

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Beeinflussung olfaktorisch evozierter Potentiale durch Flussrate und Duftstoffmenge“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Per Peters

aus Bad Bramstedt

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1. Bedeutung des Geruchssinns	10
1.2. Anatomie und Physiologie des Geruchssinns.....	12
1.3. Methoden zur Erfassung der Riechfunktion	16
1.3.1. Psychophysische Untersuchung des Riechens	16
1.3.2. Retronasale Untersuchung des Riechens	17
1.3.3. Grenzen der psychophysischen Testverfahren	17
1.3.4. Elektrophysiologische Untersuchung des Riechens	18
1.3.5. Elektroenzephalographie	18
1.3.6. Wie entstehen evozierter Potentiale?	19
1.3.7. Olfaktorisch evozierte Potentiale und deren Nomenklatur	20
1.3.8. Untersuchung des Riechens mit dem Olfaktometer	21
1.3.9. Elektrophysiologische Untersuchung des trigeminalen Systems ..	22
1.3.10. Elektroolfaktographische Untersuchung des Riechens	22
1.4. Vorteile der Elektrophysiologischen Untersuchung	22
1.5. Nachteile der Elektrophysiologischen Untersuchung	24
2. Fragestellung der Studie	25
3. Material und Methoden	26
3.1. Ethische Grundlagen	26

3.2.	Auswahl der Probanden	26
3.3.	Untersuchung des Riechvermögens der Probanden	27
3.3.1.	Geruchsschwellentest	28
3.3.2.	Geruchsdiskrimination	29
3.3.3.	Geruchsidentifikationstest	29
3.4.	Untersuchung mit dem Olfaktometer, Grundlagen des Aufbaus und der Funktionsweise	29
3.5.	EEG-Aufbau zum Ableiten olfaktorisch evozierter Potentiale	33
3.6.	Verwendeter Geruchsstoff	35
3.7.	Versuchsbedingungen zur Fokussierung der Aufmerksamkeit ..	35
3.8.	Studiendesign	36
3.9.	Vorbereitung und Testeinstellung am Olfaktometer	37
3.10.	Versuchsablauf	38
3.11.	Psychophysische Messung	38
3.12.	EEG Vorbereitung und Messung	39
3.13.	Auswertung von OERPs	40
3.14.	Angewandte Statistik	41
4.	Ergebnisse	42
4.1.	Ergebnisse der Intensitätsbewertung	42
4.1.1.	Einfluss von Duftstoffmenge auf die Intensitätsbewertung ...	43
4.1.2.	Effekt der Flussrate auf die Intensitätsbewertung	44
4.2.	Beeinflussung von OERPs durch Duftstoffmenge und Flussrate ..	45
4.2.1.	Untersuchung der N1-P2-Amplitude	45
4.2.1.1.	Einfluss der Elektrodenposition auf die N1-P2-Amplitude	45
4.2.1.2.	Einfluss der Bedingungen auf die N1-P2-Amplitude	45
4.2.1.3.	Effekt der Flussrate auf die N1-P2-Amplitude	45

4.2.1.4. Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1-P2-Amplitude	47
4.2.1.5. Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf die N1-P2-Amplitude	49
4.2.1.6. Einfluss der Bedingungen auf die Amplitude der OERP- Komponenten	50
4.2.1.7. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf die Amplituden der OERP-Komponente	51
4.2.1.8. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf die Amplituden der OERP-Komponente	52
4.2.2. Untersuchung der OERP-Latenzen	53
4.2.2.1. Einfluss der Bedingungen auf die N1-P2 Latenz	53
4.2.2.2. Einfluss der Flussrate auf die Latenz	54
4.2.2.3. Einfluss von Duftstoffmenge auf die Latenz	54
4.2.2.4. Interaktion zwischen Duftstoffmenge und Flussrate auf die Latenz	56
4.3. S/R-Verhältnis	57
4.3.1. Einfluss der Bedingungen auf das S/R-Verhältnis	57
4.3.2. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis	57
4.3.3. Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis	58
4.4. Häufigkeit von OERP-Signalen	59
4.4.1. Einfluss der Bedingungen auf die Häufigkeit von OERP-Signalen	59
4.4.2. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf die Häufigkeit von OERP-Signalen	60
5. Diskussion	61
5.1. Beeinflussung des olfaktorischen Systems durch Alter und Geschlecht	61

5.2.	Intensitätsbewertung	62
5.3.	Beeinflussung von OERPs durch verschiedene Variablen ...	64
5.3.1.	Einfluss der EEG-Ableitposition auf OERPs	64
5.3.2.	Betrachtung der N1-P2 Amplitude	64
5.3.3.	Betrachtung der OERP-Latenz unter Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge	67
5.3.4.	Betrachtung der Amplitude der OERP-Komponenten N1 und P2 unter Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge	70
5.3.5.	Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis	73
5.3.6.	Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge auf die Häufigkeit von OERP-Signalen	75
5.4.	Schlussfolgerung	77
6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Curriculum Vitae	84
8.	Eidesstattliche Erklärung	86
9.	Danksagung	87

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evoziertes Potential
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
C ₂	EEG Elektrode Vertex
C ₃	EEG Elektrode parazentral rechts
C ₄	EEG Elektrode parazentral links
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
EOG	Elektroolfaktogramm
ERP	Evoziertes Rezeptorpotential
F ₂	EEG Elektrode frontozentral
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
ISI	Interstimulusintervall
ME	Main-Exhaust
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
ms	Millisekunde
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
OERP	Olfaktorisch evozierte Rezeptorpotential
OM	Olfaktometer
PEA	Phenylethylalkohol
P ₂	EEG Elektrode parietal
SD	Standardabweichung
SDI-Wert	Psychophysischer Testwert für Riechschwelle, Riechdiskriminierung, Riechidentifizierung

TERP	Trigeminal evozierte Rezeptorpotentiale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VEP	Visuell evoziertes Potential

Zusammenfassung

Einleitung: Bisher wurde in vielen Studien der separate Einfluss von Duftstoffmengen sowie der isolierte Einfluss von Flussraten auf OERPs untersucht. Dabei wurde bislang nicht betrachtet, durch welchen der beiden Parameter OERPs stärker beeinflusst werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, wie sich OERPs bei unterschiedlich hohen Duftstoffmengen und unterschiedlich hohen Flussraten verhalten und welcher der beiden Einflussfaktoren eine größere Rolle spielt.

Material und Methoden: Es nahmen 17 gesunde Probanden im Alter von 18-35 Jahren mit einem normalen Riechvermögen an der Studie teil (11 w, 6 m). Zur psychophysischen Riechtestung wurde die „Sniffin’ Sticks“ Testbatterie verwendet. Es wurden vier, sich in Duftstoffmenge (zwischen 30% und 100%) und Flussrate (zwischen 4L/min und 8L/min) unterscheidenden Bedingungen mittels eines Olfaktometers getestet und OERPs abgeleitet. Zusätzlich wurde nach jeder Präsentation der getesteten Bedingungen die subjektiv wahrgenommene Geruchsintensität aufgezeichnet. Der Einfluss der getesteten Bedingungen wurde anhand der Latenzen und Amplituden der OERP-Komponenten N1 und P2 untersucht.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten, dass die Flussrate einen Einfluss auf OERPs hat. Zusätzlich führten hohe Flussraten zu einer signifikant höheren subjektiven Intensitätsbewertung. In der Auswirkung auf OERP-Komponenten ergaben hohe Flussraten signifikant höhere N1-Amplituden und signifikant kürzere P2-Latenzen. Außerdem führte eine hohe Flussrate zu einem signifikant größeren S/R-Verhältnis. Mit steigender Flussrate zeigte sich auch eine ansteigende Signalfrequenz.

Duftstoffmengen beeinflussten OERP-Komponenten insofern, als dass bei niedriger Duftstoffmenge eine signifikant kürzere P2-Latenz im Vergleich zu hohen Duftstoffmengen resultierte.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass frühe und späte OERP-Komponenten durch Flussrate und Duftstoffmenge beeinflusst werden. Dabei scheint die Flussrate einen stärkeren Effekt auf OERP Komponenten auszuüben.

Abstract

Introduction: The influence of air-flow rate and odor amount was previously investigated separately in several studies on OERPs. None of these studies targeted the question which parameter influenced OERPs more strongly. The aim of the current study therefore was to investigate the influence of air-flow rate and odor amount on ORPS and to observe which of these factors has the larger impact on OERPs.

Material and Methods: A total of 17 healthy participants aged 18-35 years with a normal sense of smell were included in this study (11w, 6m). The “Sniffin’ Sticks” test battery was used to ensure normosmia. OERPs were obtained using four different stimulus conditions presented by an olfactometer with different air-flow rates (4l/min and 8l/min) as well as different odor amounts (between 30% and 100% PEA). After each stimulus presentation participants rated the perceived odor intensity. The influence of the different stimulus conditions was observed regarding latencies and amplitudes of OERP components N1 and P2.

Results: Results show, that OERPs are influenced by air-flow rate. In addition higher air-flow rate lead to significantly higher perceived odor intensity. Higher air-flow rates were related to significant larger N1-amplitueds and shorter P2-latencies of OERPs. Furthermore a better signal-to-noise-ratio was obtained with higher air-flow rates. The frequency of OERP detection also increased with higher air-flow rate. Odor amount had an influence on the P2 latencies. Shorter latencies were obtained with low odor amount compared to high odor amount.

Conclusion: Results of this study show, that late as well as early OERP components are influenced by air-flow rate and odor amount. Out of these to parameters, air-flow rate seems to have the larger impact on OERPs.

1 Einleitung

1.1. Bedeutung des Geruchssinns

Der Geruchssinn spielt eine häufig unbewusste, aber doch wichtige Rolle im Leben eines Menschen.

So hat der Geruchssinn eine nicht unerhebliche Bedeutung in der Partnerwahl, da der individuelle Körpergeruch ein wichtiges Entscheidungsmerkmal in der jeweiligen Partnerwahl darstellt [1]. Es wird vermutet, dass der Körpergeruch durch das Humane Leukozyten-Antigen (HLA) beeinflusst wird, denn es wurde entdeckt, dass HLA-Moleküle in Körperflüssigkeiten wie Schweiß oder Speichel enthalten sind [2]. HLA gehört zu den Immunglobulinen und ist in der Zellmembran als Glykoprotein verankert. Im Rahmen einer Partnerwahl bevorzugen Menschen den Geruch von anderen Menschen, deren HLA sich von dem eigenen HLA unterscheidet [3]. Durch die Auswahl eines Partners mit anderer HLA-Typisierung können die Nachkommen aufgrund einer Heterozygotie eine höhere immunologische Widerstandskraft entwickeln [4]. Ein weiterer wichtiger Aspekt besteht darin, dass durch die Auswahl eines HLA heterozygoten Partners die potentielle Gefahr für die Nachkommen gemindert wird, homozygot für ein möglicherweise defektes Gen zu sein [5].

Der Geruchssinn spielt ebenfalls in der Mutter-Kind-Beziehung eine wesentliche Rolle. Mütter sind in der Lage, den Körpergeruch des eigenen Kindes von anderen Kindern zu unterscheiden [6]. Umgekehrt sind sechs Wochen alte Säuglinge in der Lage, zwischen dem Geruch der eigenen stillenden Mutter und dem Geruch von anderen stillenden Müttern zu unterscheiden. Dabei wurden den Säuglingen Geruchsproben von Brust und Axilla der Probanden präsentiert [7]. Interessanterweise konnte auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden, dass Frauen, die nicht schwanger sind und den Körpergeruch eines nicht verwandten Neugeborenen wahrnehmen, darauf mit einer neuronalen Aktivität des limbischen Systems reagieren [8]. Das limbische System umfasst eine Vielzahl von anatomischen Strukturen des Gehirns und ist unter anderem für die Verarbeitung von Emotionen sowie für die Gedächtnisbildung zuständig [9].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Geruchssinn und die damit verbundenen gegenseitigen Wahrnehmungen von chemosensorischen Signalen zwischen Eltern und Kindern einen wichtigen Aspekt in der Eltern-Kind-Beziehung darstellt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Bedeutung eines gut funktionierenden Geruchsinns liegt in der Wahrnehmung von potentiellen Gefahren und Bedrohungen und die daraus resultierende mögliche Abwendung. Dank seines Geruchsinns ist der Mensch in der Lage, die Qualität von Nahrungsmitteln zu beurteilen und zwischen essbaren und verdorbenen Speisen zu unterscheiden [10]. Er ist in der Lage, mit dem Geruchssinn Brandgeruch wahrzunehmen sowie austretendes Gas zu detektieren, um damit eine potentielle Gefahr für sich und andere zu erkennen [11].

Eine andere Form, eine Bedrohung kommunizieren, liegt in der Aussendung chemosensorischer Alarmsignale [12]. Durch Angst und Stress wird unter anderem die Ausschüttung von Glucocortikoiden und Katecholaminen beeinflusst [13], die zu einer spezifischen Veränderung der Schweißzusammensetzung führt [14]. Es entstehen somit angstspezifische chemosensorische Signale, die im Wahrnehmenden, obwohl nicht bewusst wahrgenommen, einen angststeigernden Effekt auslösen können [12].

Anhand der kurzen einführenden Erörterung über die Relevanz des menschlichen Geruchsinns wird deutlich, dass der Geruchssinn für den Menschen eine wichtige und alltägliche Bedeutung hat. Umso wichtiger ist es, dass der weiteren Erforschung des Riechens ein großer Stellenwert zukommt und in diesem Zusammenhang die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren von Riechstörungen und deren therapeutische Behandlungsmöglichkeiten.

Riechstörungen sind häufig und können eine Vielzahl von Ursachen haben. Es stellen sich in Deutschland ca. 80.000 Patienten im Jahr in den HNO-Kliniken aufgrund von Riechstörungen vor [15]. Davon sind in Deutschland die häufigsten Ursachen einer Riechstörung mit 53% Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen, gefolgt von respiratorischen Riechstörungen mit 19% und postviralen Riechstörungen 11%. In absteigender Reihenfolge kommen idiopathische, traumatische, iatrogene, toxische, und hereditäre Ursachen dazu [15]. Sinunasale Riechstörungen werden bevorzugt entweder operativ durch z.B. eine Nasennebenhöhlenoperation oder Septumplastik behandelt oder mit Steroidgaben [15]. Der pathophysiologische Schädigungsmechanismus bei Riechstörungen postviraler Genese ist bisher weitgehend ungeklärt und die verursachenden Viren sind noch nicht genau bekannt. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit Influenza, Parainfluenza, und Rhinoviren vermutet [16].

Wie oben aufgezählt, gibt es viele Ursachen von Riechstörungen mit hoher Prävalenz. Durch eine Riechstörung ist der Duft von Nahrung und Speisen entweder gar nicht oder nur begrenzt wahrnehmbar, sodass die Patienten eine erhebliche Beeinflussung und Einschränkung in ihrer Lebensqualität erfahren [10]. Der Schutzmechanismus vor verdorbenen Speisen oder anderen möglichen Gefahren wie beispielsweise Brandgefahr ist nicht mehr vorhanden und die Zubereitung von Nahrung ist erschwert, da ein Anbrennen beim Kochen nicht wahrgenommen wird [17]. Der eigene Körpergeruch und der Geruch der eigenen Kleidung sind für den Betroffenen nicht wahrnehmbar und führen zu sozialen Unsicherheiten [10]. Auch auf der Ebene sozialer Interaktionen führt eine Einschränkung der Riechfunktion zu Unsicherheiten in sozialen Kontakten, da der individuelle Körpergeruch eine große Bedeutung bei der Partnerwahl darstellt [18].

Aufgrund der Komplexität des Gebietes der Riechstörungen ist es umso mehr notwendig, die klinische Diagnostik immer weiter zu verbessern und zu vervollständigen.

1.2. Anatomie und Physiologie des Geruchssinns

Die Nase gehört funktionell zu den oberen Atemwegen, dient der Anfeuchtung und dem Filtern der Atemluft, der Regulierung des Luftstroms sowie der Wahrnehmung von Düften. Die Nasenhöhle gliedert sich in drei Nasengänge, die durch drei Conchae nasales gebildet werden. Die Conchae nasalis superior und media werden vom Os ethmoidale gebildet, die untere Nasenmuschel (Concha nasalis inferior) hat ihre Basis in der lateralen Nasenwand und ist ein eigenständiger Knochen. Nach dorsal führt die innere Nasenhaupthöhle über die Choanen in den Nasopharynx [19]. Das bedeutet, dass bei Nahrungsaufnahme durch Kauen oder Trinken Duftstoffe retronasal die Riechschleimhaut erreichen [20].

Das Naseninnere ist mit Nasenschleimhaut ausgekleidet und gliedert sich in die Regio respiratoria mit Flimmerepithel, die den größten Teil ausmacht und die Regio olfactoria. Diese befindet sich hauptsächlich im oberen Nasengang, der auch als Riechspalte bezeichnet wird, bestehend aus der Riechschleimhaut. Diese kleidet beim Erwachsenen eine Fläche von ca. 500 mm² aus. Die Riechschleimhaut gliedert sich in ein mehrreihiges olfaktorisches Epithel und in die subepitheliale Lamina propria mit schleimproduzierenden Bowmanndrüsen, Blutgefäßen, Bindegewebe sowie gebündelten Axonen der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) [21].

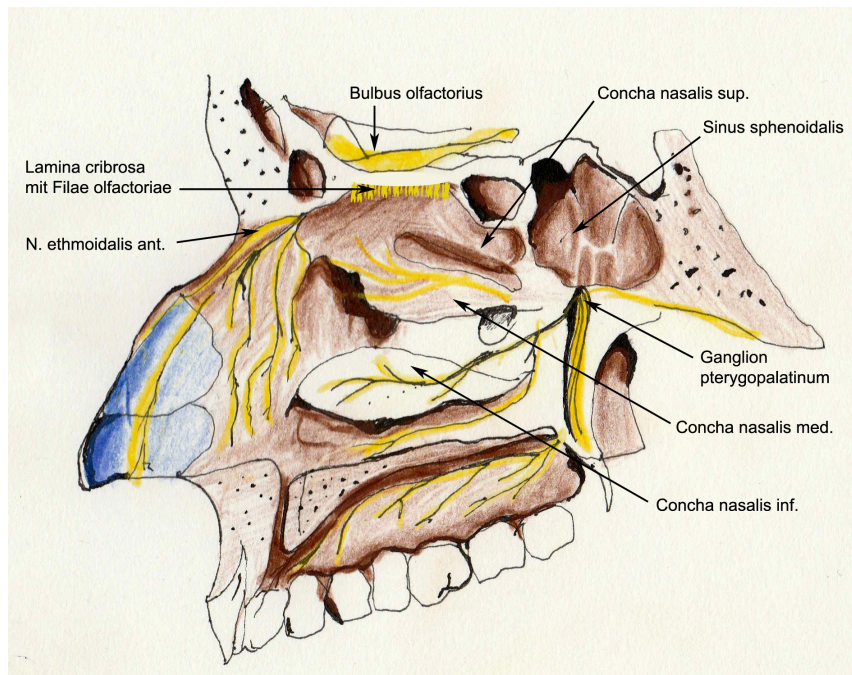


Abbildung 1: Anatomie der Nase

(Zeichnung: Gabriel Peters)

Das mehrreihige olfaktorische Epithel besteht aus den ORN, Basalzellen, Stützzellen und mikrovillären Zellen. Die Basalzellen dienen der lebenslangen Regeneration des Riechepithels. Die Stützzellen umgeben die ORN und halten zusammen mit der extrazellulären Matrix über verschiedene Transportkanäle das Ionengleichgewicht aufrecht. Bei den ORN handelt es sich um bipolare Zellen, die sich in der mittleren Epithelschicht befinden und mit ihren dendritischen Fortsätzen in die Mukusschicht des Epithels. Die Mukusschicht wird von den serösen Bowman-Drüsen gebildet und aufrecht erhalten. Sie ist für das Riechen essentiell, da in ihr Duftstoffe gelöst werden und die Bindung der Duftstoffliganden an die Rezeptorproteine erfolgt [22]. Die Axone der ORN lagern sich zu 20-100µm dicken Faszikeln zusammen, verlaufen als Filae olfactoriae durch die Lamina cribrosa und bilden zusammengenommen den I. Hirnnerven (Nervus olfactorius). Hinter dem Os ethmoidale projizieren die Filae olfactoriae auf jeder Nasenseite in den Bulbus olfactorius. Die zwei Bulbi olfactorii sind paarige Ausstülpungen des Großhirns und weisen eine entsprechende kortikale Gliederung in sechs Schichten auf: 1. Schicht der olfaktorischen Neurone, 2. Schicht der Glomeruli, 3. äußere plexiforme Schicht, 4. Schicht der Mitralzellen, 5. innere plexiforme Schicht, 6. Körnerzellschicht [22]. In den Glomeruli findet die erste Umschaltung zwischen den ORN und den Mitralzellen statt, deren Axone gemeinsam den Tractus olfactorius bilden. Jedes ORN besitzt dabei nur einen Rezeptortyp. ORN

mit demselben Rezeptortyp treffen dabei mit einer Mitralzelle zusammen. Von den Axonen der Mitralzellen verlaufen exzitatorische Kollateralen in die Körnerzellschicht. Die Körnerzellen und periglomeruläre Zellen schicken inhibitorische Synapsen zu den Dendriten der Mitralzellen, sodass es durch laterale Hemmung zu einer Kontrastverstärkung von Duftindrücken kommt. Körnerzellen und periglomeruläre Zellen erfahren ihrerseits selber eine Hemmung durch Projektionen aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior. Die Axone der Mitralzellen entsprechen dem zweiten Neuron der Riechbahn und bilden zusammen den Tractus olfactorius. Der Tractus olfactorius zieht unterhalb des Frontallappens im Sulcus olfactorius und projiziert in den olfaktorischen Cortex. Dieser besteht aus einer Gesamtheit vieler Strukturen, die zum entwicklungsgeschichtlichen alten Paläocortex gehören. Dazu gehören der Nucleus olfactorius anterior, Piriformer Cortex, Amygdala, Enterohinaler Cortex und ventrales Striatum [22].

