

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

**Untersuchung olfaktorischer Informationsverarbeitung
mittels Zeit-Frequenz-Analyse**

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

Stefanie Weise
aus Leisnig

Dresden 2017

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 2 | Einleitung | 8 |
| 2.1 | Allgemein | 8 |
| 2.2 | Anatomische und Physiologische Grundlagen | 8 |
| 2.2.1 | Makroskopisch | 8 |
| 2.2.2 | Mikroskopisch | 9 |
| 2.2.3 | Physiologie des Riechens | 11 |
| 2.3 | Riechstörungen | 12 |
| 2.3.1 | Allgemein | 12 |
| 2.3.2 | Ursachen und ihre Häufigkeit | 13 |
| 2.3.3 | Folgen einer Riechstörung | 14 |
| 2.4 | Diagnostische Methoden zur Beurteilung des Riechvermögens | 15 |
| 2.4.1 | Psychophysische Testverfahren | 15 |
| 2.4.2 | Elektrophysiologische Testverfahren | 16 |
| 2.4.3 | EEG und Zeit-Frequenz-Analyse | 17 |
| 2.5 | Aufgabenstellung | 20 |
| 3 | Material und Methoden | 21 |
| 3.1 | Studienaufbau | 21 |
| 3.1.1 | Studiendesign | 21 |
| 3.1.2 | Einschlusskriterien | 21 |
| 3.1.3 | Ausschlusskriterien | 21 |
| 3.2 | „Sniffin' Sticks“ | 21 |
| 3.2.1 | Schwellentest | 22 |
| 3.2.2 | Diskriminationstest | 23 |
| 3.2.3 | Identifikationstest | 23 |
| 3.2.4 | SDI-Wert | 24 |
| 3.3 | Analyse des Riechvermögens mittels kleinem Olfaktometer und EEG | 24 |
| 3.3.1 | Allgemein | 24 |
| 3.3.2 | Aufbau | 25 |
| 3.3.3 | Olfaktometer | 27 |
| 3.3.4 | EEG | 28 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.4 | Ablauf | 29 |
| 3.5 | Auswertung | 30 |
| 3.5.1 | Auswertung der EEG-Daten | 30 |
| 3.5.2 | Statistische Auswertung | 31 |
| 4 | Ergebnisse | 32 |
| 4.1 | Studiengruppe | 32 |
| 4.2 | Psychophysischer Test mittels „Sniffin’ Sticks“ | 32 |
| 4.3 | Änderung der „power“ bei olfaktorischer Reizung | 32 |
| 4.3.1 | Festlegung der „region of interest“ (ROI) | 32 |
| 4.3.2 | Elektrodenauswahl | 33 |
| 4.3.3 | Beurteilung der Änderung der „power“ nach einem Duftreiz | 34 |
| 4.3.4 | Vergleich der Änderung der „power“ zwischen Duftreiz und Kontrolllösung | 35 |
| 4.3.5 | Receiver Operating Characteristics (ROC) | 38 |
| 4.4 | Änderung der „power“ bei trigeminaler Reizung | 39 |
| 4.4.1 | Festlegung der ROI | 39 |
| 4.4.2 | Elektrodenauswahl | 41 |
| 4.4.3 | Beurteilung der Änderung der „power“ während eines trigeminalen Reizes | 41 |
| 4.4.4 | Vergleich der Änderung der „power“ zwischen trigeminalen Reiz und Kontrolllösung | 42 |
| 4.4.5 | ROC | 45 |
| 5 | Diskussion | 48 |
| 5.1 | Betrachtung der Studiengruppe | 48 |
| 5.2 | Betrachtung der Versuchsbedingungen | 49 |
| 5.2.1 | Betrachtung der Reizdauer | 49 |
| 5.2.2 | Betrachtung der Reizkonzentration | 50 |
| 5.2.3 | Betrachtung des ISIs | 52 |
| 5.2.4 | Einfluss der Reihenfolge der Reize | 53 |
| 5.2.5 | Einfluss der gerichteten Aufmerksamkeit | 54 |
| 5.3 | Erfolg und Nutzen der Zeit-Frequenz-Analyse im Vergleich zu anderen Testmethoden | 55 |
| 5.4 | Bedeutung der trigeminalen Reizung | 56 |
| 5.5 | Fazit | 56 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.5.1 | Olfaktorische Reizung mit PEA und Zeit-Frequenz-Analyse | 57 |
| 5.5.2 | Gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung mit Eukalyptol und Zeit-Frequenz-Analyse | 57 |
| 6 | Zusammenfassung | 58 |
| 6.1 | Deutsche Fassung | 58 |
| 6.2 | Englische Fassung | 59 |
| 7 | Verzeichnisse | 61 |
| 7.1 | Literaturverzeichnis | 61 |
| 7.2 | Abbildungsverzeichnis | 66 |
| 7.3 | Tabellenverzeichnis | 67 |
| 8 | Anhang | 68 |
| 8.1 | Untersuchungsunterlagen | 68 |
| 8.1.1 | Probandeninformation | 68 |
| 8.1.2 | Einwilligungserklärung | 70 |
| 8.1.3 | Anamnesebogen | 72 |
| 8.2 | Lebenslauf | 74 |
| 8.3 | Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens | 75 |
| 8.4 | Erklärung zur Einhaltung der rechtlichen Vorschriften | 76 |
| 8.5 | Danksagung | 77 |

1 Abkürzungsverzeichnis

A

| | |
|-----|---|
| A1 | Ohrläppchenelektrode links nach 10-20-System |
| A2 | Ohrläppchenelektrode rechts nach 10-20-System |
| AUC | engl.: area under the curve |

B

| | |
|------|-----------------|
| bzw. | beziehungsweise |
|------|-----------------|

C

| | |
|-----------------|--|
| ca. | circa |
| cAMP | zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CCSIT | engl.: Cross-Cultural Smell Identification Test |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CWT | engl.: continuous wavelet transform |
| Cz | zentrale Ableitposition in der Mittellinie nach 10-20-System |

E

| | |
|--------|--|
| EEG | Elektroenzephalographie bzw. -gramm |
| ERP | engl.: event-related potential, evoziertes Potential |
| et al. | lat.: et alia, und andere |

F

| | |
|-----|--|
| Fp2 | frontopolare Ableitposition rechts nach 10-20-System |
| Fz | frontale Ableitposition in der Mittellinie nach 10-20-System |

G

| | |
|------|----------------|
| ggf. | gegebenenfalls |
|------|----------------|

I

| | |
|-----|------------------------|
| ISI | Interstimulusintervall |
|-----|------------------------|

M

| | |
|----|------------------------------------|
| M1 | Erdungselektrode am Mastoid links |
| M2 | Erdungselektrode am Mastoid rechts |

N

N1 erste negative Amplitude eines ERP

O

ORN Olfaktorische Rezeptorneurone

P

P1 erste positive Amplitude des ERPs

P2 zweite positive Amplitude des ERPs

P3 dritte positive Amplitude des ERPs

PEA Phenylethylalkohol

Pz parietale Ableitposition in der Mittellinie nach 10-20-System

R

ROC engl.: receiver operating characteristics

S

SDI Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Test

T

TRP engl.: transient receptor potential channels, TRP-Rezeptorproteine

U

u.a. unter anderem

UPSIT engl.: University of Pennsylvania Smell Identification Test

2 Einleitung

2.1 Allgemein

Der Mensch verfügt über 5 Sinne: Sehen, Hören, Tasten, Schmecken und Riechen. Jedem Menschen ist bewusst, dass es wichtig ist zu sehen, zu hören, etwas abtasten oder schmecken zu können. Dass die Tatsache „Riechen zu können“ eine wichtige Rolle im Leben spielt fällt dem Menschen jedoch meist erst auf, wenn er es nicht mehr kann (Hummel et al., 2005).

In Staffel 17 Episode vier der Fernsehsendung „Löwenzahn“ wird das Thema Riechen behandelt. Die Protagonisten „Herr Lustig“ und sein Nachbar „Herr Paschulke“ sind sich uneinig darüber welcher der Sinne vielseitiger ist: das Riechen oder das Schmecken? Der Nachbar von Peter Lustig ist sich sicher, dass der Sinn des Schmeckens vielseitiger ist. Herr Lustig behauptet, dass das Riechen vielfältiger ist. So schließen die beiden eine Wette darüber ab. Herr Paschulke soll mit verbundenen Augen und mit einer Klammer auf der Nase verschiedene Nahrungsmittel erkennen. Er erkennt jedoch nur ein einziges Lebensmittel: das Radieschen. Peter Lustig wird, wie so häufig in seiner Sendung, Recht behalten. Das Riechen ist vielseitiger als das Schmecken. Der Mensch kann „nur“ süß, sauer, bitter und salzig schmecken und ohne zusätzliche Geruchswahrnehmung kann man den Apfel nicht von der Melone unterscheiden. Gerüche können hingegen in einer viel größeren Anzahl unterschieden werden. Laut einem Artikel der Zeitschrift „Science“ ist dies für über eine Billion Gerüche möglich (Bushdid et al., 2014). Beim Hören können gerade mal 340.000 Töne und beim Sehen können zwischen 2,3 bis 7,5 Millionen Farben unterschieden werden (Bushdid et al., 2014). Somit zeigt sich beim Vergleich der Sinne untereinander, dass ein Mensch beim Riechen eine viel größere Vielfalt wahrnehmen kann. Umso wichtiger ist es Störungen des Riechvermögens zu diagnostizieren und behandeln zu können.

2.2 Anatomische und Physiologische Grundlagen

2.2.1 Makroskopisch

Beim Einatmen gelangt die Luft mit den Duftmolekülen über die Nasenlöcher in das Naseninnere. Dort befindet sich zunächst das Vestibulum nasi und dieses geht dann am Limen nasi in die Cavitas nasi propria über. Die Apertura piriformis ist der Zugang zur Nasenhöhle. Diese ist getrennt durch das Septum nasi in eine rechte und linke Nasenhöhle. Das Septum nasi besteht aus einem vorderen knorpeligen und hinteren knöchernen Anteil. Über die Choanen geht die Luft von der rechten und linken Nasenhöhle in den Rachenraum über. Die laterale Wand der Nasenhöhle hat eine anatomische Besonderheit: die Conchae

nasales. Wie in der Abbildung 1 dargestellt sind diese in Concha nasalis superior, media und inferior unterteilt. Die Conchae unterteilen die Nasenhöhle in Meatus nasi superior, medius und inferior. Unter der Concha nasalis superior liegt der Meatus nasi superior, der zu den Cellulae ethmoidales posteriores führt. Der Meatus nasi medius liegt zwischen der Concha nasalis media und inferior. Dort befindet sich im oberen Abschnitt des Hiatus semilunaris die Öffnung zum Sinus maxillaris. Dorsal davon liegen die Öffnungen der Sinus frontalis und Cellulae ethmoidales anteriores und mediae. Unter der Concha nasalis inferior liegt der Meatus nasi inferior und dort mündet der Ductus nasolacrimalis mit der Hasner-Klappe. Für das Riechen ist es wichtig, dass die Luft oberhalb der Concha nasalis superior entlang strömt, denn dort befindet sich das Riechepithel (Aumüller et al., 2008).

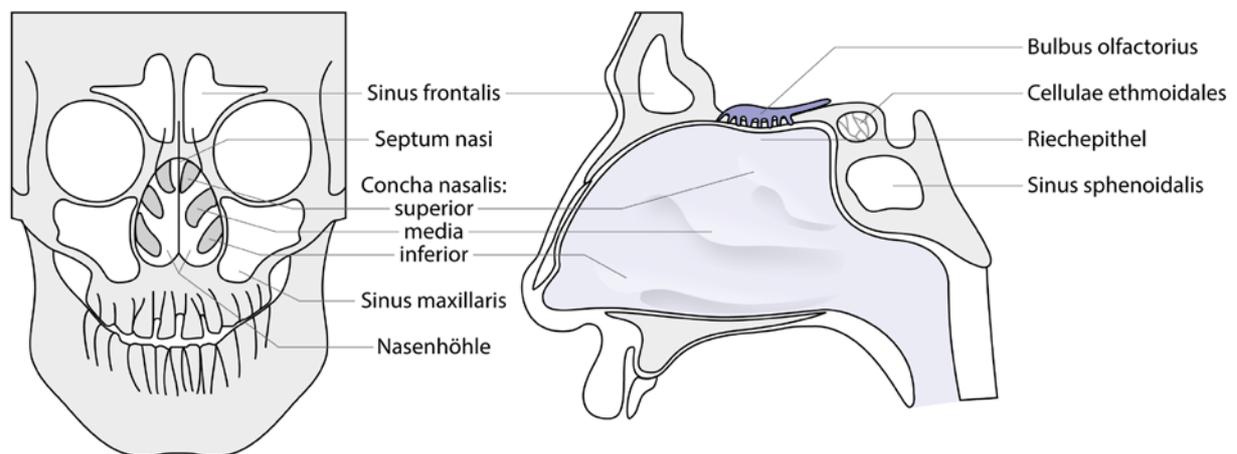


Abbildung 1: Makroskopische Darstellung der Nase (modifiziert nach Bommas-Ebert et. al, 2015)

Dargestellt ist der Schädel von frontal (links) und lateral (rechts). Die linke und rechte Nasenhöhle ist durch das Septum nasi getrennt. An der lateralen Wand der Nasenhöhle befinden sich die Conchae nasales. Oberhalb der Concha nasalis superior befindet sich das Riechepithel.

2.2.2 Mikroskopisch

Histologisch kann man drei Bereiche in der Nasenhöhle unterscheiden. Der Eingangsbereich der Nase ist der äußeren Fläche der Nase sehr ähnlich und mit einer Epidermis ausgekleidet. Dort befindet sich die Regio cutanea. Diese ist durch eine an Talg- und Schweißdrüsen reiche Epidermis mit Haaren gekennzeichnet. Die beiden anderen Bereiche sind mit einer Tunica mucosa ausgekleidet. Der größte Teil der Nasenhöhle ist durch respiratorisches Epithel gekennzeichnet und wird Regio respiratoria genannt. (Schiebler, 2005; Aumüller et al., 2008)

Die für das Riechen wichtige Regio olfactoria befindet sich im oberen Anteil der Nasenhöhle: auf der oberen Nasenmuschel, am Nasendach und dem Nasenseptum. Das Riechepithel

nimmt gerade einmal eine Fläche von 500mm² ein (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Es ist charakterisiert durch ein mehrreihiges olfaktorisches Epithel und einer subepithelialen Lamina propria, in der sich Bindegewebe, Blutgefäße, Bowman-Drüsen sowie gebündelte Neuriten der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) befinden (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). In Abbildung 2 ist der Aufbau des Riechepithels dargestellt. Die ORN durchziehen das Epithel. Apikal sind sie von den Stützzellen umgeben. Diese sind langgestreckte Zellen und geben mechanischen Halt, produzieren Schleim und halten das Ionengleichgewicht aufrecht. Im Grenzbereich zur subepithelialen Lamina propria befinden sich die Basalzellen. Diese können sich zu ORN differenzieren, wenn die gealterten, funktionsunfähigen ORN durch Apoptose verloren gehen. Die ORN sind bipolare Zellen und sie durchziehen das komplette Epithel, ihr Zellkörper befindet sich mittig im Epithel (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Sie überragen das Epithel mit einer Auftreibung, dem sogenannten Riechkolben. Von diesem gehen bis zu 20 Zilien aus, die in die Nasenhöhle hineinragen. Sie besitzen olfaktorische Rezeptoren zur Wahrnehmung von Duftmolekülen. Die ORN besitzen basal einen marklosen Neurit, der mit anderen Neuriten die Fila olfactoria bildet. Diese ist umgeben von „Olfactory Ensheathing Cells“. Das sind Zellen, die einen Schwann-Zellen- und Astrozytencharakter haben. Außerdem befinden sich im Epithel auch vereinzelt mikrovilläre Zellen. Ihre Funktion ist unbekannt. Es könnte möglich sein, dass es sich um chemorezeptive Zellen handelt (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

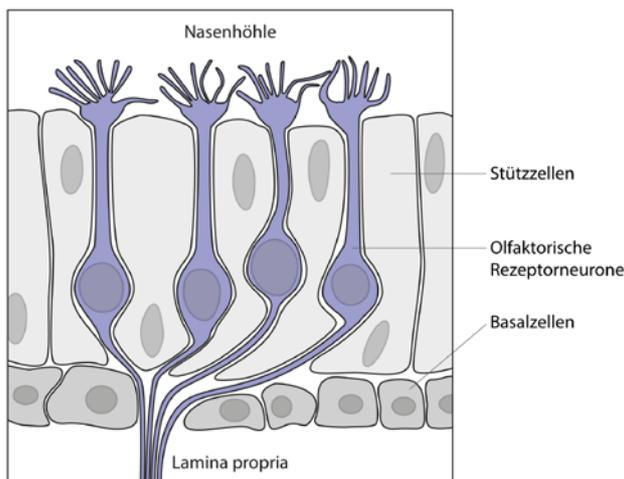


Abbildung 2: Mikroskopischer Aufbau des Riechepithels (modifiziert nach Hatt, 2011)
 Dargestellt ist der histologische Aufbau des Riechepithels. Es besteht aus Stützzellen und in der Grenzschicht zur Lamina propria befinden sich Basalzellen. Unterbrochen werden diese Zellen durch flaschenartige Zellen, die das gesamte Epithel durchspannen, die sogenannten ORN. Sie besitzen apikal eine Auftreibung, den Riechkolben, der bis zu 20 Zilien hat.

2.2.3 Physiologie des Riechens

Beim Spazieren in der Natur nimmt der Mensch unbewusst sehr viele unterschiedliche Gerüche wahr. Meist riecht man den Bauernhof, bevor man ihn sieht. Über die Atemluft gelangen die Duftmoleküle zu den ORN des Riechepithels, binden an Rezeptoren und das dadurch ausgelöste Aktionspotential wird folgend über eine Signalkaskade an das Gehirn weitergeleitet.

Um einen Geruch genauer wahrzunehmen, beginnen Menschen unbewusst zu schnüffeln. Die Atemluft wird dabei verstärkt bewegt, so dass Duftmoleküle vermehrt oberhalb der Conchae nasales beim Riechepithel ankommen können. Somit können Gerüche beim Schnüffeln ggf. leichter wahrgenommen werden (Rohen, 2001).

Beim eigentlichen Riechvorgang strömt ein Duftmolekül mit der Atemluft in die Nase zum Riechepithel. Dort bindet es an einen olfaktorischen Rezeptor der ORN. Dabei wird ein olfaktorisches G-Protein aktiviert, welches die Adenylatzyklase III aktiviert. In Folge wird cAMP gebildet, wodurch sich olfaktorische Kationenkanäle öffnen. Nun strömen Natrium- und Kalziumionen in die Zelle ein und aktivieren einen nachgeschalteten kalziumaktivierten Chloridkanal. Chloridionen strömen daraufhin aus der Zelle. Das negative Membranpotential wird so positiver und sobald es den Schwellwert erreicht, wird ein Aktionspotential ausgelöst (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Dieses Aktionspotential wird entlang der ORN weitergeleitet, welche dann die Filae olfactoriae bilden und zum Bulbus olfactorius ziehen. Die Filae olfactoriae werden auch in ihrer Gesamtheit als Nervus olfactorius bezeichnet und ziehen durch die Knochenkanälchen der Lamina cribrosa des Os ethmoidalis zum Bulbus olfactorius (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). In diesem primären Riechzentrum findet die erste Umschaltung von den ORN auf Mitralzellen statt. Die Axone der Mitralzellen bilden das 2. Neuron der Riechbahn und ziehen als Tractus olfactorius über die Stria olfactoria lateralis zu den sekundären Riechzentren. Sie werden auch „olfaktorischer Cortex“ genannt und zu ihnen gehören: Nucleolus olfactorius anterior, piriformer Cortex, Teile des Mandelkernkomplexes, Kerngebiete dorsal der Substantia perforata anterior und entorhinaler Cortex (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Dort findet schließlich die Verarbeitung des Geruchs statt (Hatt, 2011). Der olfaktorische Cortex besitzt Verbindungen zum Hypothalamus, Thalamus und Formatio reticularis des Hirnstamms. Sie dienen nicht mehr der Geruchsverarbeitung an sich, sondern der Verknüpfung der Sinneseindrücke mit dem sensomotorischen System bzw. dem autonomen Nervensystem (Hatt, 2011).

Der fünfte Hirnnerv, Nervus trigeminus, spielt ebenfalls eine wichtige Rolle beim Riechen und hat vielfältige Aufgaben. Er versorgt die Gesichtshaut, die Mundschleimhaut und die Nasenschleimhaut sensibel und die Kaumuskulatur motorisch. Das trigeminale System nimmt vorwiegend irritative Reize wahr und stellt so auch eine Schutzfunktion dar. Trigeminale Reizung wird als beißend, stechend, scharf und kühlend empfunden (Legrum,

2011). Der Körper reagiert mit Abwehrmaßnahmen, wie beispielsweise Niesen oder Tränen der Augen. Zur Wahrnehmung besitzt der Nervus trigeminus dafür Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut. Beim Einatmen gelangen Duftmoleküle in die Nase. Wenn sie eine trigeminale Komponente haben, können sie an den TRP-Rezeptorproteinen (transient receptor potential channels) binden und so ein Aktionspotential auslösen (Legrum, 2011). Wie wichtig das trigeminale Riechen ist, wird erst bei Patienten mit Anosmie deutlich. Sie können trotzdem über die trigeminale Komponente von Gerüchen einen jeweiligen Duft zuordnen. Dies ist um so leichter, je größer die trigeminale Komponente ist. Menthol kann beispielsweise noch sehr gut gerochen werden (Legrum, 2011). In Tabelle 1 wird die jeweilige Stärke der trigeminalen Komponente deutlich. Doty hat 1978 eine Studie mit 15 Anosmikern durchgeführt (Doty et al., 1978). Diese sollten u.a. die Gerüche Vanillin, Phenylethylalkohol (PEA), Eugenol, Geraniol, Limonen, Anethol, Methylsalicylat, Linalool und Menthol wahrnehmen. Keiner der Patienten hat Vanillin wahrgenommen, PEA lediglich ein Anosmiker. Menthol haben hingegen alle Teilnehmer wahrgenommen.. Dies verdeutlicht, dass Vanillin und PEA olfaktorische Düfte sind und nur über die ORN wahrgenommen werden. Menthol wird im Gegensatz vorwiegend über den Nervus trigeminus wahrgenommen (Legrum, 2011).

