Ursachen der Beeinträchtigung. Häufig angewendete Skalen zur Ermittlung des funktionellen Status bei geriatrischen Patienten sind: Aktivitäten des täglichen Lebens, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens und erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens (Wedding und Höffken, 2002). Weiterhin werden auch Kurztests wie beispielsweise der Mini-Mental-Status-Test (MMST) oder der Demenz-Detektions-Test (DemTect) herangezogen. Kognitive Leistungseinbußen können als Folge von Erkrankungen entstehen und einen neurodegenerativen Prozess darstellen. Sie können auch entwicklungsneurologisch bedingt auftreten und somit Erkrankungen vorausgehen. Bei der Alzheimer-Krankheit entwickeln sich beispielsweise die neuropathologischen Prozesse schon bevor es zu ausgeprägten kognitiven Defiziten kommt und eine Demenz vom Alzheimer Typ diagnostiziert wird (Singh-Manoux et al., 2012). Die frühe Diagnose einer milden kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) bei Patienten, die sich in der Anfangsphase der Erkrankung befinden, kann zur Verbesserung der Prognose führen (Petersen, 2004). Die kognitiven Beeinträchtigungen einer MCI sind klar von den physiologischen Prozessen des Alterns abzugrenzen und erreichen dabei nicht den Schweregrad einer Demenz. Schröder et al. beschrieben eine leichte kognitive Beeinträchtigung als Risikofaktor für eine Demenzentwicklung in einer späteren Lebensdekade (Schröder und Pantel, 2011). Laut Bickel leidet ein Viertel der über 65-jährigen Bevölkerung unter einer mentalen Störung. Hiervon sind 6-10 % von einer schweren Demenz betroffen (Bickel, 2003). An Bedeutung gewinnen Präventionskonzepte, um vor dem Ausbruch einer Demenzerkrankung eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten zu identifizieren bzw. deren Verschlechterung im Verlauf zu dokumentieren.

1.4 Zusammenhänge zwischen Hörminderung, Riechvermögen und eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten

Vorausgegangene Studien zeigten, dass bei älteren Erwachsenen ein Zusammenhang zwischen sensorischen Defiziten und kognitiven Beeinträchtigungen besteht (Tay et al., 2006; Fisher et al., 2014). Als sensorische Defizite gelten u.a. visuelle, olfaktorische und auditive Störungen (Schubert et al., 2017). Im Fokus der Forschung stehen duale sensorische Defizite, die aus einer Kombination von visuellen und auditiven Dysfunktionen bestehen (Keller et al., 1999). Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Zunahme an sensorischen Verlusten und kognitiven Defiziten. Beides hat erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitswesen und die Lebensqualität (Dalton et al., 2003). Wilson et al. zeigten, dass ältere Personen, ohne manifeste kognitive Störung, die aber Schwierigkeiten hatten, Gerüche zu identifizieren, im Laufe der Zeit eine MCI entwickelten (Wilson et al., 2007). Tay et al. verwiesen darauf, dass eine altersbedingte Korrelation zwischen sensorischer und kognitiver Funktion existiert. Hierbei waren visuelle und auditive Einschränkungen Untersuchungsgegenstand (Tay et al., 2006). Die AGES-Reykjavik Studie kam zu dem Ergebnis, dass Zusammenhänge zwischen Hörstörungen und kognitiven Störungen bestehen. Sie zeigte außerdem, dass das Vorhandensein einer Hörstörung mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Fisher et al., 2014). Die Beeinträchtigung von sensorischen Systemen kann ein erster Indikator von Alterungsprozessen des Gehirns sein (Fischer et al., 2016). In den vorliegenden Studien wurden nur alte Patienten betrachtet. Bisher ist noch unklar, wie die Beziehung von sensorischen Defiziten und kognitiven Störungen bei Personen im mittleren Alter ist. Es ist wichtig, diese Altersgruppe genauer zu beobachten, da der Beginn altersbezogener kognitiver Einschränkungen schon im mittleren Alter (mid-life, 45-49 Jahre bei Singh-Manoux und bei Humes 40-55 Jahre) initiale pathologische Veränderungen aufzeigt und die Prävalenz von Hör- und Riechstörungen häufiger werden (Singh-Manoux et al., 2012; Humes, 2015). Park et al. wiesen in ihrer Studie darauf hin, dass Riechstörungen signifikant mit einer Hörminderung und einer Dysphonie verbunden sind (Altersspanne 45-55 Jahre) (Park et al., 2017).

Zusammenhang von Riechvermögen und kognitiven Einschränkungen

Das olfaktorische System besitzt eine einzigartige sensorische Modalität, hauptsächlich weil es durch seine peripheren Rezeptoren der äußeren Umgebung ausgesetzt ist. Es ist anfällig für das Altern und für frühe Pathologien bei neurodegenerativen Erkrankungen (Devanand et al., 2015). Neurofibrilläre Aggregate von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen (Neurofibrillary tangles) im BO und im Riechkortex gehören zu den frühesten Anzeichen der Alzheimer-Krankheit (Hyman et al., 1991). Auch Lewy-Körper (Incidental Lewy bodies), die als frühes

pathologisches Zeichen bei der Parkinson-Krankheit gelten, wurden in olfaktorischen Strukturen (Substantia nigra, Locus coeruleus) gefunden (Ross et al., 2006).

Die Häufigkeit von Riechstörungen im Alter reicht in Studien von 24,5 % (Altersgruppe: 60-69 Jahre) (Murphy et al., 2002) bis 60 % (Altersgruppe: 65-80 Jahre) (Doty et al., 1984). Weiterhin konnte eine generelle Abnahme der olfaktorischen Wahrnehmung im Alter identifiziert werden (Rawson, 2006; Doty und Kamath, 2014). Daher sollten immer altersspezifische Testungen der olfaktorischen Wahrnehmung verwendet werden. Dies ist sinnvoll um zwischen einer MCI und dem Alter entsprechenden Geruchsbeeinträchtigungen differenzieren zu können (Wilson et al., 2007; Devanand et al., 2010). Die Riechstörung wird als ein Marker herangezogen, um eine Überleitung von einer MCI zum Morbus Alzheimer zu prognostizieren (Devanand et al., 2008). Zudem kann eine Riechstörung ein Hinweis auf eine bereits bestehende kognitive Beeinträchtigung sein (Devanand et al., 2014).

Als prominente Riechstörung wurde die Identifikation von Gerüchen untersucht: Eine gestörte Geruchsidentifikation korreliert sowohl mit einem kognitiven Verfall bei initial kognitiv intakten älteren Erwachsenen (Devanand et al., 2014) als auch mit dem Übergang einer MCI zur Alzheimer-Demenz (Tabert et al., 2005; Conti et al., 2013). Wilson et al. zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Geruchsidentifikation und einem erhöhten Risiko, an einer MCI zu erkranken, besteht. Es konnte gezeigt werden, dass ältere Menschen (Durchschnittsalter 80 Jahre), ohne eine offensichtliche kognitive Beeinträchtigung, die Schwierigkeiten hatten Gerüche zu identifizieren später eine MCI entwickelten (Wilson et al., 2007). Eine andere Studie bei Patienten mit einer MCI oder mit einem Morbus Alzheimer deutete zudem auf eine Beeinträchtigung der Geruchsdiskrimination hin (Djordjevic et al., 2008). Eine Riechstörung war bei Patienten, die bereits eine bekannte MCI aufzeigten, vorhanden, wurde mit dem Fortschreiten von einer bekannten MCI zum Morbus Alzheimer verbunden und könnte in diesem Zusammenhang als nützliches Zeichen für eine Risikobewertung herangezogen werden (Roberts et al., 2016).

Eine Anosmie wird als ein Zeichen einer Lewy-Körper-Demenz angesehen (McShane et al., 2001) und weiterhin wird auch eine beeinträchtigte Geruchsbildung bei vaskulären Demenzen diskutiert (Gray et al., 2001). Ungeklärte Riechstörungen mit dem Vorkommen eines oder mehrerer *APOE-ε4*-Allele stehen zusätzlich mit einem erhöhten Risiko, an einem kognitiven Defizit zu leiden in Verbindung (Graves et al., 1999).

Generell wird eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten oftmals bei Erkrankungen des zentralnervösen Systems beobachtet. Dazu zählen u.a. Erkrankungen wie der Morbus Parkinson, bei dem auch Riechstörungen auftreten. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom konnte gezeigt werden, dass der Riechverlust den motorischen Defiziten um Jahre voraus geht, weshalb ein gestörtes Riechvermögen als Frühsymptom herangezogen werden kann

(Ponsen et al., 2004; Ross et al., 2006). Allerdings ist ein Riechverlust nicht spezifisch beim IPS vorhanden. An einer Hyposmie leiden in der Altersgruppe zwischen 41 bis 50 Jahre 20 % der Bevölkerung (Oleszkiewicz et al., 2019). Aubry-Lafontaine et al. zeigten, dass anhand einer kombinierten Testung des orthonasalen und des retronasalen Riechvermögens (vgl. 1.1.2, S. 2) zwischen Patienten mit einer Riechstörung und dem Morbus Parkinson und zwischen Personen die eine Riechstörung ohne eine Parkinson-Erkrankung hatten, unterschieden werden konnte (Aubry-Lafontaine et al., 2020).

Der BO und der entorhinale Kortex beim Morbus Alzheimer können schon von frühen neuropathologischen Veränderungen betroffen sein. Weiterhin sind die Geruchsidentifikation und die Erinnerungen an Gerüche bei Patienten mit Morbus Alzheimer und Alzheimer-Risikopatienten stark beeinträchtigt (Murphy, 2019).

Sowohl der Morbus Parkinson also auch der Morbus Alzheimer konnten in Verbindung mit frühen kognitiven Beeinträchtigungen gebracht werden. Yoo et al. konnten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass eine Anosmie bei 26 % und eine Hyposmie bei 80 % der untersuchten Parkinsonpatienten vorhanden war. Die Riechstörung trat nicht im Zusammenhang mit motorischen Defiziten, sondern im Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen auf. Dies deutet an, dass eine ausgeprägte Riechstörung auf eine frühe Beteiligung von frontotemporalen Gehirnenregionen sowie auf eine schnelle Ausbreitung der Lewy-Körperchen bei der Lewy-Körper-Demenz hinweist (Yoo et al., 2020)

Zusammenhang von Hörminderung, visuellen und kognitiven Einschränkungen

Bei einer epidemiologischen Untersuchung der Prävalenz von Hörstörungen in den Vereinigten Staaten konnte festgestellt werden, dass ca. 20 % der Nordamerikaner eine bilaterale oder unilaterale Hörminderung haben. Dabei wurde auch erkannt, dass die Prävalenz einer Hörminderung in jeder Lebensdekade zunimmt (Lin et al., 2011). Die demografische Entwicklung lässt eine weitere Zunahme der Patienten mit Hörminderung erwarten. Die auditive und visuelle Funktion stellen hierbei ein einzigartiges Fenster zum Testen verschiedener Zustände bei dem kognitiven Verfall oder der Demenzerkrankung dar (Martini et al., 2014). Mehrere Studien bestätigten die Korrelation zwischen einer Hörminderung und Einbußen in den kognitiven Fähigkeiten bei älteren Erwachsenen (Kay et al., 1964; Lin et al., 2011; Lin et al., 2014). Nirmalasari et al. hoben hervor, dass eine Hörminderung bei kognitiv beeinträchtigten Erwachsenen (> 50 Jahre) stark verbreitet ist. Hierbei konnte beobachtet werden, dass 60 % der Untersuchten auf dem besser hörenden Ohr eine milde Hörminderung zeigten, was nach den WHO-Kriterien einem Anstieg der Hörschwelle um 26 bis 40 dB HL entspricht. Kritisch anzumerken ist, dass eine positive Diabetesvorgeschichte stark mit einer Hörbeeinträchtigung verbunden war (Nirmalasari et al., 2017). Ein beschleunigter kognitiver

Verfall und die Demenzinzidenz waren wichtige Bestandteile der Forschung in den letzten 20 Jahren (Wallhagen et al., 2008; Gallacher et al., 2012). Gold et al. berichteten von einer Prävalenz von mehr als 90 % einer Kohorte alter Erwachsener, die unter einer Hörminderung an Demenz erkrankten (Gold et al., 1996). Eine ähnliche Studie verglich Teilnehmer mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung und einer gesunden Kontrollgruppe. Das Ergebnis zeigte ein vermehrtes Vorkommen von Hörstörungen bei Patienten mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung (Lopes et al., 2007). Die AGES - Reykjavik Studie geht sogar noch etwas weiter. Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Sterblichkeitsrisiko und dem Vorhandensein von sensorischen Defiziten, wie den Hör- oder Sehstörungen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ältere Männer (66-96 Jahre) mit einer Hörminderung oder einem dualen sensorischen Defizit ein höheres Mortalitätsrisiko innerhalb einer medianen 5-Jahres-Nachbeobachtung aufwiesen (Fisher et al., 2014).

1.5 Fragestellung

Kongenitale, hereditäre oder idiopathische Innenohrschwerhörigkeit werden bisher als isolierte sensorische Erkrankung angesehen. In der Literatur gibt es jedoch Hinweise darauf, dass bei einer Hörminderung auch andere sensorische Systeme beeinträchtigt sind. Der Fokus liegt in der Regel auf visuellen und auditiven Beeinträchtigungen. Der Zusammenhang zwischen diesen Beeinträchtigungen und kognitiven Defiziten wurde in verschiedenen Studien untersucht. Daten in der Literatur beziehen sich hierbei ausschließlich auf ältere Patientenkollektive. Untersuchungen diesbezüglich bei Patienten mittleren Alters fehlen. Der Zusammenhang zwischen dem Hörvermögen, der Riechfunktion und der kognitiven Funktion wurde bisher nicht untersucht und ist Gegenstand dieser Untersuchung.

Die Fragen dieser Studie lauten daher:

- 1. Stehen Hörstörungen in Zusammenhang mit dem Riechvermögen und kognitiven Fähigkeiten?**
- 2. Zeigen junge Probanden Zusammenhänge zwischen Hörstörungen, Riechvermögen und kognitiven Fähigkeiten?**

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser prospektiven Studie wurde das seitengetrennte Riechvermögen von Personen mit einer Hörminderung mit dem von Personen einer altersentsprechenden hörgesunden Kontrollgruppe verglichen.

Die Untersuchungen fanden zwischen dem 24. Juli und dem 28. September 2017 am Universitätsspital Basel in der Abteilung Audiologie der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik statt (Klinikleitung: Prof. Daniel Bodmer; Leitung Otoneurologie und Sensorikprechstunde: Prof. Antje Welge-Lüssen und Leitung Audiologie: PD Dr. ès sc. Christof Stieger).