Der Piriforme Cortex stellt eine wichtige Schaltstelle der olfaktorischen Projektionen dar, mit Übergang vom Frontallappen zum Temporallappen. Der enterohinale Cortex stellt eine Verbindung zum Neocortex dar, mit Projektionen in den Hippocampus. Vom olfaktorischen Cortex verlaufen Verbindungen in den olfaktorischen Neocortex, bestehend aus orbitofrontalem Cortex und vorderer Inselrinde, in dem eine olfaktorische Bewusstwerdung stattfindet sowie eine Verknüpfung mit anderen Sinnesmodalitäten [22].

Das olfaktorische System wird durch das trigeminale System ergänzt, das somatosensibel die Mund- und Nasenschleimhaut innerviert [19]. Es beinhaltet Schmerz-, Temperatur- und Mechanorezeptoren und ergänzt das Riechen durch die zusätzliche Wahrnehmung von prickelnden, beißenden und brennenden Empfindungen. Das trigeminale System besteht aus dem Nervus trigeminus, der sich aus sensiblen und motorischen Nervenfasern zusammensetzt. Er tritt am Pons aus dem Hirnstamm aus und gliedert sich in den Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris, und den Nervus mandibularis auf. Aus dem Nervus ophthalmicus ziehen der Nervus nasociliaris sowie der Nervus ethmoidalis in die Nasenhöhle und aus dem Nervus maxillaris der Ramus nasales [19].

Bis ein Geruchsreiz ausgelöst wird, muss der Duftstoff entweder orthonasal oder retronasal die Regio olfactoria in der Riechspalte erreichen. Orthonasal gelangt der Duftstoff durch das Cavum nasi an den Conchae nasalis vorbei zur Riechschleimhaut. Retronasal erreicht der Duftstoff, der z.B. auch bei

Nahrungsaufnahme durch das Zerkleinern von Nahrung freigesetzt wird, über die Choanen die Regio olfactoria [22]. Nach Erreichen der Regio olfactoria bindet das Duftstoffmolekül an den Duftstoffrezeptor, der eine transmembranöse heptahelikale Struktur besitzt [23]. Nach Bindung des Duftstoffmoleküls an den Duftstoffrezeptor wird ein olfaktorisches G-Protein aktiviert, das eine Signalkaskade in Gang setzt. Das olfaktorische G-Protein aktiviert die Adenylatzyklase, die aus ATP cAMP als second-Messenger bildet, das wiederum die Öffnung von Kationenkanäle induziert, in die Na^+ und Ca^{2+} einströmen. Bedingt durch den Einstrom von Ca^{2+} wird ein zusätzlicher Chloridkanal geöffnet, aus dem Cl^- ausströmen kann. Das führt zum Anheben des negativen Membranpotentials von -70mV auf über -50mV . Die Zelle wird depolarisiert, es entsteht ein Aktionspotential, welches entlang des Axons in den Bulbus olfactorius gelangt. Hier konvergieren über tausend der Axone der ORN, die die den gleichen Rezeptortyp exprimieren, auf die Dendriten einer Mitralzelle [24].

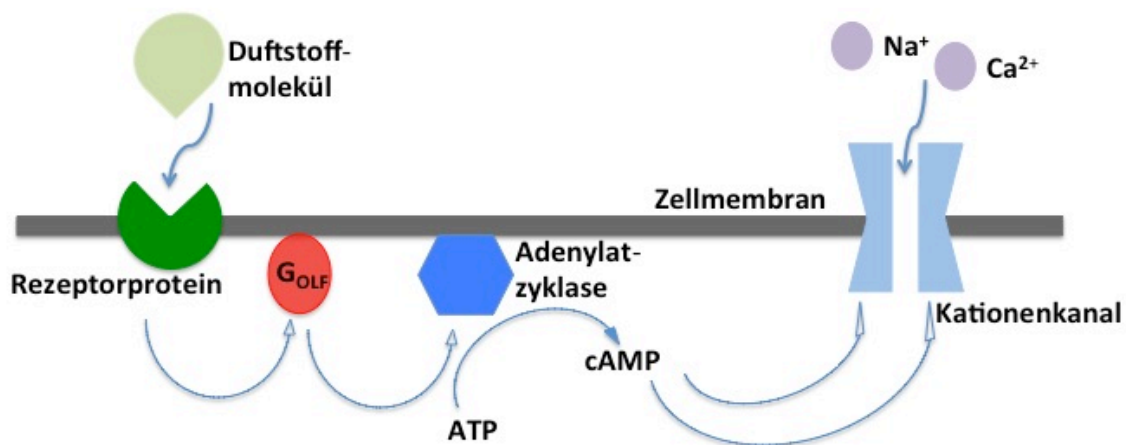


Abbildung 2: Olfaktorische Signaltransduktion

Abgebildet ist eine stark vereinfachte Signaltransduktion im olfaktorischen Epithel, angefangen vom Andocken des Duftstoffmoleküls, Aktivierung des olfaktorischen G-Proteins, Aktivierung der Adenylatzyklase, Bildung des Second-messengers cAMP und anschließenden Öffnung eines Kationenkanals.

Die olfaktorischen Rezeptorproteine werden durch 388 aktive Gene kodiert [25] und sind beim Menschen auf fast allen Chromosomen zu finden. Zusätzlich gibt es 414 weitere Pseudogene, deren Funktion bisher weitgehend ungeklärt ist [25]. Jedes Gen kodiert für ein spezifisches Rezeptorprotein. Ein Duftstoff besteht meist aus mehreren unterschiedlichen Molekülen und ist dadurch in der Lage mehrere Rezeptoren zu aktivieren [26]. Andererseits können an einem einzigen Rezeptor verschiedene Moleküle andocken und ein Signal auslösen [22].

1.3. Methoden zur Erfassung der Riechfunktion

1.3.1. Psychophysische Untersuchung des Riechens

Wie bereits erwähnt, sind Riechstörungen in Deutschland mit einer Inzidenz von 80.000 Patienten pro Jahr, ein häufig auftretendes Problem. Insgesamt sind 5% der deutschen Bevölkerung von einer Riechstörung betroffen [15]. Um Riechstörungen zu diagnostizieren, gibt es verschiedene Methoden, wie z.B. psychophysische Untersuchungen.

Der weltweit am weitesten verbreitete Riechtest ist der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Es handelt sich dabei um einen reinen Geruchsidentifikationstest, bei dem die Gerüche mikroverkapselt auf Papier durch Rubbeln freigesetzt werden. Aufgabe dabei ist, die Gerüche im Multiple Choice Verfahren zu identifizieren[27].

In Deutschland ist der validierte „Sniffin’ Sticks“ Test etabliert [28]. Er besteht aus Filzstiften, die nicht mit Farbe, sondern mit Duftstoffen gefüllt sind. Sie werden dem Patienten beim Präsentieren des Duftstoffes unter die Nase gehalten, können mit einer Kappe vor und nach der Präsentation verschlossen werden und sind über einen längeren Zeitraum verwendbar [29].

Mit dem Test werden die Riechschwelle (S), die Riechdiskrimination (D) und Riechidentifikation (I) erfasst, was eine umfassende Untersuchung der verschiedenen Komponenten des Riechens erlaubt [30]. Es wird vermutet, dass mit einer Riechschwellentestung die periphere olfaktorische Funktion erfasst wird, wohingegen die Diskriminierung und Identifikation von Gerüchen eher einer komplexeren Verarbeitung unterliegt und von kognitiven Funktionen geprägt ist [31, 32]. Lötsch et al. konnten zeigen, dass mit einer Kombination der Untersuchungen aller drei Komponenten des Riechens eine frühe olfaktorische Dysfunktion am ehesten diagnostizieren werden kann [30]. Der Schwellentest ermittelt, ab welcher

Konzentration ein Duftstoff wahrnehmbar ist, der Diskriminationstest überprüft die Fähigkeit, Gerüche zu unterscheiden und beim Identifikationstest werden 16 Gerüche präsentiert, die anhand von 4 gegebenen Deskriptoren identifiziert werden sollen (genaue Anwendung der „Sniffin’ Sticks“ siehe 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3). Bei allen drei Tests wird ein „Forced Choice“ Auswahlverfahren angewandt, bei dem die Antwort „nichts gerochen“ keine Entscheidungsalternative ist und der Patient dadurch aufgefordert ist, sich auf den Test einzulassen und entsprechend zu konzentrieren [29]. Aus den Ergebnissen der drei Testungen wird die Summe gebildet, um den SDI-Wert (Riech-Schwelle, Riech-Diskriminierung, Riech-Identifikation) zu erhalten [33]. Bei SDI-Werten zwischen 48 und 31,5 liegt eine Normosmie vor, SDI-Werte von < 31,5 entsprechen einer Hyposmie, und SDI Werte < 16 sprechen für eine funktionelle Anosmie [34].

Neben dem relativ umfassenden SDI-Test existieren eine Reihe von Kurzttests, deren Vorteil in einer kurzen Untersuchungsdauer liegen. Im Rahmen des „Sniffin’ Sticks“ Tests kann ein Kurzttest mit dem 16 Duftstoffe umfassenden Identifikationstest durchgeführt werden [35]. Allerdings ist die Aussagekraft begrenzt [31].

1.3.2. Retronasale Untersuchung des Riechens

Zusätzlich zur bisher beschriebenen orthonasalen psychophysischen Riechtestung kann das retronasale Riechvermögen überprüft werden. Beim retronasalen Riechen erreichen die Duftstoffe, über die Choanen die Riechspalte. Zur psychophysischen Untersuchung kann dafür der Schmeckpulvertest angewendet werden, bei dem der Patient bei verschlossener Nase Pulver auf die Zunge erhält und in einem „Forced Choice“ Verfahren einem von vier Begriffen zuordnen muss [36].

1.3.3 Grenzen der psychophysischen Testverfahren

Die Problematik der psychophysischen Testverfahren besteht in einer starken Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten. Diese wird durch die individuelle Kognition und die verbalen Kommunikationsmöglichkeiten des Patienten bestimmt [37]. So ist die psychophysische Testung bei Patienten, die in ihrer Kognition eingeschränkt sind, wie beispielsweise Menschen mit geistiger Behinderung oder Demenzerkrankte, nicht anwendbar [37]. Auch bei medizinisch-rechtlichen Fragestellungen ist eine alleinige psychophysische Testung aufgrund der Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten nicht sinnvoll, da eine mögliche Simulation nicht ausgeschlossen werden kann [38]. Zusätzlich sind

Geruchsidentifikationstests abhängig vom kulturellen Kontext, da in unterschiedlichen Kulturkreisen unterschiedliche prägnante Duftstoffe vorherrschen [39].

1.3.4. Elektrophysiologische Untersuchung des Riechens

Eine objektive Untersuchungsmethode des Geruchssinns, die weitgehend von der Mitarbeit des Patienten unabhängig ist, findet sich in der elektrophysiologischen Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen (OERP) [40], die mittels Elektroenzephalographie vom Kopf des Patienten abgeleitet werden können.

1.3.5. Elektroenzephalographie

Mit der Elektroenzephalographie (EEG) werden von der Kopfhaut Potentialschwankungen mittels aufgebrachtener Elektroden aufgezeichnet. Die Potentialschwankungen entstehen im Cortex durch exzitatorische und inhibitorische synaptische Übertragungen auf Pyramidenzellen und ihre Dendriten. Es entstehen extrazelluläre Stromflüsse, die zu Feldpotentialschwankungen führen, welche dann im EEG sichtbar werden [41]. Es lassen sich positive und negative Potentialschwankungen unterscheiden. Die positiven Potentialschwankungen mit Ausschlag nach unten entstehen als erregende synaptische Potentiale in tiefer gelegenen kortikalen Schichten und als hemmende Potentiale in den oberen kortikalen Schichten. Negative Potentialschwankungen mit Ausschlag nach oben entstehen durch Erregung der Dendriten in der oberflächlichen kortikalen Schicht [41]. Im normalen EEG lassen sich folgende hauptsächliche Frequenzbereiche unterscheiden: Bei einem wachen Erwachsenen mit geschlossenen Augen entstehen Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8 – 13/s. Im Wachzustand mit geöffneten Augen entstehen Beta-Wellen mit einer Frequenz von 14 – 40/s und im Tiefschlaf Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5 – 3/s [41]. Die Ableitung des EEGs erfolgt über verschiedene auf der Kopfhaut platzierte Elektroden (3.5). Es werden differente Elektroden, welche die kortikalen Feldpotentiale aufzeichnen, von Referenzelektroden, die von der Hirntätigkeit unabhängig sind, unterschieden. Werden differente Elektroden gegen Referenzelektroden geschaltet, wird von einer unipolaren Ableitung gesprochen.

Die oben beschriebenen EEG-Wellen werden als spontanes EEG bezeichnet und laufen, je nach Wachheitszustand, kontinuierlich ab [20].

1.3.6. Wie entstehen evozierte Potentiale?

Bei Reizung eines Sinneskanales, wie z.B. der Augen, der Ohren oder des Nervus olfactorius der Nase, entstehen durch Afferenzen im Cortex zusätzliche EEG-Wellen, die als Evozierte Rezeptorpotentiale (ERP) bezeichnet werden [24]. Die ERPs, mit einer meist kleinen Amplitude von etwa $10\mu\text{V}$, werden dabei von den $1\mu\text{V}$ bis ca. $100\mu\text{V}$ hohen EEG-Amplituden des Spontan-EEGs überdeckt. Durch Mittelung von Signalen (Average-Verfahren) werden verdeckte ERPs sichtbar gemacht. Dafür werden eine Vielzahl, von mit dem Sinnesreiz synchronisierte, EEG-Messungen aufgenommen und gemittelt. Da die Schwingungen des Spontan-EEGs keinen Bezug zum zeitlichen Aufnahmezeitfenster des Reizes haben, werden diese bei Mittelung herausgelöscht und das evozierte Potential vergrößert [41]. Jede Sinnesmodalität generiert spezifische Latenzen und Amplituden und lässt in der klinischen neurophysiologischen Diagnostik Rückschlüsse über die jeweilige Reizleitungsfunktion zu. So treten nach kurzen akustischen Reizen akustische evozierte Potentiale (AEPs) bereits nach einer Latenzzeit von 10ms auf. AEPs haben die Form von 5–7 Wellen mit kleinen Amplituden. Diese Wellen entsprechen Hirnstammpotentialen und können spezifischen Strukturen der Hörbahn zugeordnet werden. Veränderungen der AEPs haben bei der klinischen Diagnose von Hörstörungen im Säuglingsalter Bedeutung [42].

Visuell evozierte Potentiale (VEP) können durch Lichtblitze oder Schachbrettmuster mit wechselnder hell/dunkel Umkehr generiert werden. Sie treten mit einer charakteristischen Amplitude bei einer Latenzzeit von 100ms auf (P100) und werden okzipital abgeleitet [24].

Anhand von VEP-Untersuchungen können Sehnervenerkrankungen wie eine akute oder zurückliegende Retrobulbärneuritis erfasst werden. Diese äußert sich in einer verlängerten Latenzzeit und hat u. a. bei der Diagnose von Multipler Sklerose und neuraler Muskelatrophie Bedeutung [43] [44].

Die gerade beschriebenen Potentiale werden als exogene oder reizkorrelierte Potentiale bezeichnet und stehen im engen zeitlichen Zusammenhang mit dem auslösenden Reiz [14]. Daran können sich weitere späte ERP-Komponenten anschließen, die als endogene Potentiale bezeichnet werden, sodass ein ERP eine Gesamtdauer bis über eine Sekunde aufweisen kann. Sie stehen im Zusammenhang mit kognitiven Faktoren wie Erwartungshaltung und Aufmerksamkeit gegenüber dem Reiz [45-47].

1.3.7. Olfaktorisch evozierte Potentiale (OERPs) und deren Nomenklatur

Bei Testung des Riechvermögens können OERPs als direktes elektrophysiologisches Korrelat einer kortikalen Aktivität aufgrund einer olfaktorischen Stimulierung angesehen werden [48]. Die Amplitude gibt dabei die Quantität und Synchronizität der kortikalen Aktivität wieder, während die Latenz die Geschwindigkeit der olfaktorischen Prozessierung widerspiegelt [49]. Zusätzlich werden späte OERP-Komponenten durch subjektive Faktoren wie Grad der Aufmerksamkeit und kognitiver Verarbeitung beeinflusst und verändert [14, 47, 50].

Um OERP-Komponenten zu bezeichnen, wird zum einen die Polarität verwendet, ob die betrachtete Amplitude positiv (=P) oder negativ (=N) ist, zum anderen wird die Peak-Latenz der entsprechenden Amplituden in Millisekunden gemessen.

Die erste Amplitude hat einen positiven Ausschlag und wird deshalb als P1 bezeichnet. Sie erscheint 250-320ms nach Stimulusgabe [51]. Sie tritt als OERP-Parameter eher sporadisch mit kleiner Amplitude auf und wird in den meisten OERP-Studien nicht mit ausgewertet [52, 53]. Die darauffolgende N1-Amplitude ist die erste Amplitude mit negativem Ausschlag und wird deshalb als N1 bezeichnet. Sie erscheint am häufigsten zwischen 320-450ms nach Stimulusgabe [51, 54-56] und entspricht einer frühen exogenen OERP-Komponente mit einer Amplitudenhöhe zwischen 3 - 10 μ V [57]. Darauf folgt die späte, als endogen betrachtete zweite Amplitude mit positivem Ausschlag und wird als P2 bezeichnet. Sie erscheint 530-800ms nach Stimulusgabe mit einer Amplitudenhöhe zwischen 5 – 10 μ V [47]. Die späte P2-Komponente wird oft als ein Komplex, bestehend aus einer P2 und P3 Komponente, betrachtet [47].