Tabelle 1: Wahrnehmung unterschiedlicher Riechstoffe von 15 Anosmikern

| Riechstoff | Wahrnehmung |
|--------------------|-------------|
| Vanillin | 0/15 |
| Phenylethylalkohol | 1/15 |
| Eugenol | 1/15 |
| Geraniol | 2/15 |
| Limonen | 6/15 |
| Anethol | 8/15 |
| Methylsalicylat | 9/15 |
| Linalool | 13/15 |
| Menthol | 15/15 |

In der Tabelle ist in der ersten Spalte der jeweilige Riechstoff beschrieben und in der zweiten Spalte die Anzahl der Anosmiker, die den Riechstoff wahrgenommen haben. Die Tabelle basiert auf den Ergebnissen einer Studie von Doty und seinen Kollegen 1978 (Doty et al., 1978).

2.3 Riechstörungen

2.3.1 Allgemein

Riechstörungen kommen häufig vor. In Deutschland, Österreich und in der Schweiz wurde eine Studie zur Erfassung von epidemiologischen Daten durchgeführt. Der einseitige Fragebogen wurde an 200 Kliniken verschickt. Darüber wurde festgestellt, wie häufig

Riechstörungen in den jeweiligen Kliniken waren, welche Ursachen diese hatten und welche Therapie angewendet wurde (Damm et al., 2004). Daraus ging hervor, dass die jährliche Inzidenz im deutschsprachigen Raum bei 110.000 und allein in Deutschland bei 79.000 Patienten pro Jahr liegt (Damm et al., 2004). Bei dieser Studie wurden jedoch die niedergelassenen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde-Praxen nicht mit eingeschlossen, die ebenfalls auch Patienten mit Riechstörungen diagnostizieren und therapieren.

Um Riechstörung zu beschreiben kann man sie quantitativ in Anosmie, Hyposmie und Hyperosmie unterteilen. Ein Patient mit Anosmie hat sein Riechvermögen komplett verloren. Bei Hyposmie liegt eine Verminderung des Riechvermögens vor und bei einer Hyperosmie eine verstärkte Wahrnehmung von Gerüchen (Hummel et al., 2005). Nimmt ein Patient Düfte gestört wahr, nennt man dies Dysosmie. Diese wird unterteilt in Parosmie und Phantosmie. Bei Parosmie nimmt der Patient den Duft anders wahr als früher und bei Phantosmie hat ein Patient einen Duft in der Nase, der nicht vorhanden ist (Hummel et al., 2005).

2.3.2 Ursachen und ihre Häufigkeit

Unterteilt nach der Ursache gibt es u.a. folgende Gruppen: postinfektiöse, sinunasale, posttraumatische, neurodegenerative und idiopathische Riechstörungen (Hummel et al., 2005). Am häufigsten mit 72% sind die sinunasalen Ursachen. Postinfektiöse Riechstörungen liegen bei 11% der Patienten vor. Idiopathische Riechstörungen, Riechstörungen nach Schädelhirntrauma, iatrogene, toxische und angeborene Riechstörungen sind seltener und liegen alle unter 10% (Damm et al., 2004).

Postinfektiöse Riechstörungen treten nach einer Erkältung auf. Aufgrund der Erkältung verlieren die Patienten ihr Riechvermögen und gehen meist erst zwei Monate später zum Arzt, weil das Riechvermögen immer noch nicht zurückgekehrt ist. Ursache dafür soll eine Schädigung des Riechepithels sein, die durch den Infekt hervorgerufen wurde. Frauen sind häufiger betroffen. Bei zwei Drittel kommt es zur Spontanregeneration innerhalb von 2 Jahren (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

Sinunasale Ursachen liegen in der Behinderung des Luftstroms zum Riechepithel. Dies liegt bei Erkrankung der Nasen- und Nasennebenhöhlen oder aufgrund einer Allergie vor. Im Zusammenhang damit wird meistens eine erschwerte Nasenatmung, chronischer Nasenfluss und Kopfschmerzen festgestellt. Charakteristisch ist das Wiederauftreten und Verschwinden der Riechminderung im Laufe des Jahres (Hummel et al., 2005).

Posttraumatische Riechstörungen treten meistens im Zusammenhang mit Verletzungen des Gesichtsschädels bzw. Bereichen der Nasenhöhle auf. Dabei kommt es bei 10% nur zur vorübergehenden Riechminderung aufgrund der Schwellung oder eines Ödems (Hummel et al., 2005). Je schwerer die Verletzung, desto schwerer ist auch die Riechstörung. So kann es beispielsweise bei einem okzipitalen Trauma dazu kommen, dass die Filae olfactoriae

abreißen oder es zu einer Einblutung in die Schleimhaut des Riechepithels kommt, worauf eine Narbenbildung folgt (Hummel et al., 2005). Demzufolge ist die Wahrnehmung von Gerüchen gar nicht mehr oder nur noch sehr vermindert möglich. Ebenfalls können cerebrale Läsionen an den beim Riechen beteiligten Strukturen, beispielsweise Temporal- und Frontallappen, durch ein Trauma hervorgerufen werden und zu Riechstörungen führen (Hummel et al., 2005).

Neurodegenerative Erkrankungen können ebenfalls zu Riechstörungen führen. Dabei ist es besonders interessant, dass bei Alzheimer-Erkrankung oder Morbus Parkinson die Riechstörung schon in der symptomarmen Anfangsphase der Krankheit vorhanden ist (Hummel et al., 2005). Die Patienten bemerken die Riechminderung oft nicht, denn im Verlauf der Krankheit geht das Riechvermögen schleichend zurück (Hummel et al., 2005).

Andere mögliche Ursachen sind Medikamente oder toxische Substanzen. Kommt es zur chronischen Aufnahme einer toxischen Substanz, führt dies zu einer schleichenden Minderung des Riechvermögens. Diese wird vom Patienten häufig nicht bemerkt. Metalle wie beispielsweise Kadmium führen zur Schädigung des Riechepithels (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Medikamentös bedingte Riechstörungen sind eher selten. Allerdings können eine Vielzahl von Medikamenten wie beispielsweise Antibiotika, topische Nasensprays, kardiovaskuläre Medikamente, Thyreostatiker und Anti-Parkinson-Medikamente eine Riechminderung verursachen. Das Zytostatika Cytarabin kann sogar im Einzelfall zu Anosmie führen (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

2.3.3 Folgen einer Riechstörung

Einerseits ist der Geruchssinn sehr wichtig für die Lebensqualität. Nur mit ihm kann man ein Glas Wein auch wirklich genießen. Andererseits spielt der Geruchssinn aber auch eine große Rolle um sich beispielsweise vor verdorbenem Essen oder Feuer zu schützen (Hummel et al., 2005).

Beim Essen und Trinken spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Über das gustatorische System kann man die Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter wahrnehmen. Über das trigeminale System nimmt man die Schärfe eines Essens wahr oder aber das frische Gefühl bei einem Mentholbonbon. Über den retronasalen Weg gelangen die Gerüche der Mahlzeit oder des Getränks zum Riechepithel. Dort werden über das olfaktorische System die unterschiedlichen Duftmoleküle wie beispielsweise der Geruch Vanillin und Zitrone im Käsekuchen wahrgenommen. Erst durch das Zusammenspiel dieser drei Systeme kann man Nahrungsmittel in ihrer Gesamtheit wahrnehmen und so auch erst unterscheiden (Hummel et al., 2005). Fehlt das olfaktorische System, kann der Patient das Essen in seiner Komplexität weniger wahrnehmen. Somit kommt es bei Riechstörungen auch häufig zu Appetit- und Gewichtsverlust (Steinbach et al., 2008). Ist das Essen verdorben, nimmt der

Patient den säuerlichen Geruch nicht wahr, isst es trotzdem und wird krank. Auch beim Kochen von Speisen kann es zu Problem kommen, da das Abschmecken nicht mehr möglich ist (Steinbach et al., 2008).

Eine sehr große Gefahr besteht darin, dass der Patient den Geruch von Gas oder Feuer nicht wahrnimmt und somit die Gefahr auch nicht bemerkt. Hier ist es wichtig, dass der Patient Gas- und Feuermelder in seiner Wohnung anbringt (Steinbach et al., 2008).

Es kann auch zur sozialen Ausgrenzung aufgrund von schlechtem Körpergeruch kommen, den ein Patient mit einer Riechstörung aber selbst nicht wahrnimmt (Steinbach et al., 2008).

Diese genannten Folgen beeinträchtigen die Lebensqualität in einem hohen Maße und können sogar zur Lebensgefährdung führen. Umso wichtiger ist es, die Riechstörung zu diagnostizieren, um handeln zu können.

2.4 Diagnostische Methoden zur Beurteilung des Riechvermögens

2.4.1 Psychophysische Testverfahren

Um das Riechvermögen einer Person einschätzen und überwachen zu können, werden klinisch häufig psychophysische Testverfahren genutzt. Diese sind kostengünstig und einfach durchzuführen. Jedoch ist der Test davon abhängig, ob der Patient aktiv und kooperativ mitarbeitet.

In Deutschland wird üblicherweise mit „Sniffin' Sticks“ gearbeitet. Es handelt sich dabei um eine Art „Filzstifte“, die statt mit Farbe mit verschiedenen Duftstoffen oder einem Lösungsmittel gefüllt sind. Bei dieser Methode wird ein Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest (SDI) durchgeführt (Hummel et al., 2007). Über ein Bewertungssystem wird dann ein Ergebnis berechnet, welches zur Beurteilung des Riechvermögens genutzt wird (Details siehe 3.2). Es gibt jedoch auch andere Testverfahren, z.B. „Cross-Cultural Smell Identification Test“ (CCSIT) oder „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) (Doty et al., 1996).

Der UPSIT ist ein reiner Identifikationstest. Es handelt sich dabei um einen „Scratch and Sniff“ Test. Demzufolge sind die Duftstoffe auf Papier aufgebracht und werden durch Reiben freigesetzt. Der Proband soll den Geruch anhand von vier Deskriptoren identifizieren. Es müssen insgesamt 40 Düfte identifiziert werden. Aufgrund von kulturellen Unterschieden gibt es unterschiedliche Duftkombinationen (Doty et al., 1984b). Der Test dauert ca. 15 Minuten.

Um in kürzerer Zeit ein Testergebnis zu erhalten, wurde der CCSIT entwickelt (Doty et al., 1996). Dieser ist ein Kurztest und dauert nur ca. fünf Minuten. Es werden zwölf Düfte verwendet, die der Patient erkennen soll. Aus vier vorgegebenen Begriffen muss er zu jedem Duft den passenden auswählen. Auch hier ist der Duft wieder auf einem Blatt Papier

aufgebracht und wird durch Reiben freigesetzt (Doty et al., 1996). Dieser Test kann von den Patienten eigenständig durchgeführt werden.

Auch die „Sniffin' Sticks“ können als Kurztest eingesetzt werden. Hierzu wird nur der Identifikationstest durchgeführt (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Dabei muss der Patient entweder zwölf oder 16 Düfte mithilfe von vier Deskriptoren identifizieren.

Allen Tests gemeinsam ist, dass ein Zahlenwert ermittelt wird, um das Riechvermögen zu beurteilen. Der Vorteil psychophysischer Tests ist, dass das Riechvermögen schnell und einfach ermittelt werden kann. Nachteilig hingegen ist die Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten.

2.4.2 Elektrophysiologische Testverfahren

Es gibt Testmethoden, die weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten sind. Besonders bei älteren, verwirrten Patienten oder Kindern ist dies von besonderer Bedeutung. Unabhängig von der aktiven Beteiligung des Patienten ist das Ableiten olfaktorisch evozierter Potentiale (ERPs). ERPs sind kleine Spannungsänderungen, die im Gehirn als Antwort auf einen Reiz oder eine Stimulation messbar sind. Sie geben die Gesamtheit der postsynaptischen Potentiale wieder, welche durch die Aktivität der kortikalen Pyramidenzellen bei Informationsweiterleitung und -verarbeitung entstehen. Definiert sind diese Potentiale über eine Amplitude und die Latenz. In der Abbildung 3 ist ein typisches ERP dargestellt. Das Potential ist charakterisiert durch P1, N1 und P2.

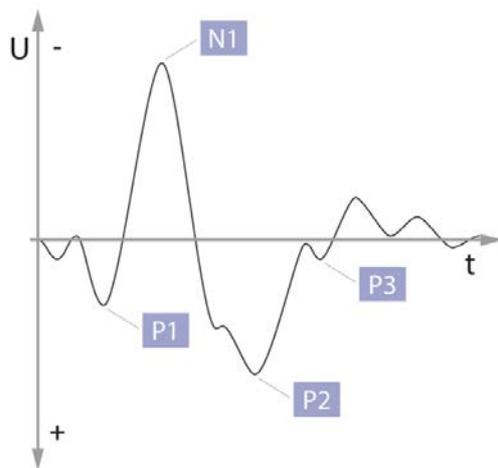


Abbildung 3: ERP (modifiziert nach Rombaux et al., 2006)

In der Abbildung ist ein typisches ERP dargestellt. Zu Beginn erkennt man eine kleine positive Komponente, genannt P1. Dann folgt eine negative Komponente, genannt N1, die zwischen 320 bis 450ms nach dem Reiz auftritt (Rombaux et al., 2006). Danach folgt eine weitere positive Komponente, genannt P2, die nach 530 bis 800ms zu beobachten ist (Rombaux et al., 2006). Das ERP endet häufig mit einem dritten positiven Ausschlag P3. P2 und P3 bilden häufig einen Komplex.

Um ein ERP nach einem olfaktorischen Reiz messen zu können, wird dem Patienten mit Hilfe eines Olfaktometers ein Geruch präsentiert und parallel ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet. Kobal beschreibt in seiner Veröffentlichung 1981 ein Olfaktometer, das Düfte präsentiert, ohne die Nasenschleimhaut oder das Riechepithel thermisch oder mechanisch zu stimulieren (Kobal, 1981; Rombaux et al., 2006). Dabei wird ein konstanter Luftstrom von sechs bis acht Litern pro Minute über eine Nasensonde zum Probanden geleitet. Die Luft wird durch das Gerät auf 36°C vorgewärmt und auf eine Luftfeuchtigkeit von 80% angefeuchtet (Hummel et al., 2000). Um trigeminal und olfaktorisch evozierte Potentiale getrennt betrachten zu können, werden Düfte genutzt, die nur einen der beiden Nerven aktivieren. PEA, Hydrogensulfid und Vanillin stimulieren selektiv den Nervus olfactorius (Kobal und Hummel, 1988; Rombaux et al., 2006). Kohlenstoffdioxid (CO₂) aktiviert nur den Nervus trigeminus (Kobal, 1981; Rombaux et al., 2006).

Der Proband sitzt während der Messung auf einem Stuhl und ist über die Nasensonde mit dem Olfaktometer verbunden. An seinem Kopf befinden sich Elektroden nach dem 10-20-System, um parallel ein EEG aufzuzeichnen (Jurcak et al., 2007). Dann wird der Proband in Intervallen von einigen Sekunden mit einem Duftreiz stimuliert (Hummel et al., 2000). Dabei müssen einige Bedingungen erfüllt sein, damit ein ERP in den EEG-Daten zu sehen ist. Die Nasenschleimhaut darf nicht thermisch oder mechanisch gereizt werden. Der Reiz sollte alle 30 bis 45 Sekunden mit einer Dauer von 200 Millisekunden dargeboten werden (Hummel et al., 2000). Besonders wichtig ist der steile Anstieg der Reizflanke. Dabei sollte innerhalb von 20 Millisekunden mindestens 66% der Reizkonzentration erreicht sein. Sonst können nur späte Potentialanteile gemessen werden (Hummel et al., 2000).

2.4.3 EEG und Zeit-Frequenz-Analyse

Die Elektroenzephalographie (EEG) gibt die Spannungsschwankungen im Gehirn wieder. Diese entstehen aufgrund der Weiterleitung von Potentialen von Nervenzelle zu Nervenzelle während der Informationsweiterleitung und -verarbeitung. Mit Hilfe von Elektroden am Kopf wird beim EEG eine Spannung gemessen. Die Spannungsschwankungen werden im Zeitverlauf dargestellt. Grundsätzlich handelt es sich bei den EEG-Daten also um eine Welle, die durch eine Frequenz, Amplitude und Zeit definiert ist. Dabei gibt es typische Wellen, die beobachtet werden können. Sie sind in der Abbildung 4 dargestellt. Die Alpha-Wellen liegen im Bereich von 8 bis 13 Hertz und sind typisch bei geschlossenen Augen. Frequenzen über 13 Hertz bezeichnet man als Beta-Wellen. Diese werden auch als rasche Wellen bezeichnet. Sie haben unterschiedliche Ursachen. So nehmen beim Öffnen der Augen die Alpha-Wellen ab und die Beta-Wellen zu. Auch bei Schmerz oder Anspannung sind Beta-Wellen im EEG zu sehen. Liegen die Frequenzen zwischen 4 und 7 Hertz, dann handelt es sich um Theta-Wellen. Sie gehören mit den Delta-Wellen zu den langsamen Wellen. Die Delta-Wellen

haben Frequenzen zwischen 0 und 3,5 Hertz. Die langsamen Wellen sind typisch für die Schlafphase (Ebe und Homma, 2002).

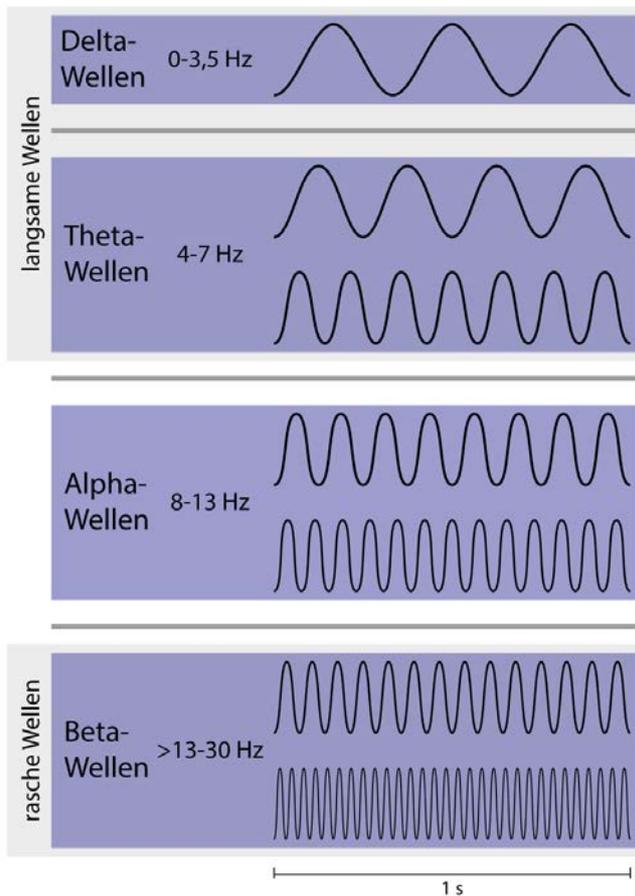


Abbildung 4: Typische Wellen im EEG (modifiziert nach Ebe und Homma, 2002)
Dargestellt sind die unterschiedlichen Wellen-Arten des EEGs. Diese werden anhand der Frequenzen unterteilt.

Schon einige Studien haben sich mit der Veränderung der EEG-Frequenzen nach einem Duftreiz auseinander gesetzt. Brauchli und seine Kollegen untersuchten den Einfluss eines angenehmen und eines unangenehmen Duftes auf das EEG. Sie stellten fest, dass die Alpha-Wellen nach einem unangenehmen Duftreiz zunehmen. Bei dem angenehmen Duft PEA beobachteten sie dies nicht (Brauchli et al., 1995). Martin setzte sich damit auseinander welchen Einfluss der Geruch von Essen auf das EEG hat. Er stellte fest, dass der Geruch von Schokolade die Aktivität der Theta-Wellen reduziert (Martin, 1998). Lorig und seine Kollegen untersuchten den Einfluss der Konzentration eines Duftreizes auf das EEG. Demnach nimmt mit steigender Konzentration die Alpha-Aktivität ab und die Theta-Wellen nehmen zu (Lorig et al., 1990).

Eine weitere Möglichkeit zur Auswertung der EEG-Daten ist die Zeit-Frequenz-Analyse. Dabei wird die Welle der EEG-Daten über „continuous wavelet transform“ (CWT) in ihre

Frequenzanteile zerlegt. Die EEG-Daten der Probanden werden dabei einzeln ausgewertet und im Anschluss gemittelt (Rombaux et al., 2006; Huart et al., 2012). Huart und ihre Kollegen haben die EEG-Daten über eine Zeit-Frequenz-Analyse ausgewertet. Sie und ihre Mitarbeiter stimulierten Normosmiker, Hyposmiker und Anosmiker olfaktorisch mit PEA und trigeminal mit CO₂ und zeichneten parallel EEG-Daten auf. Das für die Versuche verwendete Olfaktometer vom Hersteller Burghart wurde mit den für ein ERP notwendigen Versuchsparametern 200ms Reizdauer, 30s Interstimulusintervall (ISI), 8 Liter pro Minute Luftfluss, 36°C warmer und angefeuchteter Luft betrieben. Ihre Ergebnisse zeigen bei den Normosmikern eine deutliche Zunahme der niedrigen Frequenzen bei olfaktorischer und trigeminaler Reizung (Huart et al., 2013). Bei Hyposmikern und Anosmikern ist dies bei olfaktorischer Stimulation nicht zu erkennen. Bei einem trigeminalen Reiz konnte bei allen Versuchsgruppen eine Zunahme der niedrigen Frequenzen beobachtet werden (Huart et al., 2013). Dies erklärt sich dadurch, dass die Patienten zwar eine Riechstörungen haben, das trigeminale System aber intakt sein kann. Das bedeutendste Ergebnis dieser Studie ist, dass man mit Hilfe der Zeit-Frequenz-Analyse bei olfaktorischer Stimulation zwischen Normosmikern, Hyposmikern und Anosmikern unterscheiden kann (Huart et al., 2013). Huart und ihre Kollegen haben die Auswertungsverfahren, Zeit-Frequenz-Analyse und Nachweis der Geruchsverarbeitung mittels ERP, verglichen. Dabei konnte bei fünf von elf normosmischen Probanden ein ERP nachgewiesen werden. Bei zehn von elf Normosmikern konnte man die Verarbeitung eines Geruches mit Hilfe der Zeit-Frequenz-Analyse nachweisen (Huart et al., 2013). Somit konnte bei sechs normosmischen Probanden kein ERP nachgewiesen werden. Auch schon die vorher stattgefunden Studie von Lötsch und Hummel zeigt, dass bei 30% der Normosmiker kein ERP nachweisbar ist (Lötsch und Hummel, 2006). Das lässt sich dadurch erklären, dass nach einem olfaktorischen Reiz das ERP nicht immer zur gleichen Zeit stattfindet („timelocked“ mit einer gewissen Varianz) und dann beim Mitteln der EEG-Daten im Rauschen untergeht (Mouraux und Iannetti, 2008). Die Mittelung der Daten ist jedoch notwendig, um das Signal zu verstärken und anschließend messen zu können. Bei der Zeit-Frequenz-Analyse kann man die EEG-Daten der Probanden hingegen einzeln auswerten und erst danach mitteln. Dadurch gehen keine Informationen verloren. Die Studie von Huart und ihren Kollegen zeigte auch, dass die Sensitivität und Spezifität bei der Zeit-Frequenz-Analyse im Vergleich zur Auswertung über ein ERP zur Differenzierung zwischen Normosmikern und Hyposmikern bzw. Anosmikern höher liegt. Sie erreichten mit Hilfe der Zeit-Frequenz-Analyse eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 86% (bei olfaktorischen Stimulus) (Huart et al., 2013).

2.5 Aufgabenstellung

Elektrophysiologische Testverfahren spielen eine wichtige Rolle für die Untersuchung des Riechvermögens. So ist es möglich auch bei Patienten, die sich nicht artikulieren können oder wollen den Geruchssinn zu testen und zu bewerten. In großen Kliniken wird mit Hilfe eines Olfaktometers den Patienten ein Geruch präsentiert. In den parallel aufgezeichneten EEG-Daten wird über das Vorhandensein eines ERPs die Geruchswahrnehmung nachgewiesen. Um ein solches ERP zu erzeugen, müssen besondere Versuchsbedingungen wie beispielsweise ein hoher Fluss oder ein steiler Anstieg der Reizflanke vorhanden sein. Dennoch kann es vorkommen, dass bei Normosmikern kein ERP nach Geruchsdarbietung nachgewiesen werden kann (Lötsch und Hummel, 2006). Erstrebenswert wäre demnach eine Alternative zu finden, die einfacher durchzuführen und weniger fehleranfällig ist. Huart und ihre Kollegen zeigten beispielsweise, dass neben den ERPs auch die Zeit-Frequenz-Analyse der EEG-Daten genutzt werden kann, um die Verarbeitung eines Geruches nachzuweisen (Huart et al., 2013). Sie haben beide Auswertungsverfahren verglichen und konnten nur bei fünf von elf Normosmikern ein ERP nach einem Duftreiz nachweisen. Wurden die EEG-Daten hingegen mittels Zeit-Frequenz-Analyse ausgewertet, konnte aber bei zehn von elf Normosmikern die Geruchsverarbeitung nachgewiesen werden. Somit zeigt diese Studie, dass die Zeit-Frequenz-Analyse bessere Ergebnisse erzielt. Es lässt sich vermuten, dass man für die Auswertung über die Zeit-Frequenz-Analyse nicht die aufwendigen Versuchsbedingungen benötigt wie beim Nachweis über ein ERP. Somit war es die Aufgabe der Studie diejenigen Versuchsbedingungen herauszufinden, die nötig sind, um über die Zeit-Frequenz-Analyse eine Geruchsverarbeitung nachzuweisen und diese signifikant von der Kontrolllösung zu unterscheiden. Dazu wurde ein „kleines Olfaktometer“ selbst gebaut, um dann unterschiedliche Versuchsparameter vergleichen zu können. Es variierten beispielsweise die Reizdauer, das ISI oder die Reizkonzentration.

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

3.1.1 Studiendesign

In vier Teilstudien wurde untersucht unter welchen Bedingungen es möglich ist, die Olfaktometrie mit Hilfe eines EEGs technisch weniger aufwendig durchzuführen. Dabei wurde während des Riechens eines rein olfaktorischen und eines trigeminalen Duftes ein EEG aufgezeichnet. Dieses wurde dann mittels Zeit-Frequenz-Analyse ausgewertet.

Die Studie wurde nach den ethischen Gesichtspunkten der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Der Antrag an die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden zur Durchführung klinischer Untersuchungen am Menschen wurde genehmigt (EK343092013).

Zwischen November 2013 und März 2014 wurden 40 Probanden getestet. Die Probanden erhielten zehn Euro Aufwandsentschädigung pro Stunde.

3.1.2 Einschlusskriterien

Die Probanden waren zwischen 18 und 35 Jahre alt und ihr Riechvermögen war zum Zeitpunkt der Untersuchung normal. Dies wurde mit Hilfe des SDIs überprüft.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Probanden mit wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie z.B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson oder Niereninsuffizienz, die mit Störungen des Riechsystems einhergehen, wurden ausgeschlossen. Auch akute oder chronische Entzündungen oder Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen oder Schwangerschaft führten zum Ausschluss. Vor jedem Testdurchlauf wurde zudem der SDI-Wert bestimmt, um Probanden mit schlechterem Riechvermögen auszuschließen.

3.2 „Sniffin’ Sticks“

Vor der Untersuchung mittels EEG wurde bei jedem Patienten der SDI gemessen. Es handelt sich dabei um eine psychophysische Untersuchung bei der ein Zahlenwert bestimmt wird, um das Riechvermögen zu beurteilen. Dafür wurden „Sniffin’ Sticks“ verwendet (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Dies sind Filzstifte mit Geruchsstoffen. Der Test unterteilt sich in Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest.

3.2.1 Schwellentest

Zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle benutzt man ein Set aus 16 mal drei „Sniffin’ Sticks“. Jeweils nur einer der drei Stifte enthält PEA. Dies ist ein angenehmer, rein olfaktorischer Duft nach Rose. Die restlichen Stifte enthalten lediglich ein geruchloses Lösungsmittel. Die Sätze aus je drei Stiften sind von eins bis 16 nummeriert. Satz eins enthält einen Stift mit 4% PEA. Die Konzentration halbiert sich jeweils bis zum Satz 16, so dass der PEA-Stift von Satz 16 nur noch eine Konzentration von 0,00012% aufweist (Hummel et al., 2007). Der Proband wird mit einer Augenmaske erblindet. Ihm werden nacheinander die drei Stifte eines Satzes mittig unter die Nase gehalten: einer davon enthält den Duftstoff und die anderen beiden enthalten duftloses Lösungsmittel. Die Reihenfolge wird vom Untersucher zufällig gewählt. Der Proband soll dann den Stift benennen, der nach Rose riecht. Auch wenn der Proband den Stift mit dem Duftstoff nicht riechen konnte, muss er einen Stift benennen.

Zur Ermittlung der Punktzahl wird ein spezielles Schema angewandt (siehe Abbildung 5). Man beginnt dabei mit der geringsten Konzentration, d.h. mit Stift 16. Dann erhöht man die Konzentration bis der Proband erstmalig den richtigen Duftstift benannt hat. Zur Bestätigung muss der gleiche Stift mit gleicher Duftkonzentration in einem wiederholten Versuch erneut richtig erkannt werden. Nur dann handelt es sich um eine korrekte Erkennung. Anschließend wechselt man im Schema in die nächstfolgende Spalte und benutzt nun Stifte mit abnehmender Konzentration des PEA bis der Proband den Stift schließlich nicht mehr erkennt. Umgekehrt reicht nun das Nichterkennen in einem der zwei Versuche aus, damit im Schema erneut in die nächste Spalte gewechselt wird. Analog zum ersten Schritt werden wiederum Stifte mit zunehmender Konzentration verwendet. Dieses Wechselverfahren führt man schließlich durch bis das Tabellenende erreicht ist. Die Geruchsschwelle wird nun aus dem Mittelwert der letzten 4 Scheitelpunkte ermittelt (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

| | | | | | | | | | |
|---------------|----|----------------|----|----|---|------------------------------------|----|----|----|
| Konzentration | 1 | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | |
| | 3 | | | | | | | | |
| | 4 | | | | | | | | |
| | 5 | | | ++ | | ++ | | ++ | |
| | 6 | ++ | | +- | - | | ++ | +- | ++ |
| | 7 | - | ++ | +- | | | - | | - |
| | 8 | - | - | | | | | | |
| | 9 | - | | | | Schwelle = $\frac{5+7+5+7}{4} = 6$ | | | |
| | 10 | - | | | | | | | |
| | 11 | - | | | | | | | |
| | 12 | - | | | | | | | |
| | 13 | - | | | | | | | |
| | 14 | - | | | | | | | |
| | 15 | - | | | | | | | |
| | 16 | - | | | | | | | |
| | | + Duft erkannt | | | | - Durft nicht erkannt | | | |

Abbildung 5: Beispiel eines Schwellentests

In der ersten Spalte steht die jeweilige Nummer des Stiftsatzes. In den folgenden Spalten wird der Test dokumentiert. Der „Strich“ kennzeichnet, dass der Proband den falschen Stift genannt hat. Das „Plus“ bedeutet, dass der Proband den richtigen Stift erkannt hat. Die blau umrandeten Kästchen zeigen die Scheitelpunkte, die genutzt werden um den Mittelwert zu bilden.

3.2.2 Diskriminationstest

Es werden 48 „Sniffin’ Sticks“ mit unterschiedlichen Duftstoffen verwendet. Zum Einsatz kommen wieder 16 Sets aus je drei Duftstiften. Diesmal weisen allerdings zwei den gleichen Duft auf und ein Stift einen anderen (Hummel et al., 2007). Bei diesem Test wird der Proband wieder mit einer Augenmaske erblindet. Die drei Stifte werden ihm nun in zufälliger Reihenfolge mittig unter die Nase gehalten und er soll dann den jeweils anders riechenden Stift benennen. Das Ergebnis des Diskriminationstests wird dann schließlich über die Anzahl der korrekten Antworten aus den 16 Tests ermittelt.

3.2.3 Identifikationstest

Hier werden 16 Stifte mit 16 unterschiedlichen Düften eingesetzt. Der Proband bekommt jeweils eine Karte gereicht auf der vier Düfte in Bild- und Schriftform abgebildet sind (siehe Tabelle 2). Dann wird ihm ein Stift unter die Nase gehalten und er soll identifizieren um welchen der vier vorgegebenen Düfte es sich handelt. Das Gesamtergebnis ist schließlich die Anzahl aller richtigen Antworten aus den 16 Einzeltests (Hummel et al., 2007).

Tabelle 2: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests

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

In der ersten Spalte steht die Nummer des jeweiligen Stiftes. In den folgenden Spalten stehen die Auswahlmöglichkeiten pro Stift. Der „fett“ gedruckte Geruch ist die richtige Antwortmöglichkeit.

3.2.4 SDI-Wert

Um den SDI-Wert zu erhalten, werden im letzten Schritt die Punkte der drei Einzeltests addiert. Über der Schwelle von 30,5 Punkten geht man davon aus, dass der Proband normosmisch ist. Liegt die Punktzahl darunter ist er hyposmisch. Sobald die Punktzahl unter 16 liegt ist der Proband anosmisch.

3.3 Analyse des Riechvermögens mittels kleinem Olfaktometer und EEG

3.3.1 Allgemein

In der Studie wird ein selbstgebautes Olfaktometer genutzt („kleines Olfaktometer“). Dieses kleine Olfaktometer ist einem normalen Olfaktometer ähnlich. Es fließt Druckluft durch Duftflüssigkeiten und löst Riechreize beim Probanden aus. Jedoch verwendet man beim kleinen Olfaktometer einen viel geringeren Fluss von lediglich zwei Liter pro Minute. Die Luft

wird nicht angewärmt oder angefeuchtet. Über Schläuche und Drei-Wege-Hähne wird zwischen den Düften gewechselt. Diese Bauweise ist einfach und kostengünstig umsetzbar. Während der Präsentation von unterschiedlichen Düften wird parallel ein EEG aufgezeichnet um Aktivität im Gehirn wahrzunehmen. Dabei ist es theoretisch so, dass nach dem Riechen eines Duftes genau dieser vom Gehirn verarbeitet wird. Während der Verarbeitung ändern sich die EEG-Frequenzen (Huart et al., 2013). Die Analyse dieser Studie soll zeigen, ob dies auch mit dem kleinen Olfaktometer funktioniert und unter welchen Bedingungen.

3.3.2 Aufbau

In Abbildung 6 ist der allgemeine Versuchsaufbau dargestellt. Der Proband ist über die Nasensonde mit dem kleinen Olfaktometer verbunden und über Elektroden am Kopf mit dem EEG. Der Computer wird zur Steuerung und Datenerfassung genutzt.

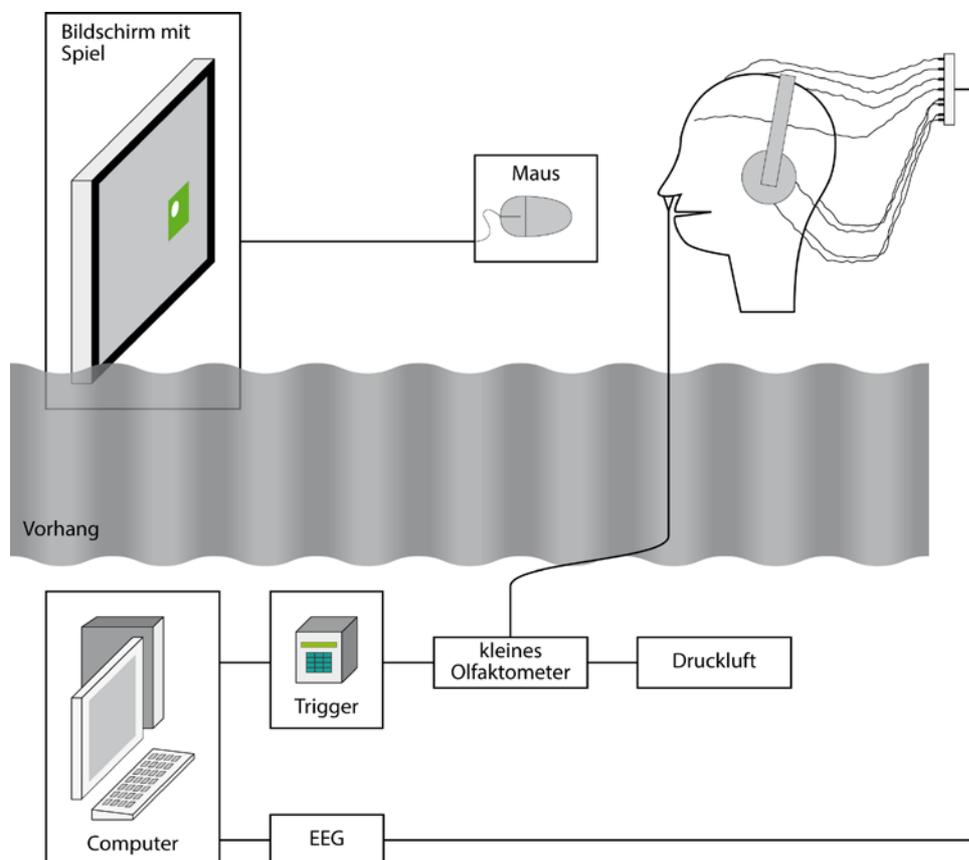


Abbildung 6: Allgemeiner Versuchsaufbau

Die Abbildung zeigt den Untersuchungsraum als schematisches Schnittbild. Der Proband sitzt hinter einem Vorhang und bedient über die Maus das Spiel auf dem Computerbildschirm. Über Kopfhörer hört er Brownsches Rauschen und über die Elektroden ist er mit dem EEG verbunden. Auf der anderen Seite des Vorhangs befindet sich das kleine Olfaktometer. Von diesem führt eine Nasensonde zum Probanden. Zur Steuerung und Datenerfassung dient der Computer. Er ist verbunden mit dem Computerbildschirm, dem Trigger (zur Steuerung des Olfaktometers) und mit dem EEG.

Der Proband sitzt auf einem Stuhl. Ihm gegenüber hängt ein Computerbildschirm. Mit einer Computermaus steuert er ein Spiel auf dem Bildschirm. Über Elektroden am Kopf ist er mit dem EEG verbunden. Der Proband wird über einen Vorhang, der quer durch den Raum reicht, isoliert. So wird verhindert, dass er visuell abgelenkt werden könnte. Außerdem hört er über einen MP3-Player Brownsches Rauschen, sodass er auch nicht akustisch abgelenkt werden kann. Um zu starke Augenbewegungen zu vermeiden, spielt der Proband ein Spiel über den Bildschirm an der Wand. Dabei bewegt sich ein Quadrat langsam über dem Bildschirm. Ziel ist es, einen Kreis immer innerhalb des sich bewegenden Quadrats zu behalten. Der Kreis wird über die Computermaus auf dem Schoß des Patienten gesteuert (Kobal et al., 1990). In der Abbildung 7 ist ein Proband während der Messung dargestellt.



Abbildung 7: Versuchsaufbau hinter dem Vorhang

In der Abbildung sieht man einen Probanden gegenüber des Computerbildschirmes sitzen. Links unten befindet sich das selbstgebaute kleine Olfaktometer. Während der Messung befindet sich ein Vorhang zwischen dem Probanden und den Geräten.

3.3.3 Olfaktometer

In Abbildung 8 ist der genaue Aufbau des selbstgebauten kleinen Olfaktometers dargestellt.

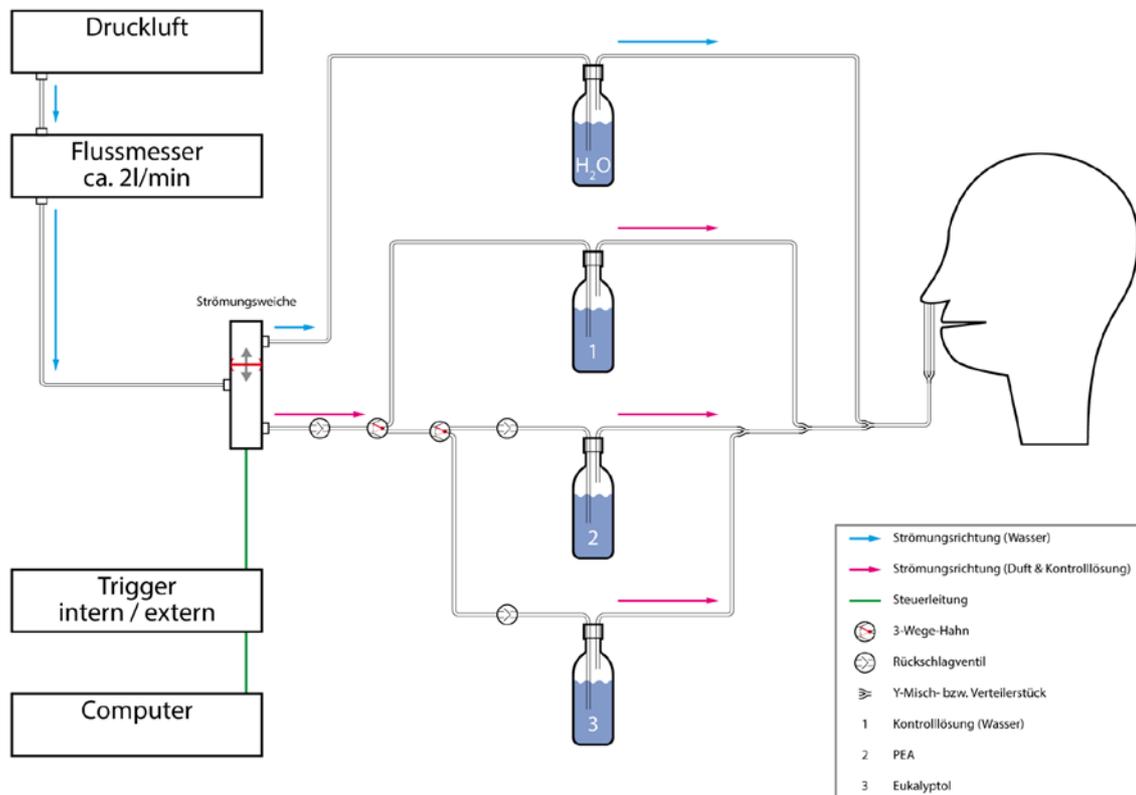


Abbildung 8: Kleines Olfaktometer

Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau des kleinen Olfaktometers.

Dabei kommt die Luft aus dem Druckluftbehälter und wird direkt durch einen Flussmesser geführt. Dieser wird zur Kontrolle genutzt. Der Fluss soll immer ca. zwei Liter pro Minute betragen. Aufgrund von Schwankungen der zugeführten Druckluft muss der Fluss regelmäßig überprüft und ggf. angepasst werden. Danach passiert die Luft eine Strömungsweiche. Diese ist über einen Trigger mit dem Computer verbunden und kann je nach Teilstudie entweder direkt über den Trigger eingestellt werden oder bei komplizierteren Intervallen auch über den Computer. Die Strömungsweiche lässt die Luft entweder durch Wasser oder durch einen der Düfte laufen. Dabei liegt das Intervall für die Wasserlösung bei ca. 20 Sekunden. Danach folgt je nach Teilstudie ein kurzes Intervall bei dem die Strömungsweiche den Luftstrom über den Duft leitet.

Hinter der Strömungsweiche befindet sich in der Duftleitung ein Rückschlagventil, damit kein Duft zurück in die Weiche gelangt. Dann teilt sich der Schlauch über einen Drei-Wege-Hahn in Richtung Kontrolllösung (Wasserlösung) und Duftlösung. Der Weg zur Duftlösung verzweigt sich dann noch einmal über einen weiteren Drei-Wege-Hahn zum Duft PEA und

Eukalyptol. Zwischen dem Drei-Wege-Hahn und den Flaschen mit Duftstoff befindet sich je ein weiteres Rückschlagventil, um ein Vermischen der Düfte untereinander zu verhindern. Dann führt die Luft in die Glasgefäße durch die jeweilige Flüssigkeit hindurch und weiter in die ausgehenden Schläuche. Die Schläuche werden wie in der Abbildung 8 dargestellt, wieder zusammengeführt. Am Ende teilen sich die zusammengeführten Schläuche über ein Y-Stück in zwei Schläuche, die an einer Nasensonde enden. Über die Nasensonde bekommt der Proband in beide Nasenlöcher den jeweiligen Geruch zugeführt.

Je nach Teilstudie gibt es unterschiedliche Intervallzeiten und andere Rahmenbedingungen. In allen Teilstudien wurde in drei Messreihen ein EEG während des Riechens von Kontrolllösung, PEA und Eukalyptol aufgezeichnet.

In der ersten Teilstudie (A) wurde PEA 100% genutzt und Eukalyptol mit Wasser in Verhältnis 1:40 gemischt. Zehn Probanden haben in randomisierter Reihenfolge je einen Durchgang mit der Kontrolllösung, PEA und Eukalyptolmischung durchlaufen. Dabei wurde aller zwölf Sekunden für je 0,5 Sekunden auf den Duft umgeschaltet. Pro Messreihe wurden 60 Wiederholungen durchgeführt.

In der zweiten Teilstudie (B) wurde die Konzentration von Eukalyptol auf 2:15 erhöht. Der ISI wurde auf 20 Sekunden und die Reizdauer auf eine Sekunde erhöht. Die sonstigen Bedingungen blieben gleich.

In der nächsten Teilstudie (C) variierten die Intervallzeiten, d.h. die Pausen zwischen den Duftreizen lagen randomisiert zwischen 18 und 22 Sekunden. Dann folgte ein Duftreiz mit einer Dauer von einer Sekunde. Außerdem wurden die Düfte nicht mehr je in einer Messreihe gemessen sondern gemischt, d.h. alle drei bis fünf Intervalle wechselte der Duft randomisiert. Um den Probanden nicht zu überanstrengen wurden trotzdem immer nur 60 Messungen am Stück durchgeführt. Dann folgte eine Pause und der nächste Durchlauf startete.

Teilstudie D verlief wie Teilstudie C. Jedoch war das Spiel am Computerbildschirm etwas anders. Der Hintergrund des Spiels färbte sich zwei Sekunden vor dem Duftreiz und während des Duftreizes rot. Der Proband wurde darauf hingewiesen, dass er während dieser Zeit besonders aufmerksam riecht.

3.3.4 EEG

Zur Registrierung der EEG-Daten wurde ein EEG-Gerät vom Hersteller SIR, Röttenbach vom Typ Brain Star AC2000 mit der CE-Nummer 0482 verwendet. Das EEG ist einerseits zur Steuerung mit dem Computer und andererseits über die Elektroden mit dem Probanden verbunden. Wie in der Abbildung 9 dargestellt wurden folgende Elektroden geklebt: Fz, Cz, Pz, Fp2 und jeweils Erdungselektroden an den Ohrläppchen und Mastoid links und rechts.

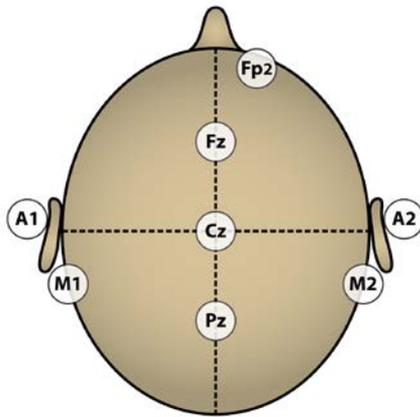


Abbildung 9: Benutzte Elektrodenlokalisierungen

Die Abbildung zeigt den Kopf eines Probanden von oben. Es ist die Verteilung der Elektroden am Kopf nach dem internationalen 10-20-System dargestellt.

3.4 Ablauf

Vor jeder Messung wurde der Proband über die Studie informiert, aufgeklärt und unterschrieb dann die Einverständniserklärung. Danach wurde der SDI-Wert bestimmt. Lag er über 30,5, konnte mit der Messung am kleinen Olfaktometer begonnen werden.

Dazu setzte sich der Proband auf den Stuhl gegenüber dem Bildschirm. Dann wurden die Punkte am Kopf nach dem internationalen 10-20-System angezeichnet, auf denen die Elektroden später platziert wurden. Diese Stellen wurden zunächst gereinigt und dann die Elektroden aufgeklebt. Dazu wurde die Peelingcreme „skinPure“ verwendet (Nihon Kohden; Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo; JPN). Sie wurde zur Reinigung und Entfettung der Kopfhaut eingesetzt. Danach wurde eine Elektrodencreme „EC2“ (Grass; Warwick; USA) genutzt um die Elektroden zu befestigen und den Kontakt für das EEG herzustellen.

Im Anschluss wurde der Sitz der Elektroden durch Aufzeichnen eines Test-EEGs überprüft. War dieses in Ordnung, wurde dem Proband der Ablauf erklärt. Grundsätzlich war es wichtig, dass der Proband stets durch den Mund atmete um zu vermeiden, dass das Ausatmen durch die Nase das Einströmen des Duftes verhinderte. Es war außerdem von Bedeutung, dass der Proband so wenig wie möglich zwinkerte um Artefakte im EEG zu vermeiden. Dem Probanden wurde aber lediglich mitgeteilt, dass in regelmäßigen Abständen unterschiedliche Düfte mit unterschiedlicher Intensität über die Nasensonde in seine Nase gesendet werden. Außerdem gab es eine kurze Einweisung zur Bedienung des Spiels am Computerbildschirm. Dann wurden ihm die Nasensonde und Kopfhörer aufgesetzt. Über die Kopfhörer wurde das Brownsche Rauschen abgespielt. Der Proband wurde abschließend durch einen Vorhang im Raum isoliert. In der Abbildung 10 ist ein Proband kurz vor der Messung dargestellt. Jeder

der drei Messdurchläufe umfasste 60 Messungen. D.h. je nach Teilstudie dauerte ein Durchlauf etwa zwölf bis 22 Minuten.



Abbildung 10: Proband vor der Messung

Der Proband trägt Kopfhörer, die das Brownsche Rauschen abspielen. Auf seinem Kopf befinden sich die Elektroden für das EEG. Auf seinem Schoß befindet sich das Mousepad zur Steuerung des Spiels auf dem Bildschirm. Dazu sieht man deutlich die Schläuche, die vom Olfaktometer zur Nasensonde verlaufen, um den Probanden mit dem jeweiligen Duft zu versorgen.

Dann wurde jeweils wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben die Messung der einzelnen Teilstudien durchgeführt. Zwischen jedem Messdurchlauf fand eine kurze Pause statt.

3.5 Auswertung

3.5.1 Auswertung der EEG-Daten

Um die Messdaten des Computers auswerten zu können, wurden sie zunächst in ein Dateiformat konvertiert welches mit Matlab (The MathWorks; Natick; USA) kompatibel ist. Dazu wurde das Programm Evokconv (Croy A; Dresden; DEU) eingesetzt.

Die Auswertung der Daten wurde dann mit Hilfe von Matlab durchgeführt. Dabei war es wichtig jeweils pro Duft eine separate Auswertung durchzuführen. In Teilstudie A und B wurden die Düfte einzeln gemessen. Bei Teilstudie C und D lagen gemischte Messdaten vor. Das heißt, bei der fortlaufenden Aufzeichnung des EEGs sind Messwerte für alle drei

Lösungen nacheinander in einer Datei erfasst. Diese mussten nach Kontrolllösung, PEA und Eukalyptol getrennt werden. Danach wurden sie jeweils einzeln ausgewertet.

Grundsätzlich wurden also für jeden Probanden alle Messung pro Duft einzeln im Computer ausgewertet. Als Erstes wurden die EEG-Daten in Letswave (Nociens; Brüssel; BEL) importiert. Dann wurde ein Breitband-Filter (0,1-15Hz) angewendet. So wurden Störfrequenzen z.B. des Computers oder der Raumbelichtung herausgefiltert. Als nächstes wurden die Elektroden im Programm ausgewählt und benannt. Nur folgende Elektroden wurden ausgewertet: Cz, Fp2, Fz und Pz. Alle weiteren Elektroden waren nur zur Erdung vorhanden. Dann wurde eine Baseline (-0,5-0s) definiert. Im Anschluss wurden parallel alle vier Elektroden in der Zeit von null bis zwei Sekunden und innerhalb der Amplituden -50 und +50Hz betrachtet um Artefakte zu erkennen. Wies die Elektrode Fp2 „Zwinker-Artefakte“ auf oder eine der Elektroden Cz, Fz und Pz lag außerhalb des Verstärkungsbereiches (-50 bis +50Hz) musste die jeweilige Messung ausgeschlossen werden. Dann erfolgte eine Zeit-Frequenz-Analyse. Dabei wurden Frequenzen zwischen 0,5 und 15Hz analysiert. Dann wurde eine Baseline definiert. Diese wurde genutzt um die Frequenzhäufigkeit in der Zeit -0,4 bis -0,1s zu registrieren und auf eins festzulegen. Die Frequenzen nach dem Duftreiz wurden dazu ins Verhältnis gesetzt. Schließlich erhielt man ein Diagramm, welches das Vorkommen der jeweiligen Frequenz zu einer bestimmten Zeit darstellt.

3.5.2 Statistische Auswertung

Im Anschluss erfolgte eine statistische Auswertung der Messergebnisse mit Hilfe von SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Dabei wurden entsprechend der Fragestellungen Tests durchgeführt sowie Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Als Erstes wurde die Verteilung der Geschlechter, des Alters und des SDIs einzeln und im Zusammenhang zueinander beurteilt. Dann wurde die Aktivierung, Frequenz und Zeit beurteilt und verglichen. Dabei wurden die Elektroden und die Teilstudien je untereinander verglichen. Signifikante Unterschiede sind definiert bei $p < 0,05$. In den einzelnen Teilstudien wurde untersucht ob es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Geruch (PEA, Eukalyptol) und der Kontrolllösung (Wasser) gibt. Dies wurde genutzt um die Aktivierung des Riechhirns zu beurteilen.

4 Ergebnisse

4.1 Studiengruppe

In der gesamten Studie wurden 40 gesunde Probanden getestet. Je Teilstudie nahmen zehn Testpersonen teil. Insgesamt waren 20 Männer und 20 Frauen bei der Studie dabei. In Tabelle 3 ist die jeweilige Verteilung von Männern und Frauen je Studie dargestellt.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung

| | Teilstudie A | Teilstudie B | Teilstudie C | Teilstudie D |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Anzahl der Frauen | 6 | 4 | 5 | 5 |
| Anzahl der Männer | 4 | 6 | 5 | 5 |

In der Tabelle ist die jeweilige Anzahl der Männer und Frauen für jede Teilstudie dargestellt.

Die Probanden waren zwischen 18 und 33 Jahre alt. Durchschnittlich waren sie $24,9 \pm 3,8$ Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei den Frauen war $23,7 \pm 2,8$ Jahre und bei den Männern $26,0 \pm 4,2$ Jahre. Der Unterschied des Alters zwischen beiden Geschlechtern ist grenzwertig signifikant ($t=2,02$; $p=0,050$). Im Mittel waren die Frauen also etwa zwei Jahre jünger als die Männer.

4.2 Psychophysischer Test mittels „Sniffin’ Sticks“

An der Studie nahmen nur normosmische Probanden teil. Zur Einordnung wurde hierfür der SDI verwendet. Es lagen Werte von 30,5 bis 41,5 vor. Der Mittelwert liegt bei $36,5 \pm 3,0$. Die SDI-Werte der Frauen und Männer unterscheiden sich nicht signifikant ($t=0,99$; $p=0,32$). Der Mittelwert der Frauen liegt bei $36,0 \pm 2,5$ und der Mittelwert der Männer bei $37,0 \pm 3,4$. Somit haben die Männer ein tendenziell besseres Ergebnis erreicht. Bei Untersuchung des SDIs in Abhängigkeit des Alters der Probanden ergab sich wiederum kein signifikanter Unterschied ($F=0,72$; $p=0,55$).

4.3 Änderung der „power“ bei olfaktorischer Reizung

4.3.1 Festlegung der „region of interest“ (ROI)

Um die Regionen zur Auswertung der Änderung der „power“ festlegen zu können, kam ein t-Test zur Anwendung. Es wurden die auftretenden Frequenzen vor dem Duftreiz mit der Zeit nach erfolgtem Duftreiz verglichen. In Abbildung 11 sind die Diagramme der einzelnen Studien dargestellt.

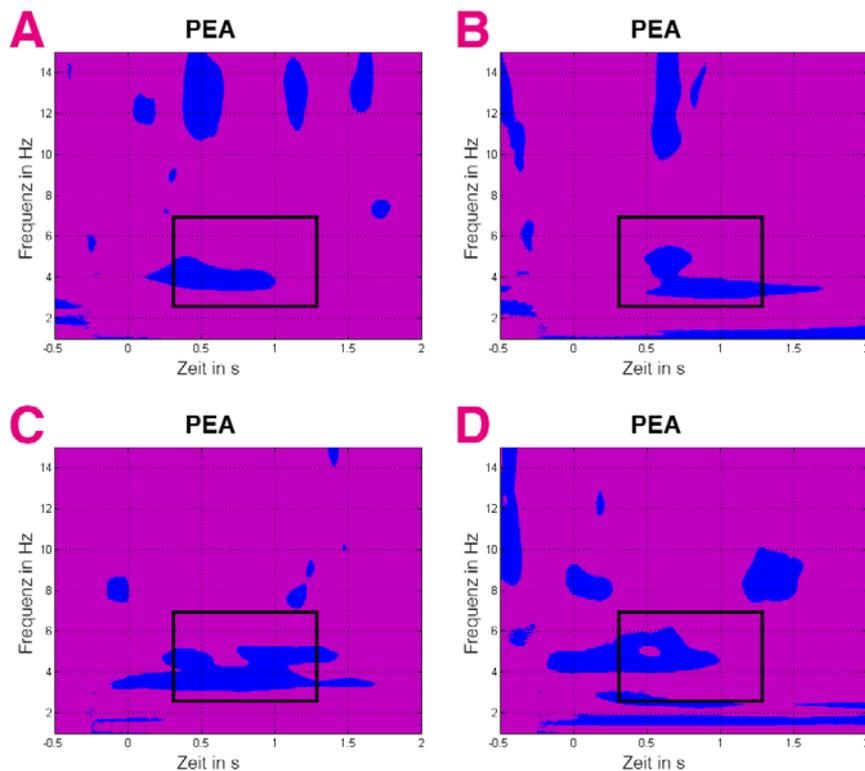


Abbildung 11: *t*-Test der Studien A, B, C und D bei PEA

In der Abbildung sind jeweils die Teilstudien A bis D einzeln dargestellt. Die x-Achse beschreibt die Zeit in Sekunden, die y-Achse die Frequenz in Hertz. Bereiche ohne signifikante Änderung der „power“ im Vergleich zur Baseline sind rosa dargestellt. Blaue Flächen repräsentieren Bereiche mit signifikanter Änderung der „power“ ($p < 0,05$). Der schwarz umrandete Bereich markiert die ROI.

Die Diagramme stellen den Vergleich der Frequenzen nach Einwirkung des Duftreizes zur Baseline dar. Von besonderem Interesse ist das Vorkommen von niedrigen Frequenzen. Bei Studie A liegt der Bereich der signifikanten Änderung der „power“ bei 250-1000ms und 2,5-5,0Hz. Bei Studie B liegt er bei 500-1500ms und 3-6Hz. Bei Studie C und D ist er ähnlich und beginnt direkt nach der Baseline. Der Bereich für Studie C liegt bei 0-1500ms und 3-6Hz und für Studie D bei 0-1000ms und 2,0-6,5Hz. Für alle Teilstudien wurde ein Zeit- und Frequenzbereich festgelegt, in dem möglichst von allen Studien der Bereich enthalten ist, der die signifikante Änderung der „power“ beinhaltet. Dieser wird ROI genannt. Der vereinheitlichte Bereich wurde zur weiteren Auswertung genutzt und liegt bei einer Zeit von 300-1300ms sowie einer Frequenz von 2,5-7,0Hz.

4.3.2 Elektrodenauswahl

Es wurden alle Elektroden der Studie A bis D hinsichtlich der Stärke der Änderung der „power“ ausgewertet. Diese liegt für Cz bei $39,7 \pm 22,1\%$, für Fz bei $37,9 \pm 29,4\%$ und für Pz

bei $38,6 \pm 21,3\%$ ($F=0,18$; $p=0,84$). Die Änderung der „power“ zwischen den Elektroden ist nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch war die Aktivierung bei der Elektrode Cz am stärksten, so dass die weitere Auswertung sich auf die Elektrode Cz bezieht.

4.3.3 Beurteilung der Änderung der „power“ nach einem Duftreiz

Die EEG-Daten an der Elektrode Cz wurden ausgewertet. Daraus ergibt sich ein Diagramm, in dem über unterschiedliche Farben die Häufigkeit und Stärke der Frequenzen (die „power“) dargestellt wird (siehe Abbildung 12).

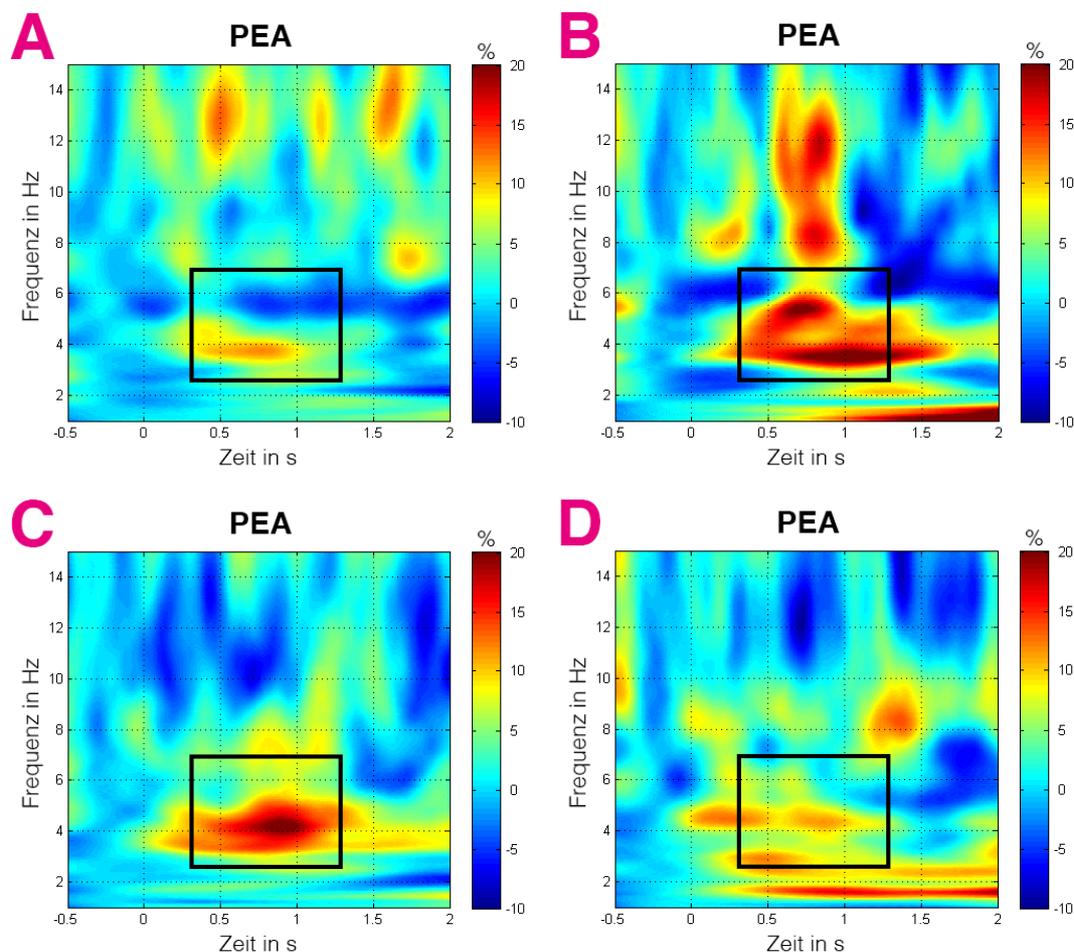


Abbildung 12: Änderung der „power“ bei PEA

In der Abbildung sind jeweils die Teilstudien A bis D einzeln dargestellt. Die x-Achse beschreibt die Zeit in Sekunden, die y-Achse die Frequenz in Hertz. Die ROI zur weiteren Auswertung ist schwarz umrandet.

Der Zeitpunkt -0,5 bis 0s definiert die Baseline. Zum Zeitpunkt 0s erfolgte der Duftreiz. In allen Abbildungen erkennt man eine Änderung der „power“. Zu Erkennen ist dies an der gelben bis roten Farbe im markierten Bereich. Sie bedeutet eine prozentuale Zunahme dieser Frequenz. Dunkelblaue Bereiche zeigen eine prozentuale Abnahme der zugehörigen

Frequenz. Nach 300-1300ms traten niedrige Frequenzen gehäuft auf. Das heißt in der definierten ROI kann eine Änderung der „power“ beobachtet werden. Deutlich wird dies auch durch die Werte der durchschnittlich maximalen Änderung der „power“ in der Tabelle 4.