Jeder Proband beantwortete einen standardisierten Anamnesebogen, wurde einer Hörtestung unterzogen, absolvierte einen DemTect-Gedächtnistest, wurde einer Nasenendoskopie unterzogen und erhielt eine abschließende olfaktorische Testung. Eingeschlossen wurden Patienten mit Hörminderung, die im Studienzeitraum im Universitätsspital Basel oder innerhalb der letzten 5 Jahre zur Hörgeräteanpassung in Behandlung waren. Diese wurden postalisch angeschrieben, über die Studie informiert, aufgeklärt und zur freiwilligen Teilnahme gebeten. Nach Zustimmung und Kontaktaufnahme durch die Probanden erfolgte die Terminvergabe. Die altersentsprechende Kontrollgruppe wurde über einen Aushang am Universitätsspital Basel rekrutiert. Die Untersuchungen entsprachen den Anforderungen der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki 1989) und wurden von der Ethikkommission der Nordwest- und Zentralschweiz positiv begutachtet (Aktenzeichen: EKNZ 176/12). Alle Studienteilnehmer wurden zunächst mündlich und schriftlich über alle Studienaspekte aufgeklärt und unterschrieben die Einwilligungserklärung. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnehmer an der Studie jederzeit aus der Untersuchung ausscheiden dürfen und die Daten nach der Erfassung verschlüsselt werden. Die einmalige Untersuchung dauerte ca. 1,5 bis 2 Stunden und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 40 Schweizer Franken vergütet.

Einschlusskriterien:

- Alter 18-55 Jahre
- Freiwillige Teilnahme
- Ein- oder beidseitige mittel – oder hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit, die angeboren, vererbt, nach einem Hörsturz oder aus unklarer Ursache aufgetreten ist
- Kontrollpersonen: normale Hörfähigkeit nachgewiesen durch ein Reintonaudiogramm

Ausschlusskriterien:

- Akuter Infekt der oberen Luftwege
- Zustand nach Schädel-Hirntrauma
- Fehlende Geschäftsfähigkeit
- Bekannte neurologische Erkrankung (Alzheimer, Parkinson, Demenz)
- Bekannte Riechstörung
- Zustand nach endonasalen Operation
- Endonasale Polypen
- Alter unter 18 oder über 55 Jahren
- Hörminderung als Folge einer Operation, eines Tumors oder eines Infektes
- Schalleitungsschwerhörigkeit

2.2 Probandenkollektiv

Das Untersuchungskollektiv setzte sich aus insgesamt 100 Teilnehmern zusammen. Es wurden 50 Patienten mit einer ein- oder beidseitigen sensorineuralen Schwerhörigkeit eingeschlossen. Die sensorineurale Schwerhörigkeit war kongenital, hereditär oder idiopathisch verursacht, oder trat im Rahmen eines Hörsturzes auf. Das Durchschnittsalter betrug 39 (\pm 12) Jahre, mit einer Altersspanne von 18 bis 55 Jahren. Weitere 50 altersentsprechende hörgesunde Probanden wurden als Kontrollgruppe untersucht.

2.3 Versuchsablauf

Alle Studienteilnehmer wurden aufgefordert, eine Stunde vor der Untersuchung nicht zu Rauchen, keine Nahrung und keinen Kaffee zu sich zu nehmen, um das Ergebnis des „Sniffin´Sticks“-Testes nicht zu verfälschen. Sowohl die gesunde Kontrollgruppe als auch die Probanden mit Hörminderung durchliefen den gleichen Untersuchungsablauf.

2.3.1 Anamnese mit standardisierten Fragebögen

Von den Teilnehmern wurde selbstständig ein Anamnesebogen ausgefüllt (vgl. Anhang 8.3, S. 70-73). Hierbei wurden Basisparameter wie Geschlecht und Alter (Jahren), sowie Nikotin-, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenkonsum erfasst (vgl. Tab. 3, S. 24).

Tabelle 3: **Basisparameter der Probanden**

Basisparameter
Geschlecht (weiblich/männlich)
Alter (Jahren)
Nikotinkonsum (nein/ja in Packungsjahren)
Alkoholkonsum (nein/gelegentlich/regelmäßig)
Drogenkonsum (nein/ja und welche)
Medikamentenkonsum (nein/ja und welche)

Als Risikofaktoren für eine vorhandene Riechstörung wurden bestehende Erkrankungen erfasst (vgl. Tab. 4, S. 24).

Tabelle 4: **Vorbestehende Erkrankungen**

1. Nasen- und Rachenraum betreffend	2. neurologische Erkrankungen	3. systemische Erkrankungen
Allergie (nein/ja und welche)	Familiärer M. Parkinson (nein/ja und wer)	Diabetes mellitus (nein/ja)
Nasenoperationen (nein/ja und genaue Angaben)	Familiärer M. Alzheimer (nein/ja und wer)	Hyperthyreose (nein/ja)
Polypen (nein/ja und genaue Angaben)	Andere (nein/ja)	Hypothyreose (nein/ja)
Aktueller Infekt der oberen Atemwege (nein/ja)		Hepatitis (nein/ja)
Schädel-Hirn-Trauma (nein/ja und genaue Angaben)		Nierenerkrankungen (nein/ja)

Auch die berufliche Exposition von Dämpfen und die Muttersprache wurden abgefragt. Die subjektive Einschätzung des Riechvermögens und der Nasenatmung wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS), die von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut), reichte, erfasst.

2.3.2 Reintonaudiogramm

Die Testung des Hörvermögens erfolgte anhand der Erstellung eines Reintonaudiogrammes. Für das subjektive Verfahren zur Beschreibung des Hörvermögens wurde die Audiometrie-Software OTOSuite verwendet (OTOSuite, Version 4.84, GN Otometrics A/S, Taastrup, Dänemark). Bei Patienten, die sich innerhalb des Zeitraumes vom 24.07.2016 bis 23.07.2017

einem aktuellen Audiogramm am Universitätsspital Basel unterzogen hatten, wurde die Hörtestung nicht nochmals wiederholt. Subjektiv normalhörende Probanden der Kontrollgruppe unterzogen sich einer Hörtestung. Dabei wurden die Hörschwellen zwischen den Meßfrequenzen 0.5 und 8 kHz bestimmt (vgl. Abb. 4, S. 25).

Beispielhafte Reintonaudiogramme

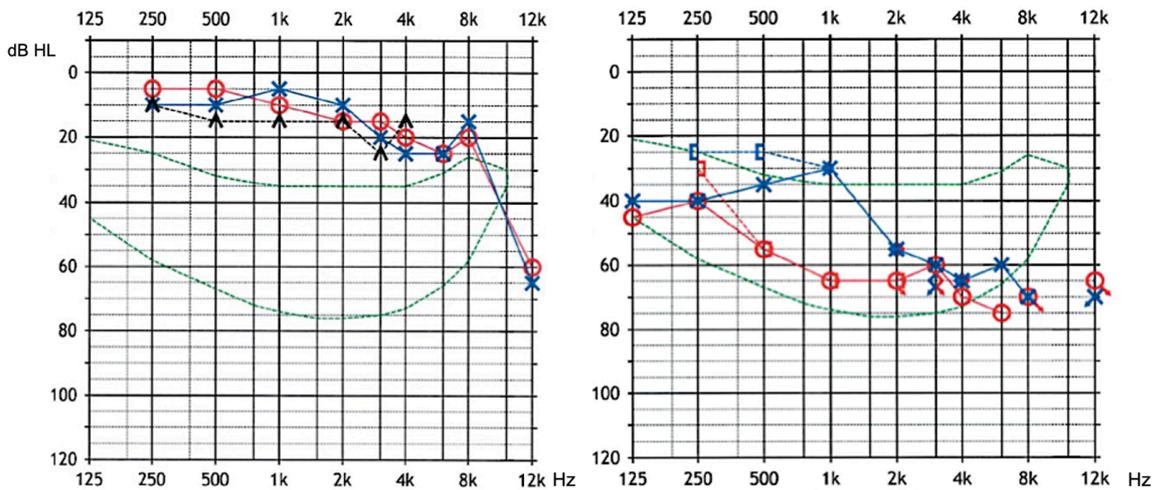


Abbildung 4: Beispielhafte Reintonaudiogramme Verlauf der Hörschwellen eines hörgesunden Studienteilnehmers (links) und eines Studienteilnehmers mit einer bilateralen, mittelgradigen Innenohrschwerhörigkeit (rechts), grün gestrichelte Linie = Hauptsprachbereich, roter Kreis = Luftleitung rechtes Ohr, blaues Kreuz = Luftleitung linkes Ohr, schwarzer Pfeilkopf= Knochenleitung Stirn

Die Frequenzen der Hörschwelle der Luftleitung von 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz wurden gemittelt. Gemäß der WHO-Kriterien wurden die Studienteilnehmer nach dem Schweregrad der Schwerhörigkeit eingeteilt bzw. der gesunden normalhörenden Gruppe zugeteilt (Zahnert, 2010) (vgl. Tab. 5, S. 25).

Tabelle 5: WHO-Einteilung der Schwerhörigkeit nach Schweregrad

Grad der Schwerhörigkeit	Mittlere Hörminderung im Reintonaudiogramm	Einteilung in
0 normalhörig	≤ 25 dB	Hörgesunde Kontrollgruppe
1 leichtgradig	26 bis 41 dB	Hörkranke Gruppe
2 mittelgradig	41 bis 70 dB	Hörkranke Gruppe
3 hochgradig	71 bis 80 dB	Hörkranke Gruppe
4 Taubheit	≥ 81 dB	Hörkranke Gruppe

dB=Dezibel, ≤= kleiner als, ≥ größer als

Dokumentiert wurde weiterhin, ob eine ein- oder beidseitige sensorineurale Schwerhörigkeit bestand, der Patient mit einem Hörgerät versorgt war und wie lange dies schon getragen

wurde. Die Einteilung nach der Ursache der Hörstörung erfolgte in kongenital, hereditär, idiopathisch oder im Rahmen eines Hörsturzes aufgetretene Hörstörung. Zudem wurden Familienangehörige mit einer Innenohrschwerhörigkeit erfasst (vgl. Tab. 6, S. 26).

Tabelle 6: Erfasste Daten der Teilnehmer mit Schwerhörigkeit

Schweregrad der Schwerhörigkeit	Grad 0 bis 4 (siehe Tabelle 5)
Seite der Schwerhörigkeit	rechts, links oder beidseitig
Hörgeräteversorgung	ja/nein
Dauer der Hörgeräteversorgung	in Jahren
Ursache der Hörstörung	kongenital, hereditär, idiopathisch, Hörsturz
Familienanamnese positiv	nein/ ja →welche/s Familienmitglied/er

2.3.3 DemTect

Der Demenz-Detektions-Test (DemTect) ist ein spezieller Screening-Test, der zu einer ersten Demenzdiagnostik und Aufdeckung leichter kognitiver Defizite herangezogen wird (Kalbe et al., 2004). Er wird in Form einer 10-minütigen Befragung durchgeführt und beinhaltet 5 Aufgaben. Hierbei werden drei Gedächtnistests, eine Erinnerungsaufgabe sowie eine Zahlenumwandlungsaufgabe abgefragt. Die Untertests werden in folgender Reihenfolge durchgeführt: 1. Wortliste, 2. Zahlen-Umwandeln, 3. Supermarktaufgabe, 4. Zahlenfolge rückwärts wiederholen, 5. Erneute Abfrage der Wortliste. Die Auswertung erfolgte unmittelbar nach der Durchführung anhand einer Umrechnungstabelle. Die Ergebnisse aller Untertests wurden zu einem Gesamtwert aufsummiert. Ein Gesamtwert zwischen 13 und 18 wird als altersgemäße kognitive Leistung interpretiert. Ein Wert zwischen 9 und 12 weist auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung hin. Ein Abschlusswert von 8 oder weniger deutet auf einen Demenzverdacht hin und impliziert eine weitere neuropsychologische Abklärung. (Perneczky, 2003)

2.3.4 Nasenendoskopie

Die Probanden nahmen auf einem HNO-Behandlungsstuhl Platz. In jedes Nasenloch wurde einmalig ein Sprühstoß (ca. 0,14 ml) des Nasensprays Tenaphin blau® appliziert (1ml enthält 10 mg Tetracainhydrochlorid und 0,2 mg Naphazolinnitrat, Universitätsspital/Spital-Pharmazie Basel, Schweiz). Ziel war die oberflächliche Betäubung und Abschwellung der Nasenschleimhaut. Anschließend wurde mit einem starren Endoskop (HOPKINS®II Optik 30° abgewinkelt, Länge des Tubus 18 cm und Durchmesser 2,7mm, Fieberglass-Lichtleitung, KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) die rechte und linke Nasenhöhle inspiziert. Hiermit wurden endonasale Pathologien, wie Polypen oder Tumore,

ausgeschlossen und ggf. eine Deviation des Septums diagnostiziert. Patienten mit endonasalen Polypen und beidseitigem Verschluss der Riechspalte wurden ausgeschlossen.

2.3.5 Psychophysische Riechtestung

Die Untersuchung des Riechvermögens erfolgte mit den Riechstiften, sogenannte „Sniffin´ Sticks“ (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland). Dieses gut validierte und verlässliche Messinstrument (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996) testet das Riechvermögen. Grundlage dieses wiederverwendbaren Screening-Testes sind die 14 cm langen filzstiftartigen Behälter mit einem Durchmesser von 1,3 cm. Der aromagetränkte Kern setzt nach Abziehen der Verschlusskappe einen Duft frei (vgl. Abb. 5, S. 27). Jeder Stift wurde ohne Hautkontakt für 3 Sekunden in einem Abstand von 2 cm jeweils unter das rechte und das linke Nasenloch gehalten: Der Teilnehmer verschloss das nicht zu testende Nasenloch durch leichten Druck seines Zeigefingers. Dieser Test gliedert sich in drei Teiluntersuchungen, wobei die Geruchsschwelle, die Geruchsdiskrimination und die Geruchsidentifikation ermittelt wurden.

Darstellung der „Sniffin´ Sticks“ – Testbatterie



Abbildung 5: Darstellung der „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie Vollständiger Satz der „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie zur standardisierten Durchführung der Riechtests zur Ermittlung der Geruchsschwelle, Geruchsidentifikation und Geruchsdiskrimination. Zur Verblindung der Probanden wurde die blaue Schlafmaske verwendet.