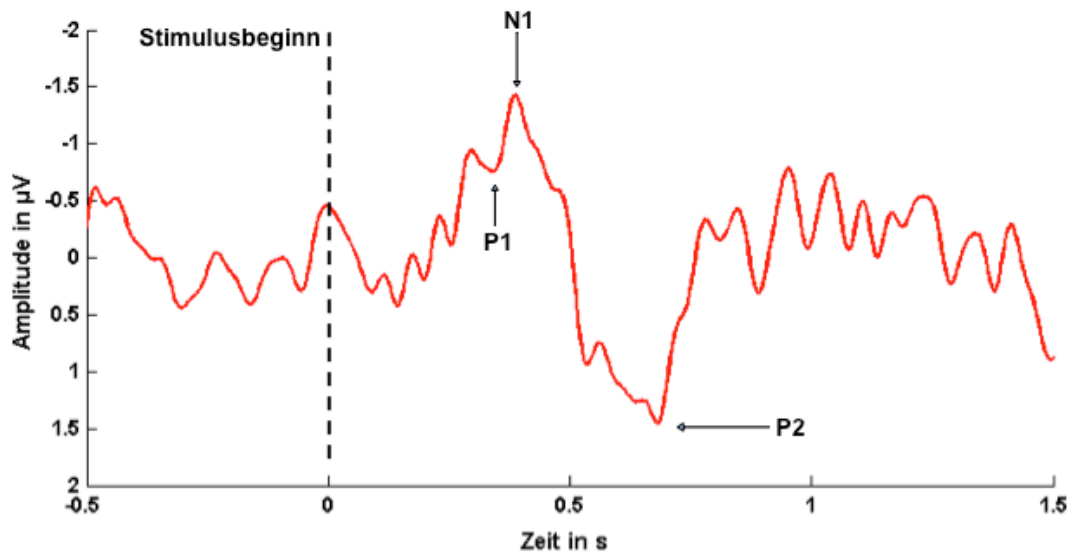


Abbildung 3: Nomenklatur eines OERP

Abgebildet ist ein OERP, auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, auf der y-Achse ist die OERP-Amplitude in μV angegeben. Die Skala der y-Achse ist spiegelverkehrt mit nach oben zunehmender Negativität. Die charakteristischen OERP-Amplituden sind mit P1, N1 und P2 gekennzeichnet.

1.3.8. Untersuchung des Riechens mit dem Olfaktometer

Die wesentlichen Grundlagen für eine erfolgreiche Ableitung von OERPs wurden 1981 von Kobal und Kollegen entwickelt und fanden ihre Umsetzung in dem eigens für die Ableitung von OERPs entwickelten Olfaktometer [58]. Kobal entwarf ein neues Schaltprinzip, durch das in einem kontinuierlichen Luftstrom Duftstoffreize eingebettet werden können, ohne dass es zu einer Flussänderung des Luftstromes kommt. Außerdem braucht es eine Luftfeuchtigkeit von 70-80% und eine Lufttemperatur von 36-38⁰C im Bereich der Körpertemperatur, denn bei zu trockener Luft können in der Nasenschleimhaut schmerzhaft empfindungen entstehen [40]. Alle diese Voraussetzungen dienen dazu, bei olfaktorischer Reizdarbietung kein Mechano- oder Nozizeptoren der Nasenschleimhaut mit anzusprechen, um Interaktionen zwischen olfaktorischem und somatosensorischem System zu vermeiden. Damit die ORN sich möglichst nicht bei wiederholten Reizungen adaptieren, muss die Reizdarbietung mit einem Olfaktometer darüber hinaus noch andere Kriterien erfüllen. So hat es sich als sinnvoll erwiesen, unter diesem Gesichtspunkt ein Interstimulusintervall (ISI) von mindestens 10-12s [59], eine Reizdauer von 200ms sowie einem Luftfluss von 7-8l/min einzustellen [52, 58, 60]. Um reproduzierbare und aussagekräftige OERPs zu erhalten, ist zusätzlich ein

ausreichend steiler Anstieg der Reizflanke erforderlich. Dafür muss innerhalb der ersten 20ms mindesten 66% der gewünschten Reizkonzentration erreicht werden [40, 61]. Um reine OERPs zu erhalten ist es notwendig Duftstoffe zu verwenden wie beispielsweise Phenylethylalkohol (PEA), Vanillin, oder Schwefelwasserstoff (H₂S), die ausschließlich einen Reiz auf den N. olfactorius ausüben [62].

1.3.9. Elektrophysiologische Untersuchung des trigeminalen Systems

Neben der Testung des olfaktorischen Systems kann das trigeminale System mit überprüft werden, da beide miteinander interagieren [57]. Als trigeminaler Stimulus wird das geruchlose CO₂ verwendet, welches ein Stechen oder Brennen in der Nase verursacht. Bei Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion ist die trigeminale Sensitivität herabgesetzt [57]. Das heißt, dass bei Abwesenheit von OERPs und verlängerten Latenzen trigeminaler ERPs (TERP), eine olfaktorische Dysfunktion sehr wahrscheinlich ist [57].

1.3.10. Elektroolfaktographische Untersuchung des Riechens

Neben OERPs können auch durch Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen (EOG) objektive Aussagen über die Riechfunktion getroffen werden. Dabei werden Elektroden unter endoskopischer Sicht direkt in der Riechschleimhaut platziert. Nach anschließender Stimulation mit einem Olfaktometer können bei guter Platzierung der Elektroden Rezeptorpotentiale von den olfaktorischen Rezeptorneuronen abgeleitet werden [63]. Bisher fanden EOGs nur in experimentellen Forschungen Anwendung.

1.4. Vorteile der elektrophysiologischen Untersuchung

OERPs geben Hinweise darauf, dass eine Verarbeitung olfaktorischer Informationen im Cortex stattfindet. Sie bieten eine hohe zeitliche Auflösung und lassen somit Rückschlüsse auf die Schnelligkeit der olfaktorischen Informationsverarbeitung in Form der Latenzzeit zu [64]. Die Stärke eines olfaktorischen Stimulus spiegelt sich in der Amplitudenhöhe wider [65].

Werden bei Ableitung von OERPs entsprechend viele Elektroden verwendet, können auch zusätzliche Aussagen über die räumliche Auflösung von OERPs getroffen werden, d.h. auch darüber, in welchen kortikalen Strukturen eine entsprechende olfaktorische Prozessierung stattfindet [66].

Trotz einer guten Reliabilität von OERPs [67] besteht eine große interindividuelle Variabilität [47, 68]. Eine Abwesenheit von erkennbaren OERPs lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Anosmie vorliegt. Trotzdem besteht auch die Möglichkeit, dass aufgrund der interindividuellen Variabilität bei normosmischen Patienten keine OERPs ableitbar sind [69]. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, OERP-Ergebnisse im Kontext einer psychophysischen Riechtestung und gründlichen Anamnese auszuwerten, damit sie aussagekräftig sind. Beispielsweise kann ein Patient in der psychophysischen Testung einen normosmischen SDI-Score aufweisen und in der Olfaktometrie sind jedoch keine OERPs ableitbar. Vor diesem Hintergrund muss von einem hohen Hintergrundrauschen im EEG durch z.B. erhöhtes Augenzwinkern oder erhöhtem Muskeltonus des Probanden ausgegangen werden und von einem normalen Riechvermögen [57]. Die Häufigkeit, wie oft es gelingt ein OERP abzuleiten, ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Löttsch und Hummel untersuchten die Auftretenswahrscheinlichkeit von OERPs im Zusammenhang mit dem in der psychophysischen Testung erreichten SDI-Scores. Sie fanden heraus, dass bei einem SDI-Score über 22,5, der in der Mitte zwischen den Kriterien für Anosmie ($SDI < 15,5$) und Normosmie ($SDI > 30,5$) liegt, die Wahrscheinlichkeit, ein OERP abzuleiten, über 50% lag [69]. Ebenfalls spielen gewählte Duftstoffmengen und Flussraten für die Häufigkeit von OERPs bei untersuchten normosmischen Probanden eine wichtige Rolle, wie die Ergebnisse der eigenen Studie zeigen (s.5.3.6). Die elektrophysiologische Untersuchung mit dem Olfaktometer wird inzwischen im klinischen Alltag in der Diagnostik von Riechstörungen an einzelnen Zentren angewendet [40]. Sie bietet neben der psychophysischen Testung eine objektive, ergänzende Untersuchungsmethode des Geruchssinns und ist nur bedingt von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Sie findet deshalb insbesondere bei medizinrechtlichen Fragestellungen Anwendung. So ist bei alleiniger psychophysischer Testung eine Simulation des Patienten möglich, die bei elektrophysiologischer Untersuchung ausgeschlossen werden kann [69]. Vorhandene OERPs bei im psychophysischen Riechtest ermittelter Anosmie lassen Rückschlüsse auf eine intakte zentrale Geruchsverarbeitung und mögliche Simulation des Probanden bei intakter Riechwahrnehmung zu. Trotzdem besteht weiterhin die Möglichkeit, dass bei funktionell anosmischen Patienten mit rudimentärer Geruchswahrnehmung, die jedoch für eine Geruchidentifikation nicht ausreicht, OERPs ableitbar sind [69].

1.5. Nachteile der elektrophysiologischen Untersuchung

Ein Nachteil in der klinischen Anwendung der Diagnostik mit dem Olfaktometer besteht darin, dass die Untersuchung mit einem relativ hohen zeitlichen Einsatz verbunden ist. Das liegt zum einen an einem hohen apparativen Aufwand, verbunden mit der Vorbereitung und Einstellung des Olfaktometers, wie dem Anbringen der EEG-Elektroden am Patienten usw. Zum anderen liegt der zeitliche Aufwand hauptsächlich darin begründet, dass die ORN bei Reizung mit Duftstoffen ein langes Interstimulusintervall benötigen, damit keine Adaptation der ORN an den Duftstoff stattfindet [58]. Bei einer zu starken Reizung und Adaptation der ORN wären nur rudimentäre bis keine OERPs ableitbar [70]. Im Vergleich von OERPs zur Ableitung von VEPs haben diese den großen Vorteil, dass innerhalb eines kurzen Zeitraums eine Vielzahl visueller Reize gegeben werden können, da das ISI hierbei 1s beträgt [71]. Zusätzlich zum relativ langen ISI von mindestens 12s sind eine genügend große Anzahl von Reizwiederholungen nötig, um ein gutes Signal-Rausch (S/R Verhältnis) zu erhalten. Das S/R-Verhältnis ist definiert als das Verhältnis von Nutzsignalleistung in Form der N1-P2 Amplitude zur Rauschleistung (Grundrauschen) des EEGs. Laut Boesveldt et al. sind eine Anzahl von 60-80 Stimuli für ein gutes S/R-Verhältnis erforderlich [72].

2. Fragestellung der Studie

OERPs werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Auf der einen Seite spielen subjektive Einflussfaktoren eine Rolle wie z. B. das Alter der untersuchten Probanden, das Geschlecht, der individuelle SDI Score, sowie der Grad der Aufmerksamkeit und Wachheit während einer olfaktometrischen Untersuchung.

Auf der anderen Seite werden OERPs durch objektive Faktoren beeinflusst wie z. B. gewählte Untersuchungsbedingungen. Hierbei spielen u.a. die Länge des gewählten ISI, die Anzahl von Reizwiederholungen und eine geeignete Duftstoffauswahl und Konzentration eine Rolle.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, wodurch OERPs stärker beeinflusst werden, durch unterschiedlich hohe Duftstoffkonzentrationen oder durch unterschiedlich hohe Flussraten.

Bisher wurden in vielen Studien Duftstoffmengen im Einfluss auf OERPs untersucht [54, 58, 61, 64, 65]. Andere wiederum erforschten den Einfluss von Flussraten auf OERPs [58], zum Teil auch in Tierversuchen an Ratten und amerikanischen Ochsenfröschen [73-75].

Allerdings wurde bisher nicht explizit erforscht, wie sich OERPs unter den Parametern von unterschiedlich hoher Duftstoffmenge und Flussrate verhalten, und welcher der beiden Parameter OERPs stärker beeinflusst.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Einflüsse genauer zu untersuchen. Dafür wurden vier in Duftstoffmenge und Flussrate unterschiedliche Bedingungen getestet und OERPs abgeleitet. Der Einfluss der Parameter auf die OERPs wurde dabei anhand des Einflusses auf die verschiedenen OERP-Komponenten wie N1 und P2 Amplituden sowie N1 und P2 Latenzzeiten näher untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. Ethische Grundlagen

Die Aufklärung aller teilnehmenden Probanden erfolgte in schriftlicher und mündlicher Form. Die Einwilligung zur Studie konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen zurückgenommen und somit die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden, ohne dass den Teilnehmern dadurch in irgendeiner Form Nachteile entstanden. Der Untersucher konnte außerdem jederzeit die Probanden bei Nichteignung aus der Studie ausschließen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt, nach den Prinzipien der „World Medical Association’s Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects, 1989“ und in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der „European Community Commission Directive 91/507/EEC“ durchgeführt.

3.2. Auswahl der Probanden

Es nahmen insgesamt 17 Probanden an der Studie teil, davon elf Frauen und sechs Männer. Das Alter betrug im Mittelwert $26,4 \pm 5$ Jahre. Frauen und Männer unterschieden sich nicht im Alter ($t=0,45$; $p=0,96$).

Die Probanden wurden nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- I. mindesten 18 Jahre alt, maximal 35 Jahre alt
- II. normales Riechvermögen.

Die Altersgrenzen wurden mit folgenden Kriterien festgelegt:

- I. Mindestens 18 Jahre aufgrund der vollen Einwilligungsfähigkeit in die Studie.
- II. Maximal 35. Lebensjahr, da das Riechvermögen mit dem Alter abnimmt, und gezeigt werden konnte, dass das Riechvermögen bis zum 35. Lebensjahr in vollem Umfang zur Verfügung steht [34].

Für die Probanden bestanden folgende Ausschlusskriterien:

- I. Es wurden keine Probanden in die Studie eingeschlossen, bei denen gesundheitliche Beeinträchtigungen bestanden, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz).

- II. Ebenso wurden keine Probanden mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich und einer besonders empfindlichen Nasenschleimhaut in die Studie eingeschlossen.
- III. Eine Schwangerschaft galt als Ausschlusskriterium für die Studie, da es während einer Schwangerschaft zu einer veränderten Geruchswahrnehmung kommen kann [47, 76].

Damit die Probanden zu den Studienterminen eine möglichst optimal funktionierende Riechfunktion aufweisen und um gleiche Ausgangsbedingungen herzustellen, galten folgende Bedingungen:

Eine Stunde vor dem Versuchstermin nicht rauchen, nicht essen und nicht trinken (Wasser ausgenommen).

3.3. Untersuchung des Riechvermögens der Probanden mittels „Sniffin’ Sticks“ Testbatterie

Um zu einer umfassenden Beurteilung der Riechfunktion der Probanden zu kommen, wurde ein Riechstifte Test („Sniffin’ Sticks“) angewendet. Die „Sniffin’ Sticks“ Testbatterie ist in drei Teile untergliedert:

Teil 1: erfasst die Riechschwelle, d.h. die Konzentration, ab der ein Geruch wahrgenommen wird

Teil 2: erfasst die Riechdiskrimination, d.h. die Unterscheidungsfähigkeit zwischen Gerüchen

Teil 3: erfasst die Fähigkeit der Geruchsidentifikation von unterschiedlichen Gerüchen

Ein „Sniffin’ Stick“ besteht aus einem Filzstift mit einer Länge von 14cm und einem Durchmesser von 1,3cm, der anstatt mit Farbe mit einem Geruchsstoff mit einer Menge von 4ml gefüllt ist. Durch das Öffnen der Kappe wird der Geruch freigesetzt und kann dem Probanden präsentiert werden.

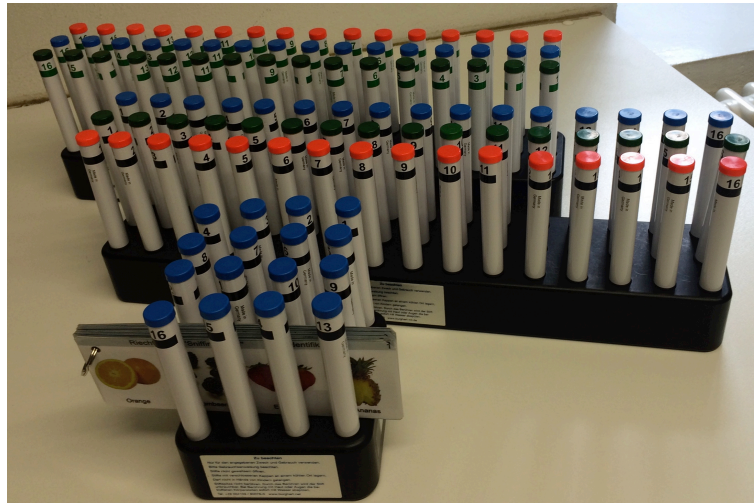


Abbildung 4: „Sniffin’ Sticks“

Abgebildet sind „Sniffin’ Sticks“ Testbatterien zur Ermittlung der Riechschwelle, Riechdiskrimination und Identifikation = SDI

3.3.1. Geruchsschwellentest

Der Schwellentest enthält als Geruchsstoff n-Butanol (oder wahlweise auch Phenyläthylalkohol). Der Test umfasst eine 16-fache Verdünnungsreihe mit 16 Riechstiften, ausgehend von einer Konzentration von 4% n-Butanol mit einer Verdünnung von 1:2. Der Schwellentest wird durchgeführt, indem der Proband mit einer Augenmaske verblindet wird und ihm nacheinander drei Riechstifte präsentiert werden. Von den drei Riechstiften enthält einer den Geruchsstoff, während die anderen beiden Riechstifte ein geruchsloses Verdünnungsmittel enthalten. Die Stifte werden dabei jeweils für ca. 3-5 Sekunden in einem Abstand von ca. 2 cm abwechselnd zwischen beiden Nasenöffnungen hin und her bewegt. Nachdem dem Probanden ein Riechstiftetriplett in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert wurde, muss anschließend der Stift mit dem Geruch n-Butanol identifiziert werden. Gelingt es dem Probanden nicht, werden ihm solange Riechstiftetriplets mit einer jeweils höheren Konzentration präsentiert, bis er zweimal nacheinander den Stift mit dem Geruch erkannt hat. Dieser Punkt wird als erster Umkehrpunkt bezeichnet. Dem Probanden werden nun solange Riechstiftetriplets mit den nächst schwächeren Konzentrationen präsentiert, bis der Geruch nicht richtig erkannt wird. Somit ist der zweite Umkehrpunkt erreicht, und es werden wieder Riechstiftetriplets mit der nächsthöheren Konzentration präsentiert. Hat der Proband sieben solcher Umkehrpunkte durchlaufen, wird aus den Werten der letzten vier Umkehrpunkte der Durchschnitt ermittelt, welcher als Riechschwelle angenommen wird.

3.3.2. Geruchsdiskrimination

Der „Sniffin' Sticks“ Test zur Ermittlung der Geruchsdiskrimination besteht aus 16 Tripletts, von denen zwei Riechstifte den gleichen Geruch enthalten und ein Riechstift einen anderen. Die Konzentrationen der Gerüche liegen dabei in einem überschwelligem Bereich. Die Stifte werden präsentiert, indem sie jeweils für ca. 3-5 Sekunden in einem Abstand von ca. 2 cm abwechselnd zwischen beiden Nasenöffnungen hin und her bewegt werden. Dem Probanden werden die drei Riechstifte in einer jeweils zufälligen Reihenfolge nur einmal präsentiert, und er muss anschließend den Stift mit dem unterschiedlichen Geruch erkennen. Der Wert für die Riechdiskriminierung ermittelt sich aus der Addition der Anzahl der richtig erkannten Stifte.

3.3.3. Geruchsidentifikation

Der „Sniffin' Sticks“ Test zur Geruchsidentifikation besteht aus 16 verschiedenen im europäischen Raum gebräuchlichen Gerüchen (Kaffee, Pfefferminz, Nelke etc.) in einer überschwelligem Konzentration. Dem Probanden wird zu jedem präsentierten Geruch eine Karte mit jeweils vier Begriffen gezeigt, von denen ein Begriff dem Geruch zuzuordnen ist. Der Proband wird bei diesem Test nicht verblindet. Außerdem darf bei Unsicherheiten in der Zuordnung mehrmals an dem jeweiligen Riechstift gerochen werden. Der Wert für die Riechidentifikation ermittelt sich aus der Addition der Anzahl der richtig erkannten Stifte.