Tabelle 4: Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ für Reizung mit PEA

| Teilstudien | Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ in % | |
|-------------|---|--------------------|
| | Mittelwert | Standardabweichung |
| A | 32,0 | 11,5 |
| B | 42,9 | 37,5 |
| C | 43,5 | 22,1 |
| D | 40,5 | 13,9 |

In der Tabelle sind Mittelwert und Standardabweichung der Änderung der „power“ der einzelnen Studien dargestellt.

Die durchschnittlich maximale Änderung der „power“ beträgt bei Studie A $32,0 \pm 11,5\%$, bei Studie B $42,9 \pm 37,5\%$, bei Studie C $43,5 \pm 22,1\%$ und bei Studie D $40,5 \pm 13,9\%$. Die geringste Änderung der „power“ liegt bei Studie A und die größte prozentuale Änderung der „power“ bei Studie C vor. Beim Vergleich der durchschnittlich maximalen Änderung der „power“ zwischen den Studien ist kein signifikanter Unterschied festzustellen ($F=0,51$; $p=0,68$).

4.3.4 Vergleich der Änderung der „power“ zwischen Duftreiz und Kontrolllösung

Die Messergebnisse wurden mit der Kontrollmessung verglichen, um zu testen ob die Änderung der „power“ wirklich mit dem Duftreiz im Zusammenhang steht. In Abbildung 13 sind die Diagramme der Kontrollmessung und PEA gegenübergestellt.

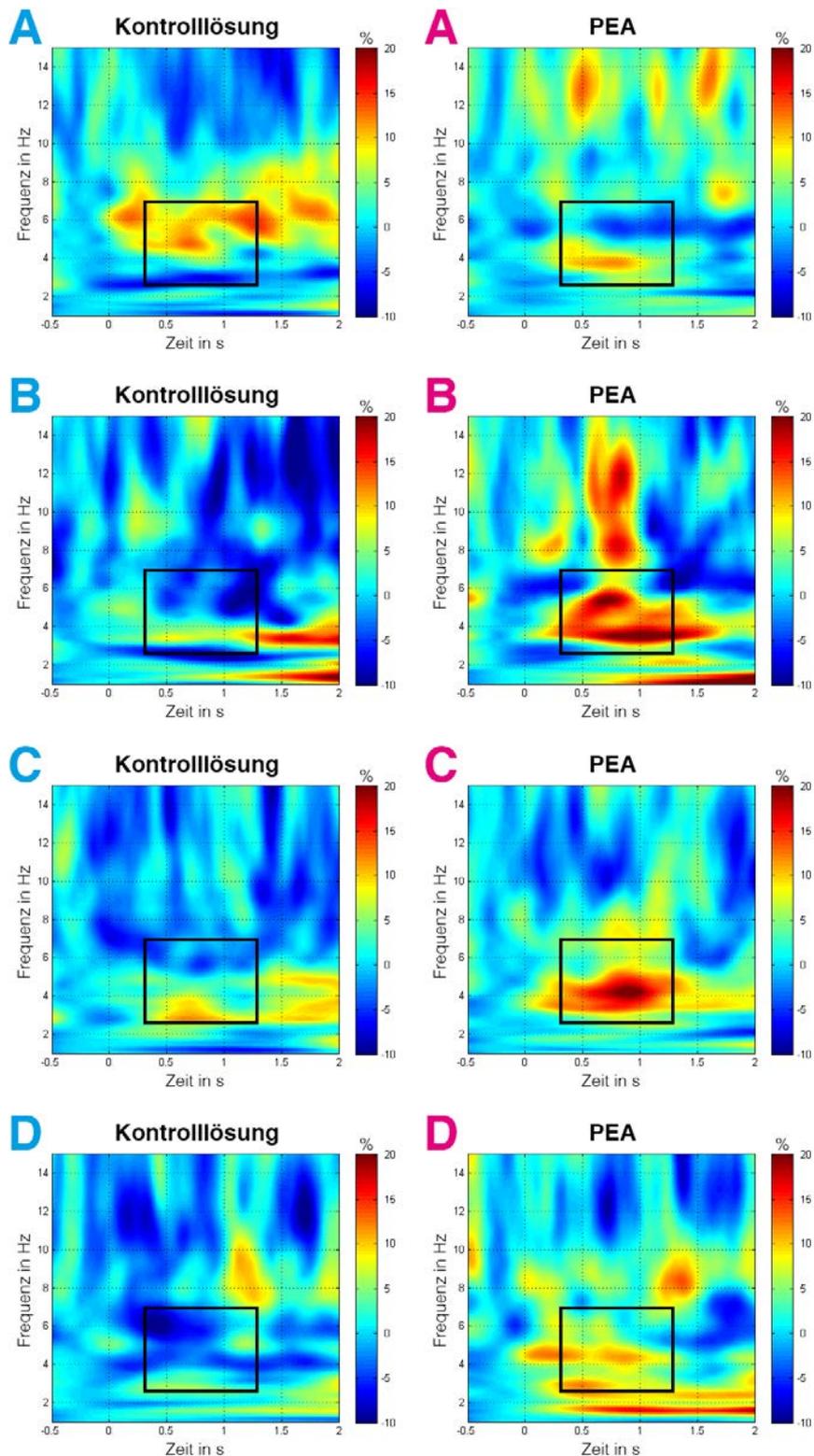


Abbildung 13: Gegenüberstellung der Änderung der „power“ von Kontrollmessung und Messung nach PEA-Reiz

Es sind die Messergebnisse der Studien A bis D abgebildet. Links befindet sich das Diagramm der Kontrollmessung und rechts das Diagramm der Messung mit PEA. Der umrandete Bereich ist der Zeit- und Frequenzbereich, der verglichen wurde.

In Studie A sieht man in beiden Messungen eine Änderung der „power“, dargestellt durch den Farbwechsel von blau nach gelb-rot. Die Änderung der „power“ der Studie A lag für PEA bei $32,0 \pm 11,5\%$ und für Wasser bei $34,9 \pm 18,3\%$. In Studie B bis C ist auch in beiden Abbildungen eine Änderung der „power“ zu erkennen. Das Ausmaß ist jedoch bei PEA jeweils stärker. Die Änderung der „power“ der Studie B lag für PEA bei $42,9 \pm 37,5\%$ und für Wasser bei $31,1 \pm 16,3\%$, bei Studie C für PEA $43,5 \pm 22,1\%$ und für Wasser $28,5 \pm 7,5\%$. Bei Studie D ist in der Kontrollmessung nur eine minimale Änderung der „power“ mit ca. 3Hz zu beobachten. Viel stärker ist diese für PEA. Sie lag bei $40,5 \pm 13,9\%$ und für Wasser nur bei $22,8 \pm 12,7\%$. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Vergleich der Kontrollmessung und Messung von PEA

| Studie | Messung | Änderung der „power“ in % | | t | p |
|--------|-----------|---------------------------|--------------------|------|-------|
| | | Mittelwert | Standardabweichung | | |
| A | PEA | 32,0 | 11,5 | 0,41 | 0,69 |
| | Kontrolle | 34,9 | 18,3 | | |
| B | PEA | 42,9 | 37,5 | 0,97 | 0,36 |
| | Kontrolle | 31,1 | 16,3 | | |
| C | PEA | 43,5 | 22,1 | 1,92 | 0,09 |
| | Kontrolle | 28,5 | 7,5 | | |
| D | PEA | 40,5 | 13,9 | 3,55 | 0,006 |
| | Kontrolle | 22,8 | 12,7 | | |

In der Tabelle sind die jeweiligen Änderungen der „power“ bei Studie A bis D für PEA und Wasser beschrieben.

Die Ergebnisse der Tabelle zeigen, dass nur bei Studie D ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrolle und PEA besteht ($t=3,55$; $p=0,006$). Bei den Studien A bis C gibt es keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund dessen wurde Studie D genauer ausgewertet. In Tabelle 6 wird für diese Studie die Änderung der „power“ genauer beschrieben.

Tabelle 6: PEA-Änderung der „power“ bei Studie D

| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Zeit in s | 0,3 | 1,3 | 0,8 | 0,4 |
| Frequenz in Hz | 2,5 | 7,0 | 4,3 | 1,6 |
| Änderung der „power“ in % | 17,8 | 65,0 | 40,5 | 13,9 |

In der Tabelle ist die Änderung der „power“ bei Studie D für PEA beschrieben.

In der durch die ROI festgelegten Zeitspanne von 300 bis 1300ms und dem Frequenzbereich von 2,5 bis 7,0Hz war die Änderung der „power“ im Mittel $40,5 \pm 13,9\%$. Das Minimum lag bei 17,8% und das Maximum bei 65%.

4.3.5 Receiver Operating Characteristics (ROC)

Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurde eine statistische Auswertung durchgeführt und das Ergebnis im ROC-Diagramm dargestellt (siehe Abbildung 14). Die Fläche unter der Kurve wird „area under the curve“ (AUC) genannt. Sie soll möglichst nahe eins liegen.

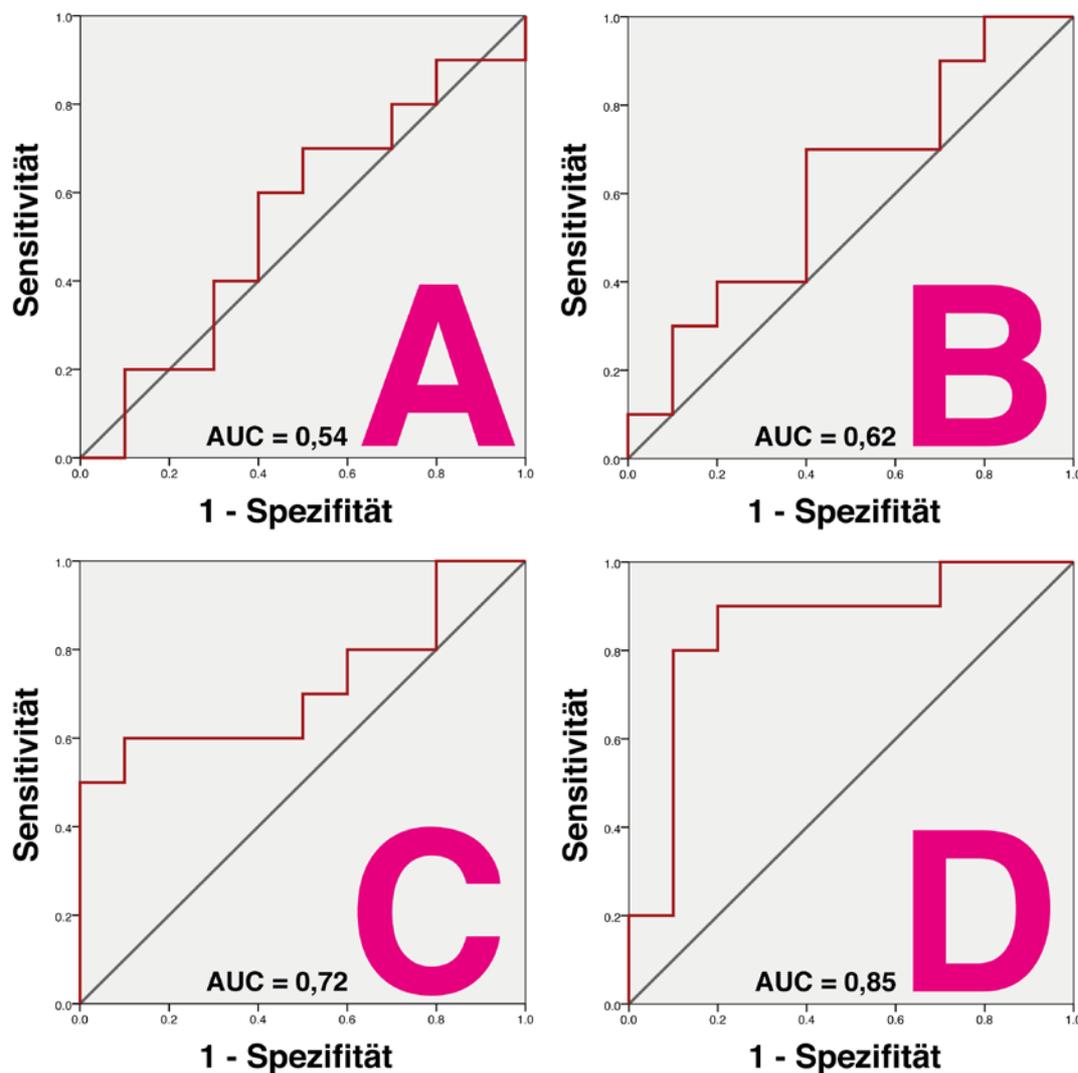


Abbildung 14: ROC der Studien A bis D für PEA

In den Diagrammen ist die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Studien dargestellt. Dabei repräsentiert die x-Achse die 1-Spezifität und die y-Achse die Sensitivität. Verläuft die Kurve über die „linke obere Ecke“, dann ist Sensitivität und Spezifität hoch. Bei jedem Diagramm wurde die AUC ermittelt.

Die AUC ist bei Studie A 0,54, bei Studie B 0,62, bei Studie C 0,72 und bei Studie D 0,85. Es ist eine Zunahme der AUC zu beobachten. In der letzten Studie wurden mit einer AUC von 0,85 die besten Ergebnisse erzielt. Dies zeigen auch die Werte in Tabelle 7.

Tabelle 7: ROC der Studien A bis D für PEA

| Studie | AUC | p |
|--------|------|-------|
| A | 0,54 | 0,76 |
| B | 0,62 | 0,36 |
| C | 0,72 | 0,09 |
| D | 0,85 | 0,008 |

In der Tabelle sind AUC und p zur jeweiligen Studie zusammengefasst.

Die Werte in Tabelle 7 zeigen, dass die Studien A bis C keinen signifikanten Unterschied zur Mittellinie des Diagramms aufweisen. Das heißt Studie A bis C weichen kaum von einer Sensitivität und Spezifität von 50% ab. Nur bei Studie D ist p kleiner als 0,05. Hier sieht man im Diagramm auch, dass die Kurve über die „linke obere Ecke“ verläuft und nicht in der Nähe der Mittellinie. Bei Studie D wurde der Cutoff-Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bestimmt. Dabei ergibt sich, dass eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 80% bei einer Änderung der „power“ von 24,6% vorliegt. Nur ein Proband hatte eine Änderung der „power“, die mit 17,8% unter dem Cutoff-Wert lag.

4.4 Änderung der „power“ bei trigeminaler Reizung

4.4.1 Festlegung der ROI

Der t-Test wird genutzt, um die Regionen zur Auswertung der Änderung der „power“ festzulegen. Dieser ist in Abbildung 15 dargestellt.

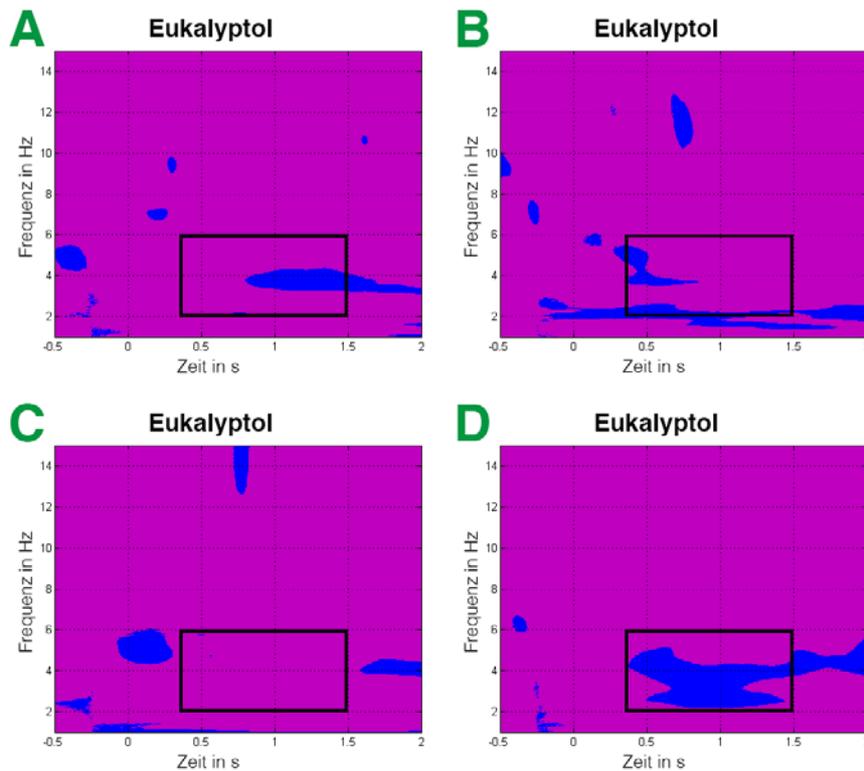


Abbildung 15: *t*-Test der einzelnen Studien bei Eukalyptol

In der Abbildung sind jeweils die Teilstudien A bis D einzeln dargestellt. Die x-Achse beschreibt die Zeit in Sekunden, die y-Achse die Frequenz in Hertz. Die Farbe blau kennzeichnet die Frequenz- und Zeitbereiche, die sich im Vergleich zur Baseline signifikant geändert haben.

Im Diagramm gibt es pink und blau gefärbte Bereiche. Die blau gefärbten Regionen zeigen eine Änderung der „power“ im Vergleich zur Zeit vor der Einwirkung des Eukalyptols an. In jeder Teilstudie liegen diese Bereiche zu einer anderen Zeit oder in einem anderen Frequenzbereich. Somit wurde ein Zeit- und Frequenzbereich festgelegt, der möglichst alle diese Bereiche enthält.

Bei Studie A liegt die Änderung der „power“ bei 750-2000ms und 3-5Hz. Bei Studie B sind 2 Bereiche im Diagramm zu sehen. Ein Bereich liegt bei 300-800ms und 3-6Hz, der zweite bei 1-3Hz über den gesamten Zeitbereich des Diagramms. Zusammenfassend liegt die signifikante Änderung der „power“ der Studie B bei 250-1000ms und 2-6Hz. Bei Studie C liegt eine Änderung der „power“ im Vergleich zur Baseline direkt ab dem Zeitpunkt 0-300ms und bei 4-6Hz sowie nach 1500-2000ms bei 3-5Hz vor. Bei Studie D liegt die Region bei 350-2000ms und 2,0-5,5Hz. Beim Vergleich aller Bereiche der Studien, sind sich Studie A, B und D ähnlich. Nur Studie C zeigt eine Änderung der „power“ in anderen Zeitbereichen, aber ähnlichen Frequenzbereichen. Zur weiteren Auswertung wurden die Regionen vereinheitlicht. Dies ist der Bereich, der in den Abbildungen schwarz umrandet ist. Festgelegt wurde als ROI eine Zeit von 350-1500ms und eine Frequenz von 2-6Hz.

4.4.2 Elektrodenauswahl

Es wurden alle Elektroden hinsichtlich der Stärke der Änderung der „power“ ausgewertet. Diese lag für Cz bei $35,1 \pm 16,5\%$, für Fz bei $35,7 \pm 17,9\%$ und für Pz bei $38,0 \pm 20,8\%$ ($f=0,79$; $p=0,46$). Die Änderung der „power“ zwischen den Elektroden ist nicht signifikant unterschiedlich. Die Elektrode Pz zeigte aber die größte Veränderung der „power“. Aufgrund dessen wurden alle weiteren Auswertungen auf diese Elektrode bezogen.

4.4.3 Beurteilung der Änderung der „power“ während eines trigeminalen Reizes

Es erfolgte die Auswertung der EEG-Daten der Elektrode Pz. Das resultierende Diagramm stellt die Frequenzhäufigkeit in Abhängigkeit der Zeit dar (siehe Abbildung 16).

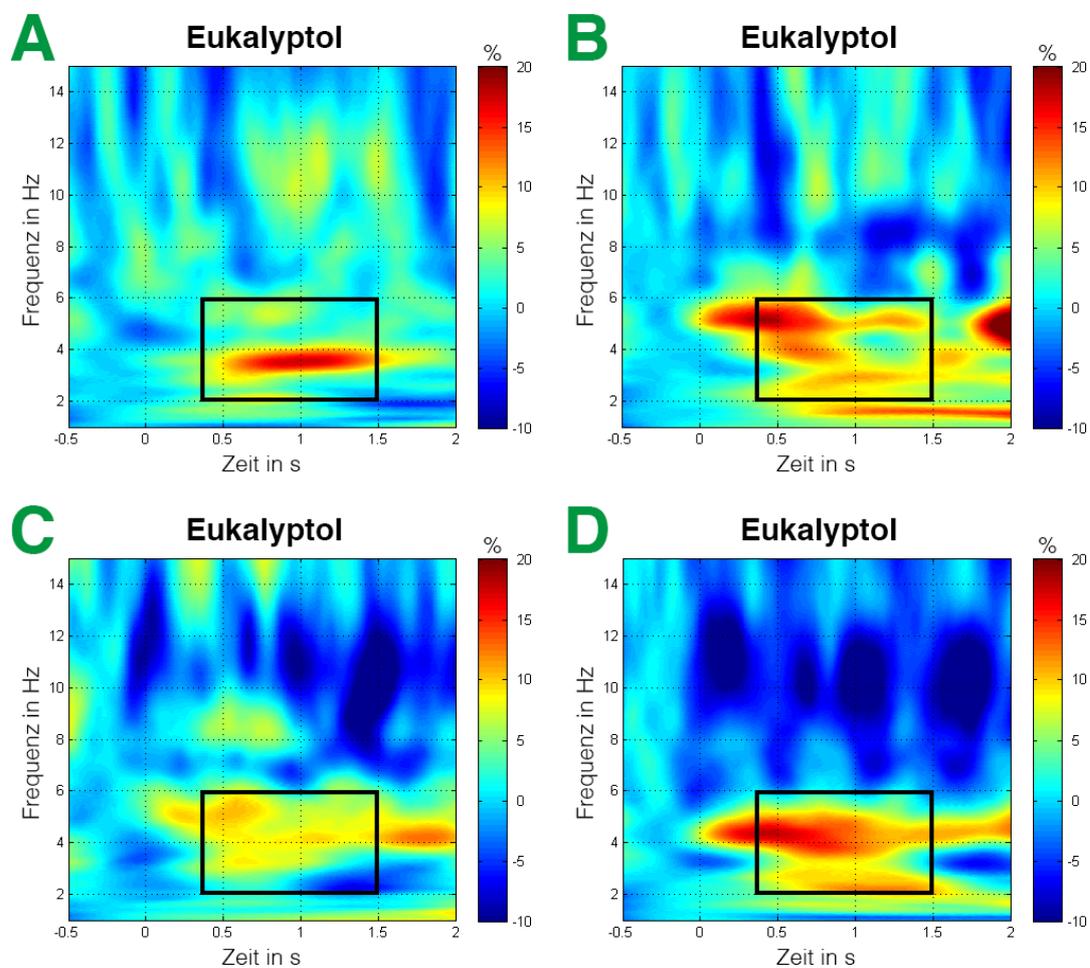


Abbildung 16: Änderung der „power“ bei Eukalyptol

In der Abbildung sind jeweils die Teilstudien A bis D einzeln dargestellt. Die x-Achse beschreibt die Zeit in Sekunden, die y-Achse die Frequenz in Hertz. Die Farbe zeigt die prozentuale Änderung der jeweiligen „power“ an (blau=selten, rot=häufig). Die ROI zur weiteren Auswertung ist schwarz umrandet.

Im Zeitbereich -0,5-0s liegt die Baseline. Zum Zeitpunkt 0s erfolgte der Duftreiz mit Eukalyptol. Bei allen Diagrammen ist eine deutliche Änderung der „power“ zu erkennen. Im Diagramm ist dies an der Farbänderung von blau in gelb bis rot erkennbar. Nach 350-1500ms traten gehäuft niedrige Frequenzen auf. Deutlich wird dies auch durch die Werte der durchschnittlich maximalen Änderung der „power“ in Tabelle 8.

Tabelle 8: Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ von Eukalyptol

| Teilstudien | Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ in % | |
|-------------|---|--------------------|
| | Mittelwert | Standardabweichung |
| A | 32,2 | 11,5 |
| B | 43,9 | 33,2 |
| C | 37,6 | 18,9 |
| D | 38,3 | 14,2 |

In der Tabelle sind Mittelwert und Standardabweichung der Änderung der „power“ der einzelnen Studien dargestellt.

Die durchschnittlich maximale Änderung der „power“ beträgt bei Studie A $32,2 \pm 11,5\%$, bei Studie B $43,9 \pm 33,2\%$, bei Studie C $37,6 \pm 18,9\%$ und bei Studie D $38,3 \pm 14,2\%$. Die geringste Änderung der „power“ liegt bei Studie A und die größte prozentuale Änderung der „power“ bei Studie B vor. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant zwischen den Studien ($F=0,52$; $p=0,67$).

4.4.4 Vergleich der Änderung der „power“ zwischen trigeminalem Reiz und Kontrolllösung

Bei allen Teilstudien war eine Änderung der „power“ messbar. Jedoch ist es auch wichtig, dass im Vergleich zur Kontrollmessung ein signifikanter Unterschied besteht. In der Abbildung 17 sind die beiden Messungen mit und ohne trigeminalem Reiz gegenübergestellt.

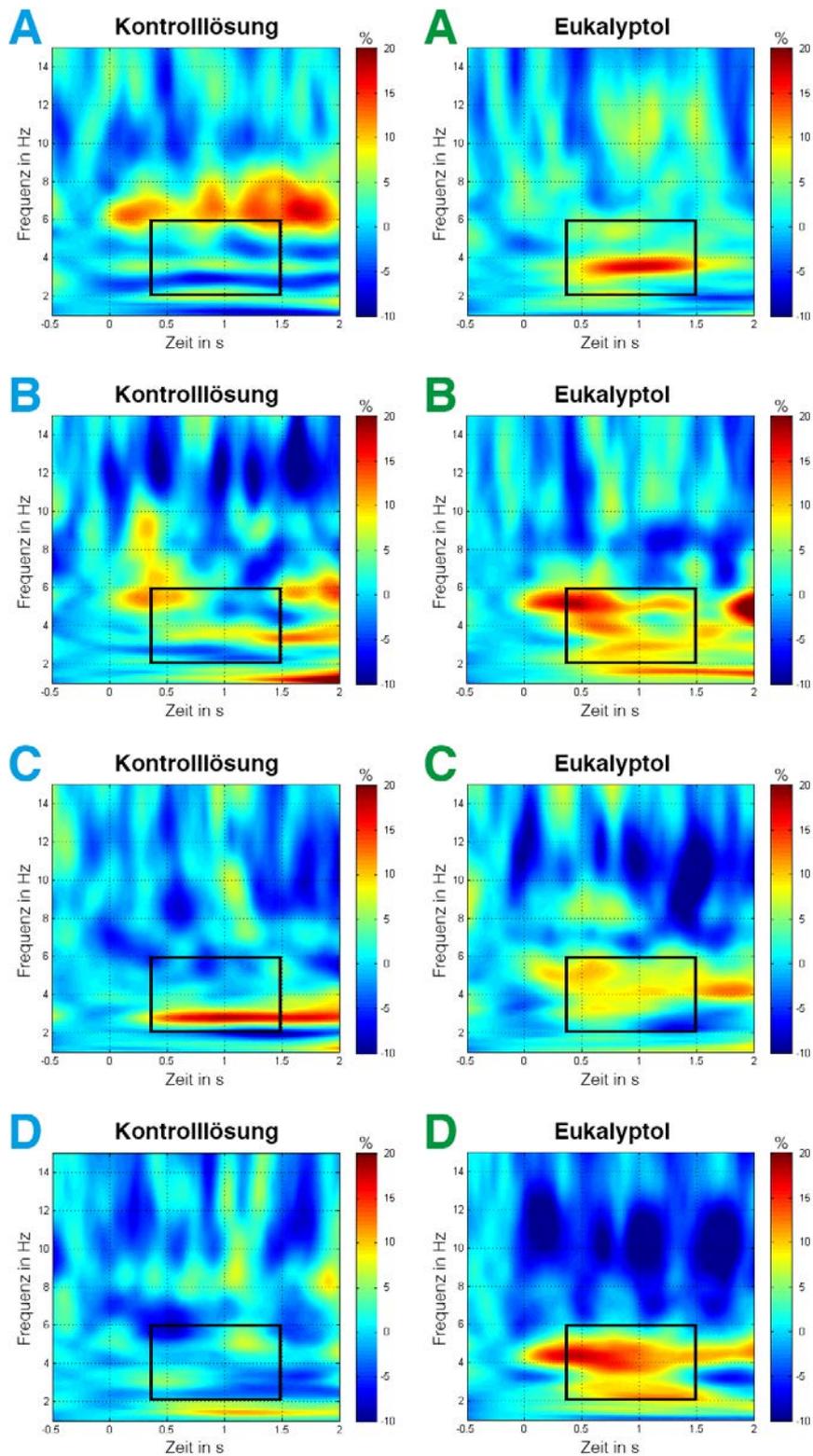


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Messung von Eukalyptol und Wasser
 Es sind die Messergebnisse der Studien A bis D abgebildet. Links befindet sich das Diagramm der Kontrollmessung und rechts der Messung mit Eukalyptol. Der umrandete Bereich ist der Zeit- und Frequenzbereich, der verglichen wurde.

Ohne Stimulation durch einen Duftreiz zeigt sich bei Studie A ein überwiegend blau und mittig ca. bei 3-4Hz ein gelb gefärbter Bereich. Nach der Einwirkung des Duftreizes ist eine deutliche Farbänderung von blau-gelb in rot zu erkennen. Dieser Farbumschlag zeigt eine deutliche Änderung der „power“ an. Die Änderung der „power“ für die Kontrolllösung liegt bei $36,0 \pm 20,4\%$ und für Eukalyptol bei $32,2 \pm 11,5\%$. Die Änderung der „power“ wirkt visuell im Diagramm sehr unterschiedlich, die Werte sind jedoch sehr ähnlich. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor ($t=0,56$; $p=0,59$). Studie B zeigt bei Eukalyptol eine deutlichen Änderung der „power“ in der gesamten ROI. Jedoch sind auch hier die Werte der Änderung der „power“ sehr ähnlich. Bei der Kontrolllösung wurde eine Änderung der „power“ von $41,0 \pm 30,9\%$ und bei Eukalyptol von $43,9 \pm 33,2\%$ gemessen ($t=0,23$; $p=0,83$). Studie C zeigt bei der Kontrolllösung eine deutliche Änderung der „power“ bei 2-4Hz. Bei Eukalyptol ist der umrandete Bereich fast ausschließlich gelb gefärbt, somit fand nur eine geringe Änderung der „power“ statt. Sie beträgt bei der Kontrolllösung $32,8 \pm 10,0\%$ und bei Eukalyptol $37,6 \pm 18,6\%$. Der Unterschied zwischen beiden Messungen ist nicht signifikant ($t=0,89$; $p=0,40$). Bei Studie D ist eine deutliche Änderung der „power“ zu messen, dies wird auch durch den Farbwechsel von blau-gelb zu gelb-rot im gesamten umrandeten Bereich deutlich. Die Änderung der „power“ liegt für Eukalyptol bei $38,4 \pm 14,2\%$ und für die Kontrolllösung bei $25,6 \pm 9,4\%$. Die Messwerte sind signifikant unterschiedlich ($t=2,55$; $p=0,03$). Alle Messwerte sind in der Tabelle 9 für die trigeminale Reizung und die Kontrollmessung aufgeführt.

Tabelle 9: Vergleich der Kontrollmessung und Messung von Eukalyptol

| Studie | Messung | Änderung der „power“ in % | | t | p |
|--------|------------|---------------------------|--------------------|------|------|
| | | Mittelwert | Standardabweichung | | |
| A | Eukalyptol | 32,2 | 11,5 | 0,56 | 0,59 |
| | Kontrolle | 36,0 | 20,4 | | |
| B | Eukalyptol | 43,9 | 33,2 | 0,23 | 0,83 |
| | Kontrolle | 41,0 | 30,9 | | |
| C | Eukalyptol | 37,6 | 18,2 | 0,89 | 0,40 |
| | Kontrolle | 32,8 | 10,0 | | |
| D | Eukalyptol | 38,4 | 14,2 | 2,55 | 0,03 |
| | Kontrolle | 25,6 | 9,4 | | |

In der Tabelle sind die jeweiligen Änderungen der „power“ der Studien A bis D bei Eukalyptol und Wasser beschrieben.

Die Änderung der „power“ bei trigeminaler Reizung liegt zwischen 32 und 44%. Bei der Kontrollmessung ergab sich eine Änderung der „power“ von 25 bis 41%. Die Ergebnisse der Tabelle zeigen, dass schließlich nur bei Studie D ein signifikanter Unterschied zwischen der

Kontrolle und Eukalyptol besteht ($t=2,55$; $p=0,03$). Bei den Studien A bis C gibt es keinen signifikanten Unterschied. Aufgrund dessen wurde Studie D genauer ausgewertet. In Tabelle 10 wird die Änderung der „power“ bei Eukalyptol für diese genauer beschrieben.

Tabelle 10: Eukalyptol-Änderung der „power“ bei Studie D

| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------------------------|---------|---------|------------|--------------------|
| Zeit in s | 0,4 | 1,4 | 0,9 | 0,37 |
| Frequenz in Hz | 2,0 | 4,5 | 3,6 | 0,88 |
| Änderung der „power“ in % | 19,8 | 67,5 | 38,3 | 14,2 |

In der Tabelle ist die Änderung der „power“ bei Studie D für Eukalyptol beschrieben.

In der Zeitspanne von 400 bis 1400ms und im Frequenzbereich von 2,0 bis 4,5Hz war die Änderung der „power“ im Mittel bei $38,3 \pm 14,2\%$. Das Minimum war bei 19,8% und das Maximum lag bei 67,5%.

4.4.5 ROC

Zum besseren Vergleich der Kontrolllösung und Eukalyptol wurde eine statistische Auswertung durchgeführt. Das Ergebnis ist im ROC-Diagramm dargestellt (siehe Abbildung 18).

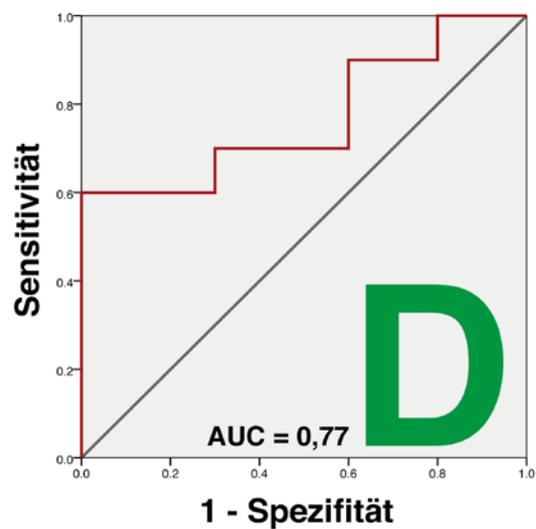
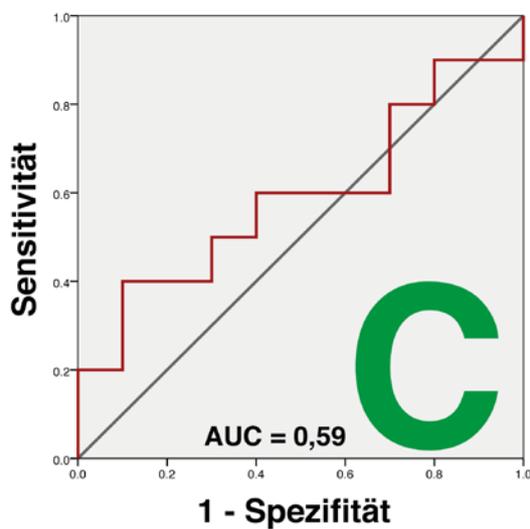
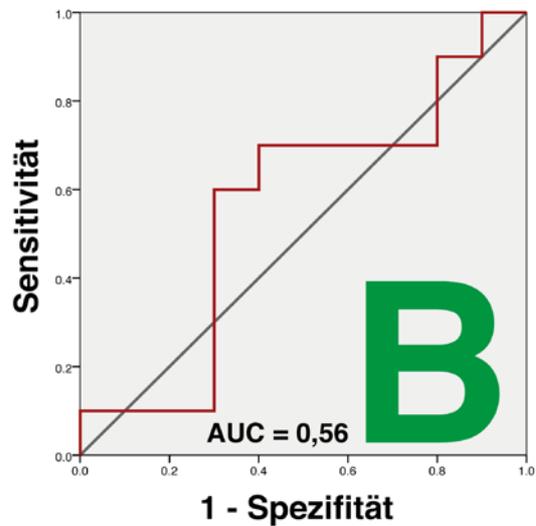
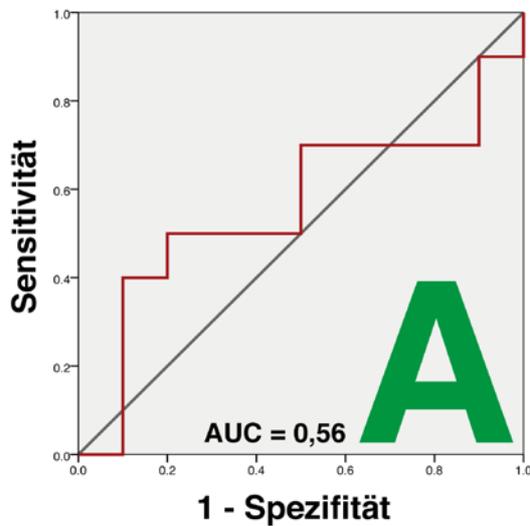


Abbildung 18: ROC der Studien A bis D für Eukalyptol

In den Diagrammen ist die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Studien dargestellt. Dabei repräsentiert die x-Achse die 1-Spezifität und die y-Achse die Sensitivität. Verläuft die Kurve über die „linke obere Ecke“, dann sind die Sensitivität und Spezifität hoch.

Die AUC ist bei Studie A und B 0,56, bei Studie C 0,59 und bei Studie D 0,77. In den Diagrammen ist eine stetige Verbesserung des Kurvenverlaufes erkennbar. In der letzten Studie wurden die besten Ergebnisse mit einer AUC von 0,77 erzielt. Dies zeigen auch die Werte in Tabelle 11.

Tabelle 11: ROC der Studien A bis D für Eukalyptol

| Studie | AUC | p |
|--------|------|------|
| A | 0,56 | 0,65 |
| B | 0,56 | 0,65 |
| C | 0,59 | 0,50 |
| D | 0,77 | 0,04 |

In der Tabelle sind AUC und p zur jeweiligen Studie zusammengefasst.

Die in Tabelle 11 dargestellten Werte geben die AUC und p der jeweiligen Studie wieder. Bei Studie A bis C liegen die Werte der AUC sehr nahe an 0,5. Das heißt die Kurve im Diagramm weicht kaum von der Mittellinie ab. Dies wiederum bedeutet, dass die Sensitivität und Spezifität kaum von 50% abweicht. Nur bei Studie D wurde ein höherer Wert erreicht, der sich signifikant von der Mittellinie unterscheidet (AUC=0,77; p=0,04) und nur bei dieser Studie liegt p unter 0,05. Bei Studie D wurde der Cutoff-Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bestimmt. Dabei ergibt sich, dass eine Sensitivität von 60% und Spezifität von 100% bei einer Änderung der „power“ von 37% vorliegt. Vier Probanden lagen unter diesem Wert und hatten eine geringere Änderung der „power“ von 19,8%, 23,6%, 24,7% und 32,7% nach der Stimulation mit Eukalyptol.

5 Diskussion

In der hier durchgeführten Studie wurde untersucht unter welchen Bedingungen es möglich ist einfach und mit geringem technischen Aufwand die Wahrnehmung eines Geruches nachzuweisen. Dabei wurde mit Hilfe eines selbstgebauten Olfaktometers der Proband olfaktorisch, gemischt olfaktorisch-trigeminal und mit einer Kontrolllösung gereizt. Parallel wurde ein EEG aufgezeichnet und dieses über die Zeit-Frequenz-Analyse ausgewertet. In vier Teilstudien (A-D) wurden verschiedene Stimulationsbedingungen getestet und beispielsweise die Reizlänge, Reizpause und die Konzentration des Duftes verändert. Die Ergebnisse waren bei Studie A am schlechtesten und bei Studie D am besten. Nur bei Studie D konnte für den rein olfaktorischen sowie den gemischt olfaktorisch-trigeminalen Reiz ein signifikanter Unterschied der Änderung der „power“ im Vergleich zum Kontrollreiz festgestellt werden.

5.1 Betrachtung der Studiengruppe

Die getesteten Probanden waren zwischen 18 und 33 Jahren alt. Es wurden nur junge Probanden getestet, um zu gewährleisten, dass die Riechfunktion nicht eingeschränkt ist. Schon 1984 zeigte eine Studie mit fast 2000 Probanden, dass die Riechfunktion zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr am Besten ist und mit dem Alter abnimmt (Doty et al., 1984a). Auch bei jungen Menschen kann es aber vorkommen, dass das Riechvermögen vermindert ist. Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Morbus Parkinson waren daher zusätzliche Ausschlusskriterien, da Studien gezeigt haben, dass diese mit einer verminderten olfaktorischen Funktion assoziiert sein können (Weinstock et al., 1993; Haehner et al., 2007). Zusätzlich wurde bei jedem Probanden zunächst ein Riechfunktionstest mit Hilfe der „Sniffin' Sticks“ durchgeführt. Für diesen haben Hummel und seine Kollegen einen Normwert ermittelt. Personen im Alter von 16 bis 30 Jahren haben demnach bei gesundem Riechvermögen einen SDI-Wert von mindestens 30,3 Punkten (Hummel et al., 2007). Nur Probanden mit einem Testergebnis von mindestens 30,5 Punkten durften daher an den weiteren Messungen teilnehmen. Im Mittel hatten die Teilnehmer einen SDI-Wert von $36,5 \pm 3,0$ Punkten und waren somit alle normosmisch.

In dieser Studie wurden nur gesunde Probanden getestet. Getestet wurde ein rein olfaktorischer Reiz, ein gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reiz und die Kontrolllösung Wasser. Verglichen wurden die Messergebnisse des olfaktorischen Reizes und des olfaktorisch-trigeminalen Reizes mit den Messergebnissen ohne Stimulation des Nervus olfactorius oder Nervus trigeminus.

5.2 Betrachtung der Versuchsbedingungen

In vier Teilstudien wurden verschiedene Versuchsbedingungen untersucht. Sie unterscheiden sich sehr im Vergleich zu den sonst verwendeten Olfaktometern, z.B. vom Hersteller Burghart. Die verschiedenen Versuchsbedingungen werden im Weiteren genauer beschrieben.

5.2.1 Betrachtung der Reizdauer

Die Reizdauer wurde zunächst auf 500ms festgelegt und dann auf 1000ms erhöht. Bei Studien von Huart und ihren Kollegen wurde mit dem klassischen Olfaktometer von Burghart gearbeitet (Huart et al., 2012; Huart et al., 2013). Dabei wurde auch die Zeit-Frequenz-Analyse zur Auswertung genutzt. Die Reizdauer betrug jedoch nur 200ms. Das Olfaktometer von Burghart arbeitete dabei jedoch auch mit einem höherem Luftfluss von 8l/min, das verwendete selbstgebaute Olfaktometer hingegen mit nur 2l/min. Außerdem wurde die Luft nicht erwärmt oder angefeuchtet. Bei dem Olfaktometer von Burghart wird die Luft hingegen stets auf 36°C erwärmt und auf eine Luftfeuchte von 80% angefeuchtet. Diese Maßnahmen sollen die mechanische und thermische Reizung der Nasenschleimhaut minimieren. Aufgrund der einfachen Bauweise konnte dies jedoch nicht realisiert werden. Bei dem hier verwendeten niedrigen Luftfluss von 2l/min ist das aber auch nicht notwendig. Erst bei höheren Luftflüssen spielt die mechanische Reizung eine Rolle.

Kobal führte 1981 Messungen mit Eukalyptol durch und testete bei fünf Probanden verschiedene Reizzeiten von 100 bis 700ms und zeichnete parallel ein EEG auf (Kobal, 1981). Dabei stellte er keinen Zusammenhang zwischen der Reizdauer und dem ERP fest. Die Probanden haben nach jedem Reiz die Intensität bewertet. Dabei fand er heraus, dass die Reizdauer und die wahrgenommene Intensität positiv korrelieren. Kurze Reize wurden als kurz und schwach wahrgenommen, lange Reize als lang und stark (Kobal, 1981).

Frasnelli et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einem trigeminalen ERP, der Reizdauer und der Stimuluskonzentration (Frasnelli et al., 2003). Dabei haben sie fünf verschiedene Zeiten als Reizdauer getestet: 100, 150, 200, 250 und 300ms. Auch hier kam das Olfaktometer von Burghart zum Einsatz. Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Reizdauer und der Amplitude P3 festgestellt. Mit steigender Reizdauer vergrößerte sich also die Amplitude P3. Ebenfalls fanden Frasnelli et al. einen Zusammenhang zwischen der Reizdauer und der wahrgenommenen Intensität: Sie korrelieren positiv (Frasnelli et al., 2003). Frasnelli et al. untersuchten 2006 den Einfluss der Reizdauer und Reizkonzentration auf ein ERP. Sie testeten eine hohe und niedrige Konzentration und Reizdauern von 100, 200 und 300ms. Dabei stellten sie bezogen auf die Reizdauer fest, dass eine hohe Konzentration in Kombination mit einer langen Reizdauer größere Amplituden hervorruft.

In der hier durchgeführten Studie konnte beobachtet werden, dass eine längere Reizdauer auch die Änderung der „power“ steigert. Bei olfaktorischer und gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung konnte nach Verdopplung der Reizdauer von 500ms auf 1000ms die Änderung der „power“ um ca. elf Prozent gesteigert werden (Änderung der „power“ olfaktorisch: Studie A $32,0 \pm 11,5\%$, Studie B $42,9 \pm 37,5\%$; gemischt olfaktorisch-trigeminal: Studie A $32,2 \pm 11,5\%$, Studie B $43,9 \pm 33,2\%$). Diese Änderung der „power“ war jedoch nicht signifikant. Die besten Ergebnisse wurden bei Studie D mit einer Reizdauer von 1000ms erzielt. Diese Zeit ist fünf mal so lang wie die sonst typisch verwendete Reizdauer von 200ms. Dies erklärt sich durch den Aufbau des selbstgebauten Olfaktometers. Der Fluss beträgt nur 2l/min und entspricht somit nur einem Viertel der sonst typischen 8l/min. Das heißt die Reizdauer wurde verlängert um den niedrigeren Fluss zu kompensieren.

Kobal sowie Frasnelli und seine Kollegen untersuchten den Einfluss der Reizdauer auf das ERP (Kobal, 1981; Frasnelli et al., 2003). Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass der Nachweis eines ERPs bedeutet, dass der Proband den Geruch wahrgenommen hat. Ein ERP kann jedoch nur bei einer ausreichend steilen Reizflanke nachgewiesen werden. Die Reizdauer spielt dabei eine untergeordnete Rolle und beeinflusst lediglich die Parameter des ERPs (Kobal, 1981; Hummel et al., 2000; Frasnelli et al., 2003).

Bei Auswertung mittels Zeit-Frequenz-Analyse scheint die Reizdauer jedoch entscheidend zu sein. Die Verdoppelung der Reizdauer bewirkt, dass mehr Duftmoleküle beim Riechepithel ankommen. So könnten vermutlich auch mehr Rezeptoren aktiviert werden. Diese erhöhte Anzahl an Aktivierungen würde neuronal weitergeleitet werden und wäre dann in den EEG-Daten sichtbar. Bei der Zeit-Frequenz-Analyse werden die EEG-Daten komplett in ihre Frequenzen zerlegt, so dass über das Auswertungsverfahren die vermehrte Rezeptoraktivierung und die vermehrte Aktivierung der Nervenzellen in der Hirnrinde gemessen werden kann.

5.2.2 Betrachtung der Reizkonzentration

Die Reizkonzentration von PEA betrug bei Studie A bis D 100%. Die Eukalyptol-Konzentration lag bei Studie A bei 1:40 und bei Studie B bis D bei 2:15.

Es gibt viele Studien, die den Einfluss der Reizkonzentration auf das ERP untersucht haben. Pause und ihre Kollegen testeten verschiedene Konzentrationen eines olfaktorischen und eines trigeminalen Reizes (Pause et al., 1997). Dabei stellten sie fest, dass die Amplitude bei einem olfaktorischen Reiz nicht von der steigenden Konzentration beeinflusst wird. Die Latenz des ERPs verkürzt sich jedoch mit steigender Konzentration (Pause et al., 1997). Zur etwa gleichen Zeit führten Tateyama et al. auch eine Studie zum Einfluss der Reizkonzentration von Vanillin auf das ERP durch. Vanillin ist wie auch PEA ein rein olfaktorischer Duft. Dabei zeigte sich, dass die N1-P2-Amplitude (peak-to-peak) mit der

Konzentration von Vanillin positiv korreliert (Tateyama et al., 1998). Beim Vergleich der base-to-peak Amplituden P1, N1, P2 und P3 konnte nur bei P3 ein deutlicher Einfluss der Duftkonzentration festgestellt werden. Die Latenz des olfaktorischen ERPs nimmt jedoch mit steigender Konzentration ab. Besonders deutlich zu beobachten bei P1 und signifikant für N1 (Tateyama et al., 1998). Bei beiden Studien wurde somit eine negative Korrelation von der Reizkonzentration zur Latenz festgestellt. Bezogen auf den Einfluss der Konzentration auf die Amplituden sind die Ergebnisse jedoch unterschiedlich. Pause und ihre Kollegen stellten keinen Einfluss der Konzentration eines olfaktorischen Reizes auf die Amplitude von P1 fest. Tateyama et al. konnten jedoch eine positive Korrelation für die N1-P2-Amplitude nachweisen. Bei der einzelnen Betrachtung der base-to-peak-Amplitude P1 konnten sie jedoch keinen Zusammenhang zur Reizkonzentration feststellen (Tateyama et al., 1998). Pause und ihre Kollegen testeten außerdem Menthol in unterschiedlichen Konzentrationen. Dabei stellten sie fest, dass bei Reizung des Nervus trigeminus die Reizkonzentration positiv mit der Amplitude P1 korreliert (Pause et al., 1997). Zusammenfassend betrachtet zeigt sich, dass die Konzentration von olfaktorischen Reizen nicht mit den Amplituden der ERPs korreliert. Die Konzentration von trigeminalen Reizen korreliert jedoch mit den Amplituden positiv (Pause und Krauel, 2000).

In der hier durchgeführten Studie lag die Konzentration des rein olfaktorischen Reizes PEA für alle Studien bei 100%. Ähnliche Studien arbeiteten mit niedrigeren Konzentrationen. Huart und ihren Kollegen benutzten beispielsweise eine Konzentration von lediglich 50% (Huart et al., 2012; Huart et al., 2013). Sie führten ebenfalls die Zeit-Frequenz-Analyse durch, jedoch verwendeten sie ein klassisches Olfaktometer von Burghart. Dieses arbeitet mit einem wesentlich höheren Fluss (8l/min). Um den niedrigen Fluss des selbstgebauten Olfaktometers zu kompensieren, wurde in der hier durchgeführten Studie mit einer Konzentration von 100% gearbeitet. Bei allen Tests wurde die gleiche PEA-Konzentration benutzt, so dass der Einfluss der Konzentration eines olfaktorischen Reizes auf die Änderung der „power“ nicht verglichen werden konnte. Jedoch wurde mit der gewählten Konzentration eine Änderung der „power“ von $40,5 \pm 13,9\%$ bei Studie D erreicht, die außerdem für PEA und die Kontrolllösung signifikant unterschiedlich war. Die Reizkonzentration ist demnach ein Parameter, der notwendig ist um mittels kleinem Olfaktometer die Zeit-Frequenz-Analyse zum Nachweis der Geruchswahrnehmung nutzen zu können.

Außerdem wurde in der hier durchgeführten Studie Eukalyptol zur trigeminalen Reizung genutzt. Eukalyptol reizt jedoch zusätzlich auch den Nervus olfactorius und ist damit ein gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reiz (La Buissonnière-Ariza et al., 2012). Eukalyptol hatte bei Studie A eine Verdünnung von 1:40 und bei Studie B bis D 2:15.

Pause und ihre Kollegen stellten in ihrer Studie fest, dass die Amplitude positiv und die Latenz negativ mit der Konzentration eines trigeminalen Reizes korreliert (Pause et al., 1997). Auch später folgende Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. Frasnelli und seine Kollegen untersuchten den Einfluss der Konzentrationen von CO₂ auf das trigeminale ERP (Frasnelli et al. 2003). Festgestellt wurde, dass die Konzentration des Reizes mit den Amplituden von N1 und P3 korreliert. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen der Konzentration von CO₂ und der wahrgenommenen Stärke des Duftes beobachtet (Frasnelli et al., 2003). Auch Stuck et al. untersuchten 2006 das ERP in Abhängigkeit der Konzentration des Stimulus. Sie verwendeten CO₂ mit einer Konzentration von 40% und 60% und stellten fest, dass die Konzentration Einfluss auf das ERP nimmt. Bei einer niedrigeren Konzentration von CO₂ war eine kleinere Amplitude und längere Latenz von N1 und P2 zu beobachten (Stuck et al., 2006).

Auch in der hier durchgeführten Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Reizkonzentration und der Änderung der „power“ festgestellt werden. Es wurde ein positiver Effekt einer höheren Konzentration beobachtet. Von Studie A zu B wurde die Konzentration von 1:40 auf 2:15 erhöht. Die Änderung der „power“ konnte dadurch von $32,2 \pm 11,5\%$ auf $43,9 \pm 33,2\%$ gesteigert werden. Auch hier könnte die Erklärung sein, dass eine erhöhte Duftkonzentration mehr Rezeptoren aktiviert. Die erhöhte Anzahl an Aktivierungen würde dann neural weitergeleitet und so auch in den EEG-Daten deutlich werden. In Folge dessen sind niedrige Frequenzen häufiger vorhanden. Über die Zeit-Frequenz-Analyse wird die Welle in ihre Frequenzbestandteile aufgeteilt und somit kann der Aktivierungsanstieg durch die erhöhte Reizkonzentration gemessen werden.

5.2.3 Betrachtung des ISIs

Das ISI betrug zunächst zwölf Sekunden und wurde dann auf Werte zwischen 18 und 22 Sekunden verlängert und randomisiert. Dies sollte gewährleisten, dass der Proband genug Zeit hat, um sich von der Reizung zu erholen. Die randomisierte Variation der Pausenzeit sollte verhindern, dass sich der Patient an eine Regelmäßigkeit der Reize gewöhnt.

Kassab et al. untersuchten den Einfluss des ISI auf das ERP (Kassab et al., 2009). Sie verwendeten PEA, Schwefelwasserstoff und CO₂. Dabei testeten sie den Einfluss der Verkürzung des ISIs auf das ERP. Beobachtet wurde, dass die Amplitude ebenfalls bei der Reduktion des ISIs bei olfaktorischer Reizung abnimmt. Besonders deutlich wurde dies beim Vergleich von 30 zu 10s. Zu erklären ist dies dadurch, dass die neuronalen Zellen in der Nase eine lange Erholungszeit haben bis sie erneut einen Reiz wahrnehmen können (Kassab et al., 2009). Bei trigeminalem Reiz stellte er genau das Gegenteil fest und beobachtete eine Vergrößerung der Amplitude beim Verkürzen des ISIs (Kassab et al., 2009).

Hummel und Kobal beobachteten 1999 im Gegensatz dazu andere Ergebnisse. Sie testeten CO₂ mit einem ISI zwischen 10 und 90s und stellten fest, dass bei einem kürzeren ISI auch die Amplitude kleiner ist (Hummel und Kobal, 1999).

In einer früheren Studie hat Kobal ebenfalls unterschiedliche ISIs getestet (Kobal, 1981). Er führte Messungen mit Eukalyptol durch. Zwischen den Reizen variierte die Zeit zwischen 12, 22, 32, 42 und 52s. Ab einer Zeit von 32s zwischen jedem Reiz stellte er keine großen Unterschiede mehr beim ERP fest. Unter 32s wurde beobachtet, dass ein kürzeres ISI die Amplitude verringert. Dies war besonders bei zwölf Sekunden ausgeprägt (Kobal, 1981).

In der hier durchgeführten Studie zeigten sich die besten Ergebnisse bei einem ISI zwischen 18 und 22s. Das könnte daran liegen, dass das ISI im Vergleich zu Studie A (12s) verdoppelt wurde und somit die neuronalen Zellen genug Zeit hatten sich zu erholen und bereit sind den neuen Reiz weiterzuleiten. Wie von Kobal 1981 beschrieben, bestätigte sich der positive Effekt des längeren ISIs. In der hier durchgeführten Studie konnte eine größere Änderung der „power“ beobachtet werden (Änderung der „power“ olfaktorisch: Studie A 32,0±11,5%, Studie D 40,5±13,9%; gemischt olfaktorisch-trigeminal: Studie A 32,2±11,5%, Studie D 38,3±14,2%).

5.2.4 Einfluss der Reihenfolge der Reize

In einer Studie von Flohr et al. wurde der Einfluss von sehr häufig nacheinander gemessenen Duftreizen auf das ERP untersucht (Flohr et al., 2015). Dabei wurde als rein olfaktorischer Reiz PEA und Schwefelwasserstoff sowie als rein trigeminaler Reiz CO₂ genutzt. Von 20 Probanden wurden die EEG-Daten ausgewertet. Jeder Duft wurde dabei 160 Mal wiederholt, so dass der Test insgesamt ca. 80 Minuten dauerte. Bei der Auswertung der ERPs stellten sie fest, dass die Amplitude im Laufe der Messung abnahm (Flohr et al., 2015). Dabei war die Abnahme der Amplitude des trigeminalen ERPs im Vergleich zum olfaktorischen ERP stärker. Die Latenz veränderte sich nicht. Der Proband hatte nach dem Reiz die Intensität mittels einer Skala am Computerbildschirm einzuschätzen. Dabei beobachteten sie, dass die wahrgenommene Intensität ebenfalls im Laufe der Messreihe abnahm (Flohr et al., 2015). Flohr et al. zeigten, dass Probanden den Duft nach mehrmaliger Wiederholung weniger stark wahrnehmen. Sie gewöhnen sich an den Duft.

Bei der hier durchgeführten Studie wurde in Studie A und B jede Reizart einzeln 60 Mal wiederholt. Bei Studie C und D wechselten sich PEA, Eukalyptol und Wasser in Blöcken von drei bis fünf Reizen der gleichen Lösung ab. In der Auswertung zeigte sich durch diese Veränderung eine Verbesserung von Studie B zu C (AUC: olfaktorisch 0,62 zu 0,72 und gemischt olfaktorisch-trigeminal 0,56 zu 0,59). Somit bewirkte die Variation der Reizabfolge zwar bessere Ergebnisse der AUC, jedoch ist die Steigerung nur gering. Bei Betrachtung der Änderung der „power“ von Studie B und C konnte keine Verbesserung der Ergebnisse

beobachtet werden. Somit hat die Variation der unterschiedlichen Düfte keinen Einfluss auf die Änderung der „power“. Einen signifikanten Unterschied zwischen der Änderung der „power“ der Kontrolllösung und dem olfaktorischen oder der Kontrolllösung und dem gemischt olfaktorisch-trigeminalen Reiz konnte erst bei Studie D in Kombination mit weiteren Versuchsparametern beobachtet werden.

5.2.5 Einfluss der gerichteten Aufmerksamkeit

Die einzige Veränderung von Studie C zu D ist, dass während der Präsentation des Duft- oder Kontrollreizes der Bildschirm des Computers rot aufleuchtete. Dem Proband wurde mitgeteilt, dass er in dieser Zeit besonders aufmerksam sein soll.

Schon 1973 wurde der Einfluss der gerichteten Aufmerksamkeit beim Hören von Tönen getestet. Dabei zeigte sich, dass die Amplitude des auditorischen ERPs bei einem aufmerksamen Probanden größer ist als bei einem Probanden, der den Ton ignoriert (Hillyard et al., 1973).

Geisler und Murphy haben 2000 eine Studie veröffentlicht, in der sie die Wirkung der gerichteten Aufmerksamkeit auf das olfaktorische und trigeminale ERP untersuchten (Geisler und Murphy, 2000). Sie führten Messungen mit 13 jungen Männern und 13 jungen Frauen durch. Als olfaktorischen Reiz verwendeten sie Amylacetat und zur trigeminalen Reizung Ammoniak. Um bei den Probanden besondere Aufmerksamkeit hervorzurufen, wurden sie gebeten jeden Duftreiz mit Hilfe einer Skala von eins (schwach) bis zehn (stark) einzuschätzen. Bei der zweiten Versuchsreihe sollten die Probanden den Duft hingegen nicht beachten. Sie spielten dazu während der Darbietung des Duftreizes ein Spiel am Computer.

Beim Vergleich des aufmerksamen Probanden mit dem Probanden, der den Duft ignorierte, zeigte sich, dass die N1-P2-Amplitude (peak-to-peak) größer wurde, wenn der Proband aufmerksam war. Auch die Amplitude P3 war bei aufmerksamen Probanden ebenfalls größer. (Geisler und Murphy, 2000).

In der hier durchgeführten Studie spielten die Probanden ebenfalls ein Spiel am Computer. Dies sollte die Augenbewegungen minimieren, um dadurch Artefakte im EEG zu minimieren. In Studie D leuchtete jedoch kurz vor und parallel zur Darbietung des Duft- oder Kontrollstimulus der Bildschirm rot auf. Dies war das Signal an den Probanden aufmerksam zu sein und auf mögliche Geruchsreize zu achten. Bei der olfaktorisch und gemischt olfaktorisch-trigeminalen Reizung konnte erst durch diese Versuchsbedingung ein signifikanter Unterschied der Änderung der „power“ zwischen Reiz und Kontrollmessung festgestellt werden (olfaktorisch: $AUC=0,85$; $p=0,008$; gemischt olfaktorisch-trigeminal: $AUC=0,77$; $p=0,04$). Somit zeigte sich auch in dieser Studie, dass die Ergebnisse durch gerichtete Aufmerksamkeit verbessert werden können. Nur wurde hier keine größere

Amplitude beobachtet, sondern eine Änderung der „power“, die sich signifikant vom Kontrollstimulus unterscheidet.

5.3 Erfolg und Nutzen der Zeit-Frequenz-Analyse im Vergleich zu anderen Testmethoden

Bei 90% der getesteten, gesunden Probanden konnte bei Verarbeitung eines olfaktorischen Reizes eine Änderung der „power“ von 24,6% oder höher gemessen werden.

In der Studie von Huart et al. wurde das Testen der Riechfunktion mittels Nachweis von ERPs und Zeit-Frequenz-Analyse verglichen (Huart et al., 2013). Dabei zeigte sich, dass nur bei fünf von elf normosmischen Versuchsteilnehmern ein ERP nachgewiesen werden konnte. Jedoch konnte mittels Zeit-Frequenz-Analyse bei zehn von elf Normosmikern das Verarbeiten des Duftes nachgewiesen werden (Huart et al., 2013).

Lötsch und Hummel konnten bei 30% der Normosmiker und 48% der Hyposmiker kein ERP nachweisen (Lötsch und Hummel, 2006). Bei den anosmischen Patienten konnte bei 20% ein ERP nachgewiesen werden (Lötsch und Hummel, 2006). Zu erklären ist dies dadurch, dass jeder Reiz wiederholt im EEG aufgezeichnet wird. Beim Auswerten werden die aufgenommenen EEG-Abschnitte gemittelt, um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten. Das funktioniert jedoch nur, wenn das ERP immer zum gleichen Zeitpunkt stattfindet. Ist dies nicht der Fall, gehen Informationen der EEG-Daten durch die Mittelung verloren (Mouraux und Iannetti, 2008). Daraus ergibt sich, dass wie in der Studie von Lötsch und Hummel bei Normosmikern teilweise kein ERP nachweisbar war. Über die Zeit-Frequenz-Analyse kann man diese Problematik umgehen. Dabei wird zu jedem Zeitpunkt die Häufigkeit jeder Frequenz gemessen.

Lorig und seine Kollegen entdeckten den Einfluss eines Duftes auf die Frequenz in den EEG-Daten: die niedrigen Frequenzen nehmen zu (Lorig et al., 1990). Huart et al. zeigten in ihrer Studie 2013 ebenfalls, dass die niedrigen Frequenzen nach einem Duftreiz bei Normosmikern zunehmen. Außerdem stellten sie zwischen Normosmikern, Hyposmikern und Anosmikern nach der Zeit-Frequenz-Analyse einen signifikanten Unterschied fest. Es wurde somit gezeigt, dass die Zeit-Frequenz-Analyse ein effektives Mittel zur Diagnostik bei Riechstörungen ist (Huart et al., 2013).

Die hier durchgeführte Studie hatte ähnliche Ergebnisse. Die niedrigen Frequenzen nach einem Duftreiz nahmen zu und somit kann die Zeit-Frequenz-Analyse ein effizientes, diagnostisches Mittel zur Beurteilung des Riechvermögens sein. Zusätzlich konnte jedoch noch gezeigt werden, dass auch ein einfaches Gerät ausreicht, um eine Änderung der „power“ mittels eines olfaktorischen oder olfaktorisch-trigeminalen Stimulus auszulösen und diese signifikant von der Kontrolllösung zu unterscheiden. Wichtig ist es nun, dieses

Ergebnis ebenfalls beim Vergleich von Normosmikern, Hyposmikern und Anosmikern zu überprüfen. Eine entsprechende Studie fand nachfolgend im Sommer 2014 bis März 2015 statt. Die Ergebnisse stehen noch aus.

5.4 Bedeutung der trigeminalen Reizung

Liegt beim Patient eine Riechstörung vor, dann ist nicht nur die olfaktorische Wahrnehmung betroffen, sondern auch die trigeminale (Gudziol et al., 2001). Es wird außerdem vermutet, dass über trigeminal evozierte Potentiale die Prognose von Riechstörungen beurteilt werden kann (Rombaux et al., 2008). Somit spielt die trigeminale Testung auch eine wichtige Rolle bei der Diagnostik von Riechstörungen.

Frasnelli und seine Kollegen verglichen die Amplituden des trigeminalen ERPs von gesunden Personen und Patienten mit einer Riechstörung (Frasnelli et al., 2007). Dabei beobachteten sie, dass die Amplitude P2 und die N1-P2-Amplitude (peak-to-peak) bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden kleiner waren (Frasnelli et al., 2007). Mit höherem Alter nahm dieser Einfluss zu. Die Amplitude der männlichen Patienten war kleiner als bei den weiblichen. Auch Rombaux et al. untersuchten den Zusammenhang des olfaktorischen und trigeminalen Systems und stellten eine enge Beziehung zueinander fest (Rombaux et al., 2008). Die Studie zeigte ebenfalls, dass die trigeminale Wahrnehmung bei einer Riechstörung reduziert ist. Außerdem stellten sie fest, dass ein ERP mit einer großen Amplitude und einer kurzen Latenz für eine gute Prognose der Riechstörung spricht (Rombaux et al., 2008).

Dies zeigt, dass die trigeminale Testung ebenso ein wichtiges diagnostisches Mittel ist. Deswegen wurde auch in der hier durchgeführten Studie trigeminal gereizt. Jedoch handelt es sich beim verwendeten Duft um Eukalyptol, das zusätzlich olfaktorisch reizt. Mit den oben genannten Versuchsbedingungen konnte eine Reizverarbeitung mittels der Zeit-Frequenz-Analyse nachgewiesen werden. Bei einer Änderung der „power“ von 37,0% lag die Sensitivität bei 60% und die Spezifität bei 100%. Eukalyptol ist daher geeignet, um in der klinischen Diagnostik bei olfaktorischen Störungen zu untersuchen ob auch die trigeminale Wahrnehmung vermindert ist.

5.5 Fazit

Ziel der Studie war es möglichst einfache Versuchsbedingungen zu definieren um über die Zeit-Frequenz-Analyse die Wahrnehmung von Gerüchen nachzuweisen. Dabei sollte ein selbstgebautes Olfaktometer genutzt werden.

5.5.1 Olfaktorische Reizung mit PEA und Zeit-Frequenz-Analyse

Die Messergebnisse zeigen, dass es möglich ist, auch mit einem einfach konstruierten und selbstgebautes Olfaktometer das Wahrnehmen olfaktorischer Reizung nachzuweisen. Folgende Bedingungen haben sich als geeignet erwiesen: PEA mit Konzentration von 100%, 1000ms Reizdauer, randomisiertes ISI zwischen 18s und 22s, Wechsel zwischen Wasser, olfaktorischer und gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung sowie gerichtete Aufmerksamkeit.

5.5.2 Gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung mit Eukalyptol und Zeit-Frequenz-Analyse

Mit einem einfach konstruierten und selbstgebautes Olfaktometer ist es möglich eine olfaktorisch-trigeminaler Wahrnehmung über die Zeit-Frequenz-Analyse nachzuweisen und diese signifikant von der Kontrolllösung abzugrenzen. Folgende Bedingungen haben sich als geeignet erwiesen: Eukalyptol mit einer Verdünnung von 2:15, 1000ms Reizdauer, randomisiertes ISI zwischen 18s und 22s, Wechsel zwischen Wasser, olfaktorischer und gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung sowie gerichtete Aufmerksamkeit.

6 Zusammenfassung

6.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Elektrophysiologische Testverfahren spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnostik von Riechstörungen. Dadurch können auch Patienten getestet werden, die sich nicht artikulieren können oder wollen. Dies ermöglicht beispielsweise die Messung des Riechvermögens bei Säuglingen oder Patienten mit kognitiven Einschränkungen. In Kliniken wird derzeit die Geruchswahrnehmung mit Hilfe von ERPs nachgewiesen. Das Verfahren hat jedoch einige Nachteile. Es ist technisch sehr aufwendig und kostenintensiv. Studien zeigten, dass nur bei ca. 30% der Normosmiker überhaupt ein ERP nachgewiesen werden konnte. Ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis konnte durch die Auswertung mittels der Zeit-Frequenz-Analyse erreicht werden. Dies könnte eine neue und einfachere Möglichkeit zur objektiven Messung des Riechvermögens sein.

Ziel: Ziel der Studie war es bei einem Normosmiker nach der Geruchspräsentation die Geruchsverarbeitung über eine Änderung der „power“ in den EEG-Daten nachzuweisen und signifikant von der Kontrolllösung zu unterscheiden. Um die Methode zu optimieren, wurden verschiedene Parameter der Stimulation in vier Studien verändert.

Material und Methoden: Vierzig junge (18-33 Jahre), gesunde und normosmische Freiwillige wurden getestet. Den Probanden wurde mit Hilfe eines selbstgebauten Olfaktometers jeder Duft 60-mal präsentiert und parallel ein EEG abgeleitet. Während der Messung wusste der Proband nicht, welcher Geruch ihm dargeboten wurde. Getestet wurden PEA, Eukalyptol oder Wasser. Die Versuchsbedingungen waren in vier Studien jeweils unterschiedlich. Dabei variierten beispielsweise die Reizdauer, das ISI oder die Reizkonzentration. Ausgewertet wurden die EEG-Daten mit Hilfe von Matlab über eine Zeit-Frequenz-Analyse. Die Ergebnisse von PEA und Eukalyptol wurden jeweils mit der Kontrolllösung Wasser verglichen, um zu ermitteln bei welchen Bedingungen ein signifikanter Unterschied zwischen dem Geruch und der Kontrolllösung festzustellen war.

Ergebnisse: Die Messergebnisse zeigten, dass es möglich ist, auch mit einem einfach konstruierten und selbstgebauten Olfaktometer das Verarbeiten olfaktorischer und gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung mit Hilfe der Zeit-Frequenz-Analyse anhand der Änderung der „power“ von der Kontrollbedingung zu unterscheiden. Folgende Stimulationsbedingungen haben sich als geeignet erwiesen: PEA 100% oder Eukalyptol 2:15, 1000ms Reizdauer, randomisiertes ISI zwischen 18s und 22s, Wechsel zwischen Wasser, olfaktorischer und gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizung sowie gerichtete Aufmerksamkeit. Die Änderung der „power“ war jeweils in Folge olfaktorischer und trigeminaler Reizung nachweisbar.

Verglichen mit der Kontrollmessung waren diese Änderungen in beiden Fällen signifikant (olfaktorisch: $p=0,006$; trigeminal: $p=0,03$). Die Betrachtung der ROC zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der zentralen Geruchsverarbeitung zum Kontrollreiz (olfaktorisch: 90% Sensitivität und 80% Spezifität, trigeminal: 60% Sensitivität und 100% Spezifität).

Schlussfolgerung: Beim Nachweis der Geruchswahrnehmung über ein ERP ist es entscheidend, dass anspruchsvolle Versuchsbedingungen wie z.B. ein hoher Luftfluss vorliegen. Außerdem ist bei der Auswertung wichtig, dass die EEG-Daten gemittelt werden, um ein ERP nachweisen zu können. Da ein ERP „timelocked“ mit einer gewissen Varianz ist und deswegen nicht immer zum exakt gleichem Zeitpunkt nach der Geruchspräsentation auftritt, kann dadurch aber auch das ERP „verloren gehen“. So kann es sein, dass sogar bei einem Normosmiker kein ERP nachweisbar ist. Bei der Zeit-Frequenz-Analyse werden hingegen die EEG-Daten komplett in ihre Frequenzen zerlegt, einzeln ausgewertet und erst dann wird die Änderung der „power“ gemittelt. Auch ohne vorherige Mittelung der Daten kann so die Änderung der „power“ mit den oben genannten Versuchsbedingungen gemessen und so die Geruchsverarbeitung nachgewiesen werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Messbedingungen weniger aufwendig sind und z.B. auch mit einem geringen Fluss gearbeitet werden kann. Somit zeigt diese Studie, dass die Zeit-Frequenz-Analyse eine neue Möglichkeit darstellt, auch mit einfachen Mitteln objektiv die Geruchsverarbeitung (olfaktorisch und trigeminal) nachzuweisen.

6.2 Englische Fassung

Background: Objective olfactometry is important to diagnose olfactory dysfunctions. Even patients that are not able or willing to articulate themselves can be tested. This allows the measurement of infants or patients with cognitive impairments. Objective olfactory evaluation by means of ERPs are conducted with an olfactometer in a clinical setting. However this procedure is technically complex and cost-intensive. Studies revealed that an ERP could only be shown in approximately 30% of normosmic people. A better signal-to-noise ratio could be achieved by time-frequency analysis. This could be a new and more simple possibility for the objective measurement of the olfactory function.

Aim: Aim of this study was to observe central odor processing in normosmic participants by means of EEG-power change analyzed with time-frequency analysis after presenting an odor and to distinguish these EEG-power changes from the control condition without an odor stimulus. To optimize the stimulus condition different parameters (e.g. lengths of stimulus, odor concentrations) were used.

Material and Methods: Forty young (18-33 years), healthy and normosmic volunteers were tested. Each odor was presented sixty times to the participants with a self-made olfactometer and EEG-Data was recorded simultaneously. PEA, eucalyptol and water were tested. Different stimulus conditions were used in four parts of the study. The stimulus duration, the ISI or the stimulus concentration varied for instance. The EEG-Data was analyzed using Matlab and applying the time-frequency analysis. The results of PEA and eucalyptol were compared to the control stimulus “water” to identify under which conditions a significant EEG-power change could be noticed between the odor and the control stimulus.

Results: The results of the measurements revealed the possibility to distinguish central processing of olfactory and mixed olfactory-trigeminal stimuli from the control condition even with a simple-constructed and self-built olfactometer by means of time-frequency analysis in EEG-power change. The following stimulus properties have proven to be appropriate: PEA 100% or eucalyptol 2:15, 1000ms stimulus duration, randomized ISI between 18s and 22s, randomized stimulus order, as well as cued stimuli. The change of „power“ was noticeable due to trigeminal and olfactory stimulation. Compared to the control condition, these changes were significant (olfactory: $p=0,006$; trigeminal: $p=0,03$). ROC analysis revealed a good sensitivity and specificity for distinguishing central odor processing from the control stimulus (olfactory: 90% sensitivity and 80% specificity, trigeminal: 60% sensitivity and 100% specificity).

Conclusion: To obtain an ERP after olfactory stimulation, it is crucial to have complex test conditions like high airflow. Furthermore, to analyze the results, it is important that all EEG-Data must be averaged to be able of obtain an ERP. Because an ERP is “timelocked” with a certain variance and does not occur at exact the same moment after the odor presentation, the ERP can even “get lost” by averaging. So even for a normosmic person, no ERP may be noticeable. With the time-frequency analysis the EEG-Data is split into its frequencies, is separately analyzed and change in EEG-power is averaged afterwards. Therefore change in EEG-Power can even be measured without previous averaging at the test conditions mentioned above and a central odor processing can be proven. Using the time-frequency analysis less complex test conditions, lower airflow can be used for instance. Therefore this study shows that time-frequency analysis is a new possibility to measure central odor processing (olfactory and trigeminal) objectively even by using easy methods.

7 Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G. Duale Reihe Anatomie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2014

Bommas-Ebert U, Teubner P, Ulfing N, Voß R. Endspurt Vorklinik: Anatomie 3: Die Skripten fürs Physikum. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2015

Brauchli P, Ruegg PB, Etzweiler F, Zeier H. 1995. Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor. *Chem. Senses* 20: 505–515.

Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. 2014. Humans can Discriminate more than one Trillion Olfactory Stimuli. *Science* 343(6177): 1370–1372.

Buissonnière-Ariza V La, Frasnelli J, Collignon O, Lepore F. 2012. Olfactory priming leads to faster sound localization. *Neurosci. Lett.* 506: 188–192.

Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz.* *HNO*: 112–120.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol. Behav.* 20: 175–185.

Doty RL, Marcus A, Lee WW. 1996. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 106: 353–356.

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984a. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226: 1441–1443.

- Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984b. Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 32: 489–502.
- Ebe M, Homma I. Leitfaden für die EEG-Praxis: Ein Bildkompendium. 3. Auflage. München, Jena: Elsevier, Urban&Fischer Verlag, 2002
- Flohr ELR, Boesveldt S, Haehner A, Iannilli E, Sinding C, Hummel T. 2015. Time-course of trigeminal versus olfactory stimulation: Evidence from chemosensory evoked potentials. *Int. J. Psychophysiol.* 95: 388–394.
- Frasnelli J, Lötsch J, Hummel T. 2003. Event-related potentials to intranasal trigeminal stimuli change in relation to stimulus concentration and stimulus duration. *J. Clin. Neurophysiol.* 20: 80–86.
- Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2007. Interactions between olfaction and the trigeminal system: What can be learned from olfactory loss. *Cereb. Cortex* 17: 2268–2275.
- Frasnelli J, Wohlgenuth C, Hummel T. 2006. The influence of stimulus duration on odor perception. *Int. J. Psychophysiol.* 62: 24–29.
- Geisler MW, Murphy C. 2000. Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* 37: 309–315.
- Gudziol H, Schubert M, Hummel T. 2001. Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *Orl* 63: 72–75.
- 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: 839–842.
- Hatt H. Geschmack und Geruch. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. S. 386 - 400
- Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. 1973. Electrical Signs of Selective Attention in the Human Brain. *Sci.* 182 177–180.

Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A. 2012. Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. *PLoS One* 7: e33221.

Huart C, Rombaux P, Hummel T, Mouraux A. 2013. Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. *Rhinology* 51: 210–221.

Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000. Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48: 481–485.

Hummel T, Kobal G. 1999. Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* 256: 16–21.

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: 237–243.

Hummel T, Landis BN, Frasnelli JA, Heilmann S, Hüttenbrink K-B. Riechstörungen. In: Biesinger E, Iro H. *Funktionsstörungen und funktionelle Störungen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006. S. 99–107.

Hummel T, Welge-Lüssen A. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2008

Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 2007. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage* 34: 1600–1611.

Kassab A, Schaub F, Vent J, Hüttenbrink K-B, Damm M. 2009. Effects of short inter-stimulus intervals on olfactory and trigeminal event-related potentials. *Acta Otolaryngol.* 129: 1250–6.

Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* 71: 241–250.

- Kobal G, Hummel C, Nuernberg B, Brune K. 1990. Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions* 29: 342–359.
- 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: 205–211.
- Kobal G. *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Stuttgart: Thieme, 1981
- Legrum W. *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft, Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*. 1. Auflage. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag, 2011
- Lorig TS, Herman KB, Schwartz GE, Cain WS. 1990. EEG activity during administration of low-concentration odors. *Bull. Psychon. Soc.* 28: 405–408.
- Lötsch J, Hummel T. 2006. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behav. Brain Res.* 170: 78–83.
- Martin GN. 1998. Human electroencephalographic (EEG) response to olfactory stimulation: Two experiments using the aroma of food. *Int. J. Psychophysiol.* 30: 287–302.
- Mouraux A, Iannetti GD. 2008. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn. Reson. Imaging* 26: 1041–1054.
- Pause BM, Krauel K. 2000. Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *Int. J. Psychophysiol.* 36(2): 105–1122
- Pause BM, Sojka B, Ferstl R. 1997. Central Processing of Odor Concentration is a Temporal Phenomenon as Revealed by Chemosensory Event-Related Potentials (CSERP). *Chem. Senses* 22(1): 9–126
- Rohen JW. *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas*. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2001

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit J, Hummel T. 2006. Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol. Clin.* 36: 53–62.

Rombaux P, Mouraux A, Keller T, Hummel T. 2008. Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology* 46: 170–174.

Schiebler TH. Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs. 9. überarb. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005

Steinbach S, Staudenmaier R, Hummel T, Arnold W. 2008. Riechverlust im Alter. Eine häufige, wenig beachtete Störung mit bedeutenden Auswirkungen. *Z. Gerontol. Geriatr.* 41: 394–402.

Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin. Neurophysiol.* 117: 1367–1375.

Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G. 1998. Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. - Evoked Potentials* 108: 449–455.

Weinstock RS, Wright HN, Smith DU. 1993. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol. Behav.* 53: 17–21.

7.2 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| Abb. 1 | Makroskopische Darstellung der Nase | 9 |
| Abb. 2 | Mikroskopischer Aufbau des Riechepithels | 10 |
| Abb. 3 | ERP | 16 |
| Abb. 4 | Typische Wellen im EEG | 18 |
| Abb. 5 | Beispiel eines Schwellentests | 23 |
| Abb. 6 | Allgemeiner Versuchsaufbau | 25 |
| Abb. 7 | Versuchsaufbau hinter dem Vorhang | 26 |
| Abb. 8 | Kleines Olfaktometer | 27 |
| Abb. 9 | Benutzte Elektrodenlokalisationen | 29 |
| Abb. 10 | Proband vor der Messung | 30 |
| Abb. 11 | t-Test der Studien A, B, C und D bei PEA | 33 |
| Abb. 12 | Änderung der „power“ bei PEA | 34 |
| Abb. 13 | Gegenüberstellung der Änderung der „power“ von Kontrollmessung und Messung nach PEA-Reiz | 36 |
| Abb. 14 | ROC der Studien A bis D für PEA | 38 |
| Abb. 15 | t-Test der einzelnen Studien bei Eukalyptol | 40 |
| Abb. 16 | Änderung der „power“ bei Eukalyptol | 41 |
| Abb. 17 | Gegenüberstellung der Messung von Eukalyptol und Wasser | 43 |
| Abb. 18 | ROC der Studien A bis D für Eukalyptol | 46 |

7.3 Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| Tab. 1 | Wahrnehmung unterschiedlicher Riechstoffe von 15 Anosmikern | 12 |
| Tab. 2 | Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests | 24 |
| Tab. 3 | Geschlechtsverteilung | 32 |
| Tab. 4 | Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ für Reizung mit PEA | 35 |
| Tab. 5 | Vergleich der Kontrollmessung und Messung von PEA | 37 |
| Tab. 6 | PEA-Änderung der „power“ bei Studie D | 37 |
| Tab. 7 | ROC der Studien A bis D für PEA | 39 |
| Tab. 8 | Durchschnittlich maximale Änderung der „power“ von Eukalyptol | 42 |
| Tab. 9 | Vergleich der Kontrollmessung und Messung von Eukalyptol | 44 |
| Tab. 10 | Eukalyptol-Änderung der „power“ bei Studie D | 45 |
| Tab. 11 | ROC der Studien A bis D für Eukalyptol | 47 |

8 Anhang

8.1.3 Anamnesebogen

Titel: Untersuchung olfaktorischer Informationsverarbeitung mittels Zeit-Frequenzanalyse

Leiter der Studie: Dr. med. Valentin Schriever, Universitäts-HNO Klinik, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351-458-4663

| | |
|-----------------|-----|
| Anamnese | Nr. |
|-----------------|-----|

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder** ? nein

ja, folgende

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Unfall mit Kopfbeteiligung ? <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlenentzündungen ? <input type="checkbox"/> Heuschnupfen ? <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen ? <input type="checkbox"/> verschleimter Rachen ? <input type="checkbox"/> Nerven- / Hirnerkrankung ? <input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ? <input type="checkbox"/> Schilddrüse überfunktion ? <input type="checkbox"/> Andere (welche)..... | <input type="checkbox"/> Erkältungen/Grippe/ Schnupfen? <input type="checkbox"/> Nasenpolypen ? <input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung ? <input type="checkbox"/> Nasenlaufen ? <input type="checkbox"/> Schnarchen ? <input type="checkbox"/> Gelbsucht/ Leberentzündung? <input type="checkbox"/> Nierenerkrankung ? <input type="checkbox"/> Schilddrüse unterfunktion ? |
|--|--|

Sind Sie bereits im **Kopf-/Halsbereich operiert** worden ? nein

- ja, an
- | | |
|---|--------------|
| <input type="checkbox"/> Kehlkopf | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenmuschel | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Gaumenmandel | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Rachenmandel ("Polypen") | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links | wann ? |
| <input type="checkbox"/> größere Zahnoperation..... | wann ? |
| | |
| <input type="checkbox"/> andere Operationen | |

Trinken Sie **Alkohol** ? nein

ja gelegentlich regelmäßig

Rauchen Sie ? nein, noch nie

- nein, nicht mehr seit..... Jahren
- ja seit Jahren

Sind Sie Chemikalien / Stäuben / Gasen besonders ausgesetzt bzw. ausgesetzt gewesen ?

- nein, noch nie ja, gegenüber was ?.....

Riechen

Wie beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen** im Vergleich zu anderen?

- sehr gut-----
deutlich besser -----
etwas besser-----
normal -----
etwas schlechter -----
deutlich schlechter-----
sehr schlecht-----
keine Riechwahrnehmung-----

Worauf führen Sie zurück, dass Sie nicht normal riechen können ?

.....
.....

Wann ist erstmals ein schlechteres Riechvermögen aufgetreten?

Wie trat es auf ? plötzlich allmählich

Die Riechstörung hat sich nicht verändert gebessert verschlechtert