Schwellentest

Diese Teiluntersuchung besteht aus 48 Riechstiften und dient dazu die individuelle Riechschwelle zu ermitteln, d.h. ab welcher minimalen Konzentration der Teilnehmer in der Lage ist den Duft richtig zu erkennen. Nach Erläuterung des Untersuchungsablaufes wurde eine Augenmaske aufgesetzt, um eine visuelle Identifikation der Stifte zu vermeiden. Durch eine leichte Berührung an der Hand des Probanden, welche er benutzte um ein Nasenloch zu verschließen, wurde durch den Untersucher signalisiert, dass der Stift an der richtigen Position war um zu riechen. Weiterhin erfolgte dieses Signal um sicherzustellen, dass auch ein schwerhöriger Teilnehmer über den Start der Untersuchung informiert wurde. Drei Stifte wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert, wobei zwei nicht-riechende Proben (Blanks mit geruchlosem Propylenglykol) und eine riechende Probe (n-Butanol 4 %) gezeigt wurden. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, die riechende Probe zu erkennen. Jedes Triplet wurde nur einmal angeboten und der Proband musste nach dem Prinzip der „forced-choice“-Methode auch bei einer fehlenden Wahrnehmung einen Stift als riechende Probe angeben. Diese Methode erhöht die Objektivität der Messung (Hummel et al., 2007). Die Triplets wurden in einem zeitlichen Abstand von 20 Sekunden angeboten. Die Konzentration des n-Butanols nahm mit zunehmender Verdünnung ab. Die stärkste Konzentration begann bei 4 % und verringerte sich in einem Verhältnis von 1:2 (Lötsch et al., 2004). Die Aufgabe des Probanden bestand in dem korrekten Benennen des Stiftes, welcher das n-Butanol enthielt. Zunächst wurden Riechstifte mit niedriger Konzentration dargeboten, solange bis zwei Mal hintereinander der Butanolstift richtig erkannt wurde. Die korrekten (++) und falschen (-) Ergebnisse wurden auf dem Protokollblatt notiert (vgl. Tab. 7, S. 29). Dadurch wurde der erste Startpunkt bzw. Umkehrpunkt ermittelt und zeigte ein Überschreiten der Geruchschwelle an. Anschließend wurde ein Triplet mit der nächstgeringeren Konzentration ausgewählt. Wurde dieser nach zweimaliger Präsentation richtig erkannt, konnte eine nächstschwächere Konzentration gewählt werden. War dies nicht der Fall, folgte eine nächsthöhere Konzentrationsstufe. Im Laufe des Versuches ergaben sich sieben Umkehrpunkte, wobei die letzten vier davon verwendet wurden um den Mittelwert zu bestimmen. Hierfür wurden die letzten vier Ergebnisse addiert und durch vier dividiert um den Schwellenwert zu erhalten. Diese Schwellenbestimmung wurde sowohl auf der rechten als auch auf der linken Nasenseite durchgeführt.

Tabelle 7: Beispiel der Schwellentestung der rechten Nase

rechts

1								
2								
3								
4								
5					++		++	
6	++		++		-	-		
7	-	-		-				
8	-							
9	-							
10	-							
11	-							
12	-							
13	-							
14	-							
15								
16								
Wende punkt	6	7	6	7	5	6	5	5,75

- =nicht-riechende Probe als richtig identifiziert,
 ++ =zweimalig riechende Probe erkannt
 ■ = Wendepunkte, 5,75 = eigentliche Riechschwelle

Diskriminationstest

Dieses Experiment untersucht die Riechfunktion auf ihre Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden. Dabei werden wieder 16 Tripletts verwendet, eine Augenmaske aufgesetzt, ein Nasenloch verschlossen und ein Startreiz zum Riechen durch Berührung des Probanden gesetzt. Diesmal riechen alle Stifte, wobei zwei den gleichen Duftstoff und einer einen anderen Duftstoff enthält. Die Entscheidung für den jeweils unterschiedlich duftenden Stift entspricht dem „three alternative forced-choice“-Prinzip. Nach zufälliger Präsentationsreihenfolge der Stifte wurde die Summe aller richtigen Antworten gebildet. Diese ergibt den des Diskriminationswertes.

Identifikationstest

Der dritte Untertest besteht aus 16 Geruchstiften. Er untersucht, wie gut der Proband Gerüche benennen kann. Hierfür werden überschwellige Aromen verwendet, welche von Normosmikern in 75 % der Fälle korrekt benannt werden konnten (Hummel et al., 1997). Es wurde in standardisierter Reihenfolge der Duft eines Stiftes seitengetreunt präsentiert. Nach jedem angebotenen Duft musste der Proband aus einer Liste mit einer Auswahl von vier Stoffen entscheiden, wonach der Stift gerochen hat (vgl. Tab. 8, S. 30).

Tabelle 8: **Auswahlmöglichkeiten des Identifikationstestes**

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritze	Gummibär	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Nelke	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

richtige Antwort in blau markiert

Im Gegensatz zu den anderen beiden Untertests war ein wiederholtes Anbieten des Stiftes erlaubt. Das Ergebnis wurde wiederum notiert und die Anzahl der richtig genannten Gerüche bildete das Ergebnis des Identifikationstests.

Der SDI-Wert

Nach abgeschlossener Testung wurde der Summenwert der 3 Einzeltests, Schwellen (S)-, Diskriminations(D)- und Identifikationswert (I), gebildet (SDI-Wert). Das Gesamtergebnis der Riechtestung wurde somit errechnet. Dieser Wert erlaubt eine Unterscheidung in Hyper-, Norm-, Hypo- oder Anosmie und somit eine Beurteilung der individuellen Riechleistung. Der Wertebereich geht von 1 bis 48. Probanden mit einer erreichten Punktzahl von 30,75 bis 41,25 wurden als Normosmiker eingeteilt. Eine Hyposmie liegt bei einer Punktzahl zwischen 16,25 und 30,5 vor (Oleszkiewicz et al., 2019). Die funktionelle Anosmie ist definiert als ein Wert, der kleiner als 16 Punkte ist. Diese Patienten besitzen eventuell noch ein geringes Riechvermögen, welches allerdings keinen Nutzen für den Alltag hat. Patienten mit einer funktionellen Anosmie wurden als anosmisch eingestuft. Es wurde sowohl ein SDI-Wert für die rechte als auch für die linke Seite ermittelt.

2.4 Methoden der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Softwareprogramm SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 22, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) genutzt. Die auszuwertenden Parameter wurden in eine Excel-2010-Datenbank eingegeben und anschließend in SPSS 22 überführt und ausgewertet. Die kategorialen Variablen wurden mittels Kreuztabellen in Verbindung mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Bei stetigen Variablen wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Um die Mittelwertsunterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu untersuchen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Varianzgleichheit wurde vorab mittels Levene-Tests überprüft. Eine Varianzhomogenität lag bei einer Signifikanz $p < 0,05$ vor. Dies bestätigt, dass die (Gruppen-)Varianzen der untersuchten Variablen in der Grundgesamtheit in allen Gruppen identisch sind und diente als Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Um Korrelationen bestimmter Werte zu überprüfen, wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson angewendet. Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er hängt nicht von den Maßeinheiten der Messung ab und ist dimensionslos. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Weißt der Korrelationskoeffizient den Wert 0 auf, hängen die beiden Merkmale nicht linear voneinander ab.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten der Studienteilnehmer, deskriptive Statistik

In der vorliegenden Untersuchung wurden 100 Personen eingeschlossen. Hierunter befanden sich 50 Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit und 50 hörgesunde Kontrollpersonen. Das Durchschnittsalter der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit betrug 39,6 Jahre ($\pm 12,2$ Jahre, Altersspanne 18 bis 55 Jahre). Das Durchschnittsalter der hörgesunden Kontrollgruppe betrug 37,9 Jahre ($\pm 11,5$ Jahre, Altersspanne 18 bis 55 Jahre). Der Altersunterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant ($p=0,475$). In der Gruppe mit der Innenohrschwerhörigkeit waren 48 % ($n=24$) weiblich, 18 % ($n=9$) waren aktive oder ehemalige Raucher und 38 % ($n=19$) litten an einer Allergie. In der hörgesunden Kontrollgruppe waren 52 % ($n=26$) weiblich, 14 % ($n=7$) waren aktive oder ehemalige Raucher und 20 % ($n=10$) litten an einer Allergie. Allergien zeigten sich signifikant häufiger bei Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit ($p=0,047$) (vgl. Tab. 9, S. 32).

Tabelle 9: Charakterisierung der Patienten und der Kontrollgruppe

Basisdaten	Personen mit Innenohrschwerhörigkeit ($n=50$)	Hörgesunde Kontrollgruppe ($n=50$)	p-Wert
Alter (Jahre)	39,6 ($\pm 12,2$)	37,9 ($\pm 11,5$)	0,475
Weiblich (%)	48 ($n = 24$)	52 ($n = 26$)	0,689
Nikotinkonsum (%)	18 ($n = 9$)	14 ($n = 7$)	0,585
Allergien (%)	38 ($n = 19$)	20 ($n = 10$)	0,047

Die subjektive Einschätzung des Riechvermögens wurde anhand einer visuellen Analogskala ermittelt. Hierbei wurde der Wert 0 cm einem sehr schlechten und der Wert von 10 cm einem sehr guten Riechvermögen zugeteilt. In der Gruppe mit Innenohrschwerhörigkeit wurde ein Mittelwert von 6,4 cm ($\pm 2,1$ cm) erreicht. Bei den hörgesunden Teilnehmern betrug der Mittelwert 6,8 cm ($\pm 1,9$ cm). Der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,372$). Bei der subjektiven Einschätzung der Nasenatmung war der Mittelwert der an einer Innenohrschwerhörigkeit erkrankten Gruppe bei 7,4 cm ($\pm 2,4$ cm). Die hörgesunden Teilnehmer hatten einen Mittelwert von 7,5 cm ($\pm 2,1$ cm). Der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,605$).

3.2 Ergebnisse der Reintonaudiogramme

Die Patienten in der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit erreichten im Reintonaudiogramm im Mittel eine Hörschwelle auf dem rechten Ohr von 51,7 dB HL ($\pm 30,5$ dB HL) und auf dem linken Ohr von 55,7 dB HL ($\pm 27,4$ dB HL). Die Personen in der hörgesunden Kontrollgruppe erreichten im Reintonaudiogramm auf dem rechten Ohr einen Wert von 6,0 dB HL ($\pm 4,7$ dB HL) und auf dem linken Ohr einen Wert von 6,7 dB HL ($\pm 5,2$ dB HL). Die Gruppen unterschieden sich hier in beiden Punkten signifikant voneinander ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 10, S. 33).

Tabelle 10: Zusammenfassung der Hörschwellen

Reintonaudio- gramm	Personen mit Innenohrschwerhörigkeit (n=50) in dB HL	Hörgesunde Kontrollgruppe (n=50) in dB HL	p-Wert
Hörschwelle rechts	51,7 ($\pm 30,5$)	6,0 ($\pm 4,7$)	<0,001
Hörschwelle links	55,7 ($\pm 27,4$)	6,7 ($\pm 5,2$)	<0,001

3.3 Ergebnisse des DemTect

Die Patienten in der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit zeigten einen DemTect-Summenwert von 14,9 Punkten ($\pm 3,1$ Punkte). Die hörgesunde Kontrollgruppe zeigte einen DemTect-Summenwert von 16,9 Punkten ($\pm 1,4$ Punkte). Hierbei unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 11, S. 33 und Abb. 6, S. 34).

Tabelle 11: Zusammenfassung der DemTect-Testergebnisse

	Personen mit Innenohrschwerhörigkeit (n=50)	Hörgesunde Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
DemTect	14,9 ($\pm 3,1$)	16,9 ($\pm 1,4$)	<0,001

Vergleich der DemTect-Ergebnisse

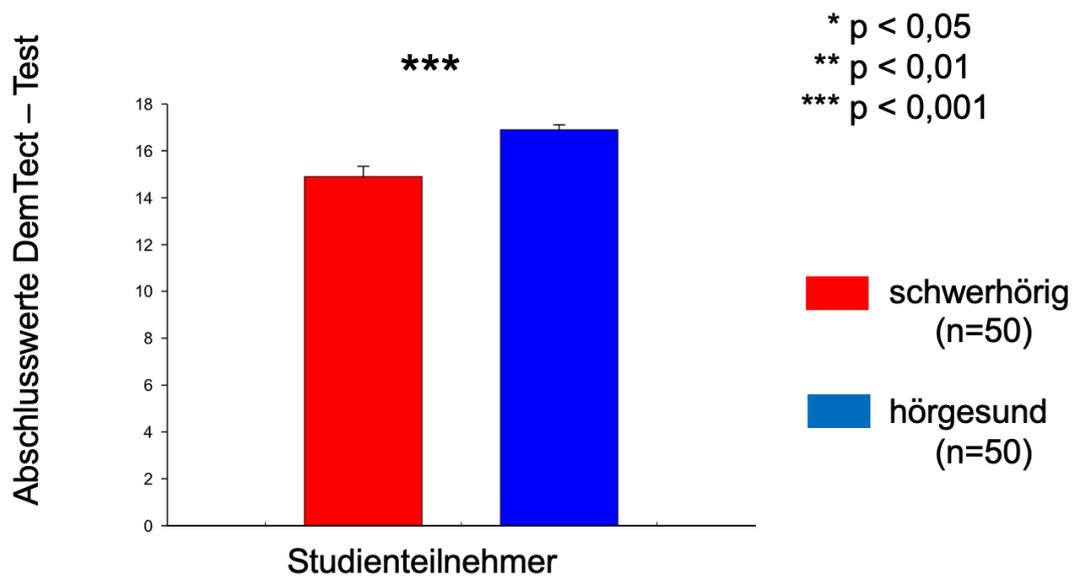


Abbildung 6: Vergleich der DemTect-Ergebnisse Die rote Säule zeigt die Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit (n=50) und einem DemTect-Ergebnis im Mittel von 14,9 Punkten ($\pm 3,1$ Punkte). Die blaue Säule zeigt die hörgesunde Kontrollgruppe (n=50) mit einem DemTect-Ergebnis im Mittel von 16,9 Punkten ($\pm 1,4$ Punkte). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist hoch signifikant.

3.4 Ergebnisse der psychophysischen Riechtestung

Die Personen in der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit erlangten bei der Riechschwellentestung rechts im Mittel einen Wert von 5,1 Punkten ($\pm 2,7$ Punkte) und auf der linken Seite einen Wert von 5,8 Punkten ($\pm 2,5$ Punkte). Die Diskriminationsfähigkeit rechts betrug in dieser Gruppe 10,0 Punkte ($\pm 2,9$ Punkte) und links 10,8 Punkte ($\pm 2,5$ Punkte). Der Mittelwert der Identifikationstestung ergab auf der rechten Nasenseite 11,6 Punkte ($\pm 2,7$ Punkte) und auf der linken Nasenseite 12,3 Punkte ($\pm 2,4$ Punkte). Der SDI-Wert aller drei Untertest zeigte rechts einen Wert von 26,2 Punkten ($\pm 7,0$ Punkte) und links von 28,6 Punkten ($\pm 6,4$ Punkte) (vgl. Abb. 7, S. 35 und Tab. 12, S. 36). Die Personen in der hörgesunden Kontrollgruppe erreichten im Riechschwellentest rechts einen Wert von 6,0 Punkten ($\pm 2,1$ Punkte) und links einen Wert von 6,4 Punkten ($\pm 1,5$ Punkte). Die Diskriminationstestung rechts betrug in dieser Gruppe 12,2 Punkte ($\pm 1,7$ Punkte) und links 12,1 Punkte ($\pm 1,7$ Punkte). Bei der Identifikationstestung betrug der Mittelwert rechts 12,6 Punkte ($\pm 1,9$ Punkte) und links 13,0 Punkte ($\pm 1,6$ Punkte). Der Summenwert aller drei Untertest zeigte rechts einen Wert von 30,8 Punkten ($\pm 4,0$ Punkte) und links von 31,5 Punkten ($\pm 3,0$ Punkte). Die beiden Vergleichsgruppen unterschieden sich hier in den Punkten SDI-Wert ($p < 0,001$) und

Diskriminationsfähigkeit (rechts: $p < 0,001$ und links: $p = 0,004$) des Geruchssinnes signifikant voneinander. Auch die Riechschwellentestung rechts ($p = 0,046$) und die Identifikationstestung rechts ($p = 0,033$) unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen signifikant (vgl. Abb. 8, S. 36 und Tab. 12, S. 36).

Vergleich der SDI-Werte

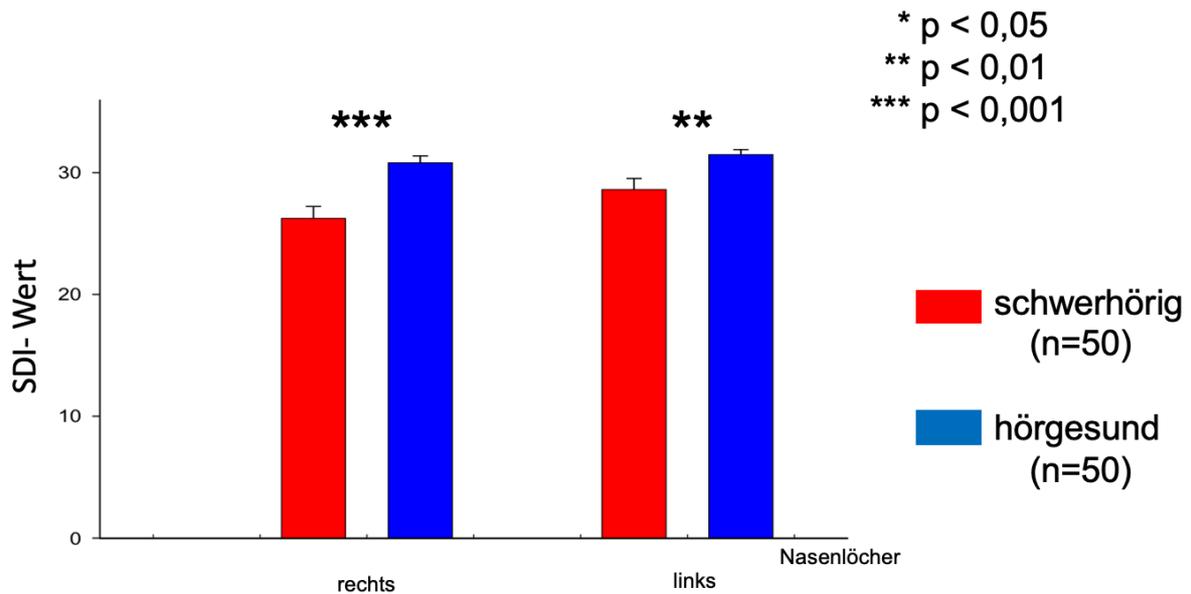


Abbildung 7: Vergleich der SDI-Werte Die roten Säulen zeigen die SDI-Mittelwerte (und Standardabweichung) der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit ($n=50$) für jeweils das rechte und linke Nasenloch. Die blauen Säulen zeigen die SDI-Mittelwerte (und Standardabweichung) der hörgesunden Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist deutlich signifikant.

Vergleich der einzelnen Riechleistungen

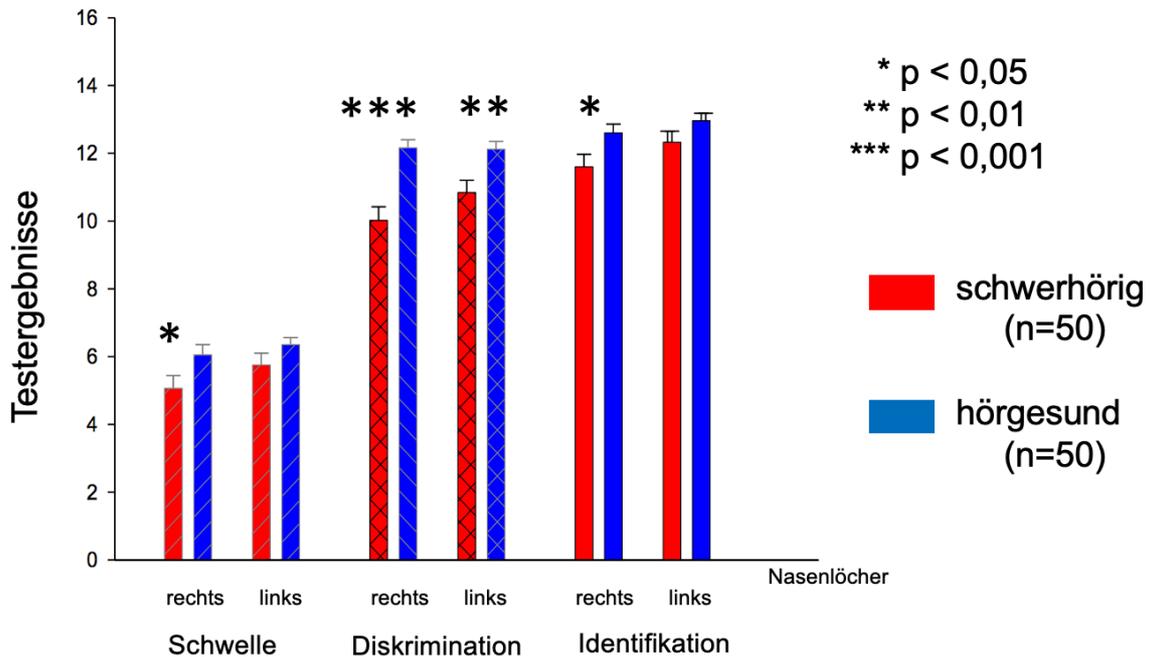


Abbildung 8: Vergleich der einzelnen Riechleistungen Die roten Säulen zeigen die einzelnen Riechleistungen (Schwellen-, Diskriminations-, Identifikationswert und Standardabweichung) der Gruppe mit einer Innenohrschwerhörigkeit (n=50) für jeweils das rechte und linke Nasenloch. Die blauen Säulen zeigen die einzelnen Riechleistungen der hörgesunden Kontrollgruppe. Insbesondere die Diskriminationswerte unterscheiden sich deutlich signifikant voneinander.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Riechtestung

Psychophysische Riechtestung	Personen mit Innenohrschwerhörigkeit (n=50)	hörgesunde Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
Schwelle rechts	5,1 (± 2,7)	6,0 (± 2,1)	0,046
Schwelle links	5,8 (± 2,5)	6,4 (± 1,5)	0,154
Diskrimination rechts	10,0 (± 2,9)	12,2 (± 1,7)	<0,001
Diskrimination links	10,8 (± 2,5)	12,1 (± 1,7)	0,004
Identifikation rechts	11,6 (± 2,7)	12,6 (± 1,9)	0,033
Identifikation Links	12,3 (± 2,4)	13,0 (± 1,6)	0,116
SDI – Wert rechts	26,2 (± 7,0)	30,8 (± 4,0)	<0,001
SDI – Wert links	28,6 (± 6,4)	31,5 (± 3,0)	<0,001

3.5 Korrelationsprüfungen

3.5.1 Korrelation zwischen dem Riechvermögen und der rechten Hörschwelle

Die Zusammenhänge zwischen dem Riechvermögen und der rechten Hörschwelle wurden anhand der Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Es wurde überprüft, ob eine einzelne Riechleistung oder auch das Riechvermögen insgesamt von der erreichten Hörschwelle des rechten Ohres abhängig ist. Die Hörschwelle der rechten Seite korrelierte hierbei signifikant mit der Diskriminationstestung der rechten Nase ($r = -0,238$; $p = 0,017$). Zudem korreliert der Summenwert SDI signifikant mit der rechten Hörschwelle ($r = -0,228$; $p = 0,023$). Bei negativem Korrelationskoeffizienten ist die Korrelation somit negativ (vgl. Tab. 13, S. 37 und Abb. 9, S. 38).

Tabelle 13: **Korrelation nach Pearson zwischen dem Riechvermögen und der rechten Hörschwelle**

Riechvermögen	Rechte Hörschwelle		
	Korrelation nach Pearson	p-Wert	n
Schwelle rechts	-0,117	0,248	100
Schwelle links	0,015	0,884	100
Diskrimination rechts	-0,238	0,017	100
Diskrimination links	-0,174	0,084	100
Identifikation rechts	-0,133	0,187	100
Identifikation links	-0,037	0,716	100
SDI – Wert rechts	-0,228	0,023	100
SDI – Wert links	-0,118	0,241	100

Korrelation zwischen der Geruchsdiskrimination rechts und der rechten Hörschwelle

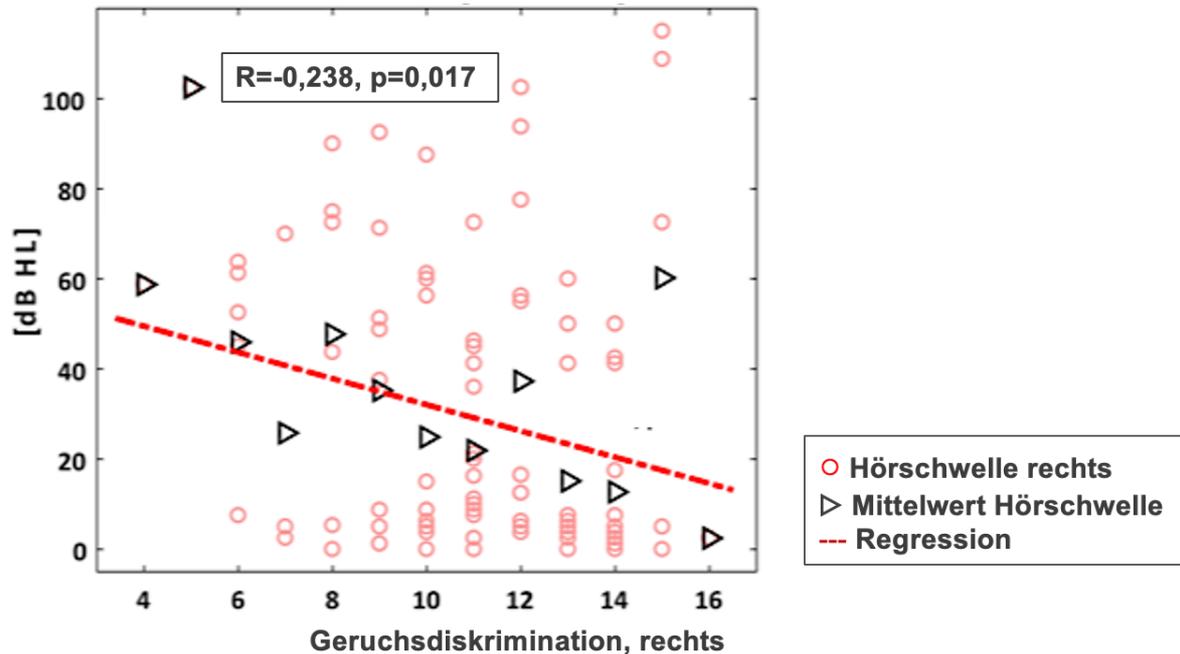


Abbildung 9: Korrelation zwischen der Geruchsdiskrimination rechts und der rechten Hörschwelle
 Korrelationsdiagramm. Auf der Abszisse der Wert der Geruchsdiskrimination des rechten Nasenlochs. Auf der Ordinate die Hörschwelle (in dBHL). In zart-rosa Kreisen die Einzelwerte der Hörschwelle rechts. In schwarzen Dreiecken der Mittelwert der Hörschwelle rechts. Als gestrichelte rote Linie die Regression. Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,238. Der p-Wert ist 0,017. Es ist somit von einem signifikanten schwach negativen linearen Zusammenhang auszugehen.

3.5.2 Korrelation zwischen dem Riechvermögen und der linken Hörschwelle

Die Hörschwelle der linken Seite korrelierte signifikant mit der Diskriminationstestung der rechten ($r = -0,370$; $p < 0,001$) und der linken Nase ($r = -0,237$; $p = 0,018$). Zudem korreliert die Riechschwelle rechts signifikant mit der linken Hörschwelle ($r = -0,226$; $p = 0,024$). Ebenso zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der linken Hörschwelle und dem rechten ($r = -0,328$; $p < 0,001$) und linken SDI-Wert ($r = -0,241$; $p = 0,018$). Bei negativem Korrelationskoeffizienten ist die Korrelation somit negativ (vgl. Tab. 14, S. 39 und Abb. 10, S. 40).

Tabelle 14: Korrelation nach Pearson zwischen dem Riechvermögen und der linken Hörschwelle

Riechvermögen	Linke Hörschwelle		
	Korrelation nach Pearson	p-Wert	n
Schwelle rechts	-0,226	0,024	100
Schwelle links	-0,118	0,241	100
Diskrimination rechts	-0,370	<0,001	100
Diskrimination links	-0,237	0,018	100
Identifikation rechts	-0,117	0,245	100
Identifikation links	-0,103	0,310	100
SDI – Wert rechts	-0,328	<0,001	100
SDI – Wert links	-0,241	0,018	100

Korrelation zwischen der Geruchsdiskrimination beidseits und der linken Hörschwelle

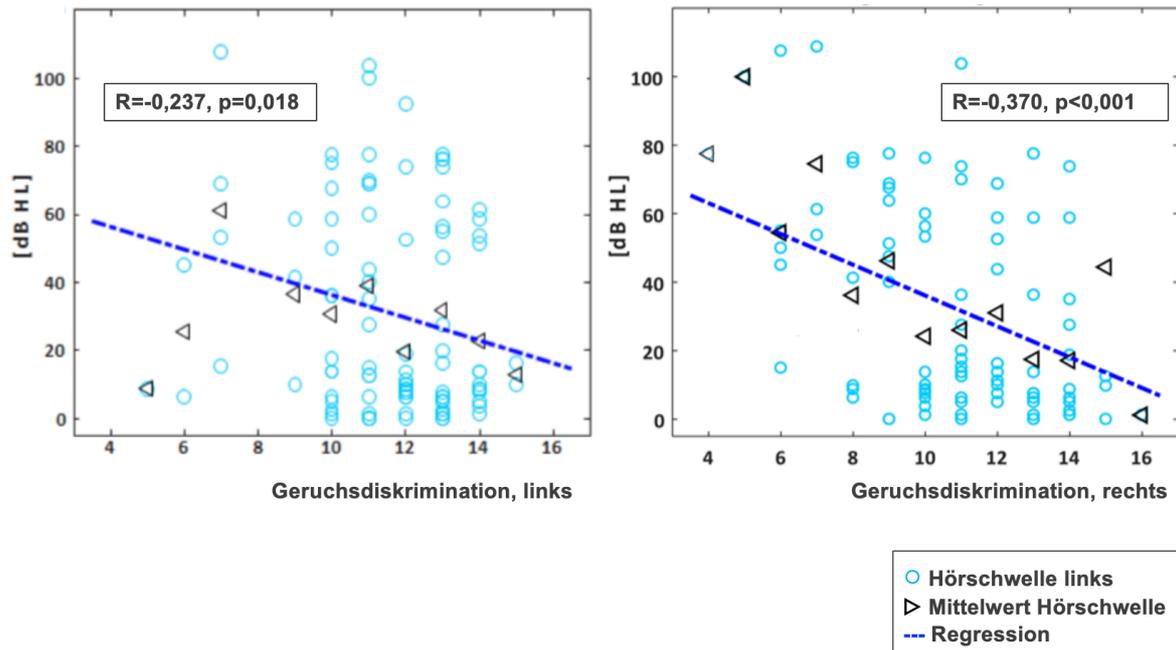


Abbildung 10: Korrelation zwischen der Geruchsdiskrimination beidseits und der linken Hörschwelle
 Korrelationsdiagramm. Auf der Abszisse der Wert der Geruchsdiskrimination des linken (linkes Diagramm) und des rechten (rechtes Diagramm) Nasenlochs. Auf der Ordinate die Hörschwelle (in dB HL). In zart-blauen Kreisen die Einzelwerte der Hörschwelle links. In schwarzen Dreiecken der Mittelwert der Hörschwelle links. Als gestrichelte blaue Linie jeweils die Regression. Der Korrelationskoeffizient beträgt links $-0,237$ und rechts $-0,370$. Der p-Wert beträgt links $0,018$ und rechts $<0,001$. Es ist somit beidseits von einem signifikanten schwach negativen linearen Zusammenhang auszugehen.

Anhand einer Partialkorrelationsberechnung (kontrolliert für kognitive Funktionen (DemTect)) konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei nicht um eine Scheinkorrelation handelt (vgl. Tab. 15, S. 40).

Tabelle 15: Partialkorrelation (kontrolliert für kognitive Funktionen (DemTect)) zwischen dem Riechvermögen und der linken Hörschwelle

Riechvermögen	Linke Hörschwelle		
	Korrelation	p-Wert	Freiheitsgrade
Schwelle rechts	-0,257	0,010	97
Diskrimination rechts	-0,329	0,001	97
Diskrimination links	-0,171	0,091	97
SDI – Wert rechts	-0,273	0,006	97
SDI – Wert links	-0,157	0,120	97

3.6 Signifikante Studienergebnisse im Überblick

- 1) Die Gruppe der Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit zeigte global (rechte und linke Nasenseite) einen signifikant schlechteren Summenwert der Riechleistung (SDI-Wert) als die hörgesunde Kontrollgruppe. Insbesondere zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit eine hoch-signifikant schlechtere Geruchsdiskrimination im Vergleich zur hörgesunden Kontrollgruppe.
- 2) Die Gruppe der Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit zeigte signifikant schlechtere Ergebnisse in der kognitiven Testung als die hörgesunde Kontrollgruppe.
- 3) Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der Geruchsdiskrimination der rechten Seite und der rechten Hörschwelle.
- 4) Die Hörschwelle der linken Seite korrelierte signifikant negativ mit der Diskriminationstestung der rechten und der linken Nase.

4 Diskussion

In der durchgeführten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass eine sensorineurale Hörstörung mit einer signifikanten Abnahme des Riechvermögens und einer signifikanten Abnahme der kognitiven Fähigkeiten korreliert ist (vgl. 3.3 und 3.4, S. 33-36). Die Riechleistung wurde unter Zuhilfenahme der erweiterten „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie beurteilt (Oleszkiewicz et al., 2019). Für die Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der Demenz-Detektions-Test verwendet (Kalbe et al., 2004). In vorausgegangenen Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Abnahme eines sensorischen Defizites mit der Abnahme eines weiteren gezeigt werden. So konnten Lin et al. beispielsweise zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Seh- und Hörschwäche besteht. Sie gingen sogar noch weiter und beschrieben, dass ein Zusammenhang zwischen einer sensorischen Dysfunktion und der Abnahme von kognitiven Fähigkeiten besteht (Lin et al., 2004). Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass Hörstörungen mit sensorischen Defiziten einhergehen können (Tay et al., 2006a; Fisher et al., 2014; Nirmalasari et al., 2017). Park et al. wiesen darauf hin, dass das Risiko einer Riechstörung größer bei Patienten mit einer Schwerhörigkeit ist (Park et al., 2017). Eine Abnahme sensorischer Funktionen hat schädliche Auswirkungen auf sensorische Schlüsselregionen des Gehirns. Inglis und Fibiger konnten nachweisen, dass eine auditive, visuelle oder olfaktorische Reizung eine erhöhte Acetylcholinfreisetzung im Hippocampus und im parietalen Kortex herbei führten (Inglis und Fibiger, 1995). Der sensorische Rückgang hat Auswirkungen auf den perirhinalen und entorhinalen Kortex und daher auf die Hippocampusfunktion. Bei Ratten konnte eine funktionelle Aktivierung dieser Bereiche durch eine sensorische Stimulation und essentielle Neurotransmitter nachgewiesen werden (Kuo et al., 2009). Mehrere Risikofaktoren werden diskutiert, die für eine sensorische Beeinträchtigung verantwortlich sein könnten: das Alter, eine Diabeteserkrankung, chronischer Alkoholabusus oder obstruktive Schlafapnoe. Die vorgelegten Ergebnisse untermauern im Einklang mit der existierenden Literatur daher den Zusammenhang zwischen verschiedenen sensorischen Systemen. Eine genauere Kenntnis dieser Zusammenhänge könnte in der Früherkennung und Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden. Zumal neurodegenerative Erkrankungen die sechst häufigste Todesursache in Industrienationen darstellen und 35,6 Millionen Menschen an einer Demenz leiden (Daulatzai, 2016). So wurden Strategien diskutiert, die auf eine Verbesserung der Plastizität in neuromodulatorischen Kerngebieten abzielen: Im Tierversuch wurden Nervenwachstumsfaktoren eingesetzt, um eine Degeneration von Neuronen im basalen Vorderhin zu verhindern (Bergman et al., 1999; Matthews et al., 2002). Die nicht invasive

Reizung des Nervus vagus auricularis bei Ratten über das äußere Ohr führte im Experiment ebenfalls zu neuen neuronalen Vernetzungen im Bereich des Locus coeruleus und basalen Vorderhirns (Frangos et al., 2015; Hays und Rombeaux, 2016). Weitere Strategien zur sensorischen Stimulation setzten an der Verbesserung der Riechfunktion an. Hier erfolgten Untersuchungen bezüglich der Reizung des Nervus Trigemini, einer lokalen Gabe von Cortison und eines Riechtrainings (Hellings und Rombeaux, 2009; Daulatzai, 2015). Knafo et al. zeigten eine Erhöhung der Dichte von apikalen Dendriten von Neuronen des Hippocampus bei Ratten. Diese Vermehrung der Dendriten wurde durch ein Riechtraining herbeigeführt (Knafo et al., 2004). Die erwähnten Maßnahmen können möglicherweise zukünftig sensorische Störungen abschwächen und zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion im Alter führen.

In bisher veröffentlichten Studien bzgl. sensorischer Defizite und kognitiver Einbußen finden sich oftmals ältere Patientenkollektive (Lin et al., 2014; Fischer et al., 2016; Schubert et al., 2017). Das Durchschnittsalter betrug bei Fisher et al. 66,7 Jahre, bei Lin et al 76,1 Jahre und bei Schubert et al 48,9 Jahre. Es blieb daher oftmals unklar, ob die Abnahme sensorischer Fähigkeiten dem generellen Alterungsprozess geschuldet war oder tatsächlich ein spezifischer Zusammenhang zwischen der Abnahme mehrerer sensorischer Systeme besteht. In der hier vorgelegten Studie wurde erstmals ein sehr junges Patientenkollektiv untersucht (Durchschnittsalter: 39 (\pm 12) Jahre). Dies scheint die These eines altersunabhängigen Zusammenhangs zwischen der Abnahme verschiedener sensorischer Systeme zu bestätigen. In der vorgelegten Untersuchung zeigt sich insbesondere eine signifikante Korrelation zwischen der Hörschwelle und Geruchsdiskrimination (vgl. 3.5, S. 37-40). Im Gegensatz zur Schwellenwerttestung und Identifikationstestung, die die periphere Riechfunktion testen, bildet die Geruchsdiskrimination ein höhergeschaltetes zentrales System ab (Lötsch et al., 2008). Die gezeigten Untersuchungsergebnisse scheinen daher auf einen zentral-nervösen Zusammenhang zwischen verschiedenen sensorischen Defiziten hinzudeuten. Dies kann möglicherweise auf einen sensorischen Rückgang von Nervenzellen in Schlüsselregionen im Gehirn zurückzuführen sein. Weiterhin kann über einen möglichen Zusammenhang von mutierten Genen, die für Teile von Sinneszellen, wie den Zilien codieren, diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Unterschiede in der olfaktorischen Funktion der Kohorte

Die „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie diente der Identifizierung der Riechleistung. Hierbei stellte sich heraus, dass der Summenwert aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung (SDI-Wert, vgl. 3.4, S. 34) bei den Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit schlechter als der SDI - Wert bei der normalhörenden Vergleichsgruppe ausfiel. Es konnte eine signifikante Abnahme der Diskriminationswerte bei Patienten mit einer Innenohrschwerhörigkeit beobachtet werden.

Dem Riechschwellentest wird eher die periphere Erfassung der olfaktorischen Funktion zugeschrieben (Lötsch et al., 2008). Die Identifikation und Diskrimination von Düften reflektiert höhere und komplexere Verarbeitung von Gerüchen (Hedner et al., 2010). Eine eindeutige Trennung der Riechtests ist sicherlich nicht möglich (Doty et al., 1995). Dennoch ist die Aussagekraft über die olfaktorische Funktion anhand der kompletten Testbatterie deutlich höher. Vergleichbare Studien zu der hier vorgelegten Untersuchung führten nur eine birhinale (mittige) Riechtestung durch (Sohrabi et al., 2012; Pinto et al., 2014). In dieser Studie wurden alle Riechtestungen unilateral (seitengetrennt) durchgeführt (Welge-Lüssen et al., 2010). Es gibt Hinweise darauf, dass Seitenunterschiede bei der Riechfähigkeit von Rechts- und Linkshändlern existieren (Hummel et al., 1998). Landis veröffentlichte 2003 eine Studie, in der untersucht wurde, wie Patienten ihr Riechvermögen einschätzen und ob sich Vorstellung und Realität decken. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Testteilnehmer, die erstmals mit einer olfaktorischen Versuchsanordnung konfrontiert wurden, sich nur sehr schlecht einschätzen konnten. (Landis et al., 2003)

Die in dieser Studie dargestellten Ergebnisse zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen bezogen auf die Selbsteinschätzung der Riechfähigkeit gab. Im zusammengefassten SDI-Wert unterschieden sie sich jedoch. Dies unterstreicht die Ergebnisse von Landis et al.. Verdeutlicht wird dadurch zudem, dass eine psychophysische Riechtestung nötig ist, um eine Aussage über die Riechleistung zu treffen. Cavazzana et al. untersuchten in ihrer Studie, ob ein gemeinsamer Faktor für sensorische Schwellenwerte existiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass dies nicht zutrifft (Cavazzana et al., 2018). Auch in der hier vorliegenden Studie ist zwischen der Riechschwelle der normalhörenden und schwerhörigen Kohorte nur eine sehr geringe Signifikanz zu erkennen. Cavazzana et al. schlossen daraus, dass Einschränkung der Sensibilitätsschwellen bei älteren Menschen spezifisch und nicht auf eine globale sensorische Beeinträchtigung zurückzuführen sind. Eine Testung der Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen wurde hier nicht spezifisch

ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der normalhörenden und schwerhörigen Gruppe bezüglich der Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen existiert. Wie oben erwähnt erfasst die Diskriminationsfähigkeit eher zentrale olfaktorische Verschaltungen, wohingegen die Schwellentestung eher periphere Defizite erfasst. Dies lässt auf einen Untergang von Nervenzellen in zentralen Arealen schließen und könnte möglicherweise eine leichte kognitive Beeinträchtigung erklären. Die oben erwähnte Theorie einer speziellen Befundkonstellation lässt sich durch die erhobenen Daten in dieser Studie bestätigen. Somit deuten die Ergebnisse dieser Studie an, dass die verminderte olfaktorische Funktion eher auf ein zentrales Defizit zurück zu führen ist. Als mögliche Ursache für ein vermindertes Riechvermögen ist auch eine periphere Beeinträchtigung zu diskutieren. Für eine korrekte Impulsweiterleitung ist die korrekte Funktion der funktionellen Struktur auf zellulärer Ebene (z.B. Proteinstruktur) unbedingte Voraussetzung (Falk et al., 2015). Offenbar bestehen Zusammenhänge zwischen der Reduktion des Riechvermögens bei vorhandener Innenohrschwerhörigkeit oder weiteren sensorischen Dysfunktionen am ehesten in höhergestellten zentralen Verschaltungszentren. Eine Testung des Riechvermögen kann als möglicher Marker für eine Alzheimer-Erkrankung genutzt werden. So kann eine Beeinträchtigung der Geruchsidentifikation eine Umwandlung in eine MCI bei kognitiv normalen Personen und eine Umwandlung in einen Morbus Alzheimer bei Patienten mit anamnestischem MCI prognostizieren (Murphy, 2019).

4.1.2 Zusammenhänge zwischen der Diskriminationsfähigkeit, der Hörschwelle und den kognitiven Fähigkeiten

Die linke Hörschwelle korreliert signifikant mit der Diskriminationstestung der rechten und linken Nase. Des weiteren korreliert die rechte Hörschwelle signifikant mit der Geruchsdiskriminationsfähigkeit der rechten Seite. Park et al. zeigten in Ihrer Studie ebenfalls, dass eine olfaktorische Dysfunktion signifikant in Zusammenhang mit einer Schwerhörigkeit stehen kann (Park et al., 2017). Allerdings gibt es in der Literatur keinen Hinweis darauf, dass dieselbe Seite sowohl von einem auditiven als auch einem olfaktorischen Defizit betroffen ist. Dies zeigt sich bei den hier vorliegenden Daten. Laut Wongrakpanich et al. zeigen geriatrische Patienten häufig eine sensorineurale Dysfunktion über mehrere Organe hinweg (Wongrakpanich et al., 2016). Dies lässt sich mit unseren Ergebnissen ebenfalls untermauern. Die Prävalenz an einer dualen Seh- und Hörminderung zu erkranken liegt bei älteren Erwachsenen bei 5 % bis 22 % (Smith et al., 2005; Brennan et al., 2006). Weitere Studien zeigten, dass ein kombiniertes sensorisches Defizit eine größere Auswirkung auf den funktionellen Status hat als singuläre sensorische Beeinträchtigungen (Keller et al., 1999).

Sowohl Hör- als auch Sehstörungen scheinen einen Einfluss auf den funktionellen Status zu haben, auch bei eher milden auditiven Dysfunktionen (Wallhagen et al., 2008). In der Literatur existieren nur wenige Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen einer kombinierten sensorischen Beeinträchtigung und einer kognitiver Einschränkung beschreiben. Die hier gezeigten Daten deuten an, dass sensorische Defizite nicht ausschließlich singular, sondern kombiniert betrachtet werden sollten, um beginnende leichte kognitive Beeinträchtigungen frühzeitig zu identifizieren. Es existiert bereits ein Screening-Test für duale Sinnenbeeinträchtigungen, der schnell Seh- und Hörstörungen erfasst. Dieser Test ist vom Pflegepersonal einfach und zeitsparend durchzuführen, jedoch wird der Geruchssinn nicht mit erfasst (Roets-Merken et al., 2014).

4.1.3 Zusammenhänge zwischen der Riech- und Hörleistung mit den Ergebnissen der kognitiven Testung

Ein Riechverlust kann zu den ersten klinischen Symptomen einer neurodegenerativen Erkrankung gehören. Krankheiten wie die Alzheimer-Demenz und der Morbus Parkinson zählen dazu (Meshulam et al., 1998; Pinto et al., 2014). Sensorische Beeinträchtigungen im Alter fördern pathologische Veränderungen im Locus coeruleus, im basalen Vorderhirn, den entorhinalen Kortex, dem Hippocampus und in mehreren Bereichen des Neokortex und des Hirnstamms (Daulatzai, 2016). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen ein duales sensorisches Defizit, sowohl der olfaktorischen als auch der auditiven Funktion, bei jüngeren Probanden (Durchschnittsalter 39 (\pm 12) Jahre). Hinzu kommt, dass die Ergebnisse auch auf eine kognitive Beeinträchtigung bei Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit hinweisen. Daher können sensorische Dysfunktionen ein Faktor sein, der die kognitiven Fähigkeiten widerspiegelt, um Gedächtnisstörungen frühzeitig zu identifizieren.

Andere Studiengruppen legten den Fokus auf die auditive Rehabilitation durch digitale Hörgeräte bei der Bekämpfung von Demenzen. Kontrovers wird diskutiert, ob ein Hörtraining Effekte auf die kognitiven Leistungen hat. Dies beruht auf der Annahme, dass eine zentrale und periphere Hörminderung mit einem kognitiven Defizit korrelieren (Martini et al., 2014; Mosnier et al., 2015).

Ähnliche Überlegungen existieren ebenfalls bezüglich einer Verbesserung des Riechvermögens, um die kognitive Funktion zu steigern (Hedner et al., 2010). Ein regelmäßiges Training des Riechvermögens scheint eine Verbesserung in der Riechleistung zu erzielen (Wegener et al., 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit Morbus Parkinson und einer zusätzlich verschlechterten olfaktorischen Funktion früher kognitive Beeinträchtigung aufzeigen (Damholdt et al., 2011).

Die Funktion der Haarzellen ist entscheidend für sensorische Prozesse wie das Hören, das Riechen und das Sehen. Es bedarf weiterer Untersuchungen der Proteine, die für die Funktion der Zilien verantwortlich sind. Die sensorischen Funktionen können durch Gendefekte beeinträchtigt sein (Falk et al., 2015). Die Beeinträchtigung von mehr als einem Sinnesorgan kann auch im Zusammenhang mit Syndromen auftreten. Dazu gehören unter anderem Ziliärerkrankungen wie die autosomal rezessiven Erbkrankheiten Biedl-Bardet- (M'hamdi et al., 2014) und das Usher-Syndrom (Jansen et al., 2016).

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Basisdaten

Beide Kohorten unterscheiden sich nicht signifikant in den Merkmalen, Geschlecht, Alter und Nikotinkonsum. Die Altersspanne beträgt 18 bis 55 Jahre. Diese wurde gewählt, um Patienten mit Presbyakusis auszuschließen. Doty et al. zeigten, dass zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr die Riechfunktion am besten ist und mit dem Alter abnimmt (Doty et al., 1984). In der vorliegenden Untersuchung wurden 50 % Männer und 50 % Frauen eingeschlossen. Die Zahlen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander. Oleszkiewicz et al. beobachteten geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Geschlechtern beim Riechvermögen: Frauen erreichten signifikant bessere Ergebnisse (Oleszkiewicz et al., 2019). Boesveldt et al. fanden in ihrer Studie bzgl. Riechvermögen im Geschlechtervergleich zudem Hinweise darauf, dass Frauen besser Gerüche identifizieren können als Männer (Boesveldt et al., 2017). Sorokowska und Hummel konnten ein besseres Abschneiden von Frauen bei der Testung des Riechvermögens nicht bestätigen (Sorokowska und Hummel, 2014). Somit wurde in der hier vorliegenden Studie versucht geschlechtsspezifische Unterschiede auszuschließen (weiblich/ gesund n=26 Teilnehmer und weiblich/ schwerhörig n=24). Neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson wurden ausgeschlossen, da diese mit einer verfrühten und verminderten olfaktorischen Funktion assoziiert sein können (Haehner et al., 2007). Studienteilnehmer, die an einer Allergie wie dem Heuschnupfen (allergische Rhinitis) litten, wurden nicht ausgeschlossen, sofern zum Untersuchungszeitpunkt keine akuten Beschwerden vorlagen. Die Riechstörung bei Patienten mit AR ist in der Regel nicht höhergradig ausgeprägt (Poletti et al., 2016). Mittels einer Nasenendoskopie (vgl. 2.3.4, S. 26) wurde eine akute Rhinitis ausgeschlossen. An einer allergischen Rhinitis litten 38 % der Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit (n=19) und 20 % der hörgesunden Kontrollgruppe (n=10). Es befinden sich sowohl unter den Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit (18 %, n=9) als auch in der hörgesunden Kontrollgruppe Raucher (14 %, n=7). Bisher wurden keine Hinweise gefunden, dass Rauchen die Geruchsfunktion signifikant beeinflusst (Landis et al., 2004) und in dieser Studie wurde auf eine Nikotinkarenz von 2 Stunden vor der Untersuchung geachtet. Ziel war, einen gesellschaftlichen Querschnitt mit dieser Studienkohorte zu repräsentieren.

4.2.2 Reintonaudiogramme

Die Durchführung subjektiver Hörtestungen zur Beurteilung der Hörfähigkeit ist ein gut etabliertes Verfahren (Nickisch und Schönweiler, 2011). Die Tonschwellenaudiometrie ist wie bei jedem subjektiven Testverfahren an die Kooperation des Patienten gebunden. Die Auswertung der Reintonaudiogramme zeigt, dass die Probanden mit einer Innenohrschwerhörigkeit eine mittlere Hörschwelle von 51,7 dB HL rechts und 55,7 dB HL links erzielten. Bei den Normalhörenden wurde eine mittlere Hörschwelle von 6 dB HL auf der rechten Seite und 6,7 dB HL auf der linken Seite identifiziert. Laut WHO-Kriterien hatten im Mittel alle Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit eine mittelgradige Einschränkung des Gehöres. Vergleichsstudien ermittelten die Hörfähigkeit in verschiedenen Verfahren. Park et al. ermittelten das Hörvermögen anhand von Fragebögen zur subjektiven Einschätzung. Die Antworten wurden in vier Kategorien eingeteilt: keine, leichte, starke und sehr starke Beschwerden (Park et al., 2017). Die Hörtestung der Studiengruppe um Lin et al. wurde in einem Schall geschützten Raum durchgeführt. Eine Hörbehinderung wurde definiert als die Unfähigkeit, einen Ton von 40 dB oder besser bei 2000 Hz Frequenz auf dem besseren Ohr zu hören. Dieser Wendepunkt wurde gewählt, weil 2000 Hz innerhalb des für die Sprachdiskriminierung wichtigsten Hörfrequenzbereichs liegen (Lin et al., 2004). Castiglione et al. erweiterten die Hörtestung, indem sie neben der Reintonaudiometrie auch eine Sprachaudiometrie testeten. Abschließend erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in 6 Gruppen: hörgesunde, bilaterale oder unilaterale Hörstörung und mit Hörgeräten oder Cochlea-Implantat versorgte Patienten, sowie Patienten ohne eine Versorgung mit einem Hörgerät (Martini et al., 2014). Ähnliche Testungen des Hörvermögens, wie in unserer Studie, wurden bei Schubert et al., Fisher et al., Fischer et al. und Nirmalasari et al. durchgeführt (vgl. 2.3.2, S. 24). Alle genannten Studien ermittelten das Hörvermögen entsprechend der WHO-Kriterien. Übereinstimmend wurden in allen zitierten Studien Studiengruppen mit und ohne einer Hörbeeinträchtigung gebildet. Die Einschätzung diesbezüglich beruhte teilweise (Park et al., 2017) auf einer subjektiven Einschätzung der Probanden oder wurde mit Frequenzen des Hauptsprachbereich gemessen (Lin et al., 2004). Als höherwertig ist hier die Bestimmung der Hörschwelle mittels Reintonaudiometrie einzustufen.

4.2.3 Kognitiven Testergebnisse

Die kognitiven Fähigkeiten wurden in dieser Untersuchung mit dem DemTect-Test (vgl. 2.3.3, S. 26) erfasst. Im DemTect-Test zeigte sich, dass die Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit signifikant schlechter abschnitten als die normalhörende Gruppe (vgl. 3.3, S. 33). Das Untersuchungsverfahren zur Testung der kognitiven Funktionen unterscheidet sich hierbei zwischen den zu vergleichenden Studien. Die meisten Studien verwendeten zur Testung der kognitiven Fähigkeiten den Mini-Mental-State-Test (MMSE) (Fischer et al., 2016; Nirmalasari et al., 2017; Cavazzana et al., 2018). Dieses universelle Demenzscreening-Verfahren findet häufige Anwendung bei Studien und bietet daher gute Vergleichsmöglichkeiten. Hinsichtlich seiner Validität ist zu beachten, dass bei sehr gering und besonders intensiv ausgeprägten Demenzen Boden- und Deckeneffekte auftreten (Beyermann et al., 2013). Daher wurde in dieser Studie nicht der Mini-Mental-State-Test verwendet. Der DemTect-Test besitzt eine höhere Sensitivität bei den erwähnten Randgruppen. Hinzu kommt, dass für die alterssensitiven Testleistungen eine separate Auswertung möglich war. Die Durchführung des DemTect-Testes benötigt im Mittel 5 Minuten, wohingegen der MMSE mit einer Durchführungszeit von 15 Minuten (Rösler et al., 2003) deutlich zeitintensiver ist.

Beide Testverfahren scheinen einen Bildungs- und Kulturbias zu haben. Zudem basieren beide Testverfahren auch auf Hörverstehen. Eine Verfälschung der Ergebnisse insbesondere bei hörgeminderten Personen ist damit nicht auszuschließen. Bei der Untersuchung wurde auf ein gutes Verständnis bei der Testdurchführung geachtet. Alternativ wäre ein Testverfahren, das eher bildhafte Darstellungen verwendet und nicht auf ein hauptsächlich auditives Verständnis abzielt.

4.2.4 Psychophysische Riechtestung

Eine koreanische Querschnittsstudie hatte zur Erfassung der Riechfunktion die eigene Einschätzung der Probanden ermittelt (Park et al., 2017). Andere Forschungsgruppen verwendeten wie in dieser Studie die erweiterte „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie (Sohrabi et al., 2012; Pinto et al., 2014; Fischer et al., 2016). Wiederum andere Gruppen verwendeten ausschließlich einen Identifikationstest (San Diego Odor Identification Test (SDOIT)), der 8 typische alltägliche Gerüche (wie Ei, Kaffee, Schokolade) beinhaltet (Schubert et al., 2008; Fischer et al., 2016). Die Daten unserer Studie decken drei Ebenen der Riechwahrnehmung ab. Eine singuläre Erhebung des subjektiven Riechvermögens ist ungenügend. Zu erwähnen ist, dass eine psychophysische Riechtestung durchgeführt wurde. Dieser Screening-Test ist

als erste Orientierung anzusehen, jedoch keine Darstellung struktureller oder anatomischer Veränderungen. Die psychophysische Riechtestung ist entscheidend von der Mitarbeit der Patienten abhängig. Zur Objektivierung des Riechvermögens können sowohl elektrophysiologische als auch bildgebende Verfahren in Folgestudien Anwendung finden. Zu diesen Methoden zählen: Die Nasenebenhöhlen (NNH)-Aufnahme als Basisdiagnostik oder die Erstellung einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT). Diese Bausteine zur Abklärung der olfaktorischen Funktion können genaue anatomische Strukturen abbilden. Bei Verdacht auf knöcherne Veränderungen ist die Erstellung eines CT indiziert. Einen höheren Weichgewebkontrast stellt sich mit einer MRT dar. (Schriever et al., 2014)

4.3 Schlussfolgerungen

Ziel der Pilotstudie war es, den Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und den kognitiven Fähigkeiten bei einer bestehenden Innenohrschwerhörigkeit zu untersuchen. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass eine sensorineurale Hörminderung mit einer Reduktion des Riechvermögens und zusätzlich mit einer Reduktion der kognitiven Funktion einhergeht. Die Tatsache, dass die Diskriminationsfähigkeit bei hörgeschädigten Patienten verändert ist, weist auf ein eher zentrales olfaktorisches Defizit hin. Unsere Resultate deuten darauf hin, dass sensorische Hörstörungen ein Teil eines weiteren sensorischen Defizites sein könnten. Dies zeigt, dass sensorische Defizite nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern als Teil eines generalisierten neurodegenerativen Prozesses auftreten können, der sich im gesamten Nervensystem abspielt.

4.4 Ausblick und klinische Relevanz

Die Ergebnisse dieser Studie ergeben eine Vielzahl neuer Forschungs- und Erklärungsansätze. Bisher wurde kaum hinterfragt, ob frühzeitig auftretende duale sensorische Defizite auch ein erhöhtes Risiko darstellen, zusätzlich eine kognitive Beeinträchtigung zu entwickeln. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Riechvermögen und die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit einer Innenohrschwerhörigkeit reduziert sind. Diese Veränderung manifestiert sich durch ein schlechteres Abschneiden bei der Testung des Riechvermögens (SDI) und der kognitiven Fähigkeiten (DemTect). Interessant für weitere Studien könnte es sein, die Untersuchungen unter Zuhilfenahme von objektiven Testungen des Riechvermögens, bildgebenden Verfahren sowie erweiterter Tests zur Erhebung des funktionellen Status zu spezifizieren. Zusätzlich wäre es sinnvoll, bei Patienten mit einer Innenohrschwerhörigkeit, die schon im Kindesalter auftritt, eine frühzeitige Testung des Riechvermögens durchzuführen. Auch eine frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit ist erstrebenswert. Sollte sich eine auffällige, singuläre sensorische Pathologie ergeben, sollte dies Anlass sein, andere sensorische Qualitäten zu überprüfen. Schließlich können jegliche Verluste der Sensorik erhebliche Auswirkungen auf das Leben und die Lebensqualität haben. Auch im Hinblick auf eine immer älter werdende Gesellschaft sollten die kognitiven Defizite möglichst frühzeitig identifiziert werden. So können Behandlungsmethoden zur Reduktion von kognitiven Beeinträchtigungen, wie der Demenz im Alter, entwickelt werden. Denkbar wäre auch die Entwicklung einer Risiko-Einteilung anhand von erhobenen Werten, welche als Kurztest die sensorischen Fähigkeiten abdeckt. Deren Auswertung könnte zu der Einleitung abgestufter Behandlungsstrategien führen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Riechstörungen sind häufig und oftmals besteht ein Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Krankheiten und sensorischen Defiziten. Riechstörungen zeigen sich häufig vor den ersten Symptomen bei neurodegenerativen Erkrankungen und können bei sensorineuralen Hörstörungen mit kognitiven Einbußen einhergehen. Es existieren Studien, die Hörstörungen in Bezug auf eine erhöhte Mortalität und ein Abnehmen der kognitiven Funktion identifiziert haben. Auch Hörstörungen können mit kognitiven Einbußen einhergehen. Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass die sensorische Abnahme eines Sinnessystems in Verbindung mit weiteren Funktionsstörungen steht. Bisher wurden jedoch nur Daten bei älteren Patientenkollektiven erhoben. Unklar ist, ob es einen Zusammenhang zwischen Hörminderung, Riechvermögen und eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten gibt.

Methoden: Es wurden insgesamt 100 Studienteilnehmer untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 39 (± 12) Jahre. Die Hälfte der Studienteilnehmer litt an einer uni- oder bilateralen Innenohrschwerhörigkeit ($n = 24$ weiblich), die entweder kongenital, hereditär oder im Rahmen eines Hörsturzes aufgetreten ist. Jeder Studienteilnehmer unterzog sich einer standardisierten Untersuchung: Diese bestand aus der Beantwortung eines Fragebogens, einer Nasenendoskopie sowie der Erstellung eines Reintonaudiogrammes. Hierbei wurden 4 Frequenzen (0,5 kHz, 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz) verwendet, um die mittlere Hörschwelle zu berechnen. Weiterhin wurde der Demenz-Detektion-Test bei allen Probanden (DemTect, 0-18 Punkte) durchgeführt. Abschließend wurde eine ausführliche, seitengetrennte Riechtestung mit der erweiterten „Sniffin´ Sticks“-Testbatterie durchgeführt.

Ergebnisse: Es konnte bei der hörgesunden Kontrollgruppe eine mittlere Hörschwelle von 6 dB und bei den Hörgeschädigten rechts eine mittlere Hörschwelle von 51,7 dB und links von 55,7 dB identifiziert werden. Im DemTect-Test zeigte sich, dass die Hörgeschädigten signifikant schlechter abschnitten als die Normalhörenden (14,9 Punkte gegen 16,9 Punkte, $p < 0,001$). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der SDI-Wert, Summenwert aus Schwellen-, Diskrimination- und Identifikationstestung, bei den Hörgeschädigten signifikant schlechter ausfiel als bei den Normalhörenden (SDI rechts: 26,2 Punkte gegen 30,8 Punkte, $p < 0,001$; SDI links: 28,6 Punkte gegen 31,5 Punkte, $p < 0,001$). Bei Betrachtung der einzelnen Untertests war insbesondere auffällig, dass sich die Diskriminationsfähigkeit zwischen den beiden Vergleichsgruppen signifikant voneinander unterschied. Die Korrelationsanalyse nach

Pearson ergab, dass die Hörschwelle (HS) der linken Seite signifikant mit der Geruchsdiskrimination (D) der rechten und linken Nase (HS links-D rechts: $r = -0,328$; $p < 0,001$ und HS links-D links: $r = -0,241$; $p = 0,016$) korrelierte. Außerdem korrelierte die Hörschwelle der rechten Seite signifikant mit der Diskriminationstestung der rechten Nase (HS rechts-D rechts: $r = -0,228$; $p = 0,023$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Riechvermögen bei Personen mit einer Innenohrschwerhörigkeit reduziert ist. Die Tatsache, dass die Geruchsdiskrimination bei Hörgeschädigten reduziert ist, weist darauf hin, dass das olfaktorische Defizit eher den zentralen als den peripheren neuronalen Leitungsbahnen zuzuordnen ist. Die Resultate deuten somit an, dass sensorische Hörstörungen Teil eines weiteren sensorischen Defizits sein könnten.

6 Summary

Olfactory function is reduced in patients with sensorineural hearing loss

Objectives: Olfactory deficits precede neurodegenerative diseases such as M. Alzheimer and M. Parkinson. It is still unclear whether there is a correlation between hearing loss, olfactory dysfunction and impaired cognitive abilities, which was the subject of this study.

Methods: One hundred subjects (age: 18 to 55 years) participated in this study. Fifty subjects (mean age: $37.9 \text{ y} \pm 1.6 \text{ y}$) had a normal symmetric hearing threshold (HT) tested by pure tone audiogram using pure tone average (PTA). Fifty subjects (mean age: $39.6 \text{ y} \pm 1.7 \text{ y}$) had an uni- or bilateral hearing loss (mean pure tone threshold right: 51.7 dB PTA5, left 55.7 dB PTA5). Olfactory function and cognitive function were tested by using a lateralized Sniffin' Sticks test examining threshold (T), discrimination (D) and identification (I) and DemTect (dementia detection test, score: 0-18).

Results: Subjects with hearing loss exhibited a composite TDI score on both sides being significantly worse than subjects with normal hearing (TDI right: 26.2 vs 30.8, $p < 0.001$; left: 28.6 vs. 31.5, $p = 0.005$). Hearing impaired subjects also scored significantly worse in DemTect (14.9 vs 16.9, $p < 0.001$). HT on the right side correlated significantly with discrimination (D) tests results, on the left side with discrimination on the left side only. These correlations remained significant when controlling for DemTect test results.

Conclusion: We were able to show a correlation between sensorineural hearing loss, olfactory impairment and mild cognitive deficit. Thus, olfactory dysfunction and cognitive impairment in hearing impaired subjects might express a general sensorineural decline.

7 Literaturverzeichnis

- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Anatomie und Physiologie. Nervenarzt*, 77(8):931–939.
- Ansari KA, Johnson A. 1975. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*, 28(9):493–497.
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. 2014. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*, 127(4):459–475.
- Aubry-Lafontaine E, Tremblay C, Durand-Martel P, Dupré N, Frasnelli J. 2020. Orthonasal, but not Retronasal Olfaction is Specifically Impaired in Parkinson's Disease. *Chem Senses* (Epub ahead of print) DOI: 10.1093/chemse/bjaa024.
- Aumüller G, Mense S. 2014. ZNS-funktionelle Systeme. In: Aust G, Engele J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzingler LJ, Zilch H-G, Kirsch J (Hrsg) *Anatomie-Duale Reihe*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 1245–21256.
- Benninghoff A. 2008. Sinnesorgane, Rezeptoren. In: Benninghoff A, Drenckhahn D, Waschke J (Hrsg) *Taschenbuch Anatomie*. 16. Aufl. Elsevier, Amsterdam, S. 538–555.
- Bergman E, Fundin BT, Ulfhake B. 1999. Effects of aging and axotomy on the expression of neurotrophin receptors in primary sensory neurons. *J Comp Neurol*, 410(3):368–386.
- Beyermann S, Trippe RH, Bähr AA, Püllen R. 2013. Mini-Mental-Status-Test im stationären geriatrischen Bereich. *Z Gerontol Geriatr*, 46(8):740–747.
- Bickel H. 2003. Epidemiologie psychischer Erkrankungen im Alter. In: Förstl H (Hrsg) *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S.11–26.
- Boesveldt S, Yee JR, McClintock MK, Lundström JN. 2017. Olfactory function and the social lives of older adults: a matter of sex. *Sci Rep*, 7(1):45118.
- Bojanowski V, Hummel T. 2012. Retronasal perception of odors. *Physiol Behav*, 107(4):484–487.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted Odorant Perception: Analysis of a Series of 56 Patients With Parosmia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 131(2):107–112.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *Laryngoscope*, 114(4):733–737.
- Brennan M, Su Y-P, Horowitz A. 2006. Longitudinal associations between dual sensory impairment and everyday competence among older adults. *J Rehabil Res Dev*, 43(6):777–792.

-
- Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet JC, Henry C, Blon F, Trotier D, Pernollet JC. 2002. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: Location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry*, 41(23):7241–7252.
- von Brunn A. 1892. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Archiv f. mikrosk. Anatomie*, Springer, Berlin.
- Calvi E, Quassolo U, Massaia M, Scandurra A, D’Aniello B, D’Amelio P. 2020. The scent of emotions: A systematic review of human intra- and interspecific chemical communication of emotions. *Brain Behav* (Epub ahead of print) DOI: 0.1002/brb3.1585.
- Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. 2018. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 173:120–123.
- Cavazzana A, Röhrborn A, Garthus-Niegel S, Larsson M, Hummel T, Croy I. 2018. Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses. *PLoS One*, 13(8):e0202969.
- Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, Rozzini L. 2013. Odor Identification Deficit Predicts Clinical Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia Due to Alzheimer’s Disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 28(5):391–399.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chem Senses*, 39(3):185–194.
- Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, Hummel T. 2014. Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*, 160(2014):80–86.
- Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. 2003. The Impact of Hearing Loss on Quality of Life in Older Adults. *Gerontologist*, 43(5):661–668.
- Damasio A, Carvalho GB. 2013. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nat Rev Neurosci*, 14(2):143–152.
- Damholdt MF, Borghammer P, Larsen L, Østergaard K. 2011. Odor identification deficits identify Parkinson’s disease patients with poor cognitive performance. *Mov Disord*, 26(11):2045–2050.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klusmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO*, 52(2):112–120.
- Daulatzai MA. 2016. Dysfunctional Sensory Modalities, Locus Coeruleus, and Basal Forebrain: Early Determinants that Promote Neuropathogenesis of Cognitive and Memory Decline and Alzheimer’s Disease. *Neurotox Res*, 30(3):295–337.
- Daulatzai MA. 2015. Olfactory dysfunction: its early temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *J Neural Transm*, 122(10):1475–1497.
-

-
- Deetjen P. 2005. Integrative Funktionen des Nervensystems. In: Deetjen P, Speckmann E, Hescheler J (Hrsg) Physiologie: plus CD-ROM mit Prüfungsfragen und allen Abbildungen. 4. Aufl. Urban & Fischer, München, S. 300–337.
- Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL, Stern Y, Zahodne LB, Louis ED, Mayeux R. 2014. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2):182–189.
- Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A, Stern Y, Mayeux R, Doty RL. 2015. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol*, 78(3):401–411.
- Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, de Leon MJ, Doty RL, Stern Y, Pelton GH. 2008. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 64(10):871–879.
- Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, Andrews H, Brown TR, DeCarli C, Mayeux R. 2010. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging*, 31(9):1593–1600.
- Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. 2008. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 29(5):693–706.
- Dora J, Wojcieszak D, Kaczmarek D, Mazur M, Aksenczuk A. 2020. New theory of acoustic signal detection in the inner ear – An explanation of bifilar structure of the cochlea. *Med Hypotheses*, 140(2020):109636.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. 1988. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8):1237–44.
- Doty RL, Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*, 5(2014):20–20.
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem Senses*, 20(6):645–656.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell Identification Ability: Changes with Age. *Source Sci New Ser*, 226(21):1441–1443.
- Duprez TP, Rombaux P. 2010. Imaging the olfactory tract (Cranial Nerve #1). *Eur J Radiol*, 74(2):288–298.
- Falk N, Lösl M, Schröder N, Gießl A. 2015. Specialized Cilia in Mammalian Sensory Systems. *Cells*, 4(3):500–519.
- Fettiplace R. 2017. Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. *Compr Physiol*, 7(4):1197–1227.
- Finsterer J, Fellinger J. 2005. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 69(5):621–647.
-

-
- Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BEK, Klein R, Tweed TS. 2016. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*, 64(10):1981–1987.
- Fisher D, Li CM, Chiu MS, Themann CL, Petersen H, Jónasson F, Jónsson P V., Sverrisdóttir JE, Garcia M, Harris TB, Launer LJ, Eiriksdóttir G, Gudnason V, Hoffman HJ, Cotch MF. 2014. Impairments in hearing and vision impact on mortality in older people: The AGES-reykjavik study. *Age Ageing*, 43(1):69–76.
- Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. 2015. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain Stimul*, 8(3):624–636.
- Friedrich P, Anderson C, Schmitz J, Schlüter C, Lor S, Stacho M, Ströckens F, Grimshaw G, Ocklenburg S. 2019. Fundamental or forgotten? Is Pierre Paul Broca still relevant in modern neuroscience? *Laterality*, 24(2):125–138.
- von Gablenz P, Hoffmann E, Holube I. 2017. Prävalenz von Schwerhörigkeit in Nord- und Süddeutschland. *HNO*, 65(8):663–670.
- Gallacher J, Ilubaera V, Ben-Shlomo Y, Bayer A, Fish M, Babisch W, Elwood P. 2012. Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. *Neurology*, 79(15):1583–90.
- Gauggel S. 2007. Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. In: Kircher T, Gauggel S (Hrsg) *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Springer, Berlin, S. 12–18.
- Gold M, Lightfoot LA, Hnath-Chisolm T. 1996. Hearing Loss in a Memory Disorders Clinic. *Arch Neurol*, 53(9):922–928.
- Gottfried JA. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44–69.
- Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, Larson EB. 1999. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline. *Neurology*, 53(7):1480–1480.
- Gray AJ, Staples V, Murren K, Dhariwal A, Bentham P. 2001. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(5):513–517.
- Gross M, Finchk-Krämer U, Spormann-Lagodzinski M. 2000. Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern. *HNO*, 48(12):879–886.
- Hackländer RPM, Janssen SMJ, Bermeitinger C. 2019. An in-depth review of the methods, findings, and theories associated with odor-evoked autobiographical memory. *Psychon Bull Rev*, 26(2):401–429.
- Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. 2004. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6):1115–26.
-

-
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7):490–494.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(6):839–842.
- Hatt H. 2006. Chemosensibilität, Geruch und Geschmack. In: Schmidt F, Schaible H-G (Hrsg) *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5. Aufl. Springer, Berlin, S. 295–314.
- Hawkes C. 2006. Olfaction in Neurodegenerative Disorder. *Adv Otorhinolaryngol Basel*, 63(4):133–151.
- Hawkes C. 2019. Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol*, 164:325–360.
- Hays SA, Rombeaux P. 2016. Enhancing Rehabilitative Therapies with Vagus Nerve Stimulation. *Neurotherapeutics*, 13(2):382–394.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062–1067.
- Hellings PW, Rombaux P. 2009. Medical therapy and smell dysfunction. *B-ENT*, 5(13):71–75.
- Herz R. 2016. The Role of Odor-Evoked Memory in Psychological and Physiological Health. *Brain Sci*, 6(3):22–22.
- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T. 2004. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia*, 42(3):371–378.
- Hoffman HJ, Ishii EK, Macturk RH. 1998. Age-Related Changes in the Prevalence of Smell/Taste Problems among the United States Adult Population: Results of the 1994 Disability Supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Ann N Y Acad Sci*, 855(1):716–722.
- Humes LE. 2015. Age-Related Changes in Cognitive and Sensory Processing: Focus on Middle-Aged Adults. *Am J Audiol*, 24(2):94–97.
- Hummel T. 2003. Therapie von Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 82(8):552–554.
- Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. 2007. Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*, 55(10):827–838.
- 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." *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243.
- Hummel T, Mohammadian P, Kobal G. 1998. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses*, 23(5):541–544.
-

-
- Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol*, 125(2):116–121.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin” sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme, Stuttgart, S. 11–23.
- Hyman BT, Arriagada P V., Van Hoesen GW. 1991. Pathologic changes in the olfactory system in aging and Alzheimer’s disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Ltd, 640(1):14–19.
- Inglis FM, Fibiger HC. 1995. Increases in hippocampal and frontal cortical acetylcholine release associated with presentation of sensory stimuli. *Neuroscience*, 66(1):81–86.
- Jansen F, Kalbe B, Scholz P, Mikosz M, Wunderlich KA, Kurtenbach S, Nagel-Wolfrum K, Wolfrum U, Hatt H, Osterloh S. 2016. Impact of the Usher syndrome on olfaction. *Hum Mol Genet*, 25(3):524–533.
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(2):136–143.
- Kay DWK, Beamish P, Roth M. 1964. Old Age Mental Disorders in Newcastle upon Tyne: Part II: A Study of Possible Social and Medical Causes. *Br J Psychiatry*, 110(468):668–682.
- Keller BK, Morton JL, Thomas VS, Potter JF. 1999. The Effect of Visual and Hearing Impairments on Functional Status. *J Am Geriatr Soc*, 47(11):1319–1325.
- Knafo S, Ariav G, Barkai E, Libersat F. 2004. Olfactory learning-induced increase in spine density along the apical dendrites of CA1 hippocampal neurons. *Hippocampus*, 14(7):819–825.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. “Sniffin” Sticks’: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205–211.
- Kompis M. 2016. Reinaudiometrie. In: Holzherr H, Pauciello G, Kompis M (Hrsg) *Audiologie*. 4. Aufl. Hogrefe, Bern, S. 37–67.
- Kraus M. 1953. Das Richtungshören. Probleme der Ohrphysiologie und neue Lösungsversuche. Springer, Wien.
-

-
- Krusemark EA, Novak LR, Gitelman DR, Li W. 2013. When the Sense of Smell Meets Emotion: Anxiety-State-Dependent Olfactory Processing and Neural Circuitry Adaptation. *J Neurosci*, 33(39):15324–15332.
- Kuo MC, Rasmusson DD, Dringenberg HC. 2009. Input-selective potentiation and rebalancing of primary sensory cortex afferents by endogenous acetylcholine. *Neuroscience*, 163(1):430–441.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of Overall Olfactory Function. *Chem Senses*, 28(8):691–694.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *Laryngoscope*, 114(10):1764–1769.
- Lang J. 1992. *Klinische Anatomie des Ohres. Auris interna*. Springer, Wien.
- Lascano AM, Hummel T, Lacroix JS, Landis BN, Michel CM. 2010. Spatio-temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: An event-related source imaging study. *Neuroscience*, 167(3):700–708.
- Lehnhardt E. 2009. Hörschwellenmessung und -wertung. In: Lehnhardt E, Laszig R (Hrsg) *Praxis der Audiometrie*. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 1–13.
- Leopold D. 2002. Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chem Senses*, 27(7):611–615.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *Laryngoscope*, 110(3):417–421.
- Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, Doshi J, Metter EJ, Davatzikos C, Kraut MA, Resnick SM. 2014. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage*, 90(2014):84–92.
- Lin FR, Niparko JK, Ferrucci L. 2011. Hearing Loss Prevalence in the United States. *Arch Intern Med*, 171(20):1851–1853.
- Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL, Yaffe K, Ensrud KE, Fink HA, Sarkisian CA, Coleman AL, Mangione CM. 2004. Vision Impairment and Combined Vision and Hearing Impairment Predict Cognitive and Functional Decline in Older Women. *J Am Geriatr Soc*, 52(12):1996–2002.
- Lopes L da C, Magaldi RM, Gândara MER, Reis AC de B, Jacob-Filho W. 2007. Prevalence of hearing impairment in patients with mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol*, 1(3):253–259.
- Lötsch J, Lange C, Hummel T. 2004. A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses*, 29(4):311–317.
- Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem Senses*, 33(1):17–21.
- M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. 2014. Update on the Genetics of Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*, 5(2):51–56.
-

-
- Magerova H, Vyhnaek M, Laczó J, Andel R, Rektorova I, Kadlecova A, Bojar M, Hort J. 2014. Odor Identification in Frontotemporal Lobar Degeneration Subtypes. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias*, 29(8):762–768.
- Martini A, Castiglione A, Bovo R, Vallesi A, Gabelli C. 2014. Aging, cognitive load, dementia and hearing loss. *Audiol Neurootol*, 19(1):2–5.
- Mathers C, Smith A, Concha M. 2000. Global burden of hearing loss in the year 2000. *World Heal Organ*, 18(4):1–30.
- Matsunaga T. 2009. Value of Genetic Testing in the Otological Approach for Sensorineural Hearing Loss. *Keio J Med*, 58(4):216–222.
- Matthews KL, Chen CPLH, Esiri MM, Keene J, Minger SL, Francis PT. 2002. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry*, 51(5):407–416.
- Mattox DE, Simmons FB. 1977. Natural History of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 86(4):463–480.
- McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, Smith AD. 2001. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(6):739–743.
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL. 1998. Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 55(1):84–90.
- Meyer A, Gottesberge D (Hrsg). 1948. *Zur Physiologie der Haarzellen*. Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde. Springer, Berlin.
- Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM, Calkins ME, Doty RL, Hahn C-G, Borgmann-Winter KE, Kohler CG, Gur RE, Turetsky BI. 2013. Meta-Analysis of Olfactory Function in Schizophrenia, First-Degree Family Members, and Youths At-Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 40(1):50–59.
- Mori K. 2003. Grouping of odorant receptors: odour maps in the mammalian olfactory bulb. *Biochem Soc Trans*, 31(1):134–136.
- Moser T, Brandt A, Lysakowski A. 2006. Hair cell ribbon synapses. *Cell Tissue Res*, 326(2):347–359.
- Mosnier I, Bebear J-P, Marx M, Fraysse B, Truy E, Lina-Granade G, Mondain M, Sterkers-Artières F, Bordure P, Robier A, Godey B, Meyer B, Frachet B, Poncet-Wallet C, Bouccara D, Sterkers O. 2015. Improvement of Cognitive Function After Cochlear Implantation in Elderly Patients. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*, 141(5):442–450.
- Müller U, Becker T. 2007. Kognition und Rehabilitation. In: Kircher T, Gauggel S (Hrsg) *Neuropsychologie der Schizophrenie*. Springer, Berlin, S. 613–623.
- Murphy C. 2019. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 15(1):11–24.
-

-
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *J Am Med Assoc*, 288(18):2307–2312.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1):415–421.
- Nickisch A, Schönweiler R. 2011. Auditory processing disorders - differential diagnosis: Guidelines of the German Society for Phoniatriy and Pedaudiology. *HNO*, 59(4):380–384.
- Nirmalasari O, Mamo SK, Nieman CL, Simpson A, Zimmerman J, Nowrangi MA, Lin FR, Oh ES. 2017. Age-related hearing loss in older adults with cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics*, 29(01):115–121.
- Nordin S, Brämerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(1):10–15.
- Ojemann GA. 1991. Cortical organization of language. *J Neurosci*, 11(8):228–2287.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3):719–728.
- Park JH, Byeon HK, Park KN, Kim JW, Lee SW, Han K Do, Chang JW, Kim WS, Koh YW, Ban MJ. 2017. Epidemiological association of olfactory dysfunction with hearing loss and dysphonia in the Korean population. *Med (United States)*, 96(47):e8890.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res*, 35(5):271–277.
- Pernecky R. 2003. Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Aktuelle Neurol*, 30(3):114–117.
- Petersen RC. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3):183–194.
- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. 2014. Olfactory Dysfunction Predicts 5-Year Mortality in Older Adults. *PLoS One*, 9(10):e107541.
- Poletti SC, Hummel T, Stuck BA. 2016. Riechfunktion bei allergischer Rhinitis: eine systematische Übersichtsarbeit. *Allergo J*, 25(4):34–49.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56(2):173–181.
- Rawson NE. 2006. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2006(5):pe6–pe6.
-

-
- Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, Alhurani RE, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC. 2016. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*, 73(1):93–101.
- Roets-Merken LM, Zuidema SU, Vernooij-Dassen MJFJ, Kempen GIJM. 2014. Screening for hearing, visual and dual sensory impairment in older adults using behavioural cues: A validation study. *Int J Nurs Stud*, 51(11):1434–1440.
- Rorden C, Karnath H-O. 2004. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*, 5(10):812–819.
- Rösler M, Frey U, Retz-Junginger P, Supprian T, Retz W. 2003. Diagnostik der Demenzen: Standardisierte Untersuchungsinstrumente im Überblick. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*, 71(4):187–198.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, Markesbery WR, Hardman J, Masaki K, Launer L, White LR. 2006. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*, 21(12):2062–2067.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Grégoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A. 2001. Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage*, 13(3):506–519.
- Ruan Y, Zheng X-Y, Zhang H-L, Zhu W, Zhu J. 2012. Olfactory dysfunctions in neurodegenerative disorders. *J Neurosci Res*, 90(9):1693–1700.
- Savic I. 2002. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *Neurosci*, 8(3):204–211.
- Schmidt RF. 2011. Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. 31. Aufl. Springer, Berlin, S. 315–335.
- Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. 2010. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*, 375(9721):1203–1211.
- Schriever VA, Abolmaali N, Welge-Lüssen A. 2014. Diagnostik bei Riechstörungen. *HNO*, 62(12):853–859.
- Schröder J, Pantel J (Hrsg). 2011. *Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz*. Schattauer, Stuttgart.
- Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ. 2008. Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J Am Geriatr Soc*, 56(8):1517–1521.
- Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Chen Y, Klein BEK, Klein R, Pinto AA. 2017. Sensory Impairments and Cognitive Function in Middle-Aged Adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*, 72(8):1087–1090.
- Seifert E, Brosch S, Dinnesen AG, Keilmann A, Neuschaefer-Rube C, Goldschmidt O, Nickisch A, Reuter W, Röhrs M, Tigges M. 2005. Periphere Hörstörungen im Kindesalter. *HNO*, 53(4):376–382.
-

-
- Sela L, Sobel N. 2010. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain Res*, 205(1):13–29.
- Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, Ferrie JE, Dugravot A. 2012. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 344(2012):d7622.
- S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2016. (Aktualisiert am: 31.10.2016, Aufruf am: 24.05.2020) URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>.
- Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. 2005. Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans. *Neuron*, 47(4):593–605.
- Smith RJ, Bale JF, White KR. 2005. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*, 365(9462):879–890.
- Snoeckx RL, Huygen PLM, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, Mueller-Malesinska M, Pollak A, Ploski R, Murgia A, Orzan E, Castorina P, Ambrosetti U, Nowakowska-Szyrwinska E, Bal J, Wiszniewski W, Janecke AR, Nekahm-Heis D, Seeman P, Bendova O, Kenna MA, Frangulov A, Rehm HL, Tekin M, Incesulu A, Dahl H-HM, du Sart D, Jenkins L, Lucas D, Bitner-Glindzicz M, Avraham KB, Brownstein Z, del Castillo I, Moreno F, Blin N, Pfister M, Sziklai I, Toth T, Kelley PM, Cohn ES, Van Maldergem L, Hilbert P, Roux A-F, Mondain M, Hoefsloot LH, Cremers CWRJ, Löppönen T, Löppönen H, Parving A, Gronskov K, Schrijver I, Roberson J, Gualandi F, Martini A, Lina-Granade G, Pallares-Ruiz N, Correia C, Fialho G, Cryns K, Hilgert N, Van de Heyning P, Nishimura CJ, Smith RJH, Van Camp G. 2005. GJB2 Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study. *Am J Hum Genet*, 77(6):945–957.
- Sohrabi HR, Bates KA, Weinborn MG, Johnston ANB, Bahramian A, Taddei K, Laws SM, Rodrigues M, Morici M, Howard M, Martins G, Mackay-Sim A, Gandy SE, Martins RN. 2012. Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Transl Psychiatry*, 2(5):e118–e118.
- Sorokowska A, Hummel T. 2014. Polska wersja testu Sniffin' Sticks - Adaptacja i normalizacja. *Otolaryngol Pol*, 68(6):308–314.
- Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses*, 35(1):3–20.
- Strenzke N, Pauli-Magnus D, Meyer A, Brandt A, Maier H, Moser T. 2008. Update zur Physiologie und Pathophysiologie des Innenohrs. *HNO*, 56(1):27–36.
- Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, Marder K, Albers MW, Stern Y, Devanand DP. 2005. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 58(1):155–160.
- Tay T, Wang JJ, Kifley A, Lindley R, Newall P, Mitchell P. 2006. Sensory and cognitive association in older persons: findings from an older Australian population. *Gerontology*, 52(6):386–394.
-

-
- Völter C, Götze L, Bruene-Cohrs U, Dazert S, Thomas JP. 2020. Hören und Kognition: neurokognitive Testbatterien in der HNO-Heilkunde. *HNO*, 68(3):155–163.
- Wallhagen MI, Strawbridge WJ, Shema SJ. 2008. The Relationship Between Hearing Impairment and Cognitive Function. *Res Gerontol Nurs*, 1(2):80–86.
- Wedding U, Höffken K (Hrsg). 2002. Funktioneller Status. Geriatrische Onkologie. Springer, Berlin.
- Wegener A-B, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2018. Olfactory training with older people. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(1):212–220.
- Welge-Lüssen A, Gudziol V, Wolfensberger M, Hummel T. 2010. Olfactory testing in clinical settings—Is there additional benefit from unilateral testing?. *Rhinology*, 48(2):156–156.
- Wernicke C. 1974. Der aphasische Symptomenkomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Springer, Berlin.
- Willander J, Larsson M. 2006. Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. *Psychon Bull Rev*, 13(2):240–244.
- Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. 2007. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*, 64(7):802–808.
- Wongrakpanich S, Petchlorlian A, Rosenzweig A. 2016. Sensorineural Organs Dysfunction and Cognitive Decline: A Review Article. *Aging and disease*, 7(6):763–763.
- Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. 2020. Association between Olfactory Deficit and Motor and Cognitive Function in Parkinson's Disease. *JMD* (Epub ahead of print) DOI: 10.14802/jmd.19082.
- Zahnert T. 2011. Differenzialdiagnose der Schwerhörigkeit. *Dtsch Arztebl Int*, 108(25): 433–444.
- Zahnert T. 2010. Schwerhörigkeit – Ätiologie, Diagnostik und auditive Rehabilitation. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 89(11):669–693.
- Zahnert T, Hüttenbrink K-B. 2005. Fehlermöglichkeiten bei der Ossikelkettenrekonstruktion. *HNO*, 53(1):89–104.
- Zenner H-P, Schmidt F (Hrsg). 1993. Hören. Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer, Berlin.
- Zenner H-P, Gitter AH. 1987. Die Schallverarbeitung des Ohres – ein Bericht über aufregende Experimente mit mikrochirurgisch isolierten Haarzellen. *Phys unserer Zeit*, 18(4):97–105.
- Zilles K. 1994. Auditorisches System. In: Zilles K, Rehkämper G (Hrsg) Funktionelle Neuroanatomie. 2. Aufl. Springer, Berlin, S. 211–227.
-

8.5 Publikationsverzeichnis

- 04/2018 Welge-Lüssen A, Biermann M, Stieger C, Honegger F, Hummel T (2018)
Olfactory function in patients with sensorineural hearing loss.
Association for Chemoreception Sciences, Annual Meeting 2018, Florida
(USA), *Poster Präsentation*
- 06/2018 Biermann M, Stieger C, Honegger F, Hummel T, Welge-Lüssen A (2018)
Olfactory function is reduced in patients with sensorineural hearing loss.
Frühjahrsversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Oto-Rhino.-
Laryngologie, Hals-und Gesichtschirurgie, Basel (Schweiz), *Vortrag*
- 12/2019 Biermann M, Welge-Lüssen A, Stieger C, Honegger F, Hummel T (2019)
Olfactory function is reduced in patients with sensorineural hearing loss.
Dezembertagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie / Gustologie 2019,
Dresden (Deutschland), *Vortrag*