

Vorstellung eines neuen Riechkurztests

Dissertationsschrift

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von

Ute Pfetzing

aus Kassel

Dresden 2008

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez: -----
Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Theorie.....	7
2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems.....	7
2.2 Riechstörungen	14
2.3 Ursachen der Riechstörungen.....	15
2.3.1 Sinunasale Riechstörungen.....	15
2.3.1.1 Entzündliche Veränderungen	15
2.3.1.2 Nicht-entzündliche Veränderungen.....	15
2.3.2 Nicht sinunasale Riechstörungen.....	16
2.3.2.1 Postvirale Riechstörung.....	16
2.3.2.2 Posttraumatische Riechstörungen.....	16
2.3.2.3 Medikamentös bedingte Riechstörungen.....	17
2.3.2.4 Akute oder chronische Exposition von toxischen Substanzen.....	18
2.3.2.5 Krankheitsbedingte Riechstörungen.....	18
2.3.2.6 Intrakranielle Raumforderungen	22
2.3.2.7 Iatrogen verursachte Riechstörungen	22
2.3.2.8 Kongenitale Riechstörungen.....	22
2.3.2.9 Unbekannte Ursache.....	22
2.4 Häufigkeitsverteilung der Riechstörungen	23
2.5 Was bedeutet eine Riechstörung?.....	25
2.6 Riechtests.....	26
2.6.1 Psychophysische Tests	26
2.6.1.1 University of Pennsylvania Smell Identificationtest (UPSIT)	28
2.6.1.2 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC)	29
2.6.1.3 12-Item-odor recognition memory test.....	30
2.6.1.4 T&T-Olfaktometer-Test	30

2.6.1.5 Sniffin` Sticks	31
2.6.1.6 Sniff Magnitude Test.....	32
2.6.2 Screeningtests	33
2.6.2.1 Cross Cultural Smell identification Test (CC-SIT)	34
2.6.2.2 Scandinavian Odor Identification Test (SOIT)	34
2.6.2.3 Zürcher Geruchstest®.....	34
2.6.2.4 Biolfa® Olfactory Test.....	35
2.6.2.5 San Diego Odor Identification Test.....	36
2.6.2.6 Quick Smell Identification Test (Q-SIT).....	36
2.6.2.7 8-Items Test des “Sniffin` Sticks”-Test.....	37
2.6.2.8 5-Items Test des “Sniffin` Sticks”-Test.....	37
3. Ziele	38
4. Material und Methoden	39
4.1 Patienten	39
4.2 Untersuchungsablauf	39
4.3 Die Durchführung des Geruchstests „Sniffin` Sticks“	40
4.3.1 Schwellentestung	41
4.3.2 Diskrimination von Düften	44
4.3.3 Identifikation von Düften	44
4.3.4 Auswertung des SDI-Wertes	45
4.4 Screeninguntersuchung „Q-Sticks“	46
4.5. Die statistische Auswertung	48
5. Ergebnisse.....	49
6. Diskussion	64
7. Zusammenfassung	76
8. Referenzen	78
Abbildungsverzeichnis	89
Tabellenverzeichnis	90
9. Anhang	91
Erklärung	101
Danksagung	102
Thesen.....	103

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
c-AMP	Cyclo-Adenosin-3-Monophosphat
CBD	Kortikobasale Degeneration
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
D	Diskriminationswert
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DLBD	Demenz mit Lewy-Körperchen
I	Identifikationswert
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
MD	Major Depression
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NOICI	Number of olfactory items correctly identified
OR	olfaktorische Rezeptoren
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
S	Schwellenwert
SDI-Wert	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
SOIT	Scandinavian Odor Identification Test
SMT	Sniff Magnitude Test
Tab	Tabelle
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
Q-SIT	Quick Smell Identification Test
VaD	vaskuläre Demenz
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Das Riechen lässt uns, als Teil unserer Sinne, die Umwelt wahrnehmen. Trotz der Ausrichtung des Menschen auf Reize wie das Sehen oder Hören ist der Riechprozess nach wie vor von elementarer Wichtigkeit. Er lässt uns nicht nur positiv an unserer Umwelt teilnehmen durch die Aromawahrnehmung bei der Nahrungsaufnahme, dem „Beschnupern“ von Blumen und anderen Düften wie Parfum, sondern hilft uns auch, uns vor schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen. So bewahrt er uns vor der Aufnahme von verdorbenen Lebensmitteln, dient als Warnsignal bei z.B. Brandgeruch (121).

Ein Verlust dieses Sinnes bedeutet nicht nur eine verminderte Wahrnehmung mit gleichzeitigem Lebensqualitätsverlust, sondern auch eine Quelle von Gefahren.

Dabei sind Riechstörungen häufig. Bei 5-6 % der Allgemeinbevölkerung findet sich eine funktionelle Anosmie. Ab dem Alter von 55 Jahren finden sich sogar bei 22% der Fälle eine Verminderung der Riechleistung (60, 52). Eine solche Riechminderung wird subjektiv aber nicht immer wahrgenommen (79). Dieses macht deutlich, wie wichtig eine gute Untersuchung dieses Systems ist, um die Beschwerden der Patienten zu beschreiben, mögliche Ursachen zu finden und eventuell mögliche Therapien einleiten zu können.

Um die Fähigkeit des Riechens richtig einschätzen zu können, stehen heute viele verschiedene Testformen zur Verfügung. Sie reichen von aufwendigen Formen wie den objektivierenden Tests (Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale, funktionelle Magnetresonanztomographie) bis zu den schnellen, leicht durchzuführenden psychophysischen Untersuchungen. Diese wurden standardisiert, validiert und geben eine gute Aussage bezüglich der Riechfunktion. Sie können verschiedene Funktionen erfassen, wie die Wahrnehmungsschwelle, die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden oder zu erkennen. Der Grund dafür liegt in der Annahme, dass unterschiedliche Tests auch unterschiedliche Strukturen der Verarbeitung der olfaktorischen Informationen widerspiegeln (65). Um die Diagnostik der Riechstörungen noch weiter zu vereinfachen und auch für den alltäglichen Gebrauch in der Klinik und der Arztpraxis durchführbar zu machen, wurden in den letzten Jahren mehrere Screeningtests entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit soll eine neue Screeningmethode zur Prüfung des Riechvermögens getestet werden („Q-Sticks“), welche eine verkürzte Form des „Sniffin´ Sticks“-Test darstellt (s.u.). Es soll geprüft werden, ob mit dieser kostengünstigen,

schnellen und sehr einfach durchführbaren Untersuchungsform eine sinnvolle Aussage über die Riechleistung getroffen werden kann.

2 Theorie

2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Duftstoffe gelangen über die eingeatmete Luft zur Regio olfactoria, welche sich im Dach der Nasenhöhle (oberes Nasenseptum und obere Nasenmuschel) in der so genannten Riechspalte befindet.

Der Mensch besitzt etwa 30 Millionen Riechzellen, die eine durchschnittliche Lebensdauer von wenigen Monaten haben und hiernach erneuert werden (108). Dies geschieht durch die Ausdifferenzierung von Basalzellen, welche sich ebenfalls im Epithel befinden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Abnahme des Neuroepithels (38), welches durch respiratorisches Epithel ersetzt wird. Die Regio olfactoria des Erwachsenen ähnelt also einer Art „Flickenteppich“ (26).

Das Areal, welches ca. 10 cm² groß ist, hat an seiner Oberfläche eine Riechschleimhaut (olfaktorisches Epithel). Das Riechepithel besteht aus Riechsinneszellen (olfaktorische Rezeptorneurone) sowie Stütz- und Basalzellen. Zusätzlich befinden sich in tieferen Schichten Bowman-Drüsen, welche den nötigen Mukus produzieren, der die Epithelschicht bedeckt (42).

Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) sind primär bipolare Sinneszellen. An ihrem apikalen Ende befinden sich immobile Zilien, die der Ort der sensorischen Reizübertragung sind (Abb 1).

Basalzellen liegen an der Epithelbasis und garantieren durch Ausdifferenzierung die ständige Erneuerung des Neuroepithels. Sie sind nicht ausdifferenzierte Neuronenzellen, sondern sind den Stammzellen zuzuordnen. Durch sie wird eine kontinuierliche

Duftstoffe werden bei der Inspiration durch die Nase inhaliert und gelangen so zum Riechepithel. Beim retronasalen Riechen handelt es sich um die Wahrnehmung der Geruchseindrücke beim Essen, Schlucken und Gurgeln. Hierbei gelangen die Duftstoffe über den Nasenrachenraum aus dem Mund in die Nase zur Regio olfactoria.

Sie werden im Mukus gelöst und diffundieren zu den Zilien, wo sie an Rezeptorproteine binden (69). Diese durchstoßen die Zellhülle und sind intrazellulär an das Golf- Protein (olfaktorisches Guaninnucleotidmonophosphat-bindendes Protein) gekoppelt. Dieses G-Protein aktiviert, wenn ein entsprechender Duftstoff an den Rezeptor gebunden hat, eine Adenylatcyclase, welche ATP in den second messenger Cyclo-Adenosin-3-Monophosphat (c-AMP) überführt. C-AMP öffnet Ionenkanäle, so dass Kationen (Natrium, Kalium und Calcium) einströmen und Chloridionen ausströmen. Dadurch kommt es zur Depolarisation und nach Erreichen einer bestimmten Schwelle zur Ausbildung eines Aktionspotentials, welches sich entlang des olfaktorischen Axons fortsetzt (38).

Das humane olfaktorische Genom ist groß (1% des Gesamterbgutes). Es beinhaltet ca. 800 OR-Gene, wobei jedoch ca. 50% inaktive Pseudogene darstellen sollen (96). Die Zilien eines ORN tragen nur einen Typ der etwa 380 verschiedenen olfaktorischen Rezeptoren (OR) (97).

Die große Empfindlichkeit der Riechzelle für einen Duft erklärt sich dadurch, dass die Bindung von nur einem Geruchsliganden zu einer Bildung von vielen cAMP-Molekülen führt, von denen jedes Ionenkanäle öffnen kann. Es gibt etwa 390 Rezeptorproteine, welche zwar mehrere Riechstoffe binden können, aber durch verschiedene Ausrichtungen und molekulare Passung zu verschiedenen Reizwirkungen führen. Dies erklärt, warum eine Sinneszelle unterschiedlich empfindlich stets auf viele, jedoch nie auf alle Riechstoffe reagiert. Man geht davon aus, dass normalerweise jedes ORN nur einen Rezeptorproteintyp synthetisiert. Die Rezeptoren unterscheiden sich durch ihre Ligandenspezifität. Hierbei sind sie allerdings nicht spezifisch für nur ein bestimmtes Molekül, sondern bieten Bindungsstellen für ein Duftspektrum (127).

Riechzellen sind spontanaktiv und senden über ihr Axon einen kontinuierlichen Impulsstrom zum Bulbus. Eine Reizung erhöht nur die Impulsfrequenz. Riechzellen adaptieren nur langsam.

Die bipolaren Rezeptorzellen stellen das 1. Neuron dar und sind primäre Sinneszellen. Ihre Axone ziehen durch die Lamina cribrosa (ca. 50 Foramina) zum Bulbus olfactorius. Die

Axone werden dort mit den Dendriten der Mitralzellen verknüpft und verschaltet. Der Bulbus olfactorius ist entwicklungsgeschichtlich eine Ausstülpung des Telencephalons und wird daher als primärer olfaktorischer Kortex angesehen (49).

Die Axone der Mitralzellen (2. Neuron), welche den Bulbus als Tractus olfactorius verlassen, bestehen aus ca. 500 Axonen. Der Tractus olfactorius verläuft an der Unterseite des Frontalhirns im Sulcus olfactorius nach dorsal und erreicht die frontobasale Hirnoberfläche, wo sich das Trigonum olfactorium befindet.

Der Tractus olfactorius leitet olfaktorische Informationen ipsilateral zu einer großen Anzahl von Hirnregionen auf der orbitalen Oberfläche des Frontallappens und der dorsomedialen Oberfläche des Temporallappens. Diese Projektionsflächen werden als „primärer olfaktorischer Kortex“ zusammengefasst und haben gemein, dass sie direkte Informationen des Bulbus empfangen (101, 48) (Abb 2).

Um als Riechwahrnehmung bewusst zu werden, müssen diese Impulse jedoch zu weiteren Bereichen der Großhirnrinde (orbitofrontaler Kortex) geleitet werden. Der orbitofrontale Kortex ist die Hauptprojektionsfläche der Riechinformation im Neokortex. Er liegt an der basalen Oberfläche des hinteren Frontallappens (48).

Parallel zur Projektion in Richtung Kortex gelangt die Geruchsinformation aber auch in Strukturen des Limbischen Systems, wo vor allem Verbindungen zu Hippocampus, Amygdala und Hypothalamus hergestellt werden.

Das Limbische System spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Emotion und Motivation. Insbesondere sind der Hippocampus an der Gedächtnisbildung, die Amygdala an der Entstehung von Angst und Aggression und der Hypothalamus an der neuronalen Regulation des Hormonhaushaltes beteiligt.

Da alle drei Strukturen eng in das Riechsystem eingebunden sind, sind Zusammenhänge von Geruch und Gedächtnis, von Geruch und Stimmung sowie von Geruch und Sozialverhalten verständlich (118).

Insbesondere durch die komplexen Verbindungen zum Limbischen System entstehen die engen Beziehungen des Riechsinnens zu Emotionalität, Sexualität und endokrinen Steuerungsmechanismen (26).

Durch diesen Zusammenhang besteht bei vielen Patienten der Eindruck, dass es sich hierbei um Geschmack handelt. So kommt es auch, dass sie über Geruchs- und Geschmacksverlust klagen, wenn eigentlich nur die Riechleistung eingeschränkt ist (56).

Trigeminales System

Das trigeminale System ist für die somatosensorische Innervation der Mund- und Nasenschleimhaut verantwortlich. Über den Trigeminus-Nerv werden Temperatur, Schmerz und Berührung wahrgenommen und verarbeitet.

Aber die trigeminale Bahnung ist auch an der Wahrnehmung von Gerüchen beteiligt, da fast alle Gerüche in höheren Dosierungen nicht nur eine olfaktorische Reizung, sondern auch eine Weiterleitung über den trigeminalen Zweig hervorrufen (30). Dies wurde schon 1851 von Fröhlich beschrieben (47).

Die olfaktorische Schwelle ist also in der Regel niedriger als die trigeminale. Dennoch sind die beiden Systeme eng miteinander verknüpft. So weisen Patienten mit Riechverlust auch eine deutliche Schwächung der trigeminalen Sensibilität auf (45, 51).

Altersabhängigkeit des Riechvermögens

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Abnahme der Riechleistung (61). Kaneda et al. beschrieben hierfür zwei Gründe. Als erstes wurden morphologische Ursachen beschrieben (Abnahme der Anzahl der Rezeptoren im Bulbus olfactorius und den Mitralzellen) und zweitens ein altersabhängiger Rückgang der Funktion der Riehzellen im Bereich der sensorischen Aufnahme und der Neurotransmission (70). Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme der grauen und weißen Hirnsubstanz im Alter, welche mittels Magnetresonanztomographie sichtbar gemacht werden kann (68). Hier zeigt sich eine deutliche Abnahme vor allem im frontalen Kortex. Auch die weiße Substanz im Groß- und Kleinhirn vermindert sich, was zu einer deutlichen Erweiterung der Liquorräume führt. Wie bereits oben erwähnt, kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme des Neuroepitheliums (38), welches durch respiratorisches Epithel ersetzt wird. Die Regio olfactoria des Erwachsenen ähnelt also einer Art „Flickenteppich“ (26). Es kommt zu einer

deutlichen Abnahme der Anzahl von Mitralzellen und Glomeruli im Bulbus olfactorius. In jeder Lebensdekade verringert sich ihre Anzahl um ca. 10% (85). Mit zunehmendem Lebensalter kommt es, bei verminderter Immunabwehr, zu einer Zunahme der Infektionen im oberen Respirationstrakt und zu einer höheren Gefahr, dass diese zu Riechstörungen führen (114, 104). Hierzu trägt noch eine verminderte Regeneration der Riechfunktionen bei älteren Personen nach Infekten bei (104).

Eine Verminderung der Riechleistung zeigt sich in der Riechtestung vorrangig in der Bestimmung der Riechschwelle und hiernach in der Fähigkeit, Düfte zu erkennen oder voneinander zu unterscheiden (61). Bei der Ableitung der olfaktorisch evozierten Potentiale verringert sich mit zunehmendem Alter ihre Amplitude und verlängert sich die Latenz (41). Ähnliches konnte ebenfalls mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nach olfaktorischer Aktivierung nachgewiesen werden. Hier ergab sich, dass Jüngere unter 60 Jahren ein größeres Aktivitätsvolumen nach Duftstoffdarbietung in allen Hirnregionen aufwiesen, als Ältere über 60 Jahre (125).

2.2 Riechstörungen

Riechstörungen werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde hinsichtlich der Quantität und Qualität der Störung eingeteilt.

Riechstörungen		Definition
Quantitativ	Hyperosmie	erhöhte Empfindlichkeit
	Normosmie	normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie	Anosmie: vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar Partielle Anosmie: im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten oder mehreren Duftstoff(en) funktionelle Anosmie: sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung
Qualitativ	Parosmie	veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
	Pseudosmie	Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte. Krankheitswert nur in Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen
	olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität

Tabelle 1: Terminologie von Riechstörungen nach (<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/017-050.htm>)

Bei der **Parosmie** werden Gerüche meist als übelriechend beschrieben (12). Dies wurde bei postinfektiösen Riechstörungen, aber auch bei sinunasalen Riechstörungen beobachtet (103). Selten kann auch eine Chemotherapie ursächlich sein (92).

Im Gegensatz dazu kommt es bei der **Phantosmie** zu einer Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit der Reizquelle. Als Ursache kommen ebenfalls Infekte, Traumata oder sinunasale Ursachen der Riechstörung in Frage.

2.3 Ursachen der Riechstörungen

Hinsichtlich der möglichen Therapie ist eine Einteilung der Riechstörungen anhand ihrer Ursachen sinnvoll, nämlich in sinunasale und nicht sinunasale Riechstörungen (5).

2.3.1 Sinunasale Riechstörungen

2.3.1.1 Entzündliche Veränderungen

Diese können die Nase oder die Nasennebenhöhlen betreffen. Sie sind entweder infektiös (chronische Rhinitis, akute Rhinitis) (23), nicht infektiös (allergische Rhinitis, hyperplastische Rhinosinusitis) oder irritativ toxisch (109).

2.3.1.2 Nicht-entzündliche Veränderungen

Sinunasale Riechstörungen gehen mit einer Veränderung des oberen Respirationstraktes einher und betreffen daher nicht primär das olfaktorische System. Es kommt zu einer Verminderung der Darbietung von Riechstoffen durch einen verminderten Luftstrom zum Riechepithel.

Diese Unterform beinhaltet durch anatomische Begebenheiten hervorgerufene Veränderungen, welche sich auf das Riechvermögen auswirken

Diese können durch intranasale Raumforderungen hervorgerufen werden, die sich durch ihre Ausdehnung auf die Riechfunktion auswirken. Es kommt zu einer Verlegung der

Riechspalte, so dass beduftete Luft nicht mehr ausreichend an das Riechepithel gelangen kann. Ursächlich können Tumore, Polypen (14) oder eine Septumdeviation sein. Zusätzlich kann es auch zur Verlegung der Luftzufuhr durch eine nasale Hyperreaktivität durch unerwünschte Medikamentenwirkungen kommen (105).

2.3.2 Nicht sinunasale Riechstörungen

2.3.2.1 Postvirale Riechstörung

Diese Form der Riechstörung tritt nach viralen Entzündungen auf (109). Nach Infektionen mit Coronaviren, Parainfluenzaviren und Epstein-Barr Viren wurden Riechstörungen beobachtet (113), wobei am häufigsten Rhinoviren ursächlich zu sein scheinen. Es kommt zu einer direkten Schädigung des olfaktorischen Epithels oder auch zu einer Schädigung des Bulbus (106).

2.3.2.2 Posttraumatische Riechstörungen

Bei posttraumatischen Riechstörungen kommt es zu einer Schädigung von olfaktorischen Strukturen durch ein Trauma z.B. durch einen Unfall mit Schädel-Hirnbeteiligung (28). Direkte Schädigungen durch Frakturen, Verlegungen des olfaktorischen Epithels oder auch Einblutungen können zu einer Einschränkung des Riechvermögens führen. Diese können alle peripheren wie auch zentralen Gebiete der Geruchswahrnehmung betreffen. So können die Regio olfactoria, der Bulbus, der Traktus olfactorius und die höheren Hirnareale betroffen sein (27).

Patienten mit posttraumatischer Riechstörung neigen dazu, erst einige Monate nach dem Trauma eine Parosmie oder Phantosmie zu entwickeln (44). Hier fällt es oft schwer, den Zusammenhang zwischen Ursache (Trauma, welches meist schon verheilt ist) und Riechstörung zu erkennen.

2.3.2.3 Medikamentös bedingte Riechstörungen

Verschiedene Medikamente (Tab.2) können zu einer, meist vorübergehenden, Verminderung der Riechleistung führen (29).

Antibiotika	Antihistaminika	Entzündungshemmende Medikamente	Antipsychotika
Ampicillin	Chlorpheniramin	Auranofin	Clozapin
Azithromycin	Loratadin	Colchicin	Trifluoperazin
Ciprofloxazin	Pseudoephedrine	Dexamethason	Lipidsenker
Clarithromycin	Antihypertensiva	Gold	Fluvastatin
Metronidazol	Azetazolamid	Hydrocortison	Lovastatin
Ofloxazin	Amilorid	Penicillamin	Pravastatin
Tetracyclin	Betaxolol	Antimanische Med.	Muskelrelaxanzien
Antikonvulsiva	Captopril	Lithium	Baclofen
Carbamazepin	Diltiazem	Antineoplastische Med	Dantrolen
Phenytoin	Enalapril	Cisplatin	Schilddrüsenmed.
Antidepressiva	Hydrochlorthiazid	Doxorubicin	Methimazol
Amitriptylin	Nifedipin	Methotrexat	Propylthiouracil
Clomipramin	Nitroglycerin	Vincristin	
Desipramin	Propranolol	Antiparkinsonmittel	
Doxepin	Spirolacton	Levodopa	
Imipramin			

Tab. 2: Ausgewählte Medikamente, nach deren Gabe eine Veränderung von Geschmack und Geruch berichtet wurde. (Nach Bromley (2006): Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach)

2.3.2.4 Akute oder chronische Exposition von toxischen Substanzen

Durch die Exposition zu Noxen wie z.B. Metallen (Blei, Cadmium, Nickel, Zink), anorganischen Substanzen (Chlor, CO, Ammoniumchlorid), Stäuben (Zement, Silikon) kann es zu einer Schädigung des olfaktorischen Epithels kommen (107). Eine Vielzahl von Arbeitsstoffen (Metalle, z. B. Blei, Cadmium u. a., organische Substanzen, z. B. Lösungsmittelgemische, Formaldehyd u. a., anorganische Substanzen, z. B. Chlor, CO, Ammoniumchlorid u. a., Zementstaub u. a.) können olfaktotoxisch sein (4, 32, 53). Obwohl das olfaktorische Epithel durch seine Lage abseits vom Hauptluftstrom liegt, erreichen auch ohne Schnüffeln etwa 10 - 15 % der eingeatmeten Luft - und damit potenzielle Schadstoffe - das olfaktorische Epithel (24). Chronische Expositionen führen dabei eher zu dauerhaften Schäden als akute Expositionen (72).

2.3.2.5 Krankheitsbedingte Riechstörungen

Im Rahmen von internistischen oder neurologischen Erkrankungen kann es zu einer Verminderung der Riechleistung kommen. Zu einem zählen hierzu die neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer (86, 38) und Morbus Parkinson sowie eine Anzahl anderer **neurologischer Erkrankungen** (Tab.3).

Demenz vom Alzheimer Typ	„mild cognitive impairment“
Morbus Parkinson	Degenerative Ataxie
Lewy-Body Demenz	Schädelhirntrauma
Amyotrophe Lateralsklerose	Chorea Huntington
Multiple Sklerose	Epilepsie
Anorexia nervosa	Korsakoff-Syndrom
Schizophrenie	Multiple Systematrophie

Tab. 3: neurologische Erkrankungen, welche mit einem verminderten Riechvermögen assoziiert sein können

Beim **idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS)** zählt die veränderte Riechwahrnehmung zu einem Frühsymptom (54), welches ca. 4-6 Jahre den motorischen Symptomen vorausgehen kann.

Als pathophysiologisches Korrelat finden sich bei Parkinsonpatienten Lewy-Körperchen (zytoplasmatische Einschlusskörperchen) im Bulbus olfactorius und in der Medulla oblongata (99).

In einer Studie von Doty et al. waren bei 90% der 81 Studienteilnehmer mit IPS die Fähigkeit der Geruchsidentifikation im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe herabgesetzt. Zusätzlich zeigten die Patienten mit IPS auch durchschnittlich schlechtere Ergebnisse bei Untersuchungen der Riechschwelle (31). Der Riechverlust ist hierbei unabhängig vom Alter, Geschlecht, Dauer und Schwere des Parkinson-Syndroms (58). Allerdings zeigte eine Untersuchung mittels olfaktorisch evozierter Potenziale eine Latenzverzögerung bei Patienten mit IPS, welche mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien ausgeprägter waren (10). Dies spricht für eine Progression von Riechstörungen mit Fortschreiten des IPS.

Ursächlich für die Riechstörung ist möglicherweise eine Zunahme von dopaminergen Neuronen im Bulbus olfactorius, da Dopamin als Neurotransmitter eine hemmende Wirkung bei der Signalübermittlung zwischen olfaktorischen Rezeptorneuronen und Mitralzellen hat (58). Dies könnte als Kompensationsmechanismus auf den Verlust dopaminergener Neurone in den Basalganglien erfolgen.

Auch für die **Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)** gelten die Riechstörungen als Frühsymptom, welche sich noch vor Beginn der kognitiven Veränderungen zeigen. Möglicherweise haben bei dieser Erkrankung die Riechschwellenwerte hinsichtlich der Prognose besonders hohen Stellenwert (22, 9). Attens et al. wiesen durch eine immunhistochemische Untersuchung vermehrt Tau-Protein und Beta-Amyloid im Bulbus olfactorius bei Patienten mit einer Demenz nach (8). Zusätzlich wurde in einer Untersuchung der Zusammenhang zwischen dem Volumen von Hirnarealen, welche an der Verarbeitung von olfaktorischen Sinneseindrücken beteiligt sind (Hippocampus, Parahippocampaler Gyrus und Amygdala) und der Riechleistung nachgewiesen. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Größe des Mesotemporalloben und den Ergebnissen in dem gleichzeitig durchgeführten Riechtest. Zudem konnte eine Korrelation zwischen der

Größe des linken Hippocampus und den Ergebnissen im Identifikationstest nachgewiesen werden (95).

Es kommt zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Riechstörung, wie in Tab. 4 zu sehen ist (58).

Erkrankung	Schwere der Riechstörung
M. Parkinson (IPS)	++++
Alzheimer-Demenz	+++
Demenz mit Lewy-Körperchen (DLBD)	+++
Multisystematrophie (MSA)	++
Chorea Huntington	+
Motoneuronerkrankung	+
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	0/+
Kortikobasale Degeneration (CBD)	0
Vaskuläres Parkinson-Syndrom	0
Essenzieller Tremor	0/+
0 normales Riechvermögen; + leichte, ++ mäßige, +++ schwere, ++++ sehr schwere Riechminderung	

Tab. 4 Ausprägung der Riechstörung bei ausgewählten neurodegenerativen Erkrankungen

Im Rahmen einer **Epilepsie** konnte kein Unterschied der Riechschwelle gegenüber gesunden Kontrollgruppen festgestellt werden (40), allerdings Defizite in Bereichen der Geruchsidentifikation- und Diskrimination (75). Man geht im Rahmen dieser Erkrankung von einer Dysfunktion tempo-limbischer Neurotransmitter aus, welche am Riechprozess beteiligt sind.

Schizophrenien (90) und **Depressionen** (25) aus dem Kreis der psychiatrischen Erkrankungen sollten in diesem Rahmen genannt werden. Bei beiden Erkrankungsbildern wurden von den Patienten olfaktorische Halluzinationen und Riechverminderungen beschrieben (78).

Bei einer **Schizophrenie** kann es zu einer olfaktorischen Halluzination kommen. Aber auch Defizite in der Identifikation, Schwellenerkennung und Diskriminierung von Gerüchen und Defizite des Riechgedächtnisses wurden beschrieben (89). Man geht von

einem Fehler in der Übertragung von Informationen im Frontal- und Tempo-limbischen Systems aus, also primär einer Störung im olfaktorischen System. Auch wurden strukturelle Anomalien in peripheren und zentralen Hirnregionen beschrieben (91), so z.B. eine Anomalie des Bulbus olfactorius (verminderte Größe) (119). Diese Veränderungen wurden bei schizophrenen Patienten, aber auch bei Familienangehörigen ersten Grades gesehen, so dass von einer genetischen Prädisposition für diese Veränderungen ausgegangen wird.

Auch bei **Depressionen (MD)** kann es zu einer Riechverminderung kommen (37). Einige Studien diskutierten die Möglichkeit, einen Riechtest für die Differentialdiagnose zu einer Erkrankung aus dem affektiven und dem dementiellen Formenkreis (vaskuläre Demenz und DAT) einzusetzen (37, 82).

Es konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten schlechtere Ergebnisse bei der Riechschwellenmessung aufweisen als eine gesunde Kontrollgruppe. Die Diskriminierung von Düften scheint hingegen nicht beeinflusst zu sein. Der Zusammenhang zwischen reduzierter Riechsensitivität und depressiver Symptomatik könnte durch die funktionelle Abweichung von Hirnstrukturen wie Amygdala und piriformen Cortex bei depressiven Patienten hervorgerufen werden (100).

Hyposmien im Rahmen von **internistischen Erkrankungen** wie der Niereninsuffizienz (38), dem Diabetes mellitus und der Hypothyreose wurden beschrieben (25).

Beim **Diabetes mellitus** scheinen degenerativ-ischämische Prozesse, welche mit einer Makroangiopathie korrelieren, ursächlich für die Riechstörung zu sein

Bei **Leberzirrhose** und **Niereninsuffizienz** ist die Riechstörung oft noch mit anderen neuropathischen Veränderungen vergesellschaftet (46).

Nach Substitution von L-Thyroxin ist eine durch **Hypothyreose** hervorgerufene Riechstörung teils rückläufig (83).

2.3.2.6 Intrakranielle Raumforderungen

Natürlich können intrakranielle Raumforderungen, durch direkte Schädigungen oder durch Verlegungen von höher gelegenen Strukturen des olfaktorischen Systems, zu einer Verminderung des Riechvermögens führen. Dies können Tumore oder Blutungen sein. Bei dem gutartigen **Meningeom** kann es zu einer Riechverminderung kommen. Im Rahmen der operativen Therapie ist die Erhaltung des Riechvermögens schwierig, es besteht zusätzlich eine Korrelation zwischen Tumorgröße und postoperativ erhaltender Riechfunktion (122).

2.3.2.7 Iatrogen verursachte Riechstörungen

Iatrogen verursachte Riechstörungen können durch Operationen im Hals-Schädelbereich auftreten, wenn olfaktorische Strukturen beschädigt werden. Nach Allgemeinanästhesien bei chirurgischen Eingriffen (1) wurden auch Riechstörungen beschrieben.

2.3.2.8 Kongenitale Riechstörungen

Hierzu gehören angeborene Missbildungen im Nasen-Racheraum, sowie das **Kallmann-Syndrom**, wobei ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit einer angeborenen Anosmie einhergeht (7, 63).

Des Weiteren werden noch andere angeborene Störungen und das Fehlen von einzelnen Proteinen für den Riechablauf beschrieben (84, 87). Diese kommen allerdings selten vor.

2.3.2.9 Unbekannte Ursache

Ein geringer Anteil der Riechstörungen ist unklarer Genese (ca 3% der Fälle) (106).

2.4 Häufigkeitsverteilung der Riechstörungen

Basierend auf Daten von **Damm et al.** 2004 werden pro Jahr an deutschsprachigen HNO-Kliniken etwa 79.000 Patienten behandelt. Etwa ein Prozent der Bevölkerung ist von einer Riechminderung betroffen (23).

Häufigste Ursachen sind Entzündungen der Nase/Nasennebenhöhle (53%), gefolgt von respiratorischen (19%) und postviralen Riechstörungen (11%). Hiernach folgen idiopathische Riechstörungen (6%), posttraumatische (5%), toxische (2%) und angeborene Riechstörungen (1%).

Seiden et al. untersuchten über 400 Patienten einer Spezialsprechstunde an einer HNO-Klinik. Hier zeigten sich Unfälle mit Kopfbeteiligung bei 18% der Untersuchten ursächlich für die Riechstörung. Gleichhäufig waren Entzündungen des oberen Respirationstraktes (18%), gefolgt von sinunasalen Ursachen (14%). Nur 30% der hier untersuchten Patienten beklagten eine Obstruktion im Nasenrachenraum, wohingegen über 50% eine chronische Sinustitis in der Anamnese aufwiesen (109).

Ciofalo et al. beschrieben 2006 in einer Studie, in der Patienten aus einer Klinik untersucht wurden, dass 40,2% der Ursachen einer Riechstörung postviraler Genese sind. 39,9% entstanden posttraumatisch und 6,3% sinusal. Hier fand sich ein nicht unerheblicher Anteil unklarer Genese (14,2%). In der Studie, welche 243 Patienten einschloss, fanden sich nur 2 Fälle mit einer neurologischen Erkrankung und nur ein Fall in dem es in Folge einer Intoxikation zu einer Riechstörung gekommen ist (20).

Sacre Hazouri et al. beschrieben in einer Studie von 2000 die häufigste Ursache als Folge von mechanischen Verlegungen in Form von chronischen Sinusitiden und Polypen. Von 58 Patienten, die sich aufgrund von Riechstörungen in der Klinik vorstellten, waren 48% von diesen Erkrankungen betroffen. Als zweithäufigste Ursache von Riechstörungen wurden entzündlichen Erkrankungen erwähnt. Diese setzten sich aus allergischen Reaktionen (25%), Infektionen (21%) und einer Mischung (54%) zusammen (106).

Der Rest der Riechstörungen konnten den Ursachen der postviralen Erkrankung (20%), einer posttraumatischen Ursache (12,1%), einer Riechstörung aufgrund von Toxinen (6-

9%), einer gemischte Ursache (8,6%) und einem ursächlich idiopathisch bedingten Anteil (3,4%) zugeordnet werden.

Auch **Hendriks** konnte 1988 in einer Literaturzusammenfassung 2/3 aller Riechstörungen bei einer großen Anzahl von 4000 Patienten aus mehreren Kliniken drei Ursachen zuordnen: sinusal (77%), postviral (22%), posttraumatisch (11%) (57).

Harris et al. untersuchten 1000 Patienten einer Sprechstunde für Riechstörungen in Kalifornien. Dort konnten sie nachweisen, dass postvirale Riechstörungen bei Frauen häufiger vorkamen als bei Männern. Es zeigte sich aber auch, dass ältere Patienten und junge Patienten unter 20 Jahren die höchste Inzidenz für Unfälle mit Kopfbeteiligung aufwiesen. Zusätzlich zeigten Männer häufiger Riechstörungen nach Entzündungen im oberen Respirationstrakt und nach Exposition von Giften (52).

In eine Untersuchung von **Temmel et al.** wurden über 250 Patienten mit einer Hyposmie oder einer Anosmie eingeschlossen. Am häufigsten zeigten sich postvirale Riechstörungen (39%) als Ursache der Riechstörungen. Sinusale Ursachen konnten bei 21% der Untersuchten gefunden werden. Posttraumatische Riechstörungen wurden bei 17% gesehen, idiopathische bei 18%, wohingegen kongenitale Riechstörungen bei nur 3% der Untersuchten gesehen wurden (114).

Die Häufigkeitsverteilungen der Ursache einer Riechstörung variieren zwischen den verschiedenen Studien. Es kann aber gesehen werden, dass die sinusale Erkrankung, die postvirale und die posttraumatische Riechstörung am häufigsten auftreten. Unterschieden werden muss auch zwischen den unterschiedlichen Patienten, welche in die Studien eingeschlossen wurden, zu einem in der Studie von Damm et al. und den anderen Studien, die in speziellen Kliniken und Sprechstunden durchgeführt wurden. Hier setzt sich die untersuchte Klientel natürlich aus anderen Patienten zusammen, welche den Spezialzentren zugeführt wurden z.B. durch Überweisungen mit spezieller Fragestellung.

2.5 Was bedeutet eine Riechstörung?

Bei mehreren Berufen führt eine Verminderung der Riechleistung zu einer Einschränkung in deren Ausübung z.B. bei Köchen, Feuerwehrmännern, Lebensmittelkontrolleuren (88, 25).

Durch fehlende Einschätzung der eigenen Körpergerüche kann es zu unangenehmen Konsequenzen in zwischenmenschlichen Beziehungen kommen (man riecht nicht mehr den eigenen Schweißgeruch). Häufig kommt es zu einer starken Verunsicherung dieser Patienten (59).

In einer Studie von Deems et al wurden 750 Personen bezüglich ihres Geruch- und Geschmacksinnes untersucht. Mehr als die Hälfte gab zu einem eingeschränkten Geruchssinn auch eine gleichzeitig (subjektiv empfundene) beeinträchtigte Geschmacksempfindung an, wobei diese nur bei 4% objektivierbar war (25). Die veränderte Wahrnehmung der Nahrung führt zu einem herabgesetzten Genuss, wie man vielleicht schon einmal selbst bei einer Erkältung erlebt hat. Nichts scheint mehr „richtig zu schmecken“.

29% der Patienten mit Riechstörungen gaben an, seit der Verminderung des Riechvermögens weniger zu essen, 39% würzten ihre Speisen deutlich mehr, zusätzlich berichteten fast die Hälfte der Befragten (47%), dass sie weniger süße Getränke und Speisen (37%) zu sich nehmen würden (6).

Die gesamte Bandbreite an Einschränkungen führt unweigerlich zu einer Verminderung der Lebensqualität der Patienten, so gaben 68 Prozent der Befragten an, über den Riechverlust auch eine Verminderung der Lebensqualität erfahren zu haben. Hierbei scheinen Frauen in höherem Ausmaß eine fehlende oder nachlassende Riechleistung zu beklagen bzw. sich durch diese mehr beeinträchtigt zu fühlen als Männer (25, 44). Dies kann auch in mehreren für die Befindlichkeit ausgerichteten Fragebögen gesehen werden (11). Bei vielen Tierarten ist der Verlust des Riechvermögens nicht mit dem Leben vereinbar. Sicherlich wird sich beim Menschen der Verlust des Riechens nicht so desaströs auswirken, aber wir müssen davon ausgehen, dass es sich traumatisch in unserem sozialen Leben auswirken kann, vor allem aber zu einer Verminderung der Lebensqualität führt (111).

2.6 Riechtests

Um das Riechvermögen beurteilen und Riechstörungen diagnostizieren zu können, bedarf es einer Untersuchungsmethode, welche die subjektiv empfundenen Sinneseindrücke objektivierbar macht. Erst diese ermöglicht eine Einteilung in die Schweregrade Anosmie, Hyposmie und Normosmie und ist somit Grundlage für eventuelle Therapiemaßnahmen und gutachterliche Stellungnahmen.

2.6.1 Psychophysische Tests

Hier sind viele Testformen zusammengefasst, welche sich durch die subjektive Bewertung des Probanden charakterisieren. Valentin beschrieb schon 1848 einen Riechtest (38), bei dem er einen Riechstoff in einem Gefäß verdampfen ließ und das Riechvermögen bestimmte (36, 34).

Auch Zwaardemaker entwickelte 1888 eine Vorrichtung, mittels der verschiedene Verdünnungsstufen der Nase zugeführt werden konnten.

Elsberg nahm 1935 Glasflaschen und konnte mittels einer Vorrichtung beduftete Luft bekannter Konzentration unter Druck in eine Nasenseite verabreichen.

Heute gibt es eine große Auswahl von psychophysischen Tests (Tab. 5), welche hier nur ausgewählt besprochen und vorgestellt werden sollen. Zusätzlich sollen einige Screening-Tests besprochen, vorgestellt und diskutiert werden.

Riechtest	Getestete Funktion
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCRC)	Identifikation, Riechsschwelle
University of Pennsylvania Smell identification Test (UPSIT)	Identifikation
Sniffin' Sticks	Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation
T&T Olfactometer	Detektion- und Erkennungsschwelle
Odorant Confusion matrix	Identifikation
Smell Treshold Test	Riechschwelle
Olfactory Perception Threshold Test (OPPT)	Riechschwelle
Sniff Magnitude Test	Schnüffelfunktion
12-Item Odour Memory Test	Riechgedächtnis, Diskrimination
Screening-Test	
Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)	Identifikation
Biolfa olfactory test	Identifikation
Smell Diskettes Test (Zürcher Test)	Identifikation
Pocket Smell Test (PST)	Identifikation
Scandinavian Odour Identification Test (SOIT)	Identifikation
San Diego Odour Identification Test	Identifikation

Tab. 5: Riechtests und die von ihnen untersuchte Riechfunktion

Nach A. Eibenstein et.al (38)

2.6.1.1 University of Pennsylvania Smell Identificationtest (UPSIT)

Dieser 1984 von Doty und Mitarbeitern entwickelte Test, ist der meist angewandte Riechtest Nordamerikas (34, 50, 38). Er besteht aus vier Heften mit insgesamt 40 zu erkennenden Duftqualitäten (10 Duftangebote pro Heft mit jeweils einem Duft pro Seite). Die Düfte sind mikroverkapselt unter einem kleinen Streifen und müssen vor dem „Beschnüffeln“ frei gekratzt werden („scratch and sniff-Methode“). Der Proband soll nun nach Beschnüffeln angeben, wonach der freigesetzte Duftstoff riecht. Er soll diesen Duft also identifizieren. Zur Auswahl stehen vier verschiedene Antwortmöglichkeiten, wie z.B.: „Dieser Duft riecht am ehesten wie a) Schokolade, b) Banane, c) Zwiebel und d) Fruchtpunsch“ (36). Die Antwort wird mittels eines Stiftes auf einer vorbereiteten Antwortkarte vermerkt. Auch wenn der Proband nichts gerochen hat, muss eine Antwort angegeben werden. Dieses Verfahren wird „forced-choice-procedure“ genannt, da sich der Proband auf eine Antwortmöglichkeit festlegen muss, auch wenn er sich bei der Zuordnung nicht sicher ist oder nichts gerochen hat. Die Anzahl der richtig angegebenen Antworten ergeben das Resultat des Tests. Die Normwerte betragen 35-40 Punkte bei insgesamt 40 zu erreichenden Punkten. Eine Anosmie wird mit Punkten unter 18 angegeben. Der UPSIT hat eine hohe Reliabilität (28).

Dieser Test kann durch die Probanden selbst durchgeführt werden und kann so z.B. auch verschickt werden. Im Durchschnitt wird eine Zeit von 30 Minuten zum Durchführen den Tests benötigt. Nachteilig ist, dass der Test nur die Identifikation von Gerüchen untersucht und die angebotenen Düfte auf den nordamerikanischen Raum ausgerichtet sind (Erdnussbutter, Ahorn-Sirup, Cheddar-Käse) (33), was zu einer gewissen Einschränkung des Tests in anderen Gebieten geführt hat, wobei es auch eine adaptierte Form für den deutschen Bereich gibt.

2.6.1.2 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC)

Cain und Rabin entwickelten 1989 einen Riechschwellen- und Identifikationstest. Der Identifikationstest besteht aus salzstreuer-ähnlichen Glasflaschen mit unterschiedlichen Düften (Babypuder, Schokolade, Zimt, Kaffee, Mottenkugeln, Erdnussbutter, Seife, „Vick Vapo Rub“ (Eukalyptusduft)) (64) und zwei wechselnden Testsubstanzen (18), welche auf Watte appliziert werden. Vick Vapo Rub dient in diesem Test als Trigeminalreizstoff und wird nicht in die Wertung der Identifikation der o.g. sieben primären Testsubstanzen aufgenommen. Ebenso verhält es sich mit den zwei Testsubstanzen, welche von Zeit zu Zeit gewechselt werden. Sie werden in den Test aufgenommen, um neue Duftstoffe für andere Untersuchungen zu prüfen (18). Die Antwort der primären Duftstoffe kann jeweils aus einem 16 Items bestehendem Antwortschema gegeben werden, wobei diese Möglichkeiten stets gleich bleiben. Bei falscher Antwort wird dies durch den Testleiter dem Probanden mitgeteilt, welcher dann erneut aus den Antwortmöglichkeiten wählen kann. Der Normwert von richtig zugeordneten Antworten liegt bei sieben oder mehr korrekten Antworten (116).

Die Riechschwelle wird mittels zusammendrückbarer Polypropylenflaschen (s.g. Squeeze-bottles) mit jeweils 60 ml Inhalt durchgeführt. In diesen befinden sich entweder der zu erriechende Duft oder duftneutrales Lösungsmittel. Der Proband nimmt diese Flaschen, welche durch eine Art Tülle verschlossen sind und kann durch das Zusammendrücken der Flasche unter einem Nasenloch einen Luftstrom aus dem Flascheninneren in die Nasenöffnung applizieren. Somit ist eine Seiten getrennte Messung möglich. Bei dem Schwellentest wird die Riechschwelle von n-Butanol ermittelt. Hierbei werden aufsteigende Konzentrationen von n-Butanol verwendet. Die höchste Konzentration beträgt 4% n-Butanol (18). Begonnen wird mit der niedrigsten Konzentration. Der Proband schnüffelt an der Flasche mit reinem Lösungsmittel in Vergleich zu der mit n-Butanol und gibt an, in welcher sich n-Butanol befindet. Bei falscher Antwort wird die nächst höhere Konzentration gewählt, bis der Proband in der Lage ist, die richtige Antwort zu geben. Die Messung in dieser Konzentration wird wiederholt, um eine Zufälligkeit ausschließen zu können. Die Messung wird erst beendet, wenn der Proband fünfmal den Unterschied klar benennen konnte. Hier liegt der Normwert bei 5,8. Die beiden Ergebnisse aus der Untersuchung der Identifikation- und der Schwellentestung werden

zusammengefasst und ergeben die endgültige Wertung des Tests. Hier liegen die Normwerte zwischen 6,0 und 7,0 Punkten für beide Testergebnisse (116). Auch hier wird eine Zeit von ca 30 Minuten benötigt, um beide Untersuchungsteile durchzuführen.

2.6.1.3 12-Item-odor recognition memory test

Dieser Geruchsgedächtnistest basiert darauf, einen Duft nach genau definierter Zeit aus vier angebotenen Düften wieder zu erkennen. Hierzu werden dem Probanden nacheinander 12 mikroverkapselte Düfte angeboten. Nach der Darbietung eines Duftstoffes werden ihm vier andere Düfte angeboten, von denen einer identisch mit dem ersten Duftstoff ist. Im ersten Versuch wird eine Dauer von 10 Sekunden abgewartet, ehe die Alternativdüfte angeboten werden. Dieses Intervall verlängert sich zuerst auf 30, dann auf 60 Sekunden (36, 34). Die Anzahl der richtig angegebenen identischen Düfte in Zusammenhang mit dem Zeitintervall werden ausgewertet.

Der Nachteil besteht aus der Verknüpfung von zwei unterschiedlich zu messenden Größen (Identifikation und Gedächtnis). So muss nicht notgedrungen das Riechgedächtnis schlecht sein, wenn der Proband z.B. eine nachgewiesene Hyp- oder Anosmie hat und daher die falsche Antwort gibt (36).

2.6.1.4 T&T-Olfaktometer-Test

Dieser Test wurde 1975 durch Takagi und Toyoda entwickelt (76). Er beinhaltet fünf verschiedene Testsubstanzen. Mit diesem Test kann die Erkennungs- und Wahrnehmungsschwelle von Düften ermittelt werden. Die fünf verschiedenen Düfte werden in acht verschiedenen Konzentrationen angeboten. Sie werden entweder in Propylen glycol oder Nujol oil gelöst. Papierstreifen werden in die verschiedenen Lösungen getaucht und anschließend dem Probanden dargeboten (36, 76). Beginnend mit der niedrigsten Konzentration, bildet die Konzentration, bei der der Proband zum ersten Mal etwas bemerkt, die Wahrnehmungsschwelle und die Konzentration, bei der ein Duftstoff erkannt wird, die Erkennungsschwelle. Bei diesem Test werden dem Probanden keine Antwortmöglichkeiten vorgelegt.

Der T&T-Olfaktometer-Test wird vornehmlich in Japan durchgeführt und ist der einzige Test, den japanische Versicherungen in gutachterlichen Stellungnahmen akzeptieren (34). Ein Nachteil ist die lange Durchführungszeit, welche sich monoton gestaltet. Zusätzlich werden unangenehme Düfte verwendet, die oft durch teure Belüftungsanlagen filtriert werden müssen. Nicht zu letzt spricht eine fehlende Antwortmöglichkeitsvorgabe gegen den Test. Dies führt zu einer deutlichen Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Bildung, des Lebensstils und des ökonomischen- und kulturellen Hintergrunds.

2.6.1.5 Sniffin` Sticks

Eine neue Testform wurde von Kobal und Hummel 1995 vorgestellt (74, 64, 124). So wurde zum ersten Mal ein für den europäischen Kontinent abgestimmter Test eingeführt. Die Testbatterie umfasst einen Test zur Ermittlung der Wahrnehmungsschwelle für n-Butanol (in neueren Tests PEA), einen Diskriminationstest und einen Identifikationstest (124). Damit enthält dieser Test schwellennahe sowie überschwellige, verbale (Identifikation) und nonverbale (Diskrimination) Testkomponenten.

Die Duftstoffe werden in filzstiftähnlicher Form angeboten (Abb. 3). Sie bestehen aus einer Plastikhülle, in welcher sich ein mit Duftstoff getränkter Tampon befindet. Der vordere Teil gibt den Duftstoff über eine Filzspitze frei. Verschllossen werden die Stifte jeweils mit einer Verschlusskappe. Die Länge der Stifte beträgt ca. 14 cm, der Innendurchmesser ist ungefähr 1,3 cm, so dass sie in einer Box gut zu transportieren sind.

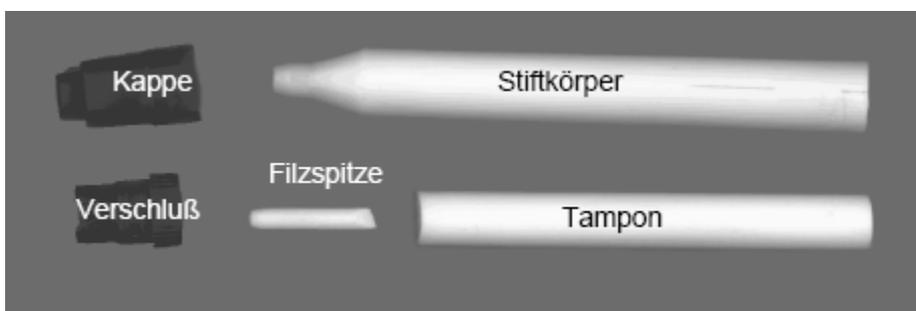


Abb. 3: Die Stifte des „Sniffin´ Sticks“. Oben abgebildet die Hülle mit der Verschlusskappe, unten die Filzspitze mit dem Tampon, welcher mit Duftstoff getränkt ist (Hummel 2004)

Um die Duftstoffe anzubieten, wird die Stiftkappe entfernt und der Stift mit der Filzspitze dem Probanden für ca. 3 Sekunden in ungefähr 2 cm Abstand vor beide Nasenlöcher gehalten (64). Durch die regelmäßige Abgabe des Duftes kann von einer gleichen dargebotenen Konzentration ausgegangen werden. Die Darbietung des Duftstoffes geschieht ohne Aufwirblung von Luft, was zu Irritationen führen kann, wie sie z.B. durch das Zusammendrücken von Plastikflaschen entstehen. Durch den praktischen Verschluss wird einer Kontaminierung und einer Austrocknung der Substanzen vorgebeugt (64). Der gesamte Test besteht aus 112 Stiften, 48 für die Schwellenbestimmung, 48 für den Diskriminationstest sowie 16 für den Identifikationstest.

In der Schwellenmessung wird mit Hilfe eines Staircaseverfahrens die Konzentration von n-Butanol ermittelt, welche zuerst von dem Probanden wahrgenommen wird. Begonnen wird mit der niedrigsten Konzentration. Im zweiten Teilabschnitt wird der Proband aufgefordert, von drei angebotenen Stiften den zu benennen, welcher sich im Geruch von den anderen beiden Stiften unterscheidet (Diskriminierung). Der Identifikationstest wird mit ebenfalls 16 Stiften durchgeführt, welche dem Probanden nacheinander angeboten werden. Mit Hilfe einer Antwortalternative von vier Möglichkeiten soll er den jeweiligen Duft zuordnen (identifizieren). Dieses Verfahren beruht wie der UPSIT auf eine „forced-choice-procedure“, der Proband hat also nur die Möglichkeit zwischen den Antwortalternativen zu wählen und muss sich festlegen.

Die Ergebnisse werden addiert und können mit einer Normwerttabelle verglichen werden. So gelingt auch eine Einteilung in verschiedene Schweregrade der Riechstörung (Hyposmie, Anosmie). Die Durchführung der drei Untertests benötigt etwa 30 Minuten. Eine Testbatterie kann ca ein Jahr verwendet werden. Der Test ist gut validiert (124) und reliabel (64).

2.6.1.6 Sniff Magnitude Test

Der „Sniff Magnitude Test“ (SMT) wurde von Frank und Gesteland entwickelt. Bei diesem werden dem Probanden mehrere so genannte Geruchskanister (Plastikbehälter) dargeboten. Diese fassen 200ml und enthalten 5ml eines gelösten Duftstoffes. Während der Testung trägt der Proband eine Nasensonde in beiden Nasenlöchern, wie sie normalerweise für die Sauerstoffgabe in Krankenhäusern verwendet wird. Die Geruchskanister und die

Nasensonde sind mit einem computergestützten piezoelektrischen Druckumwandler verbunden. Dieser misst das Schnüffeln an den Kanistern mit Duftstoff im Vergleich zu dem Schnüffeln an nicht duftstoffhaltenden Kanistern (43).

Er basiert auf der Feststellung, dass Normalriechende und auch Hyposmiker ihre Inhalation bei Darbietung eines Geruchs reduzieren bzw. beenden.

Dem Probanden werden Kanister mit Duftstoffen in verschiedenen Konzentrationen und Qualitäten angeboten. Zweimal enthält der Kanister unangenehm riechende Duftstoffe (nach Fäkalien und Käse riechend), einmal einen angenehmen (nach Gummibär riechend) und einmal keinen Duftstoff (Blanks). Der Proband wird gebeten an den jeweiligen Kanistern zu riechen. Durch die Inhalation öffnet sich der Behälter und der Duftstoff wird freigesetzt. Bei Beendigung der Inhalation wird die Öffnung wieder verschlossen.

Über die Nasensonde wird der Unterdruck gemessen, welcher durch das Einatmen (Schnüffeln) erzeugt wird. Dieser ist normalerweise bei übelriechenden Duftstoffen kleiner als bei gutriechenden Düften oder neutralen Geruchsempfindungen. Die Differenz kann eine Aussage über die Riechfunktion des Probanden geben (117).

Der Test ist portabel, benötigt ca. fünf Minuten und kann auch mit kleinen Kindern, älteren Menschen und Menschen aus unterschiedlichsten kulturellen Hintergrund oder Bildungsniveau angewandt werden. Dies ist bedingt durch die minimalen Anforderungen der Prüfung an geistige und sprachliche Fähigkeiten (43).

2.6.2 Screeningtests

Diese Tests untersuchen, ob eine Einschränkung in der Riechleistung vorliegt. Mit Screening-Verfahren ist grundsätzlich der Ausschluss einer Anosmie möglich (50). Ein Screeningtest sollte schnell durchführbar sein, eine ausreichende Reliabilität besitzen und kostengünstig sein, um ihn weitläufig einsetzen zu können (111).

2.6.2.1 Cross Cultural Smell identification Test (CC-SIT)

Es handelt sich um eine 12-Item Ausführung des UPSIT, welche durch Doty et.al 1996 entwickelt wurde. Bei der verkürzten Form wurde darauf Wert gelegt, dass nur Düfte ausgewählt wurden, welche international bekannt sind, so dass diese Form weltweit eingesetzt werden kann (Banane, Schokolade, Zimt, Benzin, Zitrone, Zwiebel, Ananas, Rose, Seife, Terpentin, Rauch und Verdünnungsmittel). Die Sensitivität des Tests liegt unterhalb des UPSIT bezüglich der Aufdeckung von nur geringen Veränderungen der Riechleistung (33). Durch die geringere Anzahl von Düften ist eine Aussage bezüglich simulierender Patienten nicht möglich. Er ist aber gut validiert (34). Die Durchführungsdauer beträgt etwa 5 Minuten. Die Reliabilität wird mit $r=0,71$ angegeben (34).

2.6.2.2 Scandinavian Odor Identification Test (SOIT)

Der Scandinavian Odor Identification Test (SOIT) (98) ist ein Identifikationstest für den skandinavischen Raum. Der Screening-Test beinhaltet 16 Duftstoffe. Die Düfte werden jeweils aus Glasflaschen angeboten. Die Antwort wird aus vier Antwortmöglichkeiten gewählt (forced-choice-procedure). Es besteht eine gute Validierung.

2.6.2.3 Zürcher Geruchstest®

Dieser, in der Schweiz entwickelte Test, beinhaltet acht Disketten mit Riechstoffen. Die Patienten werden aufgefordert, anhand von 10 Antwortmöglichkeiten den Duftstoff zuzuordnen. Verwendet werden bekannte Düfte (Essig, Vanille, Kaffee, Pfirsich, Rauch, Kokos, Rose, Ananas) (38). Die Antwortmöglichkeiten werden sowohl graphisch als auch schriftlich angegeben, so dass dieser Test auch von Patienten durchgeführt werden kann, die nicht lesen können oder die der Sprache nicht mächtig sind.

Durch seine geringe Größe kann dieser Test verschickt und von dem Patienten selbst durchgeführt werden (111). Nachteilig ist, dass der Zürcher Geruchstest nicht ausreichend

validiert ist. Es kann bei einem Wert von 6-8 lediglich eine Anosmie ausgeschlossen werden. Eine Anosmie bestätigen kann der Test nicht. Nach der dem Test zugrunde liegenden Binominalverteilung werden Anosmiker mit 95%iger Wahrscheinlichkeit einen Wert zwischen 0-5 erreichen (50).

2.6.2.4 Biolfa® Olfactory Test

Dieser Screening-Test wurde für den südeuropäischen Raum entwickelt. Bei diesem Test handelt es sich um eine Kombination eines Schwellentests und eines Identifikationstests. In Glasflaschen mit 30 ml Inhaltsvolumen sind unterschiedliche Duftstoffe eingeschlossen (13).

In einer ersten Testreihe wird die Riechschwelle von drei unterschiedlichen Düften gemessen [Eugenol, Aldehyde C14 und Phenyl-Ethyl Alkohol (PEA)]. Dieses geschieht durch die Darbietung unterschiedlicher Duftkonzentration in Glasflaschen in einem s.g. „forced-choice“-Verfahren. Der Untertest der Identifikation wird mit acht Duftqualitäten durchgeführt (Zitrone, Gras, Pfirsich, Minze, Pilz, Rauch, Vanille und Pferdemit). Diese Düfte werden in vier verschiedenen Konzentrationen angeboten (Verdünnung: 1%, 10%, 20% und 30%). Somit wird gleichzeitig die Erkennungsschwelle festgelegt (die Konzentration, in der ein Proband nicht nur in der Lage ist, einen Duftstoff zu bemerken, sondern ihn auch benennen kann).

Für jede Konzentration besteht eine Einteilung (GST: global score of the test), mit der die Ergebnisse verglichen werden. Ein Referenzwert wird im NOICI angegeben (number of olfactory items correctly identified). Die Dauer des Tests beträgt ca. 30 Minuten. Der Vorteil dieses Tests ist es, Unterteilungen der Hyposmie (moderat, mittel, schwer) im Vergleich zu Normosmie oder Anosmie tätigen zu können. Bezüglich des Zeitaufwands von 30 Minuten ist er im engeren Sinne nicht zu den Screening-Methoden zu rechnen. Bezüglich der Erfahrungswerte des recht neuen Tests kann noch keine Aussage gemacht werden.

2.6.2.5 San Diego Odor Identification Test

Dieser einfach durchzuführende und kostengünstige Test ist ein Identifikationstest mit sechs gewöhnlichen Düften: Babypuder, Schokolade, Zimt, Senf, Erdnussbutter und Kaffee (38). Die Duftstoffe befinden sich in undurchsichtigen Gläsern. Auf einer Antwortauswahl von 20 Möglichkeiten soll der Proband den zu erkennenden Geruch markieren. Die Antworten sind auch graphisch dargestellt, so dass dieser Test nicht voraussetzt, dass der Proband die Sprache kennt oder Lesen kann.

2.6.2.6 Quick Smell Identification Test (Q-SIT)

Der auch so genannte Pocket Smell Test ist bislang die kürzeste Screeninguntersuchung. Er besteht aus nur drei unterschiedlichen Duftstoffen des University of Pennsylvania Smell Identification Tests (UPSIT) und nimmt so nur geringe Zeit in Anspruch. Die vielfach bekannten Geruchsstoffe Schokolade, Banane und Rauch wurden gewählt (67).

Die Düfte werden ebenfalls wie bei dem UPSIT mikroverkapselt angeboten, welche vor dem Beschnüffeln mit einem Stift freigekratzt werden müssen („scratch and sniff“). Vier Antwortmöglichkeiten werden angeboten. Zusätzlich wurde hier dem Probanden die Möglichkeit gelassen, sich für eine Antwortmöglichkeit „keins/ andere“ zu entscheiden, falls der Duftstoff für ihn nicht den Antwortmöglichkeiten entsprach oder der Proband nichts gerochen hat. Dies bedeutet, dass dieser Test ein „non-forced-choice“-Verfahren ist, da man sich nicht für eine vorgegebene Antwort entscheiden muss.

Falls ein oder mehrere der Düfte falsch erkannt wurden, sollte der aufwendigere UPSIT angeschlossen werden (38), um die Schwere der Riechverminderung abschätzen zu können. Duff beschrieb 2002 in seinem Artikel, dass dieser Test mit einer hohen Sensitivität (100%) und Spezifität (92,5%) Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) von Gesunden differenzieren kann (37, 82). Auch eine Differenzierung zwischen Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz (VaD) oder Major Depression (MD) ist durch die Testung möglich. Hierbei schneiden die Patienten mit AD schlechter als Patienten mit einer Depression (MD) oder vaskulären Demenz ab. Es wurden allerdings bei diesen Untersuchungen andere Duftstoffe des UPSIT ausgewählt (Flieder, Zitrone und Rauch) (37) als bei dem 2005 vorgestellten Test von Jackman und

Doty (67). Der „Quick Smell Identification Test“ wurde in dieser Untersuchung „Pocket Smell Test“ genannt, kann aber dem Test gleichgesetzt werden, was die Länge, die Möglichkeiten und Aussagekraft anbelangt.

2.6.2.7 8-Items Test des “Sniffin` Sticks”-Test

2001 entwickelten Hummel und Mitarbeiter eine verkürzte Version des „Sniffin` Sticks“-Identifikationstests (62). Hierin wurden acht Duftqualitäten des Identifikationstests des „Sniffin` Sticks“-Tests verwandt. Drei rein sensorische Düfte (Phenyl-Ethyl-Alkohol (Rose), Alpha-Inonsäure (Blumen-Duft), Limone (Zitrone), drei gemischt sensorisch-trigeminale Reizstoffe (Eukalyptus, Rauch und Lösungsmittel) und ein trigeminaler Reizstoff (Senf) kombiniert mit einer duftfreien Geruchsprobe. Diese Gerüche werden dem Probanden in Duftstiften (Sticks) angeboten. Die Untersuchung dauert ca. vier Minuten. Der Test kann Patienten mit Hyposmie von solchen mit Normosmie unterscheiden und ist auch zur Seiten getrennten Messung geeignet (62).

2.6.2.8 5-Items Test des “Sniffin` Sticks”-Test

Eine ähnlich angelegte Screening-Methode wurde von Mueller und Renner 2006 vorgestellt (93). Sie verwendeten nur fünf Düfte des Identifikationstests des „Sniffin` Sticks“-Tests. Diese Düfte waren Orange, Leder, Pfefferminze, Rose und Fisch. Der Patient wählt aus einer Antwortliste mit 20 Möglichkeiten (Tab.6), welche die fünf richtigen und weitere 15 Düfte beinhaltet. Es stehen als zusätzliche Auswahlmöglichkeiten die Begriffe „Undefinierbar“ und „kein Geruch“ zur Verfügung, was bedeutet, dass diese Screeninguntersuchung ein „non-forced-choice“-Verfahren ist, da sich der Proband nicht festlegen muss.

Brombeere	Brot	Kamille	Käse
Kirsche	Schnittlauch	<i>Fisch</i>	Klebstoff
Gras	Schinken	Zwiebel	<i>Orange</i>
<i>Pfefferminz</i>	Ananas	Himbeere	<i>Rose</i>
<i>Schuhleder</i>	Rauch	Fichte	Erdbeere
Undefinierbar	Kein Geruch		

Tab. 6: Liste der 22 möglichen Antworten (neben 20 Duftstoffen werden auch zwei Alternativantworten „Undefinierbar/kein Geruch“ angeboten) für den 5-Items-Screening Test (unterlegt die richtige Antwortkombination) nach Mueller und Renner (93).

Die Korrelation zwischen dem Test und dem 16-Items-Test des „Sniffin´ Sticks“ beträgt $r = 0,61$. Da er nur 3-4 Minuten benötigt, kann er gut im klinischen Alltag eingesetzt werden (93).

3. Ziele

Wie ausführlich beschrieben, gibt es eine Vielzahl von Tests, die es ermöglichen, das Riechvermögen zu beurteilen und Riechstörungen zu diagnostizieren. Sie unterscheiden sich in ihrer Untersuchungsdauer, ihrer Aussagekraft und darin, wie sie durchgeführt werden.

Ein Screening-Test sollte schnell durchführbar, leicht anwendbar und kostengünstig sein, um ihn weitläufig einsetzbar zu machen (111). Er sollte einen ersten Eindruck über die Riechleistung geben. So kann gegebenenfalls, bei herabgesetzter Riechleistung, eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden.

In der vorliegenden Untersuchung soll ein neuartiger Screening-Test vorgestellt werden. Dieser beinhaltet nur drei Duftstoffe des „Sniffin´ Sticks“-Tests (Rose, Gewürznelke und Kaffee). Es wurde untersucht, ob eine solch deutlich verkürzte Form mit nur drei Duftstiften des Identifikationstests einen ersten Eindruck über die Riechleistung geben kann und ob er den Kriterien eines Screening-Tests entspricht.

4. Material und Methoden

4.1 Patienten

Es wurden im Zeitraum April 2006 bis Mai 2007 insgesamt 500 Patienten und Probanden untersucht, davon 297 Frauen und 203 Männer im durchschnittlichen Alter von 48,8 Jahren. Die jüngste Person war 18 Jahre, die älteste Person war 88 Jahre.

In die Untersuchung wurden 200 Patienten aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Dresden und 300 gesunde Probanden aufgenommen. Die Probanden wurden vor der Testung ausführlich über den Inhalt, die Durchführung und den Zweck der Untersuchung aufgeklärt. Sie gaben ihr freiwilliges Einverständnis schriftlich und mündlich. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden vorgelegt und von dieser positiv begutachtet. Die Studie wurde unter den Gesichtspunkten der Deklaration von Helsinki durchgeführt (123). Die Patienten erhielten für die Teilnahme keine finanzielle Entschädigung.

4.2 Untersuchungsablauf

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden gebeten, einen standardisierten Fragebogen auszufüllen. In diesem sollte die Krankheitsgeschichte und mögliche andere Erkrankungen ermittelt werden. Erfragt wurden zuerst allgemeine Angaben bezüglich des Alters, des Geschlechts, des Berufs, der möglichen Exposition gegenüber Gasen und des Konsums von Nikotin und Alkohol. Hiermit konnte schon eine erste Einschätzung bezüglich der Riechleistung erfolgen. Bekannt ist, dass das Riechvermögen mit zunehmendem Alter abnimmt (60) und sich die Inhalation von Noxen und der Konsum von Nikotin und Alkohol negativ auf die Riechleistung auswirken (71, 66). Der Proband wurde über häufige Erkältungen, Nasenpolypen, Heuschnupfen, Kopfschmerzen, Schnarchen, mögliche anderer Krankheitsbilder aus dem internistischen, neurologischen,

psychiatrischen Bereich und Operationen im Kopfbereich befragt, die sich auf das Riechen auswirken können.

Zum Abschluss sollten die Probanden eine subjektive Einschätzung bezüglich ihres Riechvermögens und ihrer Nasenatmung tätigen.

Um die Probanden besser kennen zu lernen und ihre Beurteilung der Wichtigkeit des Riechens im Alltag zu untersuchen, wurden sie noch gebeten, einen standardisierten Test auszufüllen. Dieser konzentrierte sich vornehmlich auf die Lebensgewohnheiten der Probanden und welche Wichtigkeit sie dem Riechen im Alltag beimessen.

4.3 Die Durchführung des Geruchtests „Sniffin` Sticks“

Die psychophysische Untersuchung der Riechfunktion wurde mit Hilfe der „Sniffin` Sticks“ der Firma Burghart Medizintechnik durchgeführt. Dabei wurden die Geruchsschwelle und die Fähigkeit der Diskrimination und Identifikation von verschiedenen Gerüchen untersucht (62, 64, 73). Die Untersuchung fand in einer ruhigen, gut durchlüfteten Umgebung durch nur einen Untersucher statt.

Bei einem Teil der Testung (Schwellentest, Diskrimination) wurden den Probanden die Augen verbunden, damit die Abfolge der farblich markierten Stifte nicht erkannt werden konnte und es dadurch keine Hinweise auf die Auswertung gab.

Um die Testung durchzuführen, wurde die Plastikkappe der Stifte entfernt und die Stiftspitze dem Probanden etwa 2 cm vor beide Nasenlöcher gehalten. Mit Aufforderung sollte der Proband ca. 3 Sekunden an den Stiften riechen. Hinsichtlich der Richtigkeit der Angaben des Probanden erfolgten keine Hinweise durch den Untersucher während der Testung.

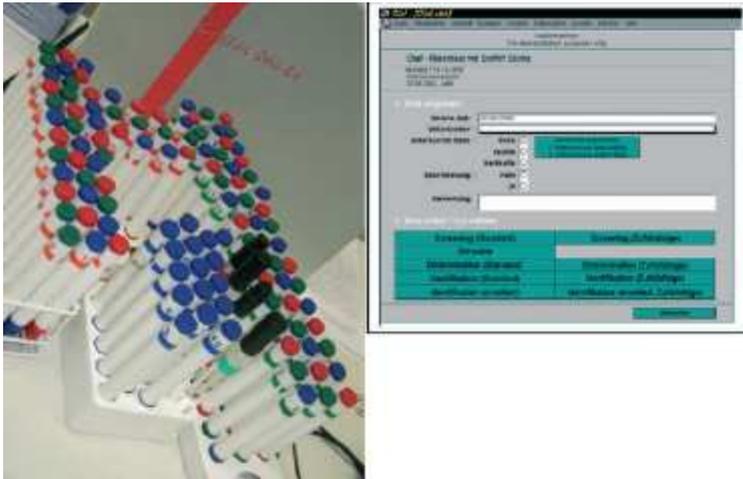


Abb. 4: Riechstifte zur Identifikations- Diskriminations, und Schwellentestung, re: Programmbildschirm bei der computergestützten Durchführung (22)

4.3.1 Schwellentestung

Der erste Untertest des „Sniffin’ Sticks“-Tests dient der Bestimmung der Riechschwelle. Dabei wird festgestellt, ab welcher Konzentration ein Riechstoff vom Probanden wahrgenommen wird. Der Schwellentest wird mit 48 Stiften des Testsets durchgeführt. Er basiert auf Phenylethylalkohol (PEA). Die Konzentrationen der Lösungen entsprechen einer Verdünnung in einer geometrischen Reihe (s.Tab 7).

Zuerst wurde dem Probanden der Duftstoff mit der höchsten Konzentration (dieser Stift ist mit 1 markiert) dargeboten, um sich mit dem Duftstoff vertraut zu machen. Die 16 Triplets bestehen aus grün und blau markierten Stiften gelöst in geruchsneutralem Lösungsmittel (Propylen-Glykol) und einem rot markieren Stift mit Phenylethylalkohol (PEA), welches ähnlich einer Rose riecht. Die Konzentration an PEA ist in den verschiedenen Triplets unterschiedlich. Sie ist am höchsten in Triplet Nr. 1 (4%) und sinkt dann mit wiederholter Verdünnung (1:2) bis zu Triplet Nr. 16 mit einer Verdünnung von 0,00012%.

Stifte Triplet	PEA-Konzentration in %	Stifte Triplet	PEA-Konzentration in %
1	4	9	0,015625
2	2	10	0,0078125
3	1	11	0,00390625
4	0,5	12	0,00195313
5	0,25	13	0,00097656
6	0,125	14	0,00048828
7	0,0625	15	0,00024414
8	0,03125	16	0,00012207

Tab. 7: Konzentration von PEA bei der Bestimmung der Schwelle

Dem durch die Augenmaske visuell abgeschirmten Probanden werden nun in unterschiedlicher Reihenfolge die drei Stifte mit der niedrigsten Konzentration (mit Ziffer 16 markierte Stifte) angeboten. Diese beinhalten eine PEA-Konzentration von 0,00012%. Zwei Stifte enthalten keinen Duftstoff und der Proband wird aufgefordert, den Stift zu benennen, der den nach Rosen riechenden Duftstoff enthält. Auch wenn er subjektiv keinen Geruch wahrnimmt, muss er sich für einen Stift entscheiden („forced-choice“-Verfahren). Eine Wiederholung der Duftstoffdarbietung ist nicht möglich. Diese Aufgabe wird in zunehmender Konzentration wiederholt, falls der Proband nicht in der Lage ist, den Stift richtig zuzuordnen. Hierbei erfolgt die Zunahme der Konzentration in Zweierschritten, d.h. wird mit dem Triplet 16 begonnen, erfolgt nun eine Prüfung der Triplets 14, 12 usw.

Falls eine Bestimmung richtig erfolgt, wird die Testung in gleicher Konzentration wiederholt. Falls der Proband bei dieser Wiederholung die Zuordnung nicht richtig tätigt, wird die Testung erneut mit einer höheren Konzentration durchgeführt. Wenn er aber auch bei dem zweiten Versuch den Stift richtig benennt, wird im Untersuchungsprotokoll das entsprechende Triplet als erster Wendepunkt dokumentiert. Die Untersuchung wird nach dem ersten Wendepunkt absteigend im Abstand einer Konzentrationsstufe fortgesetzt. Der Proband riecht an den Stiften wie oben beschrieben. Ist der Proband in der Lage den richtigen Stift zuzuordnen, wird absteigend mit dem Triplet der nächstniedrigeren Konzentrationsstufe fortgefahren, bis die Zuordnung im ersten oder zweiten Versuch nicht richtig angegeben wird. Dieses Triplet mit der ersten Falschaussage wird als Wendepunkt

zwei dokumentiert. Danach wird wieder mit einzelnen Schritten in aufsteigender Konzentration fortgeführt, bis der Proband diese zweimal nacheinander richtig benennen kann. Dieses Triplet wird als Wendepunkt drei festgehalten und danach wird wieder absteigend vorgegangen. Die Untersuchung zur Schwellenmessung ist nach Erreichen von sieben Wendepunkten beendet (s. Abb. 5).

Die Geruchsschwelle wird als arithmetisches Mittel der letzten vier Wendepunkte ermittelt. Dieser wird in der Gesamtauswertung als „S“ bezeichnet. Er kann zwischen 1 und 16, entsprechend den 16 Triplets, liegen. Wird bei der Testung bis zum Triplet 1 kein Geruch wahrgenommen, wird das Triplet 1 als Wendepunkt dokumentiert und nach Erreichen des siebten Wendepunktes „S“ als 1 definiert.

Frauen haben in der Regel etwas höhere Werte als Männer, der durchschnittliche Wert beträgt bei Frauen 6,5 und bei Männern 6 (61).



Abb. 5: Auswertung der Schwellenmessung mit den Verdünnungsstufen 1 bis 16 und den 7 möglichen Untersuchungsdurchläufen. Hell unterlegt die vier Wendepunkte, deren Mittel den Schwellenwert ergeben. Die Riechschwelle beträgt hier 5,25 (Hummel 2004)

4.3.2 Diskrimination von Düften

Die Diskrimination erfolgt mit 16 Triplets unterschiedlicher Geruchsstoffe. Diese sind wieder farbig markiert, so dass der Proband auch bei diesem Teil des Tests eine Maske trägt. Zwei Duftstifte (blau und rot markiert) enthalten den gleichen Duftstoff, ein dritter (grün) enthält einen anderen Duftstoff. Dem Probanden werden in randomisierter Reihenfolge die Triplets angeboten. Er wird aufgefordert, den Stift zu benennen, der sich von den anderen beiden unterscheidet. Die Duftstoffe werden in überschwelliger Konzentration angeboten. Hierbei ist es nicht wichtig, ob der Proband die Duftstoffe identifizieren kann, sondern ob er in der Lage ist, die Duftstoffe voneinander zu unterscheiden.

Die Antwort des Probanden wird im Untersuchungsprotokoll mittels der Angabe der Farbe des Stiftes dokumentiert. Bewertet werden die, als grün markierte und damit korrekten Ergebnisse. Diese ergeben im Gesamttest den Wert „D“. Das Ergebnis kann zwischen 0 und 16 liegen. Die Normwerte liegen bei mehr als 11 richtig diskriminierten Düften (61).

4.3.3 Identifikation von Düften

Der Identifikationstest besteht aus 16 Stiften, welche unterschiedliche Duftstoffe beinhalten. Die Düfte sind ausreichend aus dem alltäglichen Leben bekannt (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis und Fisch). Sie werden in überschwelliger Konzentration angeboten. In Form einer „multiple-choice“-Antwortmöglichkeit wird dem Probanden vor jeder Darbietung eines Riechstiftes eine Karte mit vier Antwortmöglichkeiten gereicht (Tab. 8). Aus diesen wird er gebeten, den gerochenen Duftstoff auszuwählen. Auch wenn er sich bezüglich der Antwort nicht sicher ist, muss er sich für eine Möglichkeit entscheiden („forced-choice“-Verfahren).

Das Ergebnis liegt zwischen 0 und 16. Dieser Wert wird in der Gesamtwertung als „I“ angegeben und bedeutet die Anzahl richtig identifizierter Duftstifte. Als normal gilt ein Wert von mehr als 12.

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

Tab. 8: Antwortmöglichkeiten im Identifikationstest (richtige Antworten in fett gedruckt) Die vier Antwortmöglichkeiten werden dem Probanden auf Karten während der Darbietung des Duftstoffes gezeigt.

4.3.4 Auswertung des SDI-Wertes

Der aus den drei Untertests des „Sniffin` Sticks“ gewonnene SDI-Wert gibt über die Riechleistung des Probanden Auskunft.

Alter	< 16 Jahre	16-35 Jahre	36-55 Jahre	> 55 Jahre
Normosmie	> 25	> 32	> 29	> 28
Hyposmie	16-25	16-23	16-29	16-28
Anosmie	< 16	< 16	< 16	< 16

Tab. 9: Normwerte des SDI-Wertes mit Einteilung der Riechstörung in zwei Schweregrade (Hyposmie, Anosmie)

Eine Modifizierung dieser Werte erfolgte auf Basis einer durch Hummel et al. durchgeführten Untersuchung, die mehr als 3000 Personen einschloss (61). Vor allem wurden hier eine größere Anzahl von älteren Personen (über 55 Jahre) integriert, was im Vorfeld nicht realisiert wurde und was zu einer leichten Veränderung der Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie geführt hat. Diese wird mit der 10. Perzentile festgelegt.

Alter	< 15 Jahre	16-35 Jahre	36-55 Jahre	> 55 Jahre
10. Perzentile	24,9	30,3	27,3	19,6

Tab. 10: modifizierte Normwerte nach Hummel et al. (61)

Eine funktionelle Anosmie wird mit weniger als 16,4 angegeben, worunter zwar noch eine Restriechfunktion möglich sein kann, die aber keine Hilfe im alltäglichen Leben darstellt.

4.4 Screeninguntersuchung „Q-Sticks“

Zusätzlich zu der Testung mit dem etablierten „Sniffin` Sticks“-Testset, wurde eine Screeninguntersuchung durchgeführt. Diese erfolgte an allen Untersuchungspersonen. Sie beinhaltet eine verkürzte Form der Identifikationstestung der „Sniffin` Sticks“. So wurden nur drei Duftstoffe des Identifikationstests verwendet (Rose, Gewürznelke und Kaffee). Die Durchführung unterschied sich nicht zu der oben ausführlich geschilderten. Um eine Erinnerung an die auch im längeren Test verwandten Duftstoffe zu minimieren, wurde diese Untersuchung nach der Schwellenbestimmung durchgeführt. So bestand ein großer zeitlicher Abstand zur erneuten Identifikationsmessung.

Die Antwortmöglichkeiten wurden im Vergleich zum herkömmlichen Test modifiziert. Zwar unterschieden die Probanden noch zwischen vier Auswahlmöglichkeiten, konnten sich aber zusätzlich für noch eine weitere Antwort entscheiden, falls der Duftstoff für sie mit keiner Antwortmöglichkeit übereinstimmte (s. Tab. 11). Diese Antwortalternative „Keine der genannten/ nichts“ bedeutete eine Erweiterung der Antwortalternativen im Sinne einer „non-forced-choice-procedure“.

1	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch	Keine der genannten / nichts
2	Gewürnelke	Pfeffer	Zimt	Senf	Keine der genannten / nichts
3	Kamille	Himbeere	Kirsche	Rose	Keine der genannten / nichts

Tab. 11: Auswahlmöglichkeiten des „Q-Sticks“ Tests (richtige Antwortmöglichkeit in fett gedruckt) mit dem Zusatz „keine der genannten/ nichts“ im Sinne des „non-forced-choice“

Die Auswahl der drei Stifte erfolgte aus verschiedenen Gesichtspunkten. Alle sechzehn zur Verfügung stehenden Geruchsstoffe des „Sniffin’ Sticks“ sind für den Großteil der Bevölkerung vertraute Gerüche. Dies muss bei der Identifikation gewährleistet sein, da ansonsten keine adäquate Beurteilung möglich ist. Zum zweiten mussten Geruchsstoffe verwandt werden, welche durch einen möglichst großen Anteil der Probanden ohne Riechstörungen richtig erkannt werden. Nur so ist ein Vergleich zwischen gesunden und kranken Probanden möglich. Speziell die drei Duftstoffe Kaffee, Gewürnelke und Rose wurden zusätzlich aus einem anderen Grund gewählt. Sie zeigen eine relativ altersunabhängige Identifikation, d.h. dass die Rate der richtigen Identifikationen nicht signifikant im Alter abnimmt (77).

4.5. Die statistische Auswertung

Angaben zur deskriptiven Statistik erfolgten als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung.

Es wurden in der Auswertung eine Kreuztabelle und der Chi-Quadrat-Test verwandt (19). Dieser überprüft, ob eine Verteilung von Werten einer anderen entspricht. Ein Geschlechtervergleich, um Störvariablen überprüfen zu können, wurde angeschlossen. Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde ermittelt, ob die Unterschiede der „Between subject factors“ (unabhängige Variable) signifikant waren. Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ist ein Auswertungsverfahren für Daten, in denen die Wirkung eines Faktors mit mehreren Stufen auf eine intervallskalierte abhängige Variable analysiert werden soll. Die Varianzanalyse vergleicht im Gegensatz zum t-Test alle Gruppen gleichzeitig miteinander. Durch diesen simultanen Mittelwertsvergleich werden die Probleme der α -Fehler-Kumulierung und der verringerten Teststärke vermieden (102).

Um zu erkennen, welchen Wert die Ergebnisse am besten reflektieren, wurde eine rekursive Partitionierung, welches auf dem „FIRM-Modell“ basiert (Formal inference Recursive Modelling (FIRM (55))), welches mit HelixTree® Software (Golden Helix, Inc., Bozeman, MT, USA) durchgeführt wurde, eingesetzt.

Die Bonferroni- α -Fehler-Korrektur wurde angewandt, um der multiplen Testung Rechnung zu tragen (15).

Sensitivität ($[\%] = 100 \cdot \text{Korrekt Positive} / (\text{Korrekt Positive} + \text{Falsch Negative})$) und Spezifität ($[\%] = 100 \cdot \text{Korrekt Negative} / (\text{Korrekt Negative} + \text{Falsch Positive})$) wurde auf die gewohnte Weise ermittelt (2, 3)

Es wurde der Kappa-Koeffizient errechnet, welcher ein Maß für die Übereinstimmung zwischen Methoden im Vergleich zu einem Erwartungswert darstellt, wonach Methoden völlig unabhängige Ergebnisse bringen würden (21).

Das Signifikanzniveau (α -Level) wurde auf 0,05 festgesetzt.

5. Ergebnisse

In die Untersuchung wurden insgesamt 500 Probanden aufgenommen, hiervon 203 Männer und 297 Frauen im Alter von 18 bis 88 Jahren ($48,8 \pm 17,8$ Jahre).

Es wurden im „Sniffin` Sticks“-Test Werte zwischen 5 und 48 erreicht, wobei im Mittel $27,1 \pm 9,6$ Punkte erzielt wurden, was in Abb. 6 dargestellt ist.

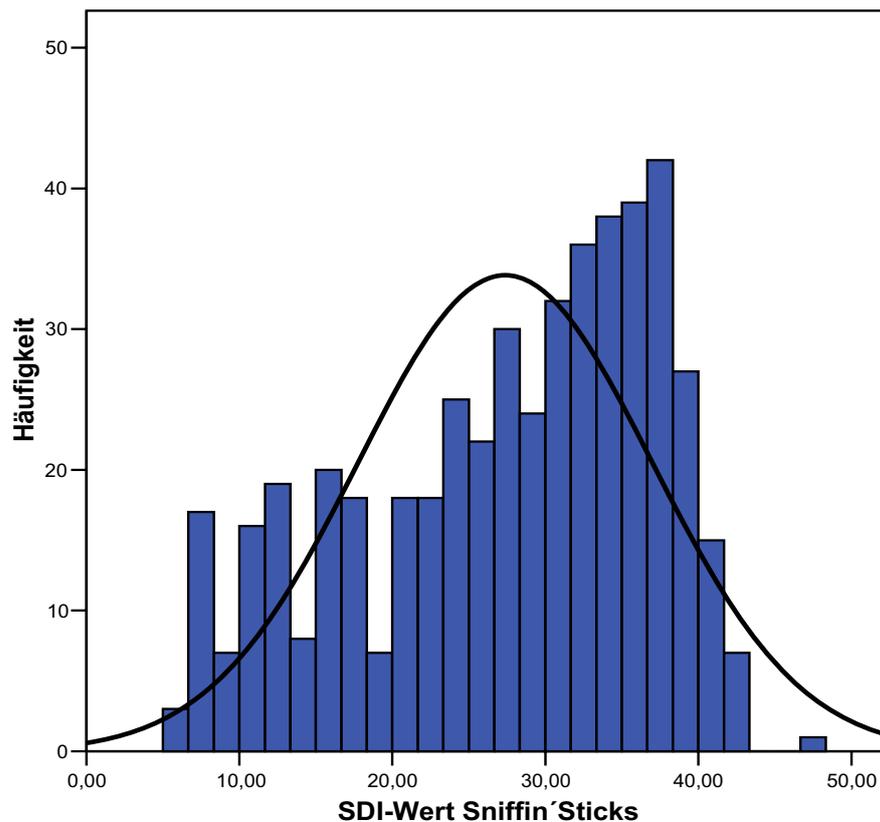


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte im „Sniffin` Sticks“-Test mit Gaußscher Normalverteilungskurve. Der SDI-Wert in Anzahl der Punkte, welche erreicht wurden zu der Häufigkeit der erreichten Punkte.

Basierend auf dem erreichten SDI-Wert beim „Sniffin‘ Sticks“-Tests konnten diese Probanden in drei Gruppen eingeteilt werden: Patienten mit funktioneller Anosmie (n = 95, 54 Frauen, 41 Männer), Hyposmiker (n = 187, 80 Frauen, 107 Männer) und Normosmiker (n = 218, 136 Frauen, 82 Männer), wie in Tab. 12 und Abb. 7 dargestellt.

	Frauen	Männer	Total
funkt. Anosmie	54	41	95
Hyposmie	107	80	187
Normosmie	136	82	218
Gesamt	297	203	500

Tab. 12: Einteilung der Probanden in drei Gruppen durch Bestimmung des SDI-Wertes und Einteilung in Diagnosegruppen Anosmie, Hyposmie und Normosmie

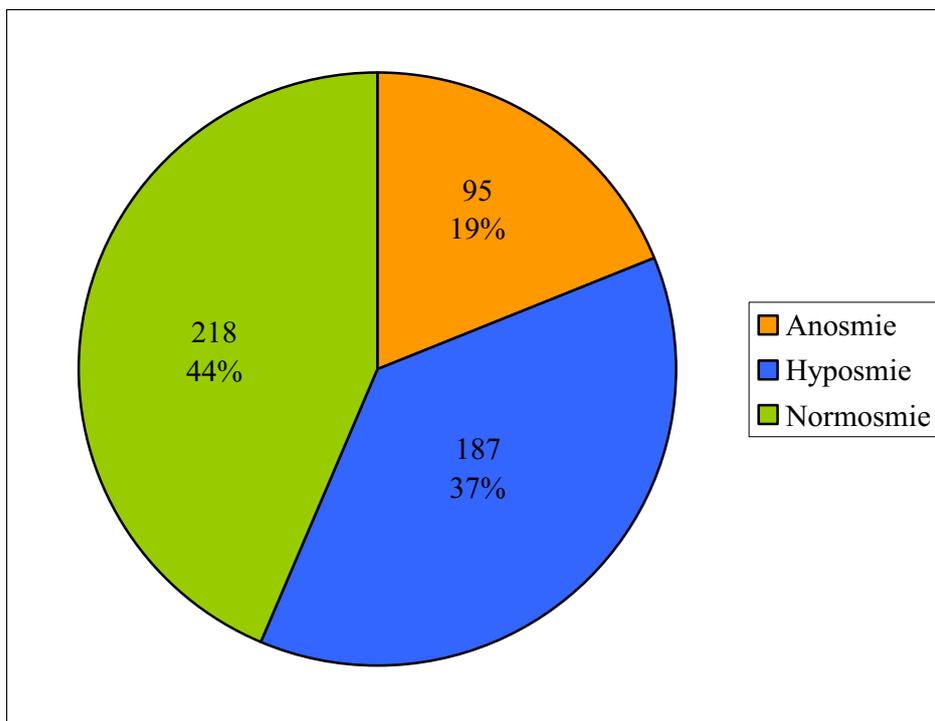


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der drei Untergruppen (Anosmiker, Hyposmiker, Normosmiker) nach Diagnose durch Bestimmung des SDI-Wertes

In der Gruppe der Normosmiker überwog die Anzahl der Frauen mit $n = 136$ im Vergleich zu den männlichen Probanden mit $n = 82$. Ebenfalls bei den Hyposmikern zeigte sich die Anzahl der Frauen mit $n = 107$ zu den hyposmischen Männern mit $n = 80$ stärker vertreten. In die Gruppe der Anosmiker konnten 54 Frauen und 41 Männer gezählt werden. Dies veranschaulicht Abb. 8.

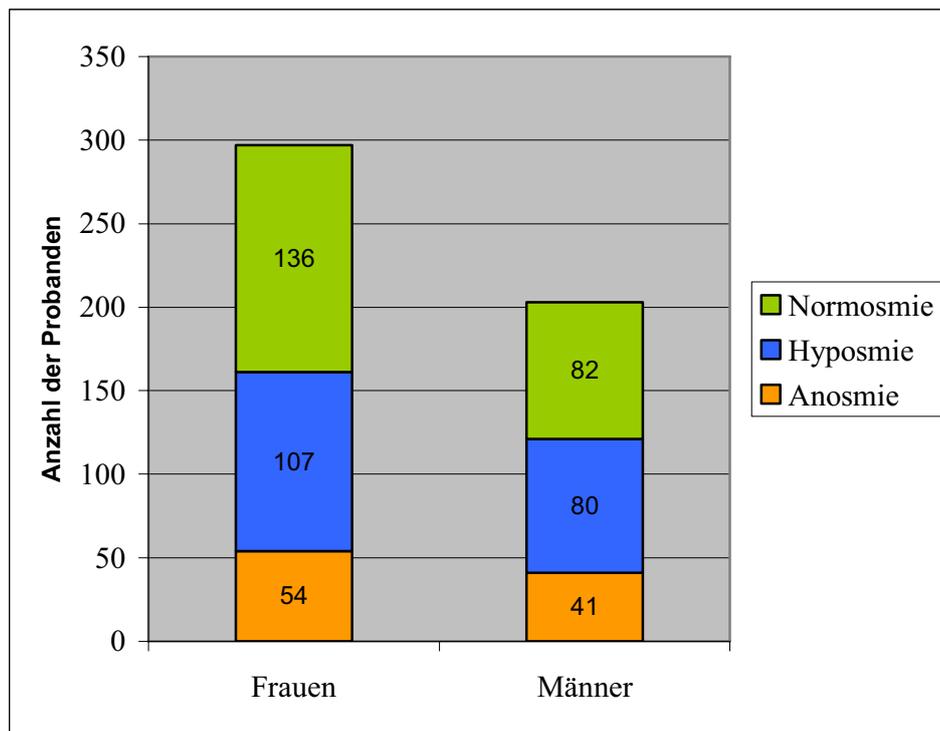


Abb. 8: Geschlechtsverteilung der drei Untergruppen im „Sniffin' Sticks“-Test (angegeben werden die absoluten Zahlen der Geschlechtergruppen in Bezug auf die drei Untergruppen Anosmie (orange), Hyposmie (blau) und Normosmie (grün) zu der Anzahl der Probanden insgesamt)

Dem gegenüber wurde die Anzahl der Probanden anhand der richtig identifizierten „Q-Sticks“ eingeteilt.

Es waren insgesamt 241 Probanden (48%), welche alle drei angebotenen Düfte richtig identifizieren konnten. 126 Probanden (25%) konnten zwei Düfte richtig identifizieren, wohingegen 60 Probanden (12%) nur einen Duft richtig zuordnen konnten. 15% der Probanden ($n = 73$) konnten keinen Duft richtig identifizieren, wie in Abb. 9 dargestellt wird.

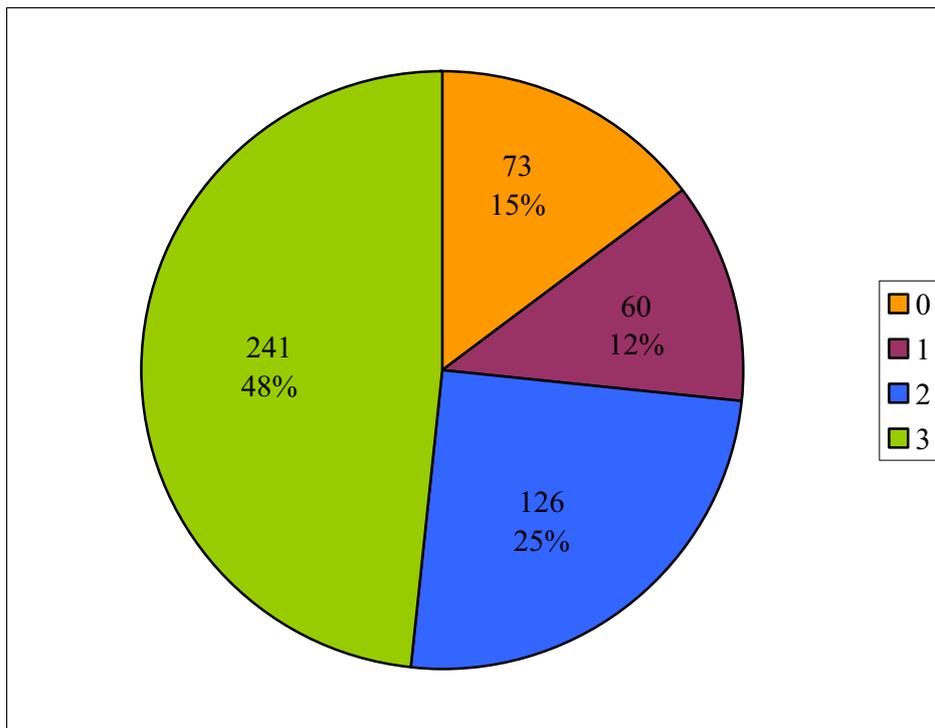


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der „Q-Sticks“-Ergebnisse (Angaben absolut und in Prozent). Farbig unterlegt die unterschiedlichen richtigen Ergebnisse (orange (keine richtige Identifikation), lila (eine richtige Identifikation), blau (zwei richtige Identifikationen), grün (drei richtige Identifikationen))

Hier zeigte sich in der Verteilung in den Gruppen der Geschlechter folgende Ergebnisse: Während 157 Frauen (das entspricht 52,9% aller weiblicher Probanden) in der Lage waren, alle drei Düfte richtig zu identifizieren, gelang dies nur 84 Männern (41,4%). Demgegenüber konnten 66 Frauen (22,2%) und 60 Männer (29,6%) zwei Duftstoffe richtig indentifizieren. Einen Duft von drei dargebotenen richtig zuordnen konnten 33 Frauen (11,1%) und 27 Männern (13,3%). Keinen Duft richtig identifizieren konnten 41 Frauen (13,8%) und 32 Männer (15,8%). Dies wird in Tab. 13 und der Abb. 10 veranschaulicht.

Ergebnis im „Q-Sticks“-Test	Frauen	Männer	Gesamt
0	41	32	73
1	33	27	60
2	66	60	126
3	157	84	241
Gesamt	297	203	500

Tab.13: Geschlechtsverteilung der „Q-Sticks“-Ergebnisse. Angaben in absoluten Zahlangaben bezüglich der Gesamtzahl der untersuchten Probanden (n=500)

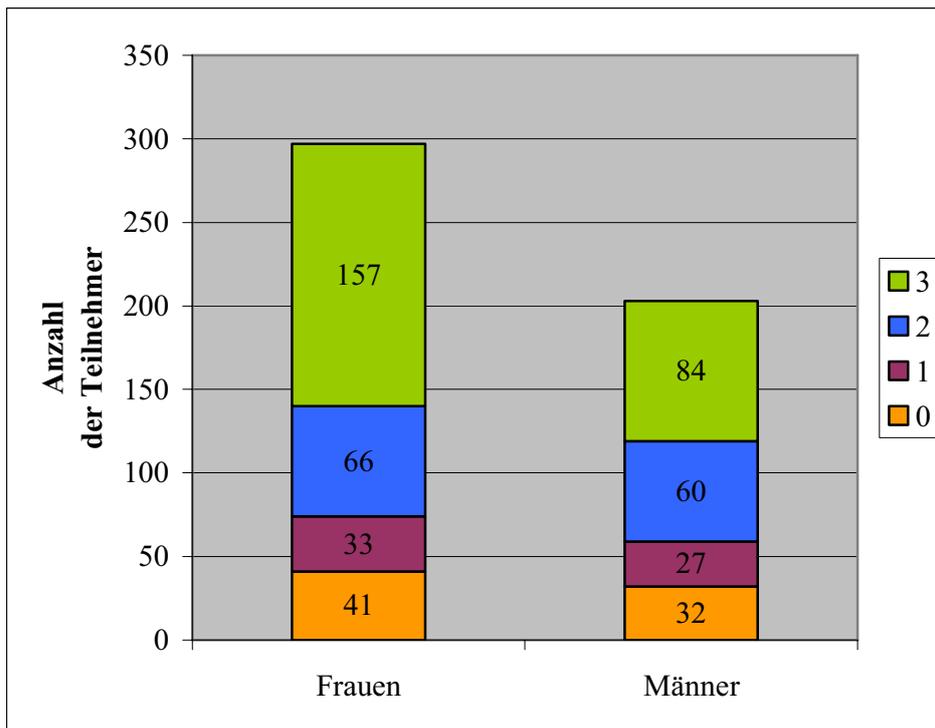


Abb. 10: Geschlechtsverteilung der „Q-Sticks“-Ergebnisse mit Angabe der Anzahl der zugeordneten Probanden in absoluten Zahlen bezüglich der Einteilungen der richtigen Identifikationen mit unterschiedlicher Farbunterlegung.

Der Altersdurchschnitt der einzelnen „Q-Sticks“-Ergebnisse wurde ebenfalls ermittelt und in Tab. 14 dargestellt. Dieser betrug bei den Probanden, welche drei Identifikationen richtig angaben 43,6 Jahre ($\pm 17,1$), währenddessen der Durchschnitt der Probanden mit zwei richtigen Identifikationen bei 51,9 Jahre ($\pm 18,8$) lag. Das durchschnittliche Alter der Probanden, welche eine richtige Identifikation angeben konnte, lag bei 56,6 Jahren ($\pm 15,8$). Keine richtige Identifikation erreichten Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 54,7 Jahre ($\pm 14,5$ Jahre).

richtige Q-Stick-Identifikationen	0	1	2	3
mittleres Alter	54,7	56,6	51,9	43,6
Standardabweichung	14,5	15,8	18,8	17,1

Tab. 14: Altersverteilung der „Q-Sticks“-Ergebnisse mit Angabe der Standardabweichung

Anhand des „Sniffin´ Sticks“-Tests konnten die Probanden in drei Diagnosegruppen analog zu ihrer Riechleistung eingeteilt werden (Normosmie, Hyposmie, Anosmie). Es wurde nun ermittelt, wie viel richtige Identifikationen diese Untergruppen im „Q-Sticks“-Test erzielten.

Es zeigte sich, dass 156 Probanden (71,6% aller 218 normosmischen Probanden) im „Q-Sticks“-Test alle drei Düfte richtig identifizieren konnten. Insgesamt 56 Probanden (25,7%) konnten zwei Düfte richtig identifizieren. Nur sechs (2,8%) konnten nur einen der drei dargebotenen Duftstoffe richtig identifizieren und keiner der normosmischen Patienten erkannte keinen der drei Düfte (Abb.11)

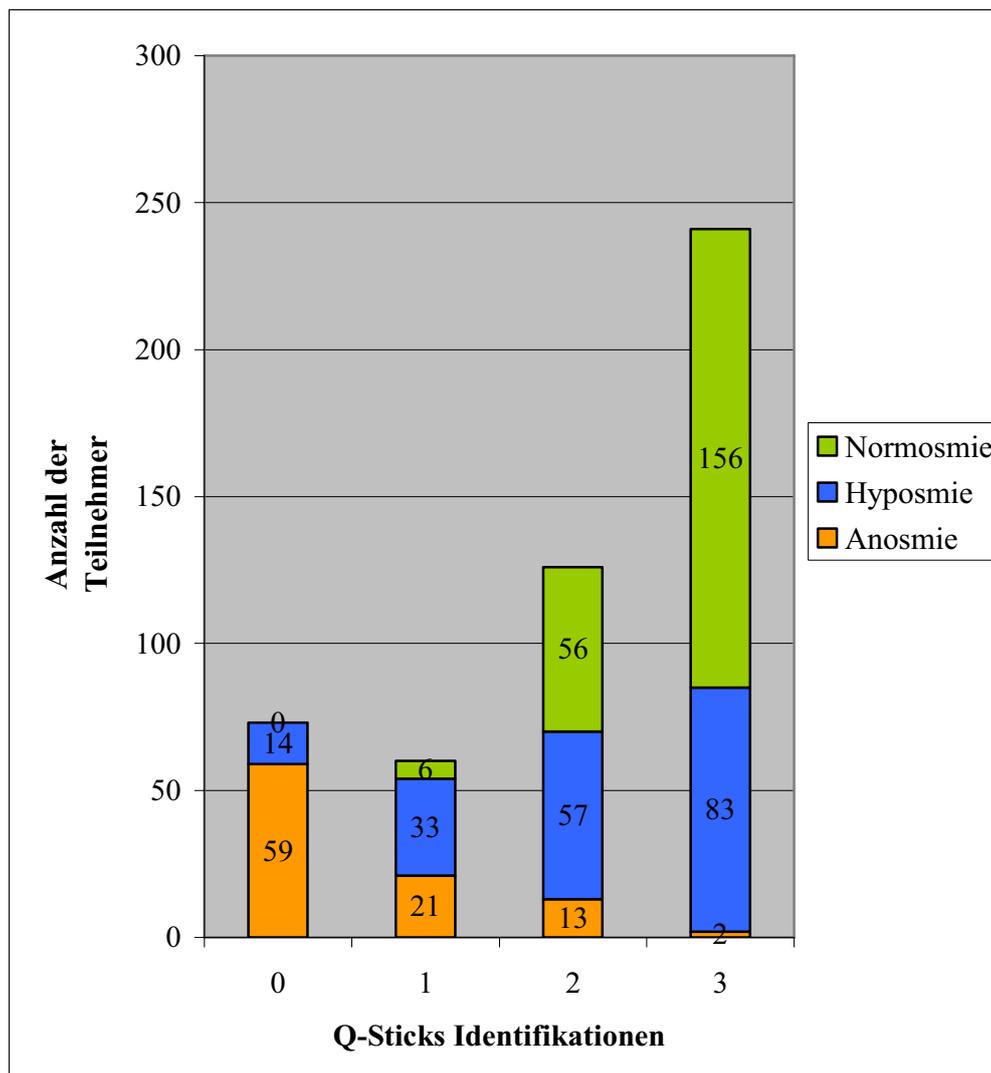


Abb. 11: Anzahl der Normosmiker, der Hyposmiker und der Anosmiker in den einzelnen Gruppen der richtig identifizierten „Q-Sticks“-Ergebnisse 0 bis drei. Hier farbig die Unterscheidungen Anosmie, Hyposmie und Normosmie mit der Verteilung der richtigen Zuordnungen in absoluten Zahlwerten

Die Gruppe der hyposmischen Probanden konnte folgende Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test erzielen: 83 Probanden mit hyposmischen Werten im „Sniffin’ Sticks“-Test identifizieren alle drei dargebotenen Duftstoffe richtig. Das entspricht 44,4% aller 187 hyposmischen Probanden. 57 (30,5%) der hyposmischen Probanden erzielten zwei richtige Identifikationen, wohingegen 33 Probanden mit Hyposmie (17,6%) einen der drei

dargebotenen Duftstoffe im „Q-Sticks“-Test richtig erkannten. Keinen der drei Düfte richtig zuordnen konnten 7,5% der hyposmischen Probanden (n= 14).

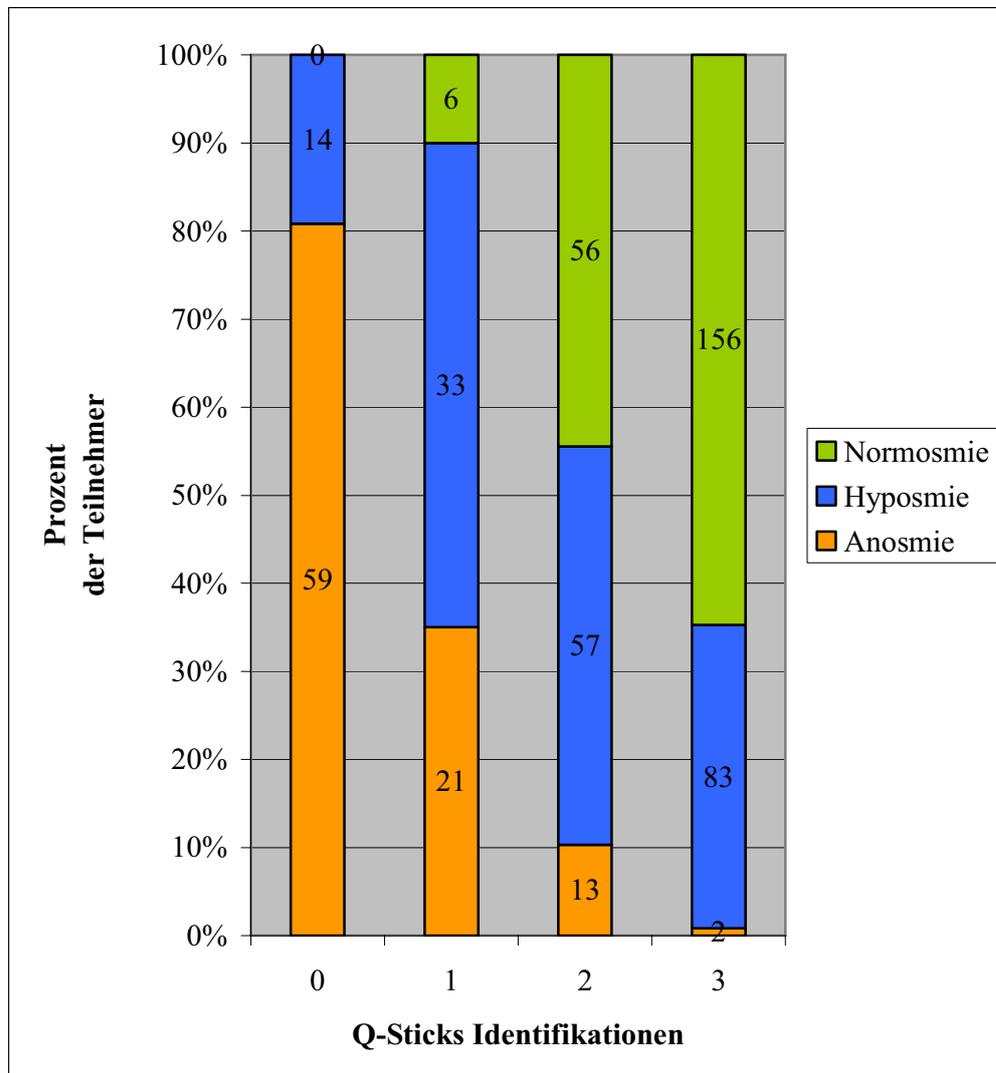


Abb.12: Anzahl der Normosmiker, der Hyposmiker und der Anosmiker in den einzelnen Gruppen der richtig identifizierten „Q-Sticks“-Ergebnissen in Prozentangaben bezüglich der Gesamtzahl der Probanden (n=500) in den einzelnen richtigen Identifikationen 0 bis drei

Die Gruppe der Anosmiker wurde ebenfalls hinsichtlich ihrer erzielten richtigen Identifikationen im „Q-Sticks“-Test analysiert. Es zeigte sich, dass 2 der 95 anosmischen Patienten alle drei Duftstoffe richtig erkannten. Dies entspricht 2,1% aller anosmischen Probanden. 13 (13,7%) der Anosmiker erkannten zwei der dargebotenen Düfte richtig.

Einen Duft richtig zuordnen konnten 21 der anosmischen Probanden, was einem Anteil von 22,1% entspricht. Demgegenüber konnten insgesamt 59 Anosmiker (62,1%) keinen Duftstoff richtig identifizieren. (Abb. 12)

Es wurde zuerst analysiert, ob die Probanden, welche im Identifikationstest des „Sniffin` Sticks“-Tests ein schlechteres Ergebnis erzielt hatten (eine kleine Anzahl an richtig identifizierten Düften) auch in dem ebenfalls getesteten kurzen „Q-Sticks“-Test eine kleinere Anzahl richtig identifizierten konnten, was ein schlechteres Ergebnis bedeutet. Für anosmische, hyposmische und normosmische Probanden wurde untersucht, ob sie sich hinsichtlich der Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test voneinander unterschieden. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Geschlechterunterschiede wurden auf die gleiche Weise analysiert. Die Werte der einzelnen „Sniffin` Sticks“-Untertestformen (Schwellentestung, Diskrimination und Identifikation) und der Gesamtwert, welcher sich aus den Ergebnissen dieser drei Untertests zusammensetzt (SDI-Wert), wurde mit den richtig angegebenen „Q-Sticks“ Ergebnissen 0, 1, 2 oder 3 verglichen (4-stufiger Zwischen-Subjekt-Faktor), indem eine univariate Varianzanalyse durchgeführt wurde.

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass sich die Anzahl der normosmischen, der hyposmischen und der anosmischen Probanden, hinsichtlich des „Q-Sticks“-Tests signifikant voneinander unterschieden. Die anosmischen Probanden erzielten auch im „Q-Sticks“-Test die vergleichsweise schlechtesten und die normosmischen Probanden die besten Ergebnisse. Ähnliches wurde gefunden, wenn die Ergebnisse von Probanden mit gestörtem Riechvermögen (Anosmie und Hyposmie) mit denjenigen von gesunden Probanden verglichen wurden (χ^2 -Test: $p < 0,001$). Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich dabei nur tendenziell ($p = 0,097$). Aber, in der Gruppe der gesunden Probanden, waren Frauen den Männern in ihrer Riechleistung überlegen. ($t = 2,08$; $p = 0,039$).

In Übereinstimmung hiermit waren auch die Ergebnisse der Testunterformen des „Sniffin` Sticks“-Tests (Schwellenwert, Diskrimination, Identifikation) und der Gesamtwert (SDI-Wert) signifikant unterschiedlich in Abhängigkeit von den Ergebnissen bei den „Q-Sticks“ (Varianzanalyse: Freiheitsgrade=3, 399; $F > 80$; $p < 0,001$; post-hoc-t-Test mit Bonferronis α - Fehlerkorrektur mit $p < 0,001$ für alle paarweisen Vergleiche) (Abb.13).

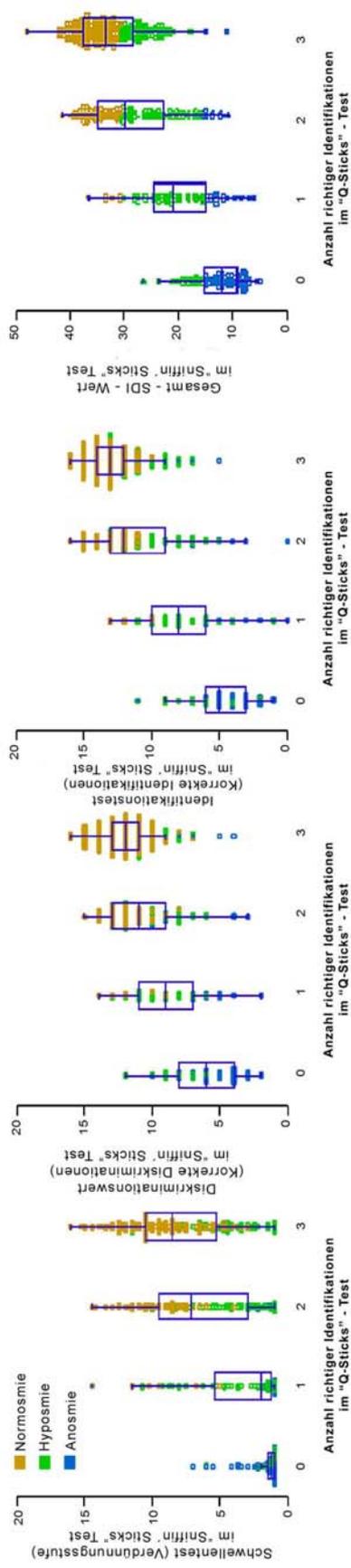


Abb. 13: Beziehung der Ergebnisse im "Q-Sticks"-Test (0, 1, 2 oder 3 korrekt identifizierte Düfte) zu den vorliegenden Resultaten im vollständigen „Sniffin´ Sticks“-Test (re) und in den einzelnen Subtests (Geruchsschwelle, Diskriminierung, Identifikation). Die Boxen beinhalten die 25. und die 75. Perzentile, mit dem Median (horizontale Linie).

Die „Q-Sticks“-Werte wurden mit zunehmendem Alter signifikant schlechter (0 korrekte Identifikationen: Alter = $54,7 \pm 14,5$ Jahre, 1 korrekte Identifikation: Alter = $56,6 \pm 15,8$ Jahre, 2 korrekte Identifikationen: Alter = $51,9 \pm 18,8$ Jahre, 3 korrekte Identifikationen: Alter = $43,6 \pm 17,1$ Jahre; Varianzanalyse: Freiheitsgrade = 3, 499; $F = 16$; $p < 0,001$). Exakter formuliert waren die Probanden, die alle drei Gerüche im „Q-Sticks“-Test richtig identifizierten, signifikant jünger als die anderen drei Gruppen, welche keinen, einen oder zwei Duftstoffe richtig identifizierten (Bonferronis α - Fehlerkorrektur für post-hoc t-Tests: $p < 0,001$). Alle anderen paarweisen Vergleiche waren nicht signifikant.

Als nächstes erfolgte die Überprüfung, ob die Ergebnisse der „Q-Sticks“ am besten den Geruchsschwellenwert, die Diskrimination oder die Identifikation von Gerüchen reflektieren. Mithilfe rekursiver Partitionierung basierend auf dem FIRM-Modell (Formal Inference Recursive Modelling) zeigte sich, dass die Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test am besten durch den Identifikationstest des „Sniffin` Sticks“-Tests vorhergesagt wurden (Abb. 14). Die Ergebnisse in der Duft-Diskrimination trugen nur auf einer zweiten Stufe zur Aufklärung der Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test bei. Demgegenüber trugen die Ergebnisse im Geruchsschwellen-Test nicht zur Vorhersage der „Q-Sticks“-Ergebnisse bei.

Mittels der rekursiven Partitionierung konnte ermittelt werden, dass die „Q-Sticks“-Ergebnisse am besten durch die Ergebnisse im Identifikationstest vorhergesagt wurden und dass eine weitere Erklärung der „Q-Sticks“-Ergebnisse dann auf zweiter Ebene durch das Ergebnis im Diskriminationstest gegeben wurde. Die „Blätter“ oder „Teilknoten“ (Rechtecke) des Teilungsbaumes enthalten Informationen über die Kriterien, mit welcher die Trennung durchgeführt wurden (z.B. die „Sniffin` Sticks“-Untertestergebnisse), die Anzahl der der Untergruppe angehörenden Probanden, den Mittelwert und die Standardabweichung (SD) des „Q-Sticks“-Ergebnisses sowie den Bonferroniefehlerkorrigierten P-Wert (bP) der Signifikanz der aufgegliederten Untergruppen in die jeweils kleineren Subgruppen.

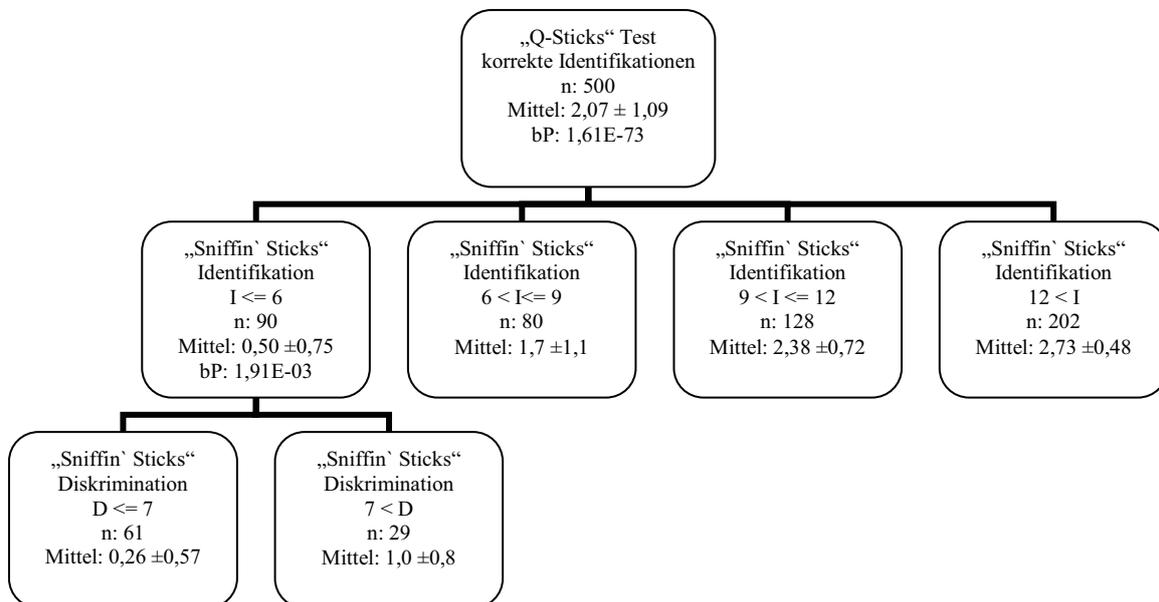


Abb. 14: Analyse der Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test für mögliche Untergruppen basierend auf den Ergebnissen, welche für die Riechschwelle, die Diskriminations- und die Identifikationsfähigkeit ermittelt wurden durch Anwendung der Rekursiven Partitionierung (55) (HelixTree©, Golden Helix, Inc., Bozeman, MT, USA)

Die Untersuchung der Sensitivität und Spezifität für den „Q-Sticks“-Test erfolgte einmal für die Gruppe der Probanden mit Anosmie, Hyposmie und Normosmie, ein zweites Mal, indem die Gruppe der Hyposmiker und Anosmiker in eine Gruppe zusammengefasst (pathologische Riechfunktion) und der Gruppe der Normosmiker gegenüber gestellt wurden und ein drittes Mal, indem nur die Gruppe der Anosmiker mit den Normosmikern verglichen wurde.

Obwohl eine klare Tendenz beobachtet wurde, dass Probanden mit schlechten SDI-Werten auch weniger Gerüche im „Q-Sticks“-Test identifizierten, war die Fähigkeit des „Q-Sticks“-Tests, die Geruchsfunktion gemäss SDI-Wert vorherzusagen nur moderat. Im Gegensatz dazu wurde eine Anosmie bei einem Cutoff Wert von 0 mit einer Sensibilität

von 65,9% und einer Spezifität von 95,9% erkannt; der entsprechende Kappa-Wert nach Cohen betrug 0,655 was eine gute Übereinstimmung nahe legt. Wenn man einen Cutoff Wert von 1 anlegt, dann beträgt die Sensitivität 84% und die Spezifität 78%, anosmische und hyposmische/normosmische Probanden zu differenzieren. Die Angaben würden sich noch weiter verändern, wenn man von einem Cutoff-Wert von zwei ausgeht. Dann würden die Sensitivität bei 98% und eine Spezifität von 59% liegen.

Eine Normosmie wurde gekennzeichnet durch drei korrekte Identifikationen im „Q-Sticks“-Test mit einer Sensitivität von 71,6% und einer Spezifität von 69,9%, wobei hier der Kappa-Koeffizient bei 0,44 lag, was eine mäßige Übereinstimmung widerspiegelt. Für Hyposmie war die beste Testsensitivität nur 42,1% und die dazugehörige Testspezifität bei 47,9%.

Geruchswahrnehmung und Riechleistung:

Durch die Auswertung der oben beschriebenen Fragebögen zur subjektiven Geruchswahrnehmung wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Riechleistung und der Wichtigkeit, die dem Riechen beigemessen wurde, gab. In der Gesamtstichprobe wurde geprüft, ob die Wichtigkeitsbeurteilung mit den Ergebnissen der Riechuntertests (Identifikation, Diskriminierung, Schwelle) bzw. den jeweiligen SDI-Werten korrelierten. Die Ergebnisse für die Gesamtstichprobe sind in Tab.15 vermerkt. Alle Zusammenhänge sind signifikant und positiv miteinander korreliert. Die Korrelation zwischen der Wichtigkeit und der Riechleistung betrug 0,43 ($p < 0,001$).

		Schwellenwert	Diskriminationswert	Identifikationswert	SDI-Wert
Wichtigkeit Likert	Korrelationskoeffizient	0,24	0,39	0,43	0,43
	p (zweiseitig)	0,00	0,00	0,00	0,00
	Freiheitsgrade	224	224	224	224

Tab. 15: Korrelationen zwischen den Wichtigkeitsbeurteilungen und den Untertests des „Sniffin´ Sticks“ und des SDI-Wertes in der Gesamtstichprobe.

Da das Alter hoch signifikant mit allen SDI-Werten korrelierte (Pearsons Korrelationskoeffizient $r = 0,48$, $p < 0,001$ für den Schwellenwert, $0,32$, $p < 0,001$ für den Diskriminationswert, $0,44$, $p < 0,001$ für den Identifikationswert und $0,48$, $p < 0,001$ für den SDI-Wert), wurde das Alter als Kontrollvariable in die Berechnung mit einbezogen.

Die Zusammenhänge wurden ebenfalls berechnet für die unterschiedlichen Gruppen der Probanden, indem sie in eine Gruppe mit Gesunden und eine Gruppe mit Kranken eingeteilt wurden.

In der Gruppe der kranken Probanden betragen die Korrelationen des SDI-Wertes mit der Wichtigkeit $0,50$ ($p < 0,001$). In der Gruppe der gesunden Probanden hingegen korrelierte der SDI-Wert mit der Wichtigkeitseinschätzung, welche eine Skalierung zuließ, nur zu $0,056$ (Tab. 17).

Auch die Unterformen des „Sniffin´ Sticks“ zeigten ähnliche Korrelationswerte mit der Wichtigkeitseinschätzung.

		Schwellenwert	Diskriminationswert	Identifikationswert	SDI-Wert
Wichtigkeit	Korrelationskoeffizient	0,28	0,53	0,46	0,50
	p (zweiseitig)	0,04	0,00	0,00	0,00
	Freiheitsgrade	53	53	53	53

Tab. 16: Korrelationen zwischen den Wichtigkeitseinschätzungen und den Untertests des „Sniffin´ Sticks“ und des gesamten SDI-Wertes in der Gruppe der kranken Probanden mit SDI-Werten unter 16.

		Schwellenwert	Diskriminationswert	Identifikationswert	SDI-Wert
Wichtigkeit	Korrelationskoeffizient	0,03	0,06	0,04	0,06
	p (zweiseitig)	0,75	0,47	0,60	0,47
	Freiheitsgrade	168	168	168	168

Tab. 17: Korrelationen zwischen den Wichtigkeitseinschätzungen und den Untertests des „Sniffin´ Sticks“ und des gesamten SDI-Wertes in der Gruppe der gesunden Probanden mit SDI-Werten über 16.

Bezüglich der Geschlechter konnte kein signifikanter Unterschied bei der Wichtigkeitseinschätzung festgestellt werden.

6. Diskussion

Für die Untersuchung des Riechvermögens gibt es eine Auswahl an Untersuchungsmethoden, welche sich nicht nur durch die Art der Anwendung unterscheiden, sondern auch im zeitlichen Aufwand, welche die Untersuchung kostet. So existieren genaue und gut validierte Untersuchungsformen, wie der „Sniffin´ Sticks“-Test, welcher allerdings etwa eine halbe Stunde Zeit benötigt, um durchgeführt zu werden. Auch der in den USA meist durchgeführte UPSIT-Test gibt genaue Ergebnisse, kann verschiedene Schweregrade der Riechstörung erkennen, benötigt bei 40 zu riechenden Duftstoffen aber auch Zeit.

Zur Zeitersparnis wurden mehrere Screening-Untersuchungen entwickelt, welche die Untersuchung des Riechvermögens vereinfachen und verkürzen sollen. Vom „Sniffin´ Sticks“-Test gibt es, wie oben ausführlich beschrieben, eine verkürzte Testform, in der nur fünf Stifte verwendet werden, welche durch die Probanden identifiziert werden sollen (93). Auch vom University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) gibt es eine deutlich verkürzte Form, welche 2005 durch Jackman und Doty vorgestellt wurde (67). Dieser „Quick Smell Identification Test“ (Q-SIT) benutzt drei Duftstoffe des UPSIT (Schokolade, Banane und Rauch). Diese Screening-Untersuchungen sollen auf schnelle, kostengünstige und leicht anwendbare Weise einen ersten Eindruck über die Riechleistung eines Patienten geben. So kann gegebenenfalls, bei herabgesetzter Riechleistung, eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden (111).

In der hier vorgestellten Untersuchung soll eine neue Form dieser extrem kurzen und zeitsparenden Screeningmethoden bewertet werden, die im klinischen Alltag die Diagnostik von Riechstörungen vereinfachen soll. Sie basiert auf dem „Sniffin´ Sticks“-Test und verwendet nur drei der Stifte des Identifikationstests (Gewürznelke, Kaffee und Rose).

Folgende Punkte sollen vorgestellt und diskutiert werden:

- Unterscheidung von An- Hyp- und Normosmikern mit Hilfe des neuen Testverfahrens
- Geschlechtsabhängigkeit der Ergebnisse
- Altersabhängigkeit der Ergebnisse
- Sensitivität und Spezifität
- Vergleich mit anderen Screening-Tests
- Klinische Durchführbarkeit
- Subjektive Geruchswahrnehmung und Riechleistung
- Allgemeine Kritik an der Arbeit
- Probandenauswahl
- Auswahl der Duftstoffe
- Non-forced-choice-Antwortmöglichkeit

Es wurde untersucht, inwieweit dieser sehr kurze Test („Q-Sticks“) die Geruchsfähigkeit widerspiegelt.

Bei den Ergebnissen des „Q-Sticks“-Tests zeigte sich im Gruppenvergleich eine deutliche Unterscheidung zwischen normosmischen, hyposmischen und anosmischen Probanden.

Die anosmischen Probanden zeigten auch im „Q-Sticks“-Test schlechtere Ergebnisse als normosmische Probanden. Dies spricht dafür, dass der „Q-Sticks“-Test (ebenfalls wie der „Sniffin´ Sticks“-Test) eine Einschätzung der Riechfähigkeit der Probanden erlaubt.

Auch die einzelnen Unterteilungen des „Sniffin´ Sticks“-Tests können durch die „Q-Sticks“-Untersuchung widerspiegelt werden. So zeigten sich nicht nur die Riechschwelle, die Diskriminierung, sondern auch die Identifikationsergebnisse signifikant unterschiedlich in den „Q-Sticks“-Ergebnissen 0, 1, 2 und 3 widerspiegelt. Das bedeutet, dass auch in den Untereinheiten des „Sniffin´ Sticks“ die Probanden die besten Ergebnissen erzielten, welche im „Q-Sticks“-Test bessere Ergebnisse erreichten.

Geschlechtsabhängigkeit der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern nur tendenziell. Aber, in der Gruppe der gesunden Probanden waren Frauen den Männern in ihrer Riechleistung überlegen. Dies wurde auch in der ähnlich kurzen und neu herausgebrachten Form des UPSIT (Q-SIT) beschrieben (67). In anderen Untersuchungen ergaben sich Geschlechtsunterschiede bezüglich des Riechvermögens. Hummel et al. beschrieben dies 2007 in einer Untersuchung mittels des „Sniffin’ Sticks“-Tests an über 3000 Individuen (61). Ebenfalls wiesen Doty et al. auf einen Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Riechfunktion hin, wobei hier der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) eingesetzt wurde (35). Frauen erkennen in der Regel Düfte besser, nehmen sie aber auch intensiver und unangenehmer als Männer wahr (25, 35). Auch andere Autoren beschrieben eine Geschlechtsunterscheidung, wobei Frauen eine bessere Identifikationsfähigkeit von Duftstoffen aufwiesen als Männer (110).

Mittels funktioneller Bildgebung konnten Yousem et al. (126) einen Geschlechtsunterschied in der Verarbeitung von Riechreizen feststellen. Es konnte eine deutlich höhere Aktivität in den spezifischen Hirnregionen der Riechverarbeitung (Frontal- und Temporallappen) bei Frauen sichtbar gemacht werden, nachdem sie einen Duftstoff angeboten bekommen hatten.

Inwieweit die bessere Riechleistung von Frauen gegenüber Männern angeboren ist, oder ob diese erworben ist, kann aktuell nicht beantwortet werden. Sicher scheint eine Veranlagung des Riechens. Allerdings muss ebenfalls von einer unterschiedlichen Sozialisation ausgegangen werden, die das Riechen postnatal beeinflusst. Durch Konditionierung und unterschiedliche Emotionen wird das Riechempfinden zusätzlich beeinflusst. Denkbar ist ebenfalls ein evolutionsgeschichtlicher Aspekt. Hier könnte z.B. das Wahrnehmen von Düften zur Erkennung von geeigneten Partnern eine Rolle spielen, die sich im Laufe der Zeit zu einer besseren Entwicklung des weiblichen Riechorgans, der Verarbeitung von Geruchsstoffen usw. entwickelt hat.

Altersabhängigkeit der Ergebnisse

Die „Q-Sticks“-Werte nahmen mit zunehmendem Alter signifikant ab. Dies ist übereinstimmend mit der Untersuchung von Hummel et. al., in der ebenfalls die Altersabhängigkeit des Riechens beschrieben wird (61) . In einer neuen Studie von Markovic et. al (81) wurde ebenfalls die Altersabhängigkeit der Riechleistung und die Wahrnehmung von Gerüchen dargestellt. Es wurde eine gleich bleibende Intensität bei der Wahrnehmung von Düften beschrieben. Es konnte sogar eine Zunahme des subjektiven Genusses beim Wahrnehmen von Düften in höherem Lebensalter festgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich aber auch die Abnahme des allgemeinen Riechvermögens, welches sich in allen drei Untertests der „Sniffin’ Sticks“ widerspiegelte. Ebenfalls zu diesen Ergebnissen gelangten Konstantinidis et al 2006 in einer ähnlichen Studie, die die subjektive Einschätzung von Düften bei älteren Probanden prüfte. Die Verringerung der Riechleistung scheint sich hier vor allem in den Riechschwellen, aber auch in der Erkennung von Düften widerzuspiegeln (77). Bei der Ableitung der olfaktorisch evozierten Potentiale verringert sich mit zunehmendem Alter die Amplitude und verlängert sich die Peaklatenz (41). Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nach olfaktorischer Aktivierung konnte nachgewiesen werden, dass Jüngere unter 60 Jahren ein größeres Aktivitätsvolumen in allen Hirnregionen, welche zu der Duftverarbeitung beitragen (Frontallappen, „perisylvian region“ Gyrus cinguli) zeigen als Ältere über 60 Jahren (125). Auch Wang et al. (120) beschrieben dieses Phänomen.

Sensitivität und Spezifität

Der neue „Q-Sticks“-Test kann zwischen anosmischen und normosmischen Patienten mit einer Spezifität von 96% unterscheiden. In Berücksichtigung von Altmans Kriterien und auch hinsichtlich des „Kappa“-Koeffizienten, kann der „Q-Sticks“-Test als gut gewertet werden. Aber auch wenn die Kürze und die Einfachheit eine große Hilfe in der alltäglichen Diagnostik zu sein scheint, sollte man nicht vergessen, dass 38% der anosmischen Probanden durch ihn nicht erkannt werden.

Der Test erfüllt die Kriterien für einen kurzen klinischen Test, welche in der geringen Länge und der schnellen und einfachen Durchführbarkeit liegen. Zusätzlich besteht ein Vorteil in der bequemen Handhabung, der kostengünstigen Anschaffung und Verwendung und der Tatsache, dass er praktisch keine falsch positiven Ergebnisse anzeigt. Dies würde ein weniger spezifischer Test tun.

Ein Nachteil scheint die relativ niedrige Sensitivität zu sein, welche nur 66% beträgt. Dies bedeutet, dass fast ein Drittel aller anosmischen Probanden nicht erkannt werden (s.o.).

Allerdings würden ebenfalls zweidrittel der anosmischen Probanden nicht im klinischen Alltag identifiziert, wenn gar kein Test durchgeführt werden würde, weil dieser zu aufwendig und teuer ist, um im alltäglichen Gebrauch wirklich eingesetzt zu werden. Dies könnte durch den „Q-Sticks“-Test umgangen werden, wenn er durch die schnelle, einfache und billige Handhabung in der klinischen Routinediagnostik weitläufige Verwendung finden würde. Alternativ könnte man den Cut-off-Wert bei zwei richtig identifizierten Stiften ansetzen, wie es bei der Kurzform des UPSIT getan wurde (67). Es zeigte sich eine sehr hohe Sensitivität mit 99% zugunsten einer wenig hohen Spezifität von nur 40%.

Ähnliche Ergebnisse würde eine Errechnung mit den hier vorliegenden Daten ergeben. Die Sensitivität würde Werte von 98% erreichen, was sich leider auch zu Ungunsten der Spezifität auswirkt. Das allerdings würde bedeuten, dass der Test eine hohe Anzahl falsch positiver Ergebnisse hervorbringen würde, was dazu führen würde, dass viele als anosmisch falsch diagnostizierten hyposmischen und normosmischen Patienten sich der weiterführenden Diagnostik unterziehen müssten. Das würde die Möglichkeiten eines niedergelassenen Facharztes und auch die eines Krankenhauses übersteigen.

Vergleich mit anderen Screening-Tests

Da der „Q-Sticks“-Test nur drei Duftstoffe beinhaltet, ist er im Gegensatz zu den meisten anderen Screening-Tests sehr viel schneller durchführbar. Der Biolfa® Ofactory Test (13) dauert etwa 30 Minuten und ist damit der längste Screening-Test. Aber auch andere Tests beinhalten mehrere Duftstoffe, welche zu einer längeren Durchführungszeit führen. Der bislang kürzeste Screening-Test ist der Quick Smell Identification Test (Q-SIT) (67, 38), welcher ebenfalls nur drei Duftstoffe beinhaltet. Dieser ist in der Durchführungslänge mit

dem „Q-Sticks“-Test vergleichbar. Allerdings werden bei dem Q-SIT drei Düfte des UPSIT verwandt, wobei dieser in Deutschland nicht so häufig wie der „Sniffin´ Sticks“-Test verwandt wird. Eine einheitliche Testform ist aber gerade dann sinnvoll, wenn bei der Screeninguntersuchung eine Riechstörung beobachtet wurde, die in einer längeren Untersuchungsform verifiziert werden soll. Die Ergebnisse sind dann gut mit dem bekannten „Sniffin´ Sticks“ zu vergleichen und für den Probanden ist es einfacher, sich mit nur einer Testform auseinandersetzen zu müssen und nicht neu bezüglich eines anderen Tests instruiert werden zu müssen.

Bei einigen anderen Tests werden die Duftstoffe in Glasbehältern (Scandinavian Odor Identification Test (98), Biolfa® Ofactory Test (13), San Diego Odor Identification Test (38)) dargeboten. So können diese Tests nicht so gut im klinischen Alltag transportiert werden, wie es bei dem „Q-Sticks“-Test möglich ist, der z.B. bequem in der Kitteltasche des Arztes transportiert werden kann.

Dem „Q-Sticks“-Test am ähnlichsten ist der 5-Items Test, welcher durch Mueller und Renner 2006 (93) vorgestellt wurde. Dieser beinhaltet fünf Duftstoffe des „Sniffin´ Sticks“-Tests. Ausgewählt wird aber aus einer Antwortmöglichkeit von 20 Alternativen und den zusätzlichen Antwortmöglichkeiten „undefinierbar“ und „kein Geruch“. Somit sind beide Testformen durch ein „non-forced-choice-procedure“ gekennzeichnet.

Der von Mueller und Renner beschriebene Test kann zwischen einer Normosmie und einer Anosmie unterscheiden (93), wobei natürlich angemerkt werden muss, dass eine solche Unterscheidung durch eine nur geringe Anzahl von Duftstoffen nicht in dem Ausmaß getroffen werden kann, wie es durch einen Test wie den „Sniffin´ Sticks“ gelingt (50). Der „Q-Sticks“-Test kann zwischen normosmischen und anosmischen Patienten unterscheiden, eine Differenzierung zu hyposmischen Patienten ist nicht möglich.

Klinische Durchführbarkeit

Mit nur drei zu riechenden Stiften ist dieser neue Test eine sehr praktische und schnelle Art, sich einen Eindruck über die Riechleistung eines Patienten zu verschaffen. Er kann bequem in der Kitteltasche des Krankenhausarztes transportiert werden oder in der Praxis des niedergelassenen Kollegen aufbewahrt werden.

Es ist natürlich nicht verwunderlich, dass ein so kurzer und einfacher Test nicht die Sensitivität eines komplexen Riechtests wie den „Sniffin´ Sticks“-Test erreicht.

Ebenfalls ist es natürlich, dass eine kleine Anzahl von Duftstoffen eine ausführliche Diagnostik nicht ersetzen kann. Es muss diskutiert werden, in wie weit die Tests wirklich mit einander gleich gesetzt werden können.

Gerade weil der „Q-Sticks“-Test aus den Stiften des Identifikationstests zusammengestellt wurde, ist es nachvollziehbar, dass er am besten die Riechidentifikationsergebnisse des gleichzeitig durchgeführten erweiterten „Sniffin´ Sticks“-Tests widerspiegelt.

Aber auch, wenn verschiedene Riechtests unterschiedliche Informationen über unsere Riechleistung erbringen, kann man doch aufgrund der Korrelation der unterschiedlichen Testformen untereinander, von einem Test Rückschlüsse auf die Riechleistung insgesamt ziehen (80). So kann auch ein Screening-Test Aussagen bezüglich der Riechleistung zulassen.

Damit nur solche Patienten einer weiterführenden Diagnostik zugeleitet werden, welche diese auch benötigen, andererseits diese auch nicht übersehen werden, soll eine Handlungsempfehlung zur Interpretation der „Q-Sticks“-Ergebnisse gegeben werden (s. Tab. 18). Wenn ein Patient alle drei Stifte des „Q-Sticks“ richtig identifizieren kann, ist keine weitere Diagnostik nötig. Wenn der Patient einen oder zwei Stifte richtig benennen kann, sollte in Abhängigkeit von der Anamnese, des Beschwerdebildes und der Einschätzung des Arztes eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Falls der Patient keinen der drei Duftstifte richtig zuordnen kann, sollte in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik (z.B. „Sniffin´ Sticks“) durchgeführt werden.

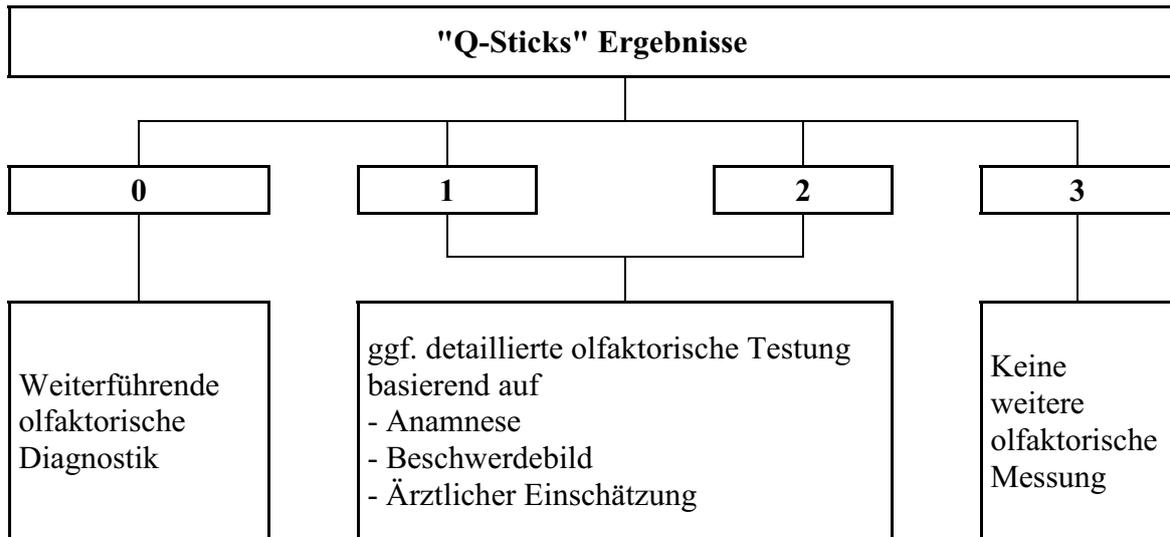


Abb. 15: Handlungsempfehlung für die „Q-Sticks“ Ergebnisse bezüglich einer weiterführenden Diagnostik

Der Einschränkungen des Tests im Bereich der Sensitivität Rechnung tragend, besteht wohl der hauptsächlichste Nutzen dieser Untersuchungsform in der Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Gerade bei den Patienten, welche eine verminderte oder neu aufgetretene Riechminderung nicht subjektiv bemerken, kann dieser Test eine sinnvolle Screeninguntersuchung darstellen. Diese Patienten könnten dann einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden, um die Riechstörung weiter konkretisieren zu können. Das kann vor allem in der Neurologie hilfreich sein. Es ist bekannt, dass etwa 90% der Patienten mit Morbus Parkinson eine verminderte Riechleistung aufweisen (94). Die Riechstörung ist ein Frühsymptom und wird auch als Kardinalsymptom diskutiert (58). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass verschiedene neurodegenerative Erkrankungen sich unterschiedlich auf die Riechleistung auswirken. So ist die Riechstörung beim Morbus Parkinson deutlich schwerer ausgeprägt als bei der Chorea Huntington oder bei einem essentiellen Tremor. Dies ließe sich womöglich differentialdiagnostisch nutzen. Olfaktorische Tests können mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zwischen idiopathischen und nicht idiopathischen Parkinsonsyndrom unterscheiden (94). Dies könnte bedeuten, dass mit der sehr handlichen und mit hoher Spezifität ausgestatteten neuen Screening-Methode eine neue Form der Diagnostik gerade auf dem Bereich der neurologischen Erkrankungen geschaffen werden könnte.

Zwischen der subjektiv empfundenen Riechleistung und der tatsächlich gemessenen Riechleistung besteht oft keine Übereinstimmung (79), was auch bedeutet, dass die Screening-Untersuchung durch den „Q-Sticks“-Test wertvolle Hinweise über die Riechleistung geben kann, auch wenn er nur begrenzte Informationen bezüglich der gesamten Riechleistung und nur die Unterscheidung zwischen Anosmie und Hyposmie/Normosmie aufzeigen kann, allerdings nicht die Differenzierung zwischen Hyposmie und Anosmie.

Letztendlich kann die routinemäßige Anwendung des „Q-Sticks“-Tests helfen, die Qualität der medizinischen Versorgung des Patienten zu verbessern, indem sie hilft eine schnelle, effektive, einfache und aussagekräftige Antwort auf die Frage zu geben: „Wie gut ist die Riechleistung?“

Subjektive Geruchswahrnehmung und das Riechvermögen

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Probanden aufgefordert, anhand eines Fragebogens ihre subjektive Einschätzung der Wichtigkeit des Riechens in ihrem täglichen Leben zu geben.

Mit Hilfe der Fragebogenergebnisse wurde in der vorliegenden Untersuchung geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Wichtigkeit des Riechens und der tatsächlich gemessenen Riechleistung gibt. Es finden sich geringe bis mäßige Korrelationen zwischen der Geruchswertigkeit und der Geruchsfähigkeit. Die Signifikanzwerte sind, wie bei einer so hohen Stichprobenzahl zu erwarten, sehr hoch. Sie sind am höchsten für den Identifikationstest und sehr klein für die Ergebnisse der Schwellentestung. Der stärkste Zusammenhang zeigte sich in der Kontrollgruppe. Dort scheint es eine Abhängigkeit zwischen der Wichtigkeitseinschätzung und der erbrachten Riechleistung zu geben. Oberhalb eines SDI-Wertes von 16 scheinen die Geruchsbewertungen unabhängig von der Geruchsfähigkeit zu sein. In der Gruppe der Kranken gilt, je höher der SDI-Wert, desto höher sind tendenziell die Werte auf den Wichtigkeitsskalen.

Dies könnte bedeuten, dass Patienten, welche an einer Riechminderung leiden, dem Riechen mehr Beachtung schenken und dass Probanden mit einer normalen Riechleistung

diesem weniger Wichtigkeit beimessen. Vielleicht erscheint eine Fähigkeit nach einem Verlust wichtiger, da man dann die Wichtigkeit erst vermehrt wahrnimmt.

Allgemeine Kritik an der Arbeit

Probandenauswahl

Bei der großen Anzahl der Studienteilnehmer wurde auf eine ausgewogene Verteilung zwischen kranken und gesunden Probanden geachtet. So wurden 200 Patienten aus der Spezialsprechstunde der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkundeklinik der Universitätsklinik Dresden aufgenommen. Es könnte dabei natürlich zu der Schlussfolgerung kommen, dass diese Patienten nicht dem wahren Erkrankungsspektrum der Umgebung entsprechen. So sind Patienten, die sich entweder keinem Arzt oder lediglich niedergelassenen Ärzten vorstellen nicht mit eingeschlossen. So könnte es sein, dass in der hier vorliegenden Untersuchung nur Patienten integriert wurden, welchen das Riechen wichtiger ist oder welche sich aufgrund einer besonderen subjektiven Beeinträchtigung in der Spezialambulanz des Hauses vorgestellt haben, es also zu einer Untersuchung mit selektierten Klientel gekommen ist, welche sehr motiviert sind und welche dem Riechen eine bedeutende Wichtigkeit beimessen. Meist besteht bei diesen Patienten ein deutlicher Leidensdruck. Dies könnte Anlass für neue Untersuchungen geben, welche den Vergleich der Patienten, welche sich bei den fachärztlichen Kollegen vorstellen und dem Anteil, der in die Spezialambulanz überwiesen wird, untersuchen könnte. Hier könnte es womöglich zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

In der vorliegenden Untersuchung erstreckte sich der Anteil der kranken Probanden auf die Gruppe der Patienten, welche sich in der Spezialambulanz befanden. Zusätzlich wurde aber ein größerer Anteil an gesunden Probanden aus der Normalbevölkerung ausgewählt, um eine gute Vergleichsmöglichkeit zu erhalten. Die 300 Probanden setzten sich aus verschiedenen Altersstufen zusammen. Aufgrund der Tatsache, dass in vorangegangenen Untersuchungen wenig ältere Probanden aufgenommen wurden (61), der Altersabhängigkeit der Riechleistung somit nur unzureichend Rechnung getragen wurde, wurde auf eine altersentsprechende Verteilung geachtet. So setzte sich die Gruppe der über

55 Jährigen aus fast der Hälfte der Probanden (43,5%) zusammen. Somit war eine gute Aussage auch in Hinblick auf die Altersabhängigkeit des neuen Tests möglich. Mit einer großen Anzahl an Probanden insgesamt ist eine repräsentative Aussage möglich.

Auswahl der drei Duftstoffe

Es wurden die Duftstoffe Kaffee, Gewürznelke und Rose aus der aus 16 Duftstoffen bestehenden Unterform der „Sniffin’ Sticks“ gewählt. In anderen Untersuchungen wurden andere Duftstoffe ausgewählt wie Orange, Leder, Pfefferminz, Rose und Fisch (93). Ausschlaggebend für die Auswahl der Duftstoffe sind mehrere Faktoren. Erstens müssen die Duftstoffe einem Großteil der Bevölkerung bekannt sein. In anderen Worten, die angebotenen Duftstoffe müssen in der Umgebung vertraut und bekannt sein. Dies hatte auch eine Modifizierung des eigentlich US-amerikanischen UPSIT in Europa nötig gemacht, da die Lebensumstände, auch was das Riechen anbelangt, Unterschiede aufweisen. So ist der amerikanischen Bevölkerung Ahornsirup sehr vertraut, wohingegen die europäische Bevölkerung diesen Geruch weniger kennt und ihn auch nicht in einem solchen Ausmaß zuordnen kann. Es sollten in einem Test zweitens nur Duftstoffe vorkommen, welche von den Probanden auch erkannt werden, da es sonst zu falschen Ergebnissen kommen könnte. Hummel et al. untersuchten 2001 in einer Studie mit mehr als 1000 Probanden die Identifikationsfähigkeit bezüglich der 16 im „Sniffin’ Sticks“-Test verwandten Düfte. Außer Knoblauch zeigten sie alle einen hohen Wiedererkennungswert mit über 50% richtigen Zuordnungen. Kaffee, Rose und Gewürznelke konnten über 84% der Teilnehmer richtig zuordnen (63). Speziell die drei Duftstoffe Kaffee, Gewürznelke und Rose wurden zusätzlich aus einem anderen Grund gewählt. Sie zeigen eine relativ altersunabhängige Identifikationsfähigkeit, d.h., dass die Rate der richtigen Identifikationen nicht signifikant im Alter abnimmt (77). So konnte gewährleistet werden, dass ein Großteil der gesunden Probanden diesen Duftstoff erkennt und zuordnen kann.

Non-forced-choice Antwortmöglichkeit

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf die übliche „forced-choice“-Antwortmöglichkeit verzichtet. Diese zwingt den Probanden zu einer Antwortalternative. Wenn es möglich ist, dass sich Patienten für die Antwortalternative „nichts gerochen“ entscheiden können, dann wird sich ein bestimmter Prozentsatz der Untersuchten immer für diese Möglichkeit entscheiden, egal, ob etwas gerochen wird oder nicht (sog. „response bias“).

Erst wenn die Patienten dazu veranlasst werden, sich mit dem dargebotenen Duft intensiv auseinanderzusetzen, wird festgestellt, dass ein Duft wahrgenommen und unter Umständen auch einer Qualität zugeordnet werden kann (60).

Der „Q-Sticks“-Test verzichtet auf diese Möglichkeit zugunsten einer offenen Antwortmöglichkeit, indem der Proband auch die Antwortalternative „Keines der genannten/ nichts“ wählen kann. Dies bedeutet, dass er, falls er nichts gerochen hat oder diesen Duftstoff nicht zuordnen kann, dies auch in den Antwortmöglichkeiten ausdrücken kann. Das erlaubt zwar den sog. „response bias“, allerdings wird damit die Anzahl zufällig richtiger Angaben, die im „multiple-choice“ Verfahren auftauchen, minimiert.

Bei einer kleinen Anzahl angebotener Duftstoffe und damit einem relativ kleinen Testergebnis von 0 bis drei ist auch eine Verfälschung des Ergebnisses durch Raten einer Antwort sehr gravierend. So kann es passieren, dass ein Proband bei dem „forced-choice“-Verfahren einen Duftstoff richtig errät, da er sich ja für eine Antwortmöglichkeit entscheiden muss, was aber eine fast 30% richtige Antwortangabe bedeutet. Dies würde die Aussagekraft des Tests herabsetzen und wird durch das „non-forced-choice“-Modell minimiert (93). Zusätzlich wird die Instruktion der Probanden weniger aufwendig, da das „forced-choice“-Prinzip nicht erklärt werden muss. Dies kann die Compliance steigern (93).

7. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Untersuchung soll eine neue Form einer kurzen Screeningmethode vorgestellt und bewertet werden, die im klinischen Alltag die Diagnostik von Riechstörungen vereinfachen soll. Sie basiert auf dem „Sniffin` Sticks“-Test und verwendet nur drei der Stifte des Identifikationstests (Gewürznelke, Kaffee und Rose).

In die Untersuchung wurden insgesamt 500 Probanden eingeschlossen, welche den „Sniffin` Sticks“-Test und den Screeningtest „Q-Sticks“ durchführten.

Es wurde untersucht, inwieweit dieser sehr kurze Test („Q-Sticks“) die Geruchsfähigkeit widerspiegelt. Es sollte überprüft werden, ob der „Q-Sticks“-Test zwischen Norm-, Hyp und Anosmikern sowie zwischen Frauen und Männern und den verschiedenen Lebensaltern unterscheidet.

Bei den Ergebnissen des „Q-Sticks“-Tests zeigte sich im Gruppenvergleich eine deutliche Unterscheidung der normosmischen und der anosmischen Probanden. Die anosmischen Probanden zeigten auch im „Q-Sticks“-Test schlechtere Ergebnisse als normosmische Probanden, welche bessere Ergebnisse erzielten. Dies spricht dafür, dass der „Q-Sticks“-Test (ebenfalls wie die „Sniffin` Sticks“) eine Einschätzung der Riechfähigkeit der Probanden geben kann.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich hier nur tendenziell.

Die „Q-Sticks“-Werte wurden mit zunehmendem Alter signifikant schlechter. Dies veranschaulicht, dass auch im „Q-Sticks“-Test die Altersabhängigkeit der Riechleistung reflektiert wird.

Der neue „Q-Sticks“-Test kann zwischen anosmischen und hyposmischen/normosmischen Patienten mit einer Spezifität von 96% unterscheiden.

Der Test erfüllt die Kriterien für einen kurzen klinischen Test. Zusätzlich besteht ein Vorteil in der bequemen Handhabung, der kostengünstigen Anschaffung und Verwendung und der Tatsache, dass er keine falsch positiven Ergebnisse anzeigt.

Es wurde ein möglicher Zusammenhang von Riechleistung und der Wichtigkeitseinschätzung der Probanden untersucht. Hierzu erhielten die Probanden einen Fragebogen, der die Wichtigkeit, welche sie dem Riechen beimessen, messen sollte.

Der stärkste Zusammenhang zeigte sich in der Kontrollgruppe der kranken Probanden, dort scheint es eine Abhängigkeit zwischen der Wichtigkeitseinschätzung und der erbrachten Riechleistung zu geben. Oberhalb eines SDI-Wertes von 16 scheinen die Geruchsbewertungen unabhängig von der Geruchsfähigkeit zu sein. In der Gruppe der Kranken gilt, je höher der SDI-Wert, desto höher sind tendenziell die Werte auf den Wichtigkeitsskalen.

Die hier durchgeführte Untersuchung zeigt, dass sich der neue „Q-Sticks“-Test als Screeningmethode eignet. Er kann eine erste Einschätzung über die Riechleistung des Patienten geben und so dazu beitragen, dass Riechstörungen schnell erkannt und so einer weiteren Diagnostik und Therapie zugeführt werden können.

8. Referenzen

- 1 Adelman, B. T.: Altered taste and smell after anesthesia: cause and effect? *Anesthesiology* (1995) 83(3): 647-9.
- 2 Altman, D. G.: Practical statistic for medical research. In Chapman and Hall, London_ (1991): 404.
- 3 Altman, D. G.: Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *Bmj* (1994) 308: 1552.
- 4 Amoore, J. E.: Effects of chemical exposure on olfaction in humans. In: Barrows, C.S.: *Toxicology of the Nasal Passages*. Wahington, DC: Hemisphere Publishing (1986): 155-190.
- 5 Anand, A., Paintal, A.S.: Reflex effects following selective stimulation of J receptors in the cat. *J. Physiol. (London)* (1980) 299: 553-572.
- 6 Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Shimaru, T., Seo, H.S., Hummel, T.: The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* (2008) 118 (1): 135-44.
- 7 Assouline, S., Shevell, M.I., Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Schloss, M.D., Oudjhne, K.: Children who can't smell the coffee: isolated congenital anosmia. *J. Child. Neurol.* (1998) 13: 168-172.
- 8 Attems, J., Jellinger, K.A.: Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clin Neuropathol* (2006) 25 (6): 265-71.
- 9 Bacon, A. W., Bondi, M.W., Salmon, D.P., Murphy, C.: Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* (1998) 855: 723-31.
- 10 Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Maier, M., Lang, C.J., Kobal, G.: Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* (1997) 49 (5): 1424-1431.
- 11 Blomqvist, E. H., Bramerson, A., Stjarne, P., Nordin, S.: Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* (2004) 42 (4): 189-94.
- 12 Bonfils, P., Avan, P., Faulcon, P., Malinvaud, D.: Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2005) 131 (2): 107-12.

- 13 Bonfils, P., Faulcon, P., Avan, P.: Screening of olfactory function using the Bioalfa olfactory test: investigations in patients with dysosmia. *Acta Otolaryngol* (2004) 124 (9): 1063-71.
- 14 Bonfils, P., Jankowski, R., Faulcon, P.: Smell dysfunction in nasal and paranasal sinus disease: a review of the literature (II). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* (2001) 118 (3): 143-55.
- 15 Bortz, J.: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 6. Auflage (2005): 129.
- 16 Brand, G., Jacquot, L.: Quality of odor and olfactory lateralization processes in humans. *Neurosci Lett* (2001) 316 (2): 91-4.
- 17 Burdach, K. J., Doty, R.L.: The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol. Behav.* (1987) 41: 353-356.
- 18 Cain, W. S., Rabin, M.D.: Comparability of two tests of olfactory functioning. *Chem. Senses* (1998) 14: 479-485.
- 19 Chernoff, H., Lehmann, E.L.: The use of maximum likelihood estimates in Chi square tests for goodness-of-fit. *Ann.Math.Statist.* (1954) (25) : 579-586.
- 20 Ciofalo, A., Filiaci, F., Romeo, R., Zambetti, G., Vestri, A.R.: Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology* (2006) 44 (1): 78-82.
- 21 Cohen, J.: A coefficient of agreement for nominal scale. *J Educat. Psychol. Measure* (1960) 20: 37-46.
- 22 Damm, M.: Diagnosis of olfactory disorders--clinical standards and research. *Laryngorhinootologie* (2007) 86 (8): 565-72.
- 23 Damm, M., Temmel, A., Welge-Luessen, A., Eckel, H.E., Kreft, M.P., Klussmann, J.P., Gudziol, H., Huttenbrink, K.B., Hummel, T.: Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *Hno* (2004) 52 (2): 112-20.
- 24 de Vries, H., Stuiver, M.: The absolute sensitivity of the human sense of smell. In: Rosenblith W.A.: *Sensory Communication* (1961): 159-167.
- 25 Deems, D. A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., Snow, J.B.Jr.: Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1991) 117 (5): 519-28.

- 26 Delank, K. W.: Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO* (1998) 46: W182-190.
- 27 Delank, K. W., Fechner, G.: Pathophysiology of post-traumatic anosmia. *Laryngorhinootologie* (1996) 75 (3): 154-9.
- 28 Doty, R. L.: Diagnostic tests and assesment. *J Head Trauma Pehabil* (1992) 1: 47-65.
- 29 Doty, R. L., Bromley, S.M.: Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* (2004) 37 (6): 1229-54.
- 30 Doty, R. L., Brugger, W.P.E., Jurs, P.C., Orndorff, M.A., Snyder, P.J., Lowry, L.D.: Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol. Behav.* (1978) 20: 175-185.
- 31 Doty, R. L., Deems, D., Daniel, S.E.: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* (1988) 38: 1237-1244.
- 32 Doty, R. L., Hastings, L.: Neurotoxic exposure and olfactory impairment. *Clinic Occupant Environ Med Neurotoxicology* (2001) 1: 547-575.
- 33 Doty, R. L., Marcus, A., Lee, W.W.: Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *Laryngoscope* (1996) 106: 353-356.
- 34 Doty, R. L., McKeown, D.A., Lee, W.W., Shaman, P.: A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem. Senses* (1995) 20: 645-656.
- 35 Doty, R. L., Shaman, P., Dann, M.: Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* (1984) 32 (3): 489-502.
- 36 Doty, R. L., Smith, R., McKeown, D.A., Raj, J.: Tests of human olfactory function: principle component analysis suggests that most measure a common source of variance. *Percept. Psychophys.* (1994) 56: 701-707.
- 37 Duff, K., McCaffrey, R.J, Solomon, G.S.: The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2002) 14 (2): 197-201.
- 38 Eibenstein, A., Fioretti, A.B., Lena, C., Rosati, N., Amabile, G., Fusetti, M.: Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci* (2005) 26 (3): 147-55.

- 39 Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Lena, C., Rosati, N., Ottaviano, I., Fusetti, M.: Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. *Acta Otorhinolaryngol Ital* (2005) 25 (1): 18-22.
- 40 Eskenazi, B., Cain, W.S., Novelly, R.A., Mattson, R.: Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy. *Neuropsychologia* (1986) 553-562.
- 41 Evans, W. J., Cui, L., Starr, A.: Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1995) 95: 293-301.
- 42 Firestein, S.: How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* (2001) 413 (6852): 211-8.
- 43 Frank, R. A., Dulay, M.F., Niergarth, K.A., Gesteland, R.C.: A comparison of the sniff magnitude test and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in children and nonnative English speakers. *Physiol Behav* (2004) 81 (3): 475-80.
- 44 Frasnelli, J., Hummel, T.: Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2005) 262 (3): 231-5.
- 45 Frasnelli, J., Hummel, T.: Interactions between the chemical senses: trigeminal function in patients with olfactory loss. *Int J Psychophysiol* (2007) 65 (3): 177-81.
- 46 Frasnelli, J. A., Temmel, A.F., Quint, C., Oberbauer, R., Hummel, T.: Olfactory function in chronic renal failure. *Am J Rhinol* (2002) 16 (5): 275-9.
- 47 Fröhlich, R.: Ueber einige Modificationen des Geruchsinnes. *Akad. Wiss. Wien, math.-nat._CL* (1851) 6: 322-328.
- 48 Gottfried, J. A.: Smell: Central Nervous Processing. *Adv Otorhinolaryngol* (2006) 63: 44-69.
- 49 Greer, C. A.: Structural organization of the olfactory system. In: Getchell, T.V., Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, J.B. (Hrsg): *Smell and taste in health and disease* (1991).
- 50 Gudziol, H., Forster, G.: Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie* (2002) 81 (8): 586-90.
- 51 Gudziol, H., Schubert, M., Hummel, T.: Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* (2001) 63: 72-75.

- 52 Harris, R., Davidson, T.M., Murphy, C., Gilbert, P.E., Chen, M.: Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol* (2006) 20 (1): 101-8.
- 53 Hastings, L., Miller, M.M.: Influence on environmental toxicants on olfactory function. In Doty, R.L.(Hrsg.): *Handbook of Olfaction and Gustation* (2003): 575.
- 54 Hawkes, C. H., Shephard, B.C., Daniel, S.E.: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1997) 62: 436-446.
- 55 Hawkins, D. M.: FIRM: Formal Inference-based Recursive Modelling, release 2. Technical Report 546, University of Minnesota, School of Statistics. (1995).
- 56 Heilmann, S., Strehle, G., Rosenheim, K., Damm, M., Hummel, T.: Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2002) 128 (4): 414-8.
- 57 Hendriks, A. P. J. "Olfactory dysfunction. *Rhinology* (1988) 26: 229-251.
- 58 Herting, B., Bietenbeck, S., Scholz, K., Hahner, A., Hummel, T., Reichmann, H.: Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis. *Nervenarzt* (2007) 08 (14).
- 59 Hold, B., Schleidt, M.: The importance of human odour in non-verbal communication. *Z Tierpsychol* (1977) 43 (3): 225-38.
- 60 Hummel, T., Hahner, A., Landis, B.N.: Examination of the sense of smell. *Hno* (2007) 55 (10): 827-37; quiz 838.
- 61 Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., Mackay-Sim, A.: Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2007) 264 (3): 237-43.
- 62 Hummel, T., Konnerth, C.G., Rosenheim, K., Kobal, G.: Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* (2001) 110: 976-981.
- 63 Hummel, T., Pietsch, H., Kobal, G.: Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*(1991) 248: 311-312.

- 64 Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G.: "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* (1997) 22: 39-52.
- 65 Hummel, T., Welge-Luessen, A.: Assessment of olfactory function. *Adv Otorhinolaryngol* (2006) 63: 84-98.
- 66 Ishimaru, T., Fujii, M.: Effects of smoking on odour identification in Japanese subjects. *Rhinology* (2007) 45 (3): 224-8.
- 67 Jackman, A. H., Doty, R.L.: Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *Laryngoscope* (2005) 115 (12): 2209-12.
- 68 Jernigan, T. L., Archibald, S.L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A.C., Stout, J.C., Bonner, J., Hesselink, J.R.: Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* (2001) 22 (4): 581-94.
- 69 Jones, D. T., Reed, R.R.: Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science* (1989) 244 (4906): 790-5.
- 70 Kaneda, H., Maeshima, K., Goto, N., Kobayakawa, T., Ayabe-Kanamura, S., Saito, S.: Decline in taste and odor discrimination abilities with age, and relationship between gustation and olfaction. *Chem Senses* (2000) 25 (3): 331-7.
- 71 Kesslak, J. P., Profitt, B.F., Criswell, P.: Olfactory function in chronic alcoholics. *Percept Mot Skills* (1991) 73 (2): 551-4.
- 72 Klimek, L., Muttray, A., Moll, B., Konietzko, J., Mann, W.: Anosmia caused by inhaled hazardous substances. Significance for expert assessment general practice. *Laryngorhinootologie* (1999) 78 (11): 620-6.
- 73 Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., Wolf, S.: "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* (1996) 34 (4): 222-226.
- 74 Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C.M., Seeber, G., Pauli, E., Hummel, T.: Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* (2000) 257: 205-211.
- 75 Kohler, C. G., Moberg, P.J., Gur, R.E., O'Connor, M.J., Sperling, M.R., Doty, R.L.: Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* (2001) 14 (2): 83-8.

- 76 Kondo, H., Matsuda, T., Hashiba, M., Baba, S.: A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *Am. J. Rhinol.* (1998) 12 (5): 353-8.
- 77 Konstantinidis, I., Hummel, T., Larsson, M.: Identification of unpleasant odors is independent of age. *Arch Clin Neuropsychol* (2006) 21 (7): 615-21.
- 78 Kopala, L. C., Good, K.P., Goner, W.G.: Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr Res* (1994) 12 (3): 205-11.
- 79 Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., Lacroix, J.S.: Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* (2003) 28 (8): 691-4.
- 80 Lotsch, J., Reichmann, H., Hummel, T.: Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem Senses* (2007) 33 (1): 17-21.
- 81 Markovic, K., Reulbach, U., Vassiliadu, A., Lunkenheimer, J., Lunkenheimer, B., Spannenberger, R., Thuerauf, N.: Good news for elderly persons: olfactory pleasure increases at later stages of the life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2007) 62 (11): 1287-93.
- 82 McCaffrey, R. J., Duff, K., Solomon, G.S.: Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2000) 12 (1): 29-33.
- 83 McConnell, R. J., Menendez, C.E., Smith, F.R., Henkin, R.I., Rivlin, R.S.: Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. *Am J Med* (1975) 59 (3): 354-64.
- 84 McEwen, D. P., Koenekoop, R.K., Khanna; H., Jenkins, P.M., Lopez, I., Swaroop, A., Martens, J.R.: Hypomorphic CEP290/NPHP6 mutations result in anosmia caused by the selective loss of G proteins in cilia of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2007) 104 (40): 15917-22.
- 85 Meisami, Mikhail, L., Baim, D., Bhatnagar, K.P.: Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci* (1998) 855: 708-15.
- 86 Meshulam, R. I., Moberg, P.J., Mahr, R.N., Doty, R.L.: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch. Neurol.* (1998) 55: 84-90.

- 87 Michalakis, Reisert, J., Geiger, H., Wetzel, C., Zong, X., Bradley, J., Spehr, M., Huttl, S., Gerstner, A., Pfeifer, A., Hatt, H., Yau, K.W., Biel, M.: Loss of CNGB1 protein leads to olfactory dysfunction and subciliary cyclic nucleotide-gated channel trapping. *J Biol Chem* (2006) 281 (46): 35156-66.
- 88 Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., Reiter, E.R.: Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* (2001) 127: 497-503.
- 89 Moberg, P. J., Agrin, R., Gur, R.E., Gur, R.C., Turetsky, B.I., Doty, R.L.: Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* (1999) 21: 325-340.
- 90 Moberg, P. J., Doty, R.L., Mahr, R.N., Mesholam, R.I., Arnold, S.E., Turetsky, B.I., Gur, R.E.: Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1997) 18 (2): 163-7.
- 91 Moberg, P. J., Turetsky, B.I.: Scent of a disorder: olfactory functioning in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* (2003) 5 (4): 311-9.
- 92 Mueller A, Landis BN, Platzbecker U, Holthoff V, Frasnelli J, Hummel T: Severe chemotherapy-induced parosmia. *Am J Rhinol* (2006). (in press).
- 93 Mueller, C., Renner, B.: A new procedure for the short screening of olfactory function using five items from the "Sniffin' Sticks" identification test kit. *Am J Rhinol* (2006) 20 (1): 113-6.
- 94 Muller, A., Mungersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., Hummel, T.: Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J. Clin. Neurosci.* (2002) 9: 521-524.
- 95 Murphy, C., Jernigan, T.L., Fennema-Notestine, C.: Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc* (2003) 9 (3): 459-71.
- 96 Niimura, Y., Nei, M.: Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice. *Gene* (2005) 346: 13-21.
- 97 Niimura, Y., Nei, M.: Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* (2005) 346: 23-8.

- 98 Nordin, S., Bramerson, A., Liden, E., Bende, M.: The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol.* (1998) 118 (2): 226-234.
- 99 Pearce, R. K., Hawkes, C.H., Daniel, S.E.: The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (1995) 10 (3): 283-287.
- 100 Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., Wiesmann, M.: Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord* (2007) 102 (1-3): 101-8.
- 101 Price, J. L.: An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *J Clin Neurol* (1973) 150: 87-108.
- 102 Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W., Naumann, E.: *Quantitative Methoden Band 2.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004: 1-65.
- 103 Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., Hummel, T.: A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2007) 264 (2): 139-44.
- 104 Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B.N., Hummel, T.: Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2006) 132 (3): 265-9.
- 105 Reiss, M., Reiss, G.: Drug-induced smell and taste disorders. *Med Monatsschr Pharm* (1999) 22 (12): 388-92.
- 106 Sacre Hazouri, J. A., Davidson, T., Jalowayski, A., Murphy, C.: Olfaction dysfunction. *Rev Alerg Mex* (2000) 47 (3): 87-93.
- 107 Schwartz, B. S., Doty, R.L., Monroe, C., Frye, R., Barker, S.: Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. *Am J Public Health* (1998) 79 (5): 613-8.
- 108 Schwob, J. E.: Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat. Rec.* (2002). 269: 33-49.
- 109 Seiden, A. M., Duncan, H.J.: The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* (2001) 111: 9-14.

- 110 Ship, J. A., Weiffenbach, J.M.: Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J. Gerontol.* (1993) 48: M26-M32.
- 111 Simmen, D., Briner, H.R.: Olfaction in rhinology--methods of assessing the sense of smell. *Rhinology* (2006) 44 (2): 98-101.
- 112 Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J., Reichmann, H.: Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combination of olfactory tests, transcranial sonography, and 123 I-FP-CIT-SPECT." *J Neurol* (2003) submitted.
- 113 Suzuki, M., Saito, K., Min, W.P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H., Murakami, S. : Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 117 (2): 272-7.
- 114 Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., Hummel, T.: Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2002) 128 (6): 635-41.
- 115 Thews, S.: *Physiologie des Menschen*, Springer-Verlag Berlin (27. Auflage), Heidelberg, New York (1997) 322-327.
- 116 Toledano, A., Gonzalez, E., Onrubia, T.J., Herraiz, C., Mate, M.A., Garcia, M., Navarro, M., Plaza, G., Aparicio, J.M., de los Santos, G., Galindo, N.: The Connecticut Chemosensorial Clinical Research Center olfaction test: values in healthy volunteers. *Acta Otorrinolaringol Esp* (2003) 54 (10): 678-85.
- 117 Tourbier, I. A., Doty, R.L.: Sniff magnitude test: relationship to odor identification, detection, and memory tests in a clinic population. *Chem Senses* (2007) 32 (6): 515-23.
- 118 Trepel, M.: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Schwarzenberg (1995): 190-193.
- 119 Turetsky, B. I., Moberg, P.J., Yousem, D.M., Doty, R.L., Arnold, S.E., Gur, R.E.: Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2000) 157: 828-830.
- 120 Wang, J., Eslinger, P.J., Smith, M.B., Yang, Q.X.: Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2005) 60 (4): 510-4.

- 121 Welge-Luessen, A.: Gestörte Riech- und Schmeckfunktion." *Laryngorhinootologie* (2005) 84: 92-105.
- 122 Welge-Luessen, A., Temmel, A., Quint, C., Moll, B., Wolf, S., Hummel, T.: Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*(2001) 70: 218-221.
- 123 WMA: World Medical Association: Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *J. Med. Assoc.* (1997) 277: 925-926.
- 124 Wolfensberger, M., Schnieper, I.: Sniffin' Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO* (1999) 47: 629-636.
- 125 Yousem, D. M., Maldjian, J.A., Hummel, T., Alsop, D.C., Geckle, R.J., Kraut, M.A., Doty, R.L.: The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* (1999) 20 (4): 600-608.
- 126 Yousem, D. M., Maldjian, J.A., Siddiqi, F., Hummel, T., Alsop, D.C., Geckle, R.J., Bilker, W.B., Doty, R.L.: Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res.* (1999) 818: 480-487.
- 127 Zhao, H, Firestein, S.: Vertebrate odorant receptors. *Cell Mol Life Sci* (1999) 56 (7-8): 647-59.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des olfaktorischen Epithels	8
Abbildung 2: Riechbahn und Riechzentren	11
Abbildung 3: „Sniffin` Sticks“	31
Abbildung 4: „Sniffin` Sticks“ Testset	41
Abbildung 5: Auswertung der Schwellenmessung	43
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte im „Sniffin` Sticks“-Test mit Gausscher Normalverteilung	49
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der drei Untergruppen (Anosmiker, Hyposmiker, Normosmiker) nach Diagnose durch Bestimmung des SDI-Wertes, Angaben absolut und in Prozent	50
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der drei Untergruppen im „Sniffin` Sticks“-Test	51
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der „Q-Sticks“- Ergebnisse (Angaben absolut und in Prozent)	52
Abbildung 10: Geschlechtsverteilung der „Q-Sticks“- Ergebnisse	53
Abbildung 11: Anzahl der Normosmiker, der Hyposmiker und der Anosmiker in den einzelnen Gruppen der richtig identifizierten „Q-Sticks“- Ergebnisse	55
Abbildung 12: Anzahl der Normosmiker, der Hyposmiker und der Anosmiker in den einzelnen Gruppen der richtig identifizierten „Q-Sticks“-Ergebnissen	56
Abbildung 13: Beziehung der Ergebnisse im „Q-Sticks“ Test (0, 1, 2 oder 3 korrekt identifizierte Düfte) zu den vorliegenden Resultaten im vollständigen Sniffin` Sticks (re) und in den einzelnen Subtests	58
Abbildung 14: Analyse der Ergebnisse im „Q-Sticks“-Test für mögliche Untergruppen	60
Abbildung 15: Handlungsempfehlung für die „Q-Sticks“-Ergebnisse bezüglich einer weiterführenden Diagnostik	71