Abschließend werden die Ergebnisse aus allen drei Tests, Geruchsschwelle, Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation (=SDI-Wert) addiert. Der maximal zu erreichende SDI-Wert beträgt 48. Ein Proband gilt als normosmisch, wenn er einen SDI-Wert von über 31,5 erreicht hat. Bei einem SDI-Wert unter 31,5 liegt eine Hyposmie vor, bei einem SDI-Wert unter 16 eine funktionelle Anosmie [34].

3.4. Untersuchung mit dem Olfaktometer, Grundlagen des Aufbaus und der Funktionsweise

Mit einem Olfaktometer können definierte und reproduzierbare Gerüche präsentiert werden. Dabei besteht die grundlegende Idee eines Olfaktometers darin, Geruchsreize zu applizieren, die ausschließlich olfaktorische Rezeptoren in der Riechschleimhaut ansprechen, ohne eine begleitende Reizung von Mechano- oder

Thermorezeptoren bewirken. Durch die gleichzeitige Ableitung eines EEGs können damit reine olfaktorisch evozierte Potentiale aufgezeichnet werden, welche die zeitliche Auflösung olfaktorischer Verarbeitung im Cortex widerspiegeln.

Aus diesen beschriebenen Voraussetzungen ergeben sich komplexe technische Anforderungen, die ein Olfaktometer erfüllen muss, und die in dem verwendeten Olfaktometer OM2s (Burghart, Wedel) basierend auf der Entwicklung von Kobal [58], umgesetzt werden.



Abbildung 5: Olfaktometer OM2s

(Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Burghart Meßtechnik, Wedel)

Beim Applizieren der Geruchsreize in die Nase dürfen keine Mechanorezeptoren und Thermorezeptoren gereizt werden, da diese ihre Impulse über den N. trigeminus weiterleiten. Erreicht wird dies über einen kontinuierlichen Luftstrom, der erwärmt und mit Wasserdampf gesättigt, am Olfaktometerausgang eine Temperatur von 37°C und ca. 70% relative Luftfeuchtigkeit enthält. Damit wird erreicht, dass der Luftstrom, der über ein Nasenstück, das ca. 1 cm tief in die Nase eingeführt wird, vom Probanden nicht als kalt und unangenehm empfunden wird. Innerhalb des kontinuierlichen Luftstroms werden die Reize eingebettet ohne dass es zu einer Flussänderung im Luftstrom kommt. Als Trägergas für den Geruch und Kontrollluftstrom wird Luft verwendet, die durch eine Trocknereinheit und zur

Reinigung durch eine Aktivkohleeinheit geleitet wird, bevor sie die Masseflussregler für die Kontrolle, die Verdünnung und den Geruch erreicht. Mit den Masseflussreglern kann eine präzise und schnelle Steuerung der Gasflüsse erreicht werden. Die regulierten Trägergasströme werden durch Aufbereitungsmodule für die Verdünnung des Geruchstoffes, für den Kontrollstrom und den Geruch geleitet, wo sie entweder mit Wasserdampf oder Duftstoff angereichert werden. In den Aufbereitungsmodulen befinden sich Glaskolben, die über Einfüllventile von außen mit destilliertem Wasser bzw. Duftstoff befüllt werden können. Das Trägergas wird bei Eintritt in Aufbereitungsmodule durch eingebaute Fritten geleitet, sodass es in kleinen Bläschen durchperlt und besser gesättigt wird. Für die Verwendung von gasförmigen Duftstoffen (z.B. H₂S) wird das Trägergas durch ein dafür vorgesehenes Gaserwärmungsmodul geleitet. Das angereicherte Trägergas durchströmt anschließend einen Kondensator, in dem sich gebildete Tröpfchen abscheiden können, und gelangt dann über einen Anschlussschlauch aus Teflon zum Kopfstück des Olfaktometers. In diesem Kopfstück, das sich direkt vor der Nase des Probanden befindet, werden die verschiedenen Gasströme ventillos umgeschaltet.

Die Umschaltung erfolgt durch eine Vakuumpumpe, die eine Absaugung erzeugt. Die Absaugung wird durch einen Masseflussregler, durch den der Gasfluss geregelt wird, die Magnetventile Main-Exhaust 1 (ME1) und Absaugung des Kontrollflusses (ME2) gesteuert, sodass entweder der aus Reinluft bestehende Kontrollfluss (über ME2) oder das Duftgemisch (über ME1) abgesaugt werden können. In dem Zeitraum zwischen zwei Reizen (= Interstimulusintervall) wird über das Magnetventil ME1 das Geruchs-/Verdünnungsgemisch abgesaugt, und es strömt nur Reinluft in die Nase des Probanden. Bei Reizabgabe schließen und öffnen sich ME1 und ME2 innerhalb von 20ms, sodass innerhalb der kurzen Zeit Reinluft durch Umkehrung der Druckverhältnisse abgesaugt werden kann, während Geruchs-/Verdünnungsgemisch in die Nase des Probanden strömt. Das heißt, der Proband bekommt für eine festgelegte Dauer, ohne dass er den Schaltvorgang bemerkt, innerhalb eines kontinuierlichen Luftstromes eingebettet, einen Duftstoff angeboten. Es gelten somit folgende Voraussetzungen für die Flussverhältnisse:

$$iO + iD = iC$$

wobei: i=Fluss; O=Geruch; D=Verdünnung; C=Kontrolle;

Das heißt, dass der Kontrollfluss genauso groß sein muss wie der Fluss von Geruch und Verdünnung. Innerhalb des Interstimulusintervalles gilt, dass der Sog der Absaugung über den ME1 genauso groß sein muss wie der Fluss von Geruch und Verdünnung: $i_{ME1} = i_O + i_D$;

Damit die Sicherheit gegeben ist, dass während des Interstimulusintervalls keine Duftmoleküle in den Kontrollstrom geraten, kann i_{ME1} um zusätzliche 0,1 - 0,15l/min erhöht werden. Bei Reizabgabe gilt: $i_{ME2} = i_C$

Der Fluss der Absaugung über ME2 muss genauso groß sein wie der Fluss der Kontrolle, damit der Fluss von Geruch und Verdünnung als Trigger in vollem Umfang zur Verfügung steht.

Die Flussrate des Kontrollflusses wird manuell, die Flussrate von Verdünnung, Duftstoff und Main Exhaust werden digital geregelt. Die Flussraten müssen immer mit einem Flussmesser kalibriert, in regelmäßigen Abständen kontrolliert und gegebenenfalls nachjustiert werden. Um zu vermeiden, dass sich die kalibrierten Werte für die Luftströme wieder verschieben, ist es wichtig, die Kalibrierung nur an einem warmen Gerät (Aufwärmphase ca. 0,5h), nach Einschaltung aller Funktionen und nach einer Dichtigkeitsprüfung durchzuführen. Es wurde als Flussmesser ein Gillibrator2® (Sensidyne ,St.Petersburg, Florida) verwendet.

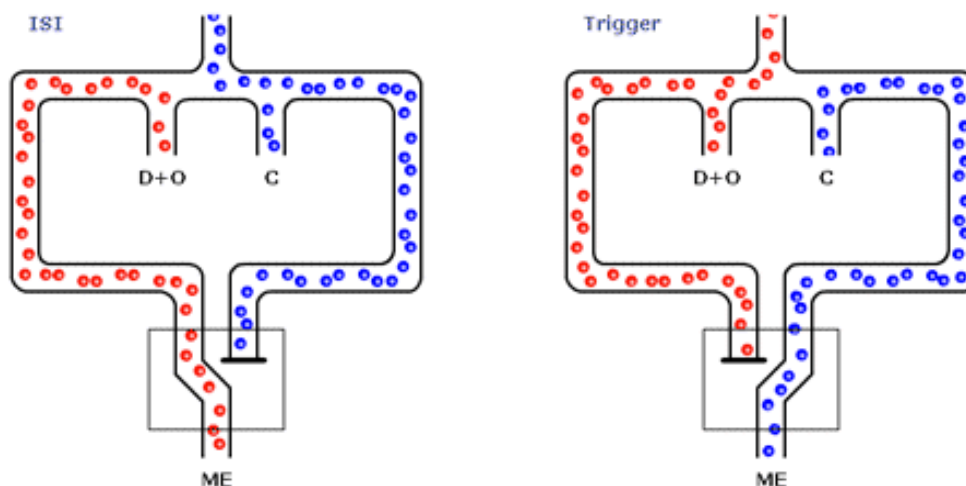


Abbildung 6: Schaltprinzip des Olfaktometers

Schaltprinzip des Olfaktometers während des Interstimulusintervalls (links) und während des Reizes (rechts) C=Kontrollfluss (Reinluft); D=Verdünnung; O=Geruchstoff; ME=Mainexhaust; alle Flüsse kommen in dem Kopfstück des Olfaktometers zusammen und werden ventillos durch wechselnden Unterdruck über Magnetventile gesteuert. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Burghart Meßtechnik, Wedel)

Durch die schnelle Umschaltung der Magnetventile entsteht keine Änderung des Volumenstromes, sodass Mechanorezeptoren in der Nasenschleimhaut nicht angesprochen werden. Ein weiterer Vorteil, dass sich im Kopfstück selbst keine Magnetventile befinden, liegt darin, dass EEG-Aufzeichnungen dadurch nicht beeinflusst werden. Von ganz wesentlicher Bedeutung ist die Schnelligkeit des Heranflutens des Duftstoffes, um in kurzer Zeit eine große Anzahl von olfaktorischen Rezeptoren zu erregen. Außerdem wird dadurch eine steile Reizflanke erzeugt, um aussagekräftige OERPs zu erhalten.

3.5. EEG-Aufbau zum Ableiten olfaktorisch evozierter Potentiale

Für die Ableitung des EEGs werden die Elektroden nach dem international gebräuchlichen 10-20 System oberflächlich auf die Kopfhaut geklebt, um die olfaktorisch evozierten Potentiale zu messen. Dazu wird der Kopf in sagittaler Richtung von Nasion bis Inion gemessen. Die Elektrodenpositionen werden wie folgt abgekürzt: Fz= frontocentral, Cz = Vertex, Pz=parietal, C3=parazentral links, C4=parazentral rechts, A1=linkes Ohrläppchen, A2=rechtes Ohrläppchen. Die gemessene Länge wird folgendermaßen aufgeteilt: Von Nasion bis Cz 50% der gemessenen Länge, von Cz bis Fz, und von Cz bis Pz jeweils 20% der gemessenen Länge. Von Cz zu C3 und C4 beträgt der Abstand ebenfalls 20% der gemessenen Länge. Es handelt sich um eine unipolare Ableitung. Dazu werden die Ableitungen Fz, Cz, Pz, C3, C4 gegen die Referenzelektroden A1 und A2 auf dem linken und rechten Ohrläppchen geschaltet. Die Ohrläppchen sind als Ort für Referenzelektroden gut geeignet, da die dort gemessenen Potentiale von einer Gehirntätigkeit unabhängig sind. Jeweils eine rechts und links am Mastoid angebrachte Elektrode dient dazu, die Aufzeichnung eines Störbrummen zu vermeiden. Als Störbrummen wird eine durch elektrische Netzspannung entstehende Schwingung bezeichnet.

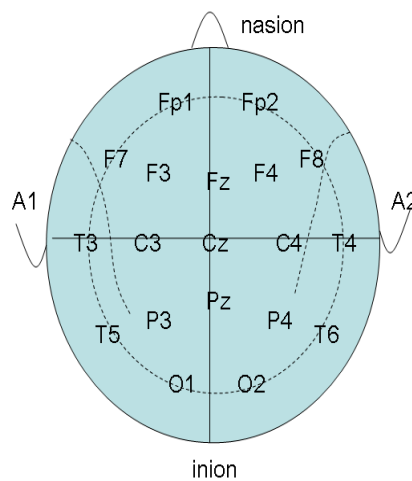


Abbildung 7: Positionen der EEG Elektroden

Positionen der EEG Elektroden nach dem 10/20 Prinzip; für die Ableitungen der OERPs werden folgende Elektroden verwendet: Fz, Cz, Pz, C3, C4, Fp2 als Elektrode zum Aufzeichnen von Blinkartefakten; A1, A2, als Referenzelektroden (Bild:<http://de.wikipedia.org/wiki/10-20-System>).

Elektroden, die auf der linken Hemisphäre angebracht werden, haben eine ungerade, Elektroden, die auf der rechten Hemisphäre angebracht werden, eine gerade Nummerierung. Da die Kopfhaut einen elektrischen Widerstand bietet, ist es erforderlich, die Haut dort, wo die Elektroden aufgebracht werden sollen, mit einem speziellen, entfettenden und abrasiven Gel (Every, Spesmedica, Genua, Italien) zu behandeln, um den elektrischen Widerstand zu senken. Anschließend werden die Elektroden mit einer speziellen Paste (Elefix-Klebleitpaste, Nihon Kohden, Japan) unter leichtem Druck auf die gereinigten Punkte der Kopfhaut geklebt und einige Sekunden in der Position gehalten. Das Olfaktometer besitzt einen Vorverstärker bzw. eine Ableitbox, die an der Rückseite („EEG-Preampfier“) angeschlossen und in der Nähe des Probandenkopfes installiert ist. Der EEG-Verstärker selber hat einen festen Verstärkungsfaktor von 10000 (inklusive Vorverstärker). Es können alle Elektroden, die mit einem 1,5mm Buchsenkontakt versehen sind, angeschlossen werden.

3.6. Verwendeter Geruchsstoff

Für die Testung mit dem Olfaktometer wurde als Geruchsstoff 2-Phenylethylalkohol (PEA) verwendet (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA). PEA hat die Summenformel $C_8H_{10}O$, ist eine farblose Flüssigkeit und riecht nach Rosenöl. PEA ist Bestandteil des ätherischen Öles der Rose und ist auch in vielen weiteren ätherischen Ölen enthalten. Der Vorteil, warum PEA als Geruchsstoff besonders gut geeignet ist, liegt darin begründet, dass durch PEA selektiv olfaktorische Rezeptoren erregt werden können, ohne dass trigeminale Nervenfasern mit angesprochen werden [77]

3.7. Versuchsbedingungen zur Fokussierung der Aufmerksamkeit

Um während der Untersuchung mit dem Olfaktometer von den Probanden möglichst gute EEG Potentiale zu erhalten, ist es wichtig, die Aufmerksamkeit und Vigilanz der Probanden auf einem stabilen und gleichmäßigen Level zu halten. Sowohl ein Träumen als auch ein anstrengendes Nachdenken führen zu einer Beeinflussung der EEG Potentiale. Um diesen Einfluss zu minimieren, spielen die Probanden während der Untersuchung ein einfaches Computerspiel. Es geht dabei darum, mit der Maus des Computers einen weißen Kreis zu steuern und immer in einem Quadrat zu halten, das willkürlich über den Bildschirm hin und her wandert. Gleichzeitig kann über das Spiel, indem durch einen „tracking score“ das Zeitverhältnis der Cursorbewegungen innerhalb und außerhalb des Quadrats erfasst wird, die Aufmerksamkeit quantitativ gemessen werden. Zusätzlich wird durch das Computerspiel eine Blickstabilisierung erreicht. Sprunghafte Augenbewegungen während der EEG-Ableitung sind ein wesentlicher Grund für Artefakte im EEG.

Die zweite wesentliche Maßnahme ist eine akustische Abschirmung der Probanden. Dies gelingt dadurch, dass die Probanden über Kopfhörer weißes Rauschen mit einer Lautstärke von ca. 60db zu Hören bekommen. Die akustische Abschirmung dient dazu, dass akustische äußere Einflüsse wie Geräusche des Olfaktometers nicht zu akustisch evozierten Potentialen führen, die das EEG mit beeinflussen und überlagern.

3.8. Studiendesign

Die Studie verfolgt die Grundidee, mit unterschiedlichen Bedingungen, das heißt verschiedenen Flüssen und Duftstoffmengen, zu untersuchen, wie sich das aufgezeichnete OERP verhält. Es wurden mit dem Olfaktometer OM2s vier verschiedene Bedingungen getestet, die sich folgendermaßen zusammensetzen (siehe auch Tabelle 1):

1. PEA mit einem Gesamtfluss von 4 Litern und einer PEA Konzentration von 60%
2. PEA mit einem Gesamtfluss von 4 Litern und einer PEA Konzentration von 100%
3. PEA mit einem Gesamtfluss von 8 Litern und einer PEA Konzentration von 30%.
4. PEA mit einem Gesamtfluss von 8 Litern und einer PEA Konzentration von 50%.

Das heißt, dass sich zwischen Bedingung 1 und 3 sowie zwischen Bedingung 2 und 4 die Menge der die Riechschleimhaut der Nase erreichenden Duftstoffmenge gleich bleibt, während die Flussrate sich verdoppelt. Außerdem lassen sich die Bedingungen 1 bis 4 in niedrige und hohe Duftstoffmengen einteilen. So weisen Bedingung 1 und 3 eine niedrige Duftstoffmenge und Bedingung 2 und 4 eine hohe Duftstoffmenge auf.

Es wurde jeweils eine Bedingung in einem Block präsentiert. Die Blöcke wurden den Probanden in randomisierter Reihenfolge, aufgeteilt auf zwei Sitzungen, dargeboten. Der Duftreiz in jeder Bedingung wurde dabei 60 mal wiederholt. Gleichzeitig wurde ein EEG abgeleitet um OERPs zu erhalten. Nach jeder Präsentation des Duftreizes erfolgte zusätzlich eine Intensitätsbewertung durch die Probanden.

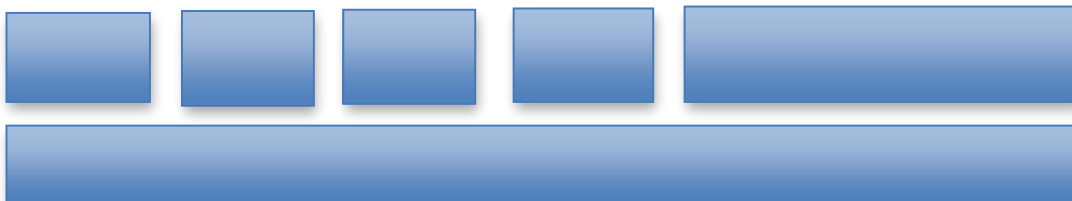


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Studienablaufes

3.9. Vorbereitung und Testeinstellung am Olfaktometer

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der gemessenen Daten zu erhalten, ist es wichtig, für jeden Probanden möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen. So fanden alle Untersuchungen immer im gleichen Raum der HNO-Klinik Charité Mitte statt. Der Untersuchungsraum hatte eine möglichst angenehme Raumtemperatur und immer gleich eingestellte Beleuchtung. Der höhenverstellbare Untersuchungsstuhl mit Armlehnen und einstellbarer Kopfstütze unterstützte die Probanden während des Untersuchungszeitraums von einer Stunde, möglichst ruhig zu sitzen.

Vor Beginn der Testung mit dem Olfaktometer ist darauf zu achten, dass die Druckkammer, die zur Pulsdämpfung des Druckes dient, mit Silica-Gel-Granulat zur Trocknung der Luft befüllt wird. Das Silica-Gel-Granulat ist mit einem orangefarbenen Feuchtigkeitsindikator versehen, der sich bei laufendem Olfaktometer entfärbt und nach Entfärbung ausgetauscht werden muss. Die Trocknung der Luft ist wichtig, damit die Masseflussregler des Olfaktometers einwandfrei funktionieren.

Anschließend werden die Module für die Verdünnung, Kontrolle und Geruch mit einer Einmalspritze mit jeweils 5ml Wasser und das Modul für den Geruch mit PEA befüllt, das Olfaktometer gestartet sowie die Module Heizung, Ventile, Vakuum und Druck („HEATER ON“, „VALVES“, „VACUUM“, „PRESSURE“) eingeschaltet. Damit die Ventile und Masseflussregler des Olfaktometers bei Testbeginn optimal funktionieren, braucht das Olfaktometer eine Aufwärmphase von ca. 30-45 min.

Für jeden Probanden wurden die gleichen Parameter am Olfaktometer eingestellt. Die Luftflüsse und Konzentrationen des Geruchsstoffes wurden wie in Tabelle 1 aufgelistet eingestellt.

Bedingung	Gesamtfluss am Olfaktometer	Konzentration
1	4Liter	60%
2	4Liter	100%
3	8Liter	30%
4	8Liter	50%

Tabelle 1: Übersicht der vier Testbedingungen

Die weiteren Parameter wurden wie folgt eingestellt:

- I. Pro Bedingung 60 Reizwiederholungen,
- II. Reizdauer 200ms,
- III. Aufzeichnung des EEGs: 512ms vor Beginn bis 1500ms nach Beginn des Reizes (wodurch erwartete olfaktorisch evozierte Potentiale in jedem Fall erfasst werden.)
- IV. Bandbreitenfilter: 0,2 bis 30 Hz
- V. Tiefpassfilter: 5Hz.

Alle spezifischen Reizeinstellungen wurden mit der Einstellungssoftware OM2s 1.4 programmiert und gespeichert.

3.10. Versuchsablauf

Als erstes erfolgte eine Aufklärung der Probanden über die Studie. Bei der ersten Sitzung schloss sich die Einschätzung des Riechvermögens mittels des „Sniffin' Sticks“ Tests an. Nach Ermittlung eines normalen Riechvermögens (TDI-Score>31,5 Punkte) konnte mit den weiteren Untersuchungen der Studie fortgefahren werden. Hierfür nahmen die Probanden auf dem Untersuchungsstuhl Platz, der für eine möglichst angenehme Sitzposition angepasst wurde. Daraufhin erfolgte eine Einweisung in das Computerspiel (siehe Abschnitt 3.7) und die Messung der subjektiven Intensitätseinschätzung (siehe Abschnitt 3.12). Im Anschluss erfolgte die Ableitung der OERPs (siehe Abschnitt 3.13).

3.11. Psychophysische Messung

(subjektive Intensitätseinschätzung)

Ein Teil der Studie befasste sich mit der subjektiven Intensitätseinschätzung, der den Probanden präsentierten Geruchsreize, und wie diese durch Flussrate bzw. Duftstoffmenge beeinflusst wird.

Den Probanden wurde zwei Sekunden nach jedem präsentierten Reiz auf einem Bildschirm die Frage „Wie stark war der Geruch?“ eingeblendet. Anhand einer visuellen Analogskala, die sich unter der Frage befand, sollten die Probanden die Intensität des Reizes bewerten. Der Balken der visuellen Analogskala reichte von 0 bis +++ . Mit der Maus konnte der Proband den Cursor auf dem Balken verschieben und eine Einschätzung zum wahrgenommenen Geruch abgeben. Die ermittelten

Werte wurden während der Messung auf einem Rechner für die spätere Auswertung gespeichert. Die Werte der visuellen Analogskala wurden in Werte von 0 bis 100 umgerechnet. Die Messung war innerhalb eines Computerspieles integriert, das vor und nach dem Einblenden der Frage und der visuellen Analogskala vom Probanden gespielt wird. Das Computerspiel wird unter Abschnitt 3.7 näher erläutert.

3.12. EEG-Vorbereitung und Messung

Mittels (nach dem 10-20 System) markierter Maßbänder in verschiedenen Längen wurden die Elektrodenpositionen auf der Kopfhaut markiert und die Kopfhaut anschließend an den markierten Stellen mit einer abrasiven Hautvorbereitungscreme (Every, Fa. Spes, Italien) mittels eines Wattestäbchens gereinigt. Zusätzlich wurde die Kopfhaut an den Positionen für die Referenzelektroden A1 und A2, für die Elektrode über der rechten Augenbraue Fp2 und beidseits auf dem Mastoid entfettet. Die mit der Elektrodenpaste (Elefix-Klebleitpaste der Fa. Nihon Kohden, Japan) versehenen Elektroden wurden nun auf die entfetteten und gereinigten Positionen der Kopfhaut unter leichtem und einige Sekunden anhaltenden Druck aufgeklebt. Bei den verwendeten Elektroden handelte es sich um gesinterte Silberchlorid Elektroden in einem Kunststoffgehäuse. Die Elektroden wurden nach jeweiliger Fixierung am Kopf mit den 1,5 mm Buchsenkontakten mit der Ableitbox des EEG-Verstärkers verbunden, die sich unmittelbar neben der Kopfposition des Probanden befindet. Der Kopf des Olfaktometers, an dem sich das Nasenstück befindet, wurde so in Position gerückt, dass das Nasenstück ca. 1 cm ins Vestibulum nasi hineinragte. Der Olfaktometerkopf ist an einem schwenkbaren höhenverstellbaren Arm befestigt, der die Positionierung erleichtert und während der jeweiligen Testung in Position hält. Das Gehör der Probanden wurde nun mit einem Kopfhörer mittels eines weißen Rauschens von äußeren akustischen Einflüssen abgeschirmt. Es erfolgte der Beginn der Untersuchung mit dem Starten des Programmes für die Aufzeichnung der evozierten Potentiale. Die Aufzeichnung der Potentiale erfolgte nicht kontinuierlich, sondern begann 512 ms von Beginn des Triggers bzw. Reizes und endet 1500 ms nach Beginn des Triggers. Anhand des Olfaktometer-Programmes konnten die Widerstände der Elektroden überwacht und bei Notwendigkeit manuell angepasst werden. Nach Beendigung der Messung wurden die EEG-Elektroden vom Kopf entfernt sowie auf dem Kopf übriggebliebene Klebstoffreste mit Wasser entfernt.

3.13. Auswertung von OERPs

Während jeder einzelnen Bedingung, mit der die Probanden getestet wurden, wurde ein EEG aufgenommen und als Datei gespeichert. Die EEG Dateien wurden mit einem Hilfsprogramm von einer „td“ Datei in eine „txt“ Datei umgewandelt, um anschließend mit dem auf Matlab (The MathWorks, Ismaning, Deutschland) basierenden Programm LetsWave (entwickelt von Andre Mouraux, Brüssel, Belgien) ausgewertet zu werden. Die Dateien wurden in LetsWave als ASCII-file importiert. Es wurde ein Bandpassfilter (FFT-Filter) von 0,3-20Hz angewendet, anschließend wurden die Daten „baseline“ korrigiert mit einem Referenzintervall von -0,5 – 0Hz. Es erfolgte eine manuelle Aussortierung artefaktbeeinflusster EEG-Signale unter folgenden zwei Auswahlkriterien:

- I. Amplitude zwischen $+50\mu\text{V}$ und $-50\mu\text{V}$ I,
- II. keine EEG-Signale mit Blinzelartefakten (sichtbar in der Ableitung Fp2).

Die artefaktfreien EEG-Signale wurden anschließend für jede getestete Bedingung separat gemittelt, indem sie in einem „average-file“ (avg) zusammengeführt wurden. In dem im Programm LetsWave importierten und geöffneten „average-file“ konnte man in den Ableitungen Cz, Fz, Pz, C3 und C4 ein olfaktorisches Potential mit den charakteristischen Peaks P1, N1 und P2 erkennen. Dabei gelten die Bezeichnungen für P=positiver Ausschlag und N=negativer Ausschlag. Die Peaks erscheinen nach gegebenem Reiz innerhalb einer jeweiligen charakteristischen Latenzzeit: Für N1 gilt ca. 200 – 700ms und für P2 gilt ca. 300 – 800 ms nach Reizdarbietung [40]. Beim Auswerten der bearbeiteten Ableitungen ist der Hinweis, ob ein OERP vorliegt oder nicht, dass sich die charakteristischen Peaks innerhalb der erwähnten Latenzzeiten befinden.

Die verwendbaren Peaks N1 und P2 wurden in jeder Ableitung mit ihrer jeweiligen Latenzzeit und Amplitudenhöhe ausgemessen und in eine Excel-Tabelle für eine weitere statistische Auswertung übertragen. Ein weiterer aus den EEG-Signalen ermittelter Parameter ist das S/R Verhältnis. Dazu wurden zur Ermittlung des EEG-Hintergrundrauschens in allen Ableitungen (bis auf Fp2) zwei Peaks mit der höchsten Amplitude innerhalb des Intervalls von -500ms bis 0ms vor Stimulusbeginn ausgewählt. Die Amplitudenhöhen (entsprechen im x/y Koordinatensystem dem y-Wert) wurden ausgemessen und beide absoluten y-Werte gemittelt. Als Zahlenwert für die Signalstärke des OERP erfolgte die Addition der absoluten Zahlenwerte von

N1 und P2. Durch Division des Zahlenwertes für das Signal durch den Zahlenwert für das Rauschen ergibt sich das Signal/Rausch Verhältnis.

3.14. Angewandte Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Varianzanalyse wurde durch die Verwendung von allgemeinen linearen gemischten Modellen durchgeführt. Die Latenz sowie die Amplituden der OERP-Komponenten N1 und P2 wurden verwendet, um die Unterschiede der Stimulationsbedingungen zu erfassen. T-Tests wurden für die post-hoc-Analysen verwendet. Alle multiplen paarweisen Vergleiche wurden nach Bonferroni korrigiert. Zusätzlich wurden Pearson Korrelationen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der subjektiven Intensitätsbewertung und den OERP-Komponenten verwendet. Das Level der Signifikanz wurde mit 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

Es wurde eine Gruppe von 17 Personen getestet. Der Altersmittelwert betrug $26,4 \pm 26,4$ Jahre. Der T-Test bei unabhängiger Stichprobe zeigte, dass sich Frauen ($26,45 \pm 5,18$ Jahre) und Männer ($26,33 \pm 5,93$ Jahre) im Alter nicht unterschieden ($t=0,45$; $p=0,96$). Zur Überprüfung der Riechfunktion wurde mit jedem Probanden ein „Sniffin’ Sticks“ Test (siehe Material und Methoden 3.3) durchgeführt. Der SDI Mittelwert der Probanden lag bei $36,7 \pm 2,7$ Punkten (Bereich: 32,00-40,7 Punkte). Es bestand beim SDI-Testergebnis kein Unterschied ($t=0,51$; $p=0,62$) zwischen Männern ($37,25 \pm 3,34$ Punkte) und Frauen ($36,52 \pm 2,47$ Punkte). Es bestand keine Korrelation zwischen Alter und SDI-Wert ($r=0,18$; $p=0,48$).

4.1. Ergebnisse der Intensitätsbewertung

Mittels der Anwendung der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA-Test) auf die Ergebnisse der Intensitätsbewertung im Zusammenhang mit den vier verschiedenen Testbedingungen (Bedingung 1: PEA Konzentration 60%, Fluss 4 Liter, Bedingung 2: PEA Konzentration 100%, Fluss 4 Liter; Bedingung 3: PEA Konzentration 30%, Fluss 8 Liter; Bedingung 4: PEA Konzentration 50%, Fluss 8 Liter) konnte gezeigt werden, dass sich die Intensitätsbewertungen des Duftreizes bei den vier Bedingungen signifikant unterscheiden ($F=10,81$; $p<0,001$). Anhand der Auswertung zeigte sich, wie in der nachfolgenden Tabelle und anhand der Abbildung 9 zu sehen, ein von Bedingung 1 bis Bedingung 4 kontinuierlich ansteigender Mittelwert der Intensitätsbewertungen.

Bedingung	Mittelwert
1	$28,63 \pm 13,1$
2	$38,15 \pm 20,0$
3	$44,86 \pm 18,5$
4	$50,61 \pm 18,9$

Tabelle 2: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Intensitätsbewertungen

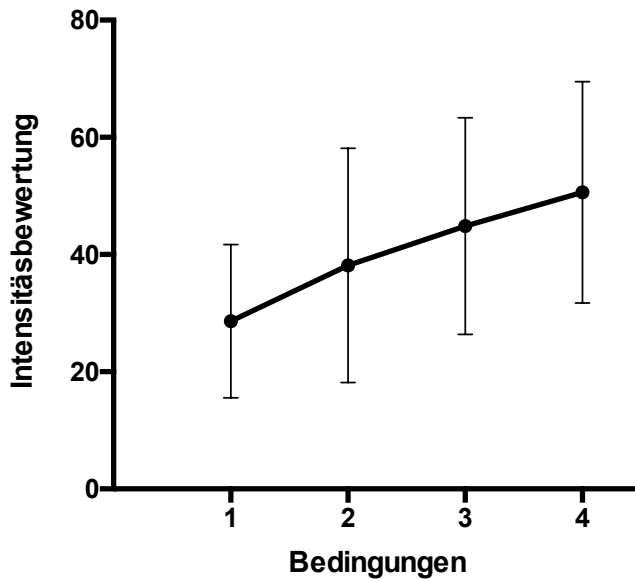


Abbildung 9: Intensitätsbewertung in Abhängigkeit der Bedingungen

Auf der x-Achse sind die vier getesteten Bedingungen gekennzeichnet; die y-Achse gibt die mit einer visuellen Analogskala erfasste subjektive Intensitätsbewertung wieder; die Punkte zeigen einen Mittelwert der Intensitätsbewertung \pm Standardabweichung; es besteht ein von Bedingung 1 bis Bedingung 4 ansteigender Mittelwert der Intensitätsbewertung. Zur Verdeutlichung des Anstiegs der Intensitätsbewertung wurden die Punkte miteinander verbunden

4.1.1. Einfluss von Duftstoffmenge auf die Intensitätsbewertung

Die vier Bedingungen der Geruchspräsentation können bezüglich der Duftstoffmenge in zwei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe mit hoher Duftstoffmenge (Bedingung 2 und 4) und eine Gruppe mit niedriger Duftstoffmenge (Gruppe 1 und 3). Diese Einteilung liegt den folgenden Analysen zu Grunde. Die Untersuchung, ob die Duftstoffmenge einen Einfluss auf die subjektive Intensitätseinschätzung hat, ergab keinen signifikanten Einfluss. So erbrachte eine niedrige Duftstoffmenge in der Intensitätseinschätzung einen Mittelwert von $36,75 \pm 17,81$ und eine hohe Duftstoffmenge in der Intensitätseinschätzung einen Mittelwert von $44,38 \pm 20,20$. Allerdings konnte im Vergleich, wie in Abbildung 10 dargestellt, zwischen Bedingungen 1 und 3 mit einer niedrigen Duftstoffmenge und zwischen Bedingungen zwei und vier mit einer hohen Duftstoffmenge ein deutlicher Trend des Einflusses der Duftstoffmenge auf die Intensitätseinschätzung gezeigt werden ($F=3,11$ und $p=0,082$).

4.1.2. Effekt der Flussrate auf die Intensitätsbewertung

Die vier Bedingungen der Geruchspräsentation können bezüglich der Flussrate in zwei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe mit hoher Flussrate (Bedingung 3 und 4 mit jeweils 8 Litern) und eine Gruppe mit niedriger Flussrate (Bedingung 1 und 2 mit jeweils 4 Litern). Diese Einteilung wird bei den folgenden Analysen berücksichtigt. Bei der Untersuchung des Einflusses der Flussrate auf die Intensitätsbewertung ergab sich, wie die Abbildung 10 verdeutlicht, bei hohem Fluss ein Mittelwert der Intensitätsbewertung des Geruchs von $47,74 \pm 17,34$. Bei niedrigem Fluss wurde der Geruch mit einer mittleren Intensität von $33,3 \pm 17,34$ bewertet. Es bestand ein signifikanter Effekt der Flussrate auf die Intensitätsbewertung, wobei höhere Flüsse zu einer subjektiv höheren Geruchsintensität führten ($F=3,11$; $p=0,002$). Die weitere Untersuchung zeigte, dass die subjektive Intensitätseinschätzung nicht mit OERP-Parametern (Amplituden, Latenzen) korrelierte.

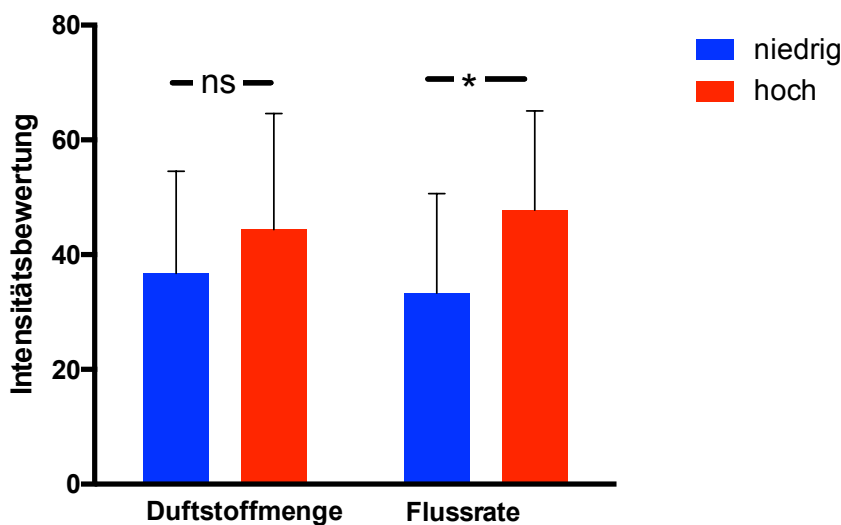


Abbildung 10: Intensitätsbewertung in Abhängigkeit von Flussrate und Duftstoffmenge

Auf der x-Achse ist die niedrige Duftstoffmenge/Flussrate mit blau, die hohe Duftstoffmenge/Flussrate mit rot gekennzeichnet; die y-Achse gibt die mit einer visuellen Analogskala erfasste subjektive Intensitätsbewertung wieder; ns=nicht signifikant, mit $p=0,082$ aber deutlicher Trend; * = signifikant ($p<0.05$); eine hohe Flussrate führt zu einer signifikant höheren Intensitätsbewertung.

4.2. Beeinflussung von OERPs durch Duftstoffmenge und Flussrate

4.2.1. Untersuchung der N1-P2 Amplitude

4.2.1.1. Einfluss der Elektrodenposition auf die N1-P2 Amplitude

Bei der Untersuchung, ob die Elektrodenpositionen die N1-P2 Amplitude beeinflussen, wurde die Amplitude von N1-P2 zwischen den Ableitstellen Fz, Cz, Pz, C3 und C4 verglichen. Dabei wurde ein signifikanter Effekt der Ableitposition gesehen ($F=2,45$; $p=0,048$). Im paarweisen Vergleich zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen Ableitposition Fz ($5,86\pm 2,44\mu\text{V}$) und Cz ($7,50\pm 2,86\mu\text{V}$) ($t=XX$, $p=XX$), wobei in Cz die größere Amplitude zu finden waren. Alle anderen paarweisen Vergleiche der Elektrodenpositionen ergaben keinen signifikanten Unterschied bezüglich der N1-P2 Amplitude.

Um für die weitere Auswertung stabile und verlässliche OERP Potentiale zu erhalten, wurden die Ableitungen über den fünf Elektroden gemittelt.

4.2.1.2. Einfluss der Bedingungen auf die N1-P2 Amplitude

Bei der Analyse, ob die Bedingungen einen Effekt auf die Amplitude N1-P2 haben, ergab sich für die Bedingung 1 ein Mittelwert von $6,45\pm 2,18\mu\text{V}$, für die Bedingung 2 ein Mittelwert von $6,46\pm 2,87\mu\text{V}$, für Bedingung 3 ein Mittelwert von $6,12\pm 1,56\mu\text{V}$ und für die Bedingung 4 ein Mittelwert von $7,63\pm 3,33\mu\text{V}$. Es konnte ein signifikanter Effekt der Bedingungen auf die N1-P2 Amplitude gezeigt werden ($F=3,22$; $p=0,021$). Auch im paarweisen Vergleich bestand bei Bedingung 3 gegen 4 ein signifikanter Effekt ($T=3,15$ und $p=0,011$). Zwischen Bedingung 1 gegen 4 war ein deutlicher Trend sichtbar ($T=2,35$ $p=0,097$).

Die übrigen paarweisen Vergleiche ergaben keine Signifikanz.

4.2.1.3. Effekt der Flussrate auf die N1-P2 Amplitude

Bei der Auswertung, ob die Flussrate die N1-P2 Amplitude beeinflusst, ergab sich ein Mittelwert der Amplitude bei niedrigem Fluss mit vier Litern von $6,45\pm 2,57\mu\text{V}$ und ein Mittelwert der Amplitude bei hohem Fluss mit acht Litern von $6,98\pm 2,74\mu\text{V}$. Abbildung 11 zeigt zur Verdeutlichung zwei OERPs bei hoher und niedriger Flussrate. Bei höheren Flussraten zeigte sich somit eine größere N1-P2 Amplitude im Vergleich zu einer niedrigeren Flussrate. Es bestand, wie in Abbildung 13 als

Balkendiagramm dargestellt, ein signifikanter Effekt der Flussrate auf die N1-P2 Amplitude ($F=5,38$ und $p=0,021$)

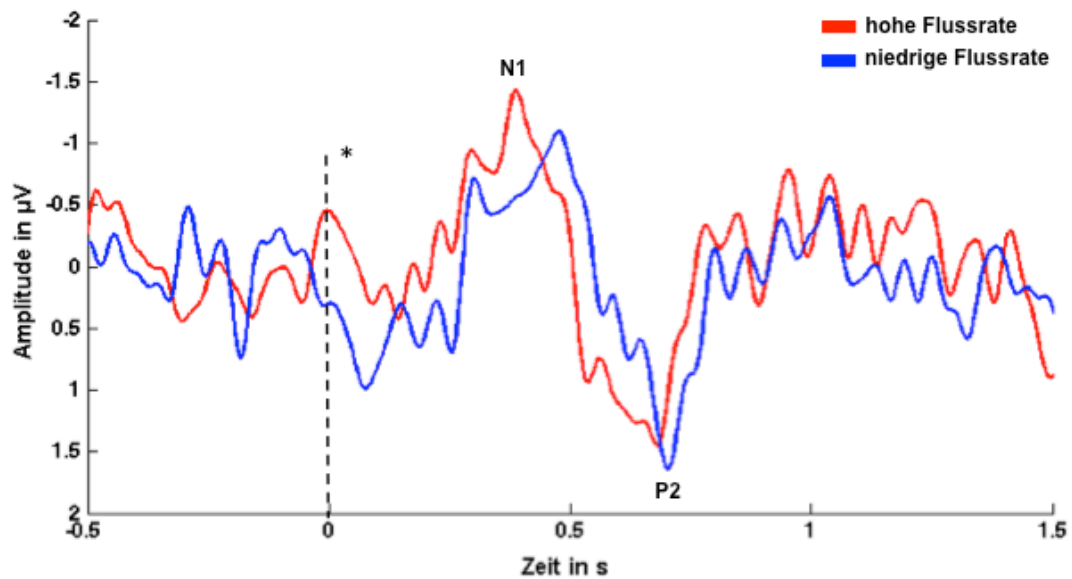


Abbildung 11: Einfluss der Flussrate auf die N1-P2 Amplitude

Dargestellt sind über alle Probanden gemittelte OERPs bei hoher Flussrate, rot gekennzeichnet, im Vergleich zu einer niedrigen Flussrate, blau gekennzeichnet. Die charakteristischen Umkehrpunkte der Amplituden sind mit N1 und P2 markiert. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den Stimulus Beginn an. Auf der y-Achse ist die OERP-Amplitude in μV angegeben. Die Skala der y-Achse ist spiegelverkehrt mit nach oben zunehmender Negativität. Im Vergleich beider OERPs ist eine höhere N1-P2 Amplitude bei hoher Flussrate zu sehen.

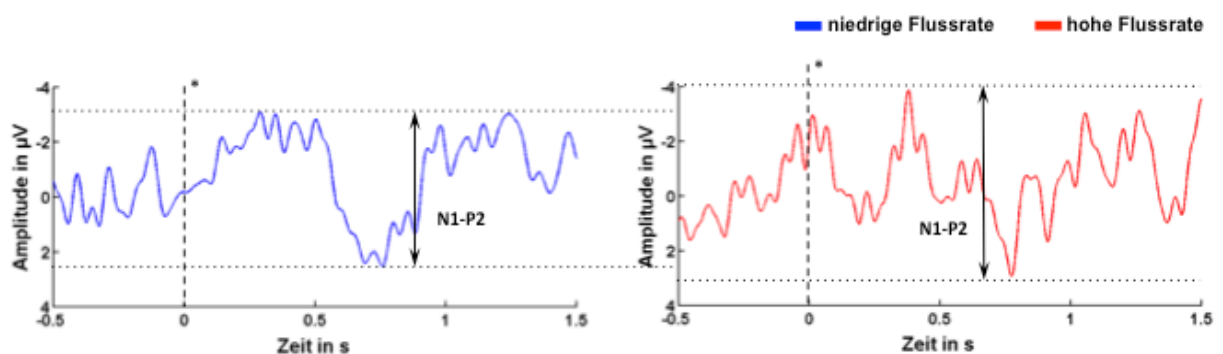


Abbildung 12: Einfluss der Flussrate auf die N1-P2 Amplitude am Beispiel eines Probanden

Dargestellt ist ein OERP eines einzelnen Probanden bei hoher Flussrate, rot gekennzeichnet, in Gegenüberstellung zu einem OERP des gleichen Probanden bei

niedriger Flussrate, blau gekennzeichnet. Die charakteristischen Komponenten sind mit N1 und P2 markiert. Die Pfeile im blauen und roten OERP zeigen, dass bei hoher Flussrate eine höhere N1-P2 Amplitude resultiert. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den Stimulusbeginn an. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die OERP-Amplitude in μV angegeben.

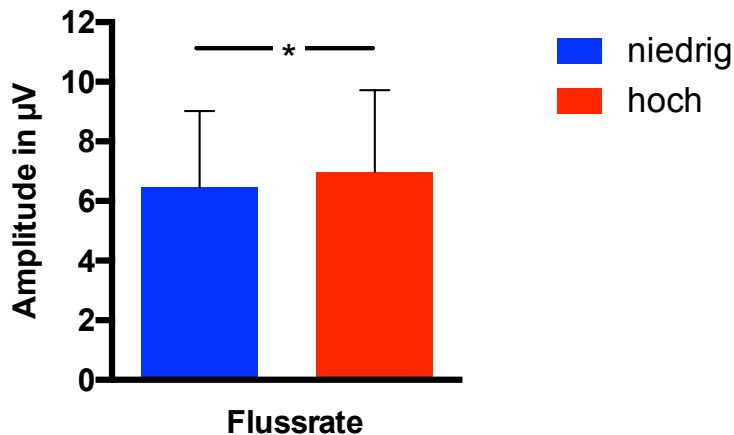


Abbildung 13: Darstellung des Einflusses der Flussrate auf die N1-P2 Amplitude

Auf der x-Achse ist die niedrige Flussrate mit blau, die hohe Flussrate mit rot wiedergegeben. Die y-Achse gibt die Höhe der N1-P2 Amplitude in μV in Abhängigkeit von hoher und niedriger Flussrate wieder; * = signifikant ($p < 0.05$), abgebildet ist, dass bei höheren Flussraten signifikant höhere N1-P2 Amplituden resultieren.

4.2.1.4. Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude

Bei der Auswertung, ob die Duftstoffmenge die N1-P2 Amplitude beeinflusst, zeigte sich bei niedriger Duftstoffmenge ein Mittelwert der N1-P2 Amplitude von $6,32 \pm 1,84 \mu\text{V}$ und bei hoher Duftstoffmenge ein Mittelwert von $7,11 \pm 3,17 \mu\text{V}$. Abbildung 14 zeigt zur Verdeutlichung zwei OERPs bei hoher und niedriger Duftstoffmenge. Die N1-P2 Amplitude war also bei einer niedrigen Duftstoffmenge kleiner im Vergleich zu der N1-P2 Amplitude, die unter den Bedingungen mit hoher Duftstoffmenge abgeleitet werden konnte. Es bestand, wie in in Abbildung 16 als Balkendiagramm dargestellt ein signifikanter Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude ($F=5,75$; $p=0,017$).

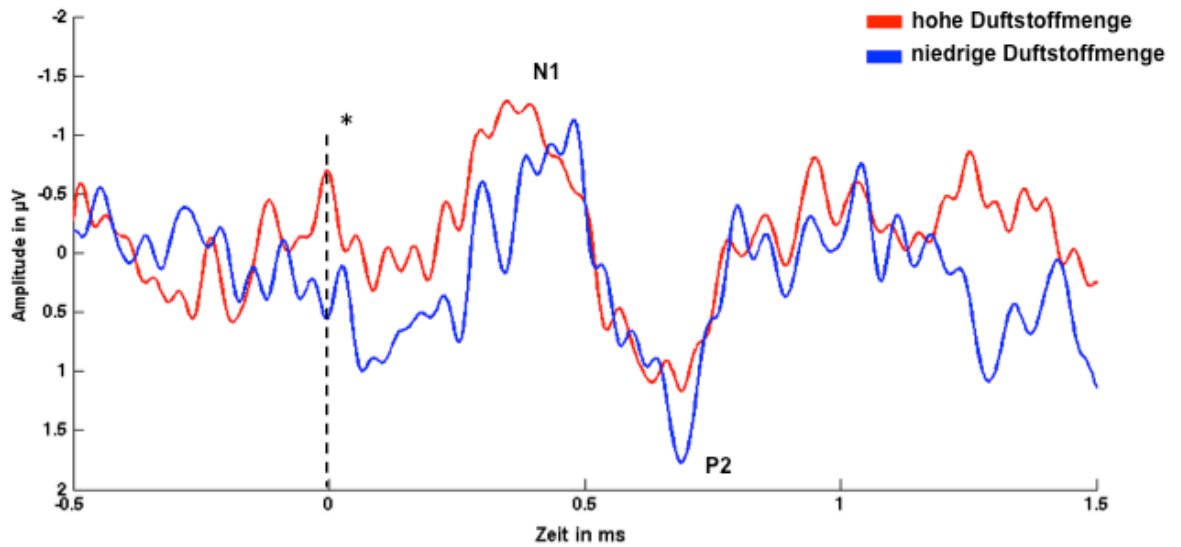


Abbildung 14: Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude

Dargestellt sind über alle Probanden gemittelte OERPs bei hoher Duftstoffmenge, rot gekennzeichnet, im Vergleich zu einer niedrigen Duftstoffmenge, blau gekennzeichnet. Die charakteristischen Komponenten sind mit N1 und P2 markiert. Auf der y-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den Beginn des Stimulus an. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die OERP-Amplitude in µV angegeben. Bei hoher Duftstoffmenge resultiert eine sigifikant höhere N1-P2 Amplitude. Da über alle Probanden gemittelte OERP abgebildet sind, kommt der Effekt eingeschränkt zur Geltung.

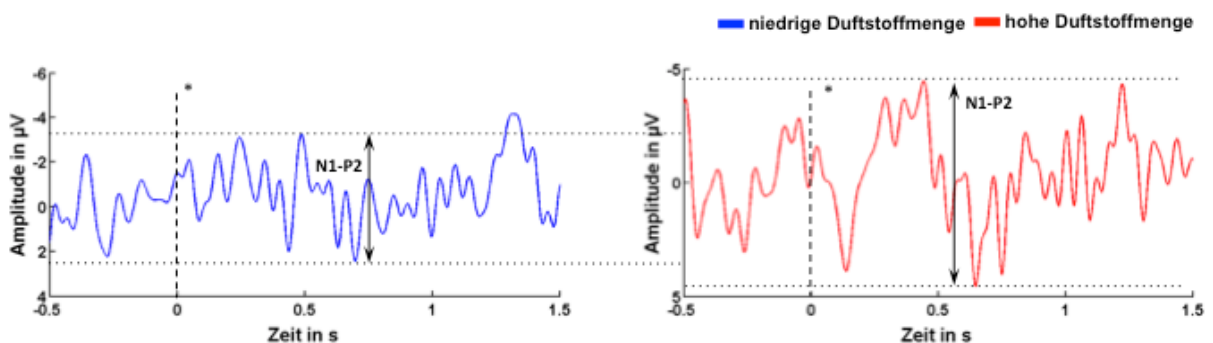


Abbildung 15: Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude am Beispiel eines Probanden

Dargestellt ist ein OERP eines einzelnen Probanden bei hoher Duftstoffmenge, rot gekennzeichnet, in Gegenüberstellung zu einem OERP des gleichen Probanden bei niedriger Duftstoffmenge, blau gekennzeichnet. Die Pfeile im blauen und roten OERP zeigen, dass bei hoher Duftstoffmenge eine höhere N1-P2 Amplitude resultiert. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den

Stimulusbeginn an. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die OERP-Amplitude in μV angegeben.

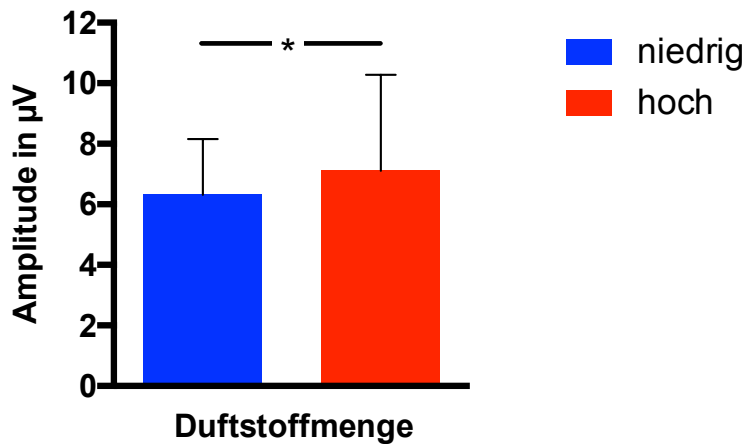


Abbildung 16: Darstellung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude
Auf der x-Achse ist die niedrige Duftstoffmenge mit blau, die hohe Duftstoffmenge mit rot wiedergegeben. Die y-Achse gibt die Höhe der N1-P2 Amplitude in μV in Abhängigkeit von hoher und niedriger Duftstoffmenge wieder; * = signifikant ($p < 0.05$), es ist zu sehen, dass bei hoher Duftstoffmenge signifikant höhere N1-P2 Amplituden entstehen.

4.2.1.5. Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude

Die Untersuchung der Abhängigkeit von Flussrate und Duftstoffmenge ergab eine signifikante Interaktion auf die N1-P2 Amplitude ($F=5,07$; $p=0,025$). Es zeigte sich, dass bei hohem Fluss die N1-P2 Amplitude in Abhängigkeit von der Duftstoffmenge steigt. Eine hohe Flussrate bei niedriger Duftstoffmenge ergab eine niedrigere Amplitude, im Vergleich zu einer hohen Flussrate mit hoher Duftstoffmenge. Eine niedrige Flussrate und unterschiedliche Duftstoffmengen ergaben keinen signifikanten Effekt auf die N1-P2 Amplitude.

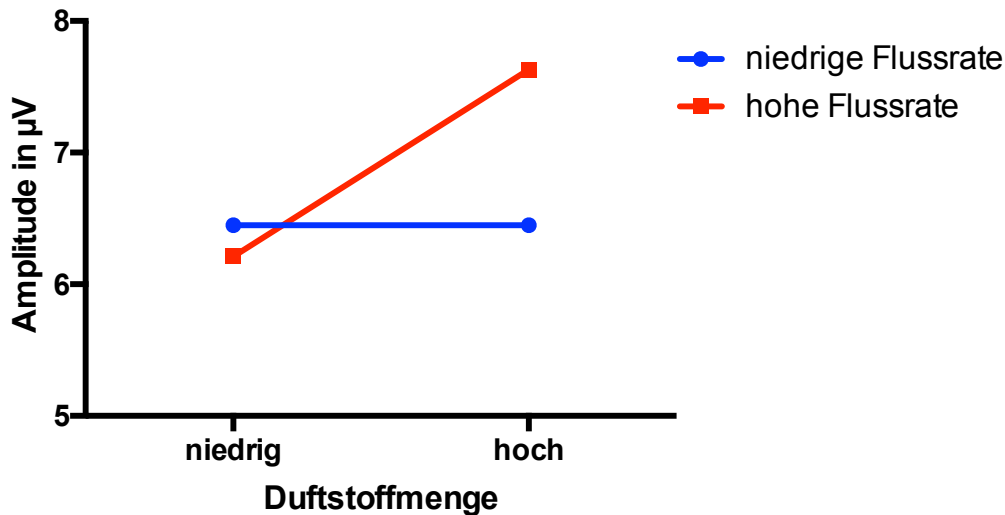


Abbildung 17: Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude

Auf der x-Achse sind niedrige und hohe Duftstoffmengen aufgetragen. Die y-Achse zeigt die N1-P2 Amplitude in μV an. Die niedrige Flussrate ist mit blau, die hohe Flussrate mit rot gekennzeichnet. Die Grafik verdeutlicht, dass bei hoher Flussrate und gleichzeitig hoher Duftstoffmenge die höchste N1-P2 Amplitude resultiert. Bei niedriger Flussrate in Kombination mit niedriger oder hoher Duftstoffmenge verändert sich die N1-P2 Amplitude nicht.

4.2.1.6. Einfluss der Bedingungen auf die Amplituden der OERP-Komponenten

In der folgenden Analyse wurde der Einfluss der Bedingungen auf die N1 und P2 Amplitude untersucht. Es zeigte sich bei Bedingung 4 die höchste Amplitude mit einem Mittelwert von $-3,92 \pm 2,15 \mu\text{V}$ und bei Bedingung 2 die niedrigste Amplitude mit einem Mittelwert von $-2,98 \pm 1,47 \mu\text{V}$. Die Mittelwerte der N1 und P2 Amplituden in Abhängigkeit der Bedingungen sind in nachfolgender Tabelle 3 zusammengefasst.

Bedingung	N1 Amplitude in μV	P2 Amplitude in μV
1	$-3,62 \pm 1,78$	$3,51 \pm 1,33$
2	$-2,98 \pm 1,47$	$3,47 \pm 1,93$
3	$-3,03 \pm 1,22$	$3,18 \pm 1,00$
4	$-3,92 \pm 2,15$	$3,66 \pm 1,80$

Tabelle 3: Mittelwerte der N1 und P2 Amplituden in Abhängigkeit von den Bedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte der Amplituden \pm Standardabweichung

Es bestand mit $F=4,30$ und $p=0,006$ ein signifikanter Einfluss der Bedingung auf die N1 Amplitude.

Im paarweisen Vergleich zwischen den Bedingungen im Einfluss auf die N1 Amplitude sah man bei Bedingung 2 gegen 4 ($t=2,96$; $p=0,021$) und bei Bedingung 3 gegen 4 ($t=2,95$; $p=0,021$) einen signifikanten Einfluss.

Auf die P2 Amplitude nahmen die Bedingungen keinen Einfluss.

4.2.1.7. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf die Amplituden der OERP-Komponenten

Die Untersuchung der Beeinflussung der N1 Amplitude durch die Flussrate ergab bei einer niedrigen Flussrate einen Mittelwert der N1 Amplitude von $-3,27 \pm 1,64 \mu\text{V}$ und bei einer hohen Flussrate einen Mittelwert der N1 Amplitude von $-3,51 \pm 1,83 \mu\text{V}$. Der Unterschied war signifikant ($F=4,31$; $p=0,043$). Auf die P2 Amplitude hatte die Flussrate keinen signifikanten Einfluss ($F=0,08$; $p=0,77$). Abbildung 18 zeigt zur Verdeutlichung zwei OERPs bei hoher und niedriger Flussrate. Die Untersuchung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die Amplitude zeigte sowohl bei N1 ($F=0,02$; $p=0,89$) als auch bei P2 ($F=1,59$; $p=0,21$) keinen signifikanten Effekt. Zur quantitativen Veranschaulichung sind der Einfluss von Duftstoffmenge und Flussrate auf die N1 und die P2 Amplitude im anschließenden Balkendiagramm dargestellt.

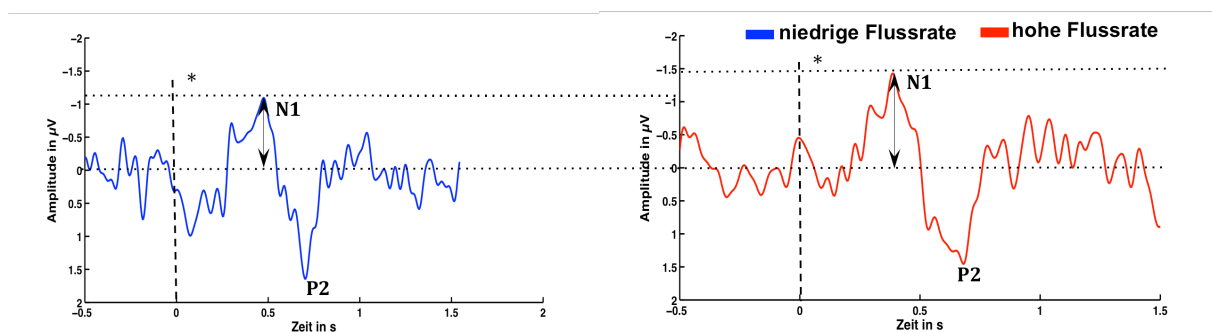


Abbildung 18: Einfluss der Flussrate auf die N1 Amplitude

Dargestellt sind über alle Probanden gemittelte OERPs bei hoher Flussrate, rot gekennzeichnet, im Vergleich zu einer niedrigen Flussrate, blau gekennzeichnet. Die charakteristischen Komponenten sind mit N1 und P2 markiert. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den Stimulusbeginn an. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die OERP-Amplitude in μV angegeben. Im Vergleich beider OERPs ist eine höhere N1 Amplitude bei hoher Flussrate zu sehen.

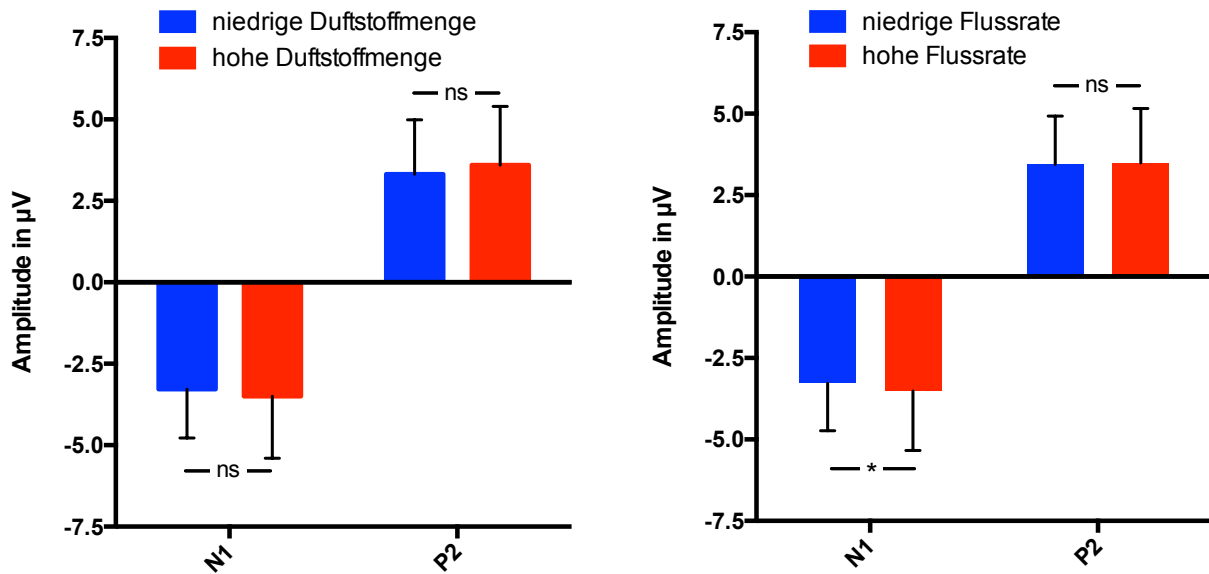


Abbildung 19: Darstellungen des Einflusses von Duftstoffmengen und Flussraten auf die N1- und P2-Amplitude

Auf der x-Achse sind niedrige Duftstoffmengen/Flussraten mit blau, hohe Duftstoffmengen/Flussraten mit rot wiedergegeben. Die y-Achse gibt die Höhe der N1- und P2-Amplituden in μV in Abhängigkeit von hoher und niedriger Duftstoffmenge/Flussrate wieder; * = signifikant ($p < 0,05$); links ist dargestellt, dass kein signifikanter Einfluss von Duftstoffmengen auf die N1- und P2 Amplituden besteht; rechts ist dargestellt, dass bei hoher Flussrate höhere N1-Amplituden resultieren, aber kein Effekt auf P2-Amplituden besteht.

4.2.1.8. Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf die Amplituden der OERP-Komponenten

Die Untersuchung der Abhängigkeit von Flussrate und Duftstoffmenge auf die N1 Amplitude ergibt einen signifikanten Einfluss ($F=21,29$; $p < 0,001$). Bei niedriger Flussrate führte ein Anstieg der Duftstoffmenge zur Abnahme der N1 Amplitude. Bei hoher Flussrate führte ein Anstieg der Duftstoffmenge zu einer Vergrößerung der N1 Amplitude.

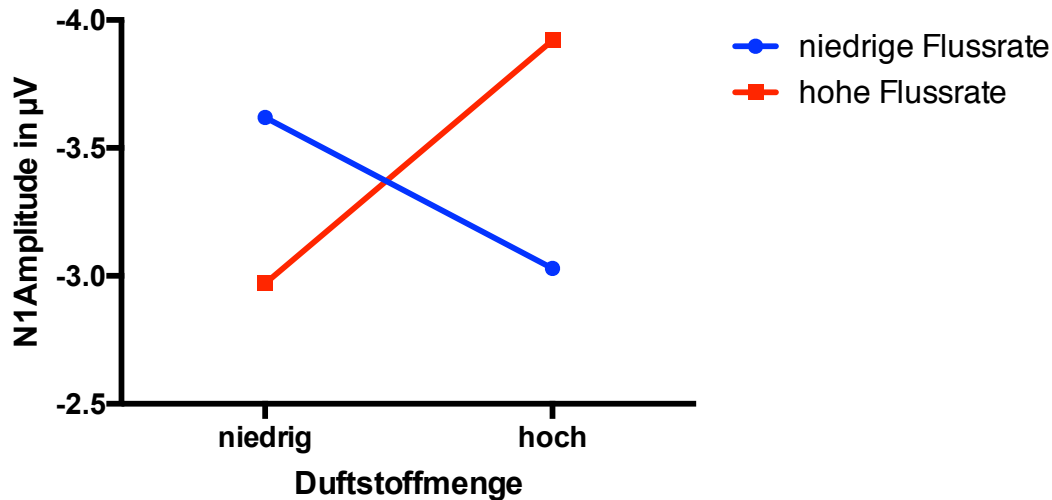


Abbildung 20: Interaktion zwischen Fluss und Duftstoffmenge auf die N1 Amplitude

Auf der x-Achse sind niedrige und hohe Duftstoffmengen aufgetragen. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die N1-Amplitude in μV dargestellt. Die niedrige Flussrate ist mit blau, die hohe Flussrate mit rot gekennzeichnet. Die Grafik verdeutlicht, dass bei hoher Flussrate und gleichzeitig hoher Duftstoffmenge die höchste N1-Amplitude resultiert, während bei hoher Flussrate in Kombination mit niedriger Duftstoffmenge eine niedrige Amplitude resultiert. Bei niedriger Flussrate und niedriger Duftstoffmenge resultiert eine höhere N1-Amplitude als bei niedriger Flussrate und hoher Duftstoffmenge.

4.2.2. Untersuchung der OERP-Latenzen

4.2.2.1. Einfluss der Bedingungen auf die N1 und P2 Latenz

Es zeigte sich, dass die Bedingungen keinen signifikanten Effekt auf die Latenz von N1 haben ($F=0,94$; $p=0,43$). Die Mittelwerte der N1 Latenzen waren somit nicht unterschiedlich zwischen den Bedingungen.

Bei Untersuchung des Einflusses der Bedingungen auf die P2 Latenz zeigte sich dagegen ein hochsignifikanter Effekt ($F=7,81$; $p<0,001$). Der Mittelwert der P2 Latenz betrug bei Bedingung 1 $634 \pm 70\text{ms}$, bei Bedingung 2 $699 \pm 81\text{ms}$, bei Bedingung 3 $629 \pm 88\text{ms}$ und bei Bedingung 4 $648 \pm 92\text{ms}$.

Daraus ergab sich, dass Bedingung 3 mit dem Mittelwert von $629 \pm 88\text{ms}$ die kürzeste Latenz aufwies. Im paarweisen Vergleich ergab sich, dass sich Bedingung 2 signifikant von allen anderen Bedingung bezüglich der P2 Latenz unterschied:

Bedingung 1 gegen 2 ($t=4,07$; $p<0,001$), Bedingung 2 gegen 3 ($t=4,28$; $p<0,001$), Bedingung 2 gegen 4 ($t=3,14$; $p=0,008$).

Alle anderen paarweisen Vergleiche waren nicht signifikant.

4.2.2.2. Einfluss der Flussrate auf die Latenz

Die Analyse der Beeinflussung der Latenzen durch die Flussrate ergab bei N1 keinen signifikanten Effekt ($F=0,002$; $p=0,961$).

Der Mittelwert der P2 Latenz betrug bei einer hohen Flussrate 639 ± 90 ms und bei einer niedrigen Flussrate 699 ± 88 ms. Wie in Abbildung 21 zu sehen, war bei einer hohen Flussrate die Zeit zwischen Reiz und Reizantwort in Form der P2 Latenz signifikant kürzer als bei einer niedrigen Flussrate ($F=6,47$; $p=0,012$).

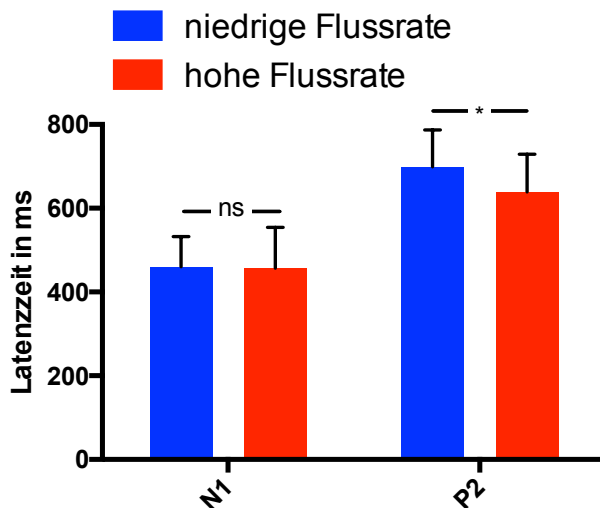


Abbildung 21: Darstellung des Einflusses der Flussrate auf die N1 und P2 Latenzzeit

Auf der x-Achse ist die niedrige Flussrate mit blau, die hohe Flussrate mit rot gekennzeichnet. Die y-Achse gibt die Latenzzeit in ms in Abhängigkeit von hoher und niedriger Flussrate wieder; ns = nicht signifikant; * = signifikant ($p<0,05$). Abgebildet ist, dass bei niedriger Flussrate eine signifikant kürzere P2-Latenz resultiert, während die N1 nicht beeinflusst wird.

4.2.2.3. Einfluss von Duftstoffmenge auf die Latenz

Die Untersuchung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die Latenz zeigt bei N1 keinen signifikanten Effekt ($F=0,02$; $p=0,89$).

Bei P2 dagegen unterschieden sich die Latenzen signifikant zwischen Bedingungen mit niedrigen und hohen Duftstoffmengen. Bei einer niedrigen Duftstoffmenge ergab

sich eine P2 Latenz mit einem Mittelwert von $631 \pm 80,51$ ms. Die Bedingungen mit einer hohen Duftstoffmenge führten im Mittel zu einer P2 Latenz von $670 \pm 90,75$ ms. Dieser Unterschied zeigte sich als signifikant ($F=14,79$; $p<0,001$). Zur Veranschaulichung ist der Einfluss der Duftstoffmenge auf die N1 und P2 Amplitude in zwei exemplarischen OERPs in Abbildung 23 dargestellt.

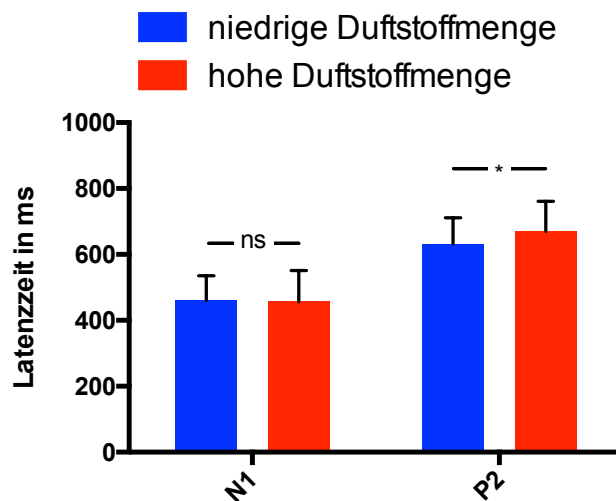


Abbildung 22: Darstellung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die N1 und P2 Latenzzeit

Auf der x-Achse ist die niedrige Duftstoffmenge mit blau, die hohe Duftstoffmenge mit rot gekennzeichnet. Die y-Achse gibt die Latenzzeit in ms in Abhängigkeit von hoher und niedriger Duftstoffmenge wieder; ns = nicht signifikant; * = signifikant ($p<0,05$). Abgebildet ist, dass bei hoher Duftstoffmenge eine signifikant längere P2-Latenz resultiert, während N1 nicht beeinflusst wird.

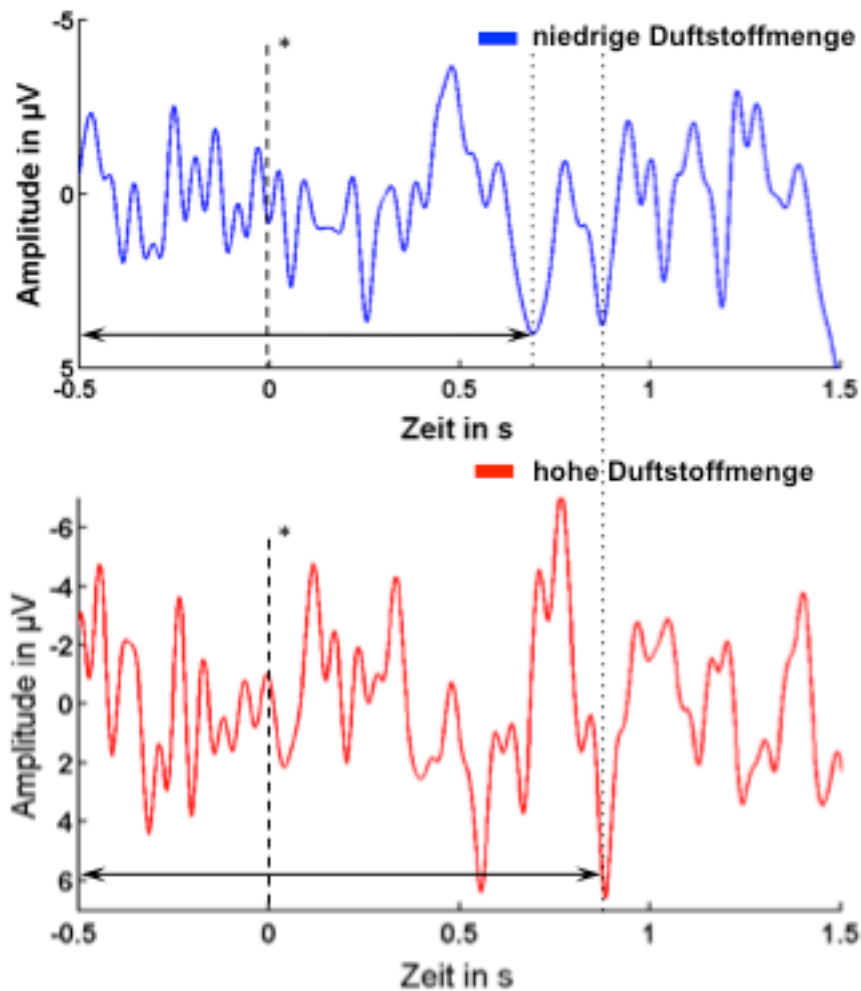


Abbildung 23: Wirkung von niedriger und hoher Duftstoffmenge auf die N1- und P2-Latenz

Dargestellt ist ein OERP eines einzelnen Probanden bei niedriger Duftstoffmenge, blau gekennzeichnet, im Verhältnis zu einem OERP des gleichen Probanden bei hoher Duftstoffmenge, rot gekennzeichnet. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in s aufgetragen, die mit * gekennzeichnete Linie zeigt den Stimulusbeginn an. Die Pfeile im blauen und roten OERP zeigen, dass bei hoher Duftstoffmenge eine längere P2-Latenz resultiert und bei niedriger Duftstoffmenge eine kürzere P2-Latenz. Auf der spiegelverkehrten y-Achse mit nach oben zunehmender Negativität ist die OERP-Amplitude in µV angegeben.

4.2.2.4. Interaktion zwischen Duftstoffmenge und Flussrate auf die Latenz

Die Untersuchung einer Interaktion zwischen Duftstoffmenge und Flussrate auf die P2 Latenz zeigte folgenden Zusammenhang: Die P2 Latenz war bei einer niedrigen Flussrate und hoher Duftstoffmenge signifikant länger im Vergleich zu einer höheren Flussrate mit hoher Duftstoffmenge ($F=4,20$; $p=0,042$).

4.3. S/R-Verhältnis

4.3.1. Einfluss der Bedingungen auf das S/R-Verhältnis

Bei der Untersuchung, ob die Bedingungen einen Effekt auf das S/R-Verhältnis haben, konnte mit $F=9,48$ und $p<0,001$ ein signifikanter Einfluss gezeigt werden. Im Vergleich der Mittelwerte des Signal/Rausch-Verhältnisses der vier Bedingungen wies Bedingung 1 mit $1,49\pm 0,85$ das kleinste und Bedingung 3 mit $2,08\pm 0,66$ das größte S/R-Verhältnis auf. Im paarweisen Vergleich der Bedingungen ergab sich ein signifikanter Unterschied des S/R-Verhältnisses bei Bedingung 1 gegen 2 ($t=2,71$; $p=0,029$), Bedingung 1 gegen 3 ($t=5,00$; $p<0,001$) und bei Bedingung 1 gegen 4 ($t=4,04$; $p<0,001$). Wobei Bedingung 1 das jeweils kleinere S/R-Verhältnis zeigte. Die anderen paarweisen Vergleiche erbrachten keine Signifikanz.

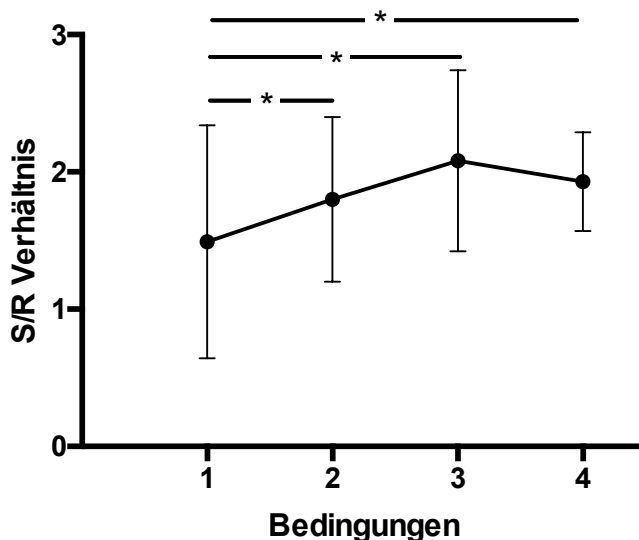


Abbildung 24: S/R-Verhältnis in Abhängigkeit der Bedingungen

Auf der x-Achse sind die vier Bedingungen abgebildet, auf der y-Achse die Größe des S/R-Verhältnisses in Abhängigkeit der vier Bedingungen. Die Punkte bilden die Mittelwerte \pm Standardabweichung des S/R-Verhältnisses unter der jeweiligen Bedingung ab. Es besteht ein bis Bedingung 3 ansteigendes S/R-Verhältnis. Es ist eine Signifikanz zwischen Bedingung 1 und den übrigen Bedingungen im paarweisen Vergleich dargestellt. Zur Verdeutlichung des Anstiegs des S/R-Verhältnisses wurden die Punkte miteinander verbunden.

4.3.2 Einfluss der Flussrate und der Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis

Die Analyse des Einflusses der Flussrate auf das Signal/Rausch-Verhältnis zeigte, dass bei hoher Flussrate ein signifikant besseres Signal/Rausch-Verhältnisses als bei niedriger Flussrate bestand ($F=26,05$; $p<0,001$). Dabei konnte, wie in Abbildung 25 als Balkendiagramm dargestellt, bei niedriger Flussrate ein S/R-Verhältnis von $1,55 \pm 0,51$, bei hoher Flussrate ein S/R-Verhältnis von $2,00 \pm 0,65$ erreicht werden. Die Untersuchung des Einflusses der Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis zeigte keinen signifikanten Effekt ($F=2,54$; $p=0,11$).

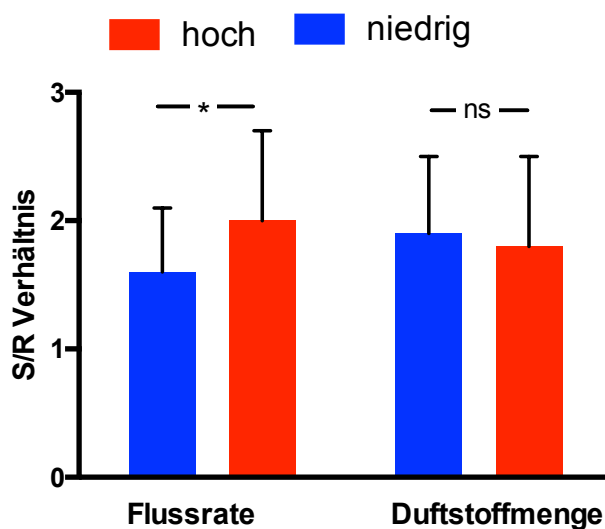


Abbildung 25: Darstellung der Wirkung von Flussrate und Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis

Auf der x-Achse ist die niedrige Flussrate/Duftstoffmenge mit blau, die hohe Duftstoffmenge/Flussrate mit rot gekennzeichnet. Die y-Achse gibt die Größe des S/R-Verhältnisses in Abhängigkeit von hoher und niedriger Duftstoffmenge/Flussrate wieder; ns = nicht signifikant; * = signifikant ($p<0,05$). Es ist zu sehen, dass bei hoher Flussrate eine signifikant höheres S/R-Verhältnis resultiert als bei niedriger Flussrate. Die Duftstoffmenge hat keinen Einfluss auf das S/R-Verhältnis.

4.3.3. Interaktion zwischen Flussrate und Duftstoffmenge auf das Signal/Rausch-Verhältnis

Die Untersuchung einer Interaktion zwischen Duftstoffmenge und Flussrate auf das Signal/Rausch-Verhältnis ergab einen signifikanten Einfluss ($F=8,43$; $p=0,004$). Bei hoher Flussrate und Veränderung der Duftstoffmenge änderte sich das S/R-

Verhältnis nicht. Bei niedriger Flussrate und steigender Duftstoffmenge wurde das S/R-Verhältnis größer.

4.4. Häufigkeit von OERP-Signalen

4.4.1. Einfluss der Bedingungen auf die Häufigkeit von OERP-Signalen

Es wurde analysiert, wie oft ein OERP-Signal innerhalb der vier Bedingungen zu finden war und ist in Abbildung 26 dargestellt. Bei der Auswertung der Häufigkeit von OERP-Signalen innerhalb der vier Bedingungen konnte bei Bedingung 1 in 52,9% der Fälle ein OERP detektiert werden.

Bei Bedingung 2 war dies in 64,7% der Fälle möglich. Bedingung 3 und 4 zeigten in 70,6% bzw. in 82,4% der Fälle ein OERP. Im paarweisen Vergleich von Bedingung 1 gegen Bedingung 4 ergab sich zwar keine Signifikanz, aber ein deutlicher Trend mit einer höheren Signalfrequenz in Bedingung 4 ($t=3,36$, $p=0,067$).

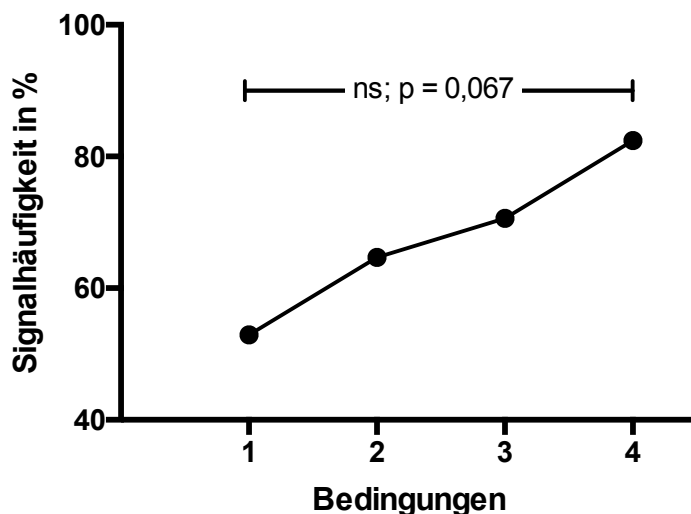


Abbildung 26: Signalfrequenz der OERPs in Abhängigkeit der Bedingungen

Auf der x-Achse sind die vier Bedingungen abgebildet, auf der y-Achse die Signalfrequenz in % in Abhängigkeit der Bedingungen. Die Punkte bilden die Signalfrequenz in % unter der jeweiligen Bedingung ab. Es besteht eine bis Bedingung 4 ansteigende prozentuale Signalfrequenz. Die Kombination von hoher Flussrate und hoher Duftstoffmenge unter Bedingung 4 resultiert in der größten Signalfrequenz. Der paarweise Vergleich zwischen Bedingung 1 und 4 weist einen deutlichen Trend auf ($p=0,067$). Zur Verdeutlichung des Anstiegs der Signalfrequenz der OERPs wurden die einzelnen Punkte miteinander verbunden.

4.4.2. Einfluss der Flussrate und Duftstoffmenge auf die Häufigkeit von OERP-Signalen

Die Flussrate zeigte, wie in Abbildung 27 zu sehen, auf die Häufigkeit von OERP-Signalen eine Auswirkung. Bei einer niedrigen Flussrate ergab sich eine Signalthäufigkeit von 58,8%. Und bei einer hohen Flussrate eine Signalthäufigkeit von 76,5%. Dieser Unterschied zeigte sich im T-Test allerdings nicht als signifikant ($t=2,42$; $p=0,12$).

Bei der Betrachtung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die Häufigkeit von OERP-Signalen ergab sich im T-Test keine Signifikanz ($t=1,08$; $p=0,30$).

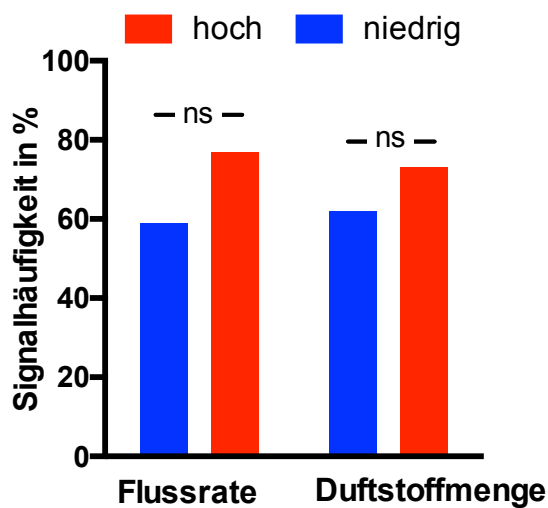


Abbildung 27: Wirkung von Flussrate und Duftstoffmenge auf die OERP-Signalthäufigkeit

Auf der x-Achse ist die niedrige Flussrate/Duftstoffmenge mit blau, die hohe Duftstoffmenge/Flussrate mit rot gekennzeichnet. Die y-Achse gibt die Signalthäufigkeit in % in Abhängigkeit von hoher und niedriger Duftstoffmenge/Flussrate wieder; ns = nicht signifikant; * = signifikant ($p < 0,05$). Es ist zu sehen, dass bei jeweils hoher Flussrate bzw. Duftstoffmenge eine prozentual höhere, jedoch nicht signifikante Signalthäufigkeit entsteht.

5. Diskussion

In der Untersuchung stellte sich heraus, dass die vier getesteten Geruchspräsentationsbedingungen die N1-P2 Amplitude und die N1 Amplitude wesentlich beeinflussten. Sowohl bei höherer Flussrate als auch bei höherer Duftstoffmenge resultierten eine höhere N1-P2 Amplitude und eine höhere N1 Amplitude (4.2.1.3, und 4.2.1.4).

Es konnte in der Untersuchung auch nachgewiesen werden, dass die Geruchspräsentationsbedingungen (siehe 4.1) die Latenzen deutlich beeinflussen. So war bei einer hohen Flussrate die Zeit zwischen Reiz und Reizantwort in Form der P2-Latenz signifikant kürzer als bei einer niedrigen Flussrate. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass eine niedrige Duftstoffmenge zu einer kürzeren und eine hohe Duftstoffmenge zu einer längeren Latenz führte.

Des Weiteren ergab sich bei hoher Flussrate ein besseres bzw. größeres S/R Verhältnis im Vergleich zu niedriger Flussrate. Bei der Analyse, wie oft ein OERP-Signal innerhalb der vier Bedingungen zu finden war, ergab sich eine von Bedingung 1 zu Bedingung 4 ansteigende aber nicht signifikante Signalfrequenz.

5.1. Beeinflussung des olfaktorischen Systems durch Alter und Geschlecht

Wie in zahlreichen Studien untersucht wurde, hat das Alter einen wesentlichen Einfluss auf OERPs, indem es zu einer kontinuierlich zunehmenden Verlängerung der Latenzen und Abnahme der Amplituden im höheren Alter kommt [51-53, 64, 78-81].

Um den Einflussfaktor Alter auf OERPs so gering wie möglich zu halten, wurden relativ junge Probanden für die Untersuchungen ausgewählt (Durchschnittsalter 26,4 Jahre). Neben dem Alter werden OERPs auch durch das Geschlecht beeinflusst. Untersuchungen haben gezeigt, dass Frauen im Durchschnitt eine höhere OERP-Amplitude aufweisen als Männer [51, 82] sowie eine kürzere P2-Latenzzeit [53, 76, 83]. Ob Männer und Frauen sich grundsätzlich im Riechvermögen unterscheiden, wird kontrovers diskutiert. Untersuchungen über den Einfluss des Geschlechts auf psychophysische Riechtestungen stellten fest, dass Frauen im SDI Test gegenüber Männern häufiger bessere Ergebnisse erzielten [84]. Andere Untersuchungen konnten dagegen keinen Einfluss des Geschlechts auf SDI-Ergebnissen nachweisen

[51]. Weitere Untersuchungen in diesem Zusammenhang ergaben eine Beziehung zwischen Menstruationszyklus, Schwangerschaft und Veränderungen der OERP-Amplitude [47, 85], weshalb davon auszugehen ist, dass OERP Veränderungen bzw. höhere Amplituden und kürzere Latenzen bei Frauen sich verändernden hormonellen Einflüssen unterliegen. Sicher spielen auch noch andere Einflüsse eine Rolle, denn vergleicht man Männer und Frauen im höheren Alter miteinander, ergeben sich bei Männern immer noch kleinere OERP-Amplituden und längerer Latenzen als bei Frauen [52].

Auch Studien über subjektive Intensitätseinschätzungen im Alter berichteten, dass ältere Probanden höhere Reizintensitäten benötigten im Vergleich zu jüngeren Probanden, um zu einer gleichen Intensitätseinschätzung zu kommen [68, 86]. Festzustellen ist, und in vielen Studien belegt, dass mit zunehmenden Alter die durchschnittliche Riechfunktion immer mehr abnimmt [27, 87, 88] Unter anderem auch bedingt durch einen generellen progredienten Verlust von olfaktorischen Rezeptorneuronen im Riechepithel [89].

In der durchgeführten Studie unterschieden sich Männer und Frauen nicht im SDI-Testergebnis (4.) und es bestand keine Korrelation zwischen Alter und SDI Wert, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass Geschlecht und Alter keinen wesentlichen Einflussfaktor innerhalb der Studie darstellten.

5.2. Intensitätsbewertung

Die subjektiven Intensitätsbewertungen der Duftstoffreize der vier Bedingungen unterschieden sich untereinander signifikant (4.1). Es resultierte in der Auswertung der subjektiven Intensitätseinschätzung der vier Bedingungen ein von Bedingung 1 bis Bedingung 4 kontinuierlich ansteigender Mittelwert.

Beim Vergleich von hoher und niedriger Flussrate ergab sich ein signifikanter Effekt auf die subjektive Intensitätsbewertung (4.1.2). So wurden die niedrigen Flussraten von Bedingung 1 und 2, in den Bedingungen 3 und 4 verdoppelt, von 4L auf 8L/min, bei jeweils gleichbleibender Duftstoffmenge. Es zeigte sich, dass höhere Flüsse zu einer subjektiv höheren Geruchsintensität führten.

Dieser Zusammenhang zwischen Flussrate und subjektiver Intensitätseinschätzung wird durch eine Untersuchung von Gerd Kobal bestätigt. Kobal untersuchte in einer Studie mit fünf Probanden unter anderem den Einfluss der Flussrate auf die Intensitätsbewertung und bemerkte, dass bei gleichbleibenden Duftstoffmengen und

sich steigenden Flussraten die subjektiv geschätzte Geruchsintensität ebenfalls größer wurde [58].

Unterstützt wird die Annahme eines modulierenden Einflusses der Flussrate durch die Untersuchung von Schneider et al., die in ihrer Studie die Beziehung zwischen verschiedenen hohen Flussraten und Reizdauer von zwei verschiedenen Duftstoffen auf die Riechwahrnehmung und ihre Auswirkungen auf die Reizintensität untersuchten, die für eine subjektive Duftwahrnehmung nötig war. Sie beschrieben das Phänomen, dass sich die subjektive Wahrnehmungsschwelle und die dazu benötigte Duftstoffmenge verringerten, wenn sich die Flussrate erhöhte [90]. Als eine mögliche Erklärung argumentiert Schneider et al., dass durch ein schnelles und kräftiges Luftholen durch die Nase eine hohe Flussrate erzeugt wird. Mit der hohen Flussrate ist es möglich Duftstoffe, die in der Umwelt in geringer aber kontinuierlicher Konzentration vorliegen, besser zu detektieren [90]. Diese Argumentation bietet auch eine mögliche Erklärung für den Sachverhalt, dass bei einer hohen Flussrate in kürzerer Zeit mehr Duftstoff die Riechspalte erreicht und zu einer subjektiv höheren Intensitätswahrnehmung führt.

Die Auswertung des Einflusses der Duftstoffmengen auf die subjektive Intensitätseinschätzung zeigte keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings war im Vergleich zwischen niedrigen Duftstoffmengen (Bedingung 1 und 3) und hohen Duftstoffmengen (Bedingung 2 und 4) im Einfluss auf die subjektive Intensitätseinschätzung ein deutlicher Trend sichtbar, der zeigte, dass die jeweils höheren Duftstoffmengen auch als subjektiv intensiver wahrgenommen wurden.

So scheinen die jeweils niedrigen absoluten Duftstoffmengen (30% unter Bedingung 3 und 50% unter Bedingung 4) bei einer hohen Flussrate von 8L/min auf die subjektive Intensitätseinschätzung eine größere Rolle zu spielen als die hohen absoluten Duftstoffmengen bei niedriger Flussrate.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine hohe Flussrate einen stark modulierenden, aber nicht alleinigen Einfluss auf die subjektive Intensitätswahrnehmung hat.

In der weiteren statistischen Auswertung zeigte sich, dass die subjektive Intensitätseinschätzung nicht mit OERP-Parametern wie Amplituden und Latenzen korrelierten.

5.3. Beeinflussung von OERPs durch verschiedene Variablen

5.3.1. Einfluss der EEG-Ableitpositionen auf OERPs

In der Untersuchung des Einflusses der Ableitpositionen auf die N1-P2 Amplitude zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ableitposition Fz und Cz mit der größeren Amplitude in Cz. In verschiedenen Studien wurden die EEG Ableitpositionen im Zusammenhang mit olfaktorischen-, trigeminalen oder olfaktorisch-trigeminal gemischten Reizen untersucht [14, 53, 91, 92]. Diese Studien zeigten unabhängig voneinander, dass innerhalb der Ableitungen von OERPs die höchsten N1-P2 Amplituden in den Positionen Pz und/oder Cz zu finden waren. Bei rein trigeminalen Reizen war die höchste N1-P2 Amplitude dagegen ausschließlich in der Ableitposition Cz zu finden. Unterschiede der Ableitpositionen im Einfluss auf die Latenz konnten dabei nicht festgestellt werden. In der durchgeführten Studie wurde allerdings nicht die Ableitung Cz mit der größten Amplitude für die weitere Auswertung ausgewählt, sondern es wurden die Ableitungen der fünf Elektroden gemittelt, um verlässliche OERP-Potentiale für alle vier getesteten Bedingungen zu erhalten.

5.3.2. Betrachtung der N1-P2 Amplitude

Der Zusammenhang von hohen und niedrigen Duftstoffmengen und ihr Einfluss auf OERPs ist in einigen Studien untersucht worden [14, 61, 64, 65, 79]. Dagegen fand die Untersuchung des Einflusses verschiedener Flussraten in Kombination mit unterschiedlichen Duftstoffmengen nach meinem Kenntnisstand bisher kaum Beachtung [74, 75].

Prah und Benignus untersuchten den Einfluss von ansteigenden Duftstoffmengen auf OERPs, allerdings bei einer relativ niedrigen Flussrate von 3l/min. Ein Resultat ihrer Untersuchungen war, dass sich die N1-P2 Amplituden veränderten und mit zunehmender Duftstoffmenge anstiegen. Einen signifikanten Effekt von ansteigenden Duftstoffmengen auf die OERP-Latenzen konnten sie nicht feststellen, sahen dies aber im Zusammenhang mit der niedrigen Anzahl von 12 Probanden [61]. Covington et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss niedriger, mittlerer und hoher Duftstoffkonzentrationen auf OERPs und entdeckten, dass durch zunehmende Duftstoffkonzentrationen höhere Amplituden resultierten. Zusätzlich untersuchten sie in diesem Zusammenhang das Alter als Einflussfaktor und konnten zeigen, dass der

Effekt von verschiedenen hohen Duftstoffmengen auf die N1-P2 Amplituden unabhängig vom Alter war [64].

Tateyama et. al analysierten den Einfluss von Duftstoffkonzentrationen auf OERPs. Sie testeten acht Männer und acht Frauen mit vier verschiedenen Konzentrationen von Vanillin. Sie konnten in ihrer Studie gleichfalls nachweisen, dass durch eine höhere Duftstoffmenge die Höhe der N1-P2 Amplituden zunahm [65].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden durch die bisherigen Untersuchungen bestätigt. Auch in der aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Duftstoffmenge einen signifikanten Einfluss auf die N1-P2 Amplitude hat. Bei hohen im Vergleich zu niedrigen Duftstoffmengen wurden höhere N1-P2 Amplituden beobachtet. Es lässt sich zunächst vermuten, dass die Zunahme der Duftstoffmenge zu einer vermehrten Aktivierung kortikaler Neurone führt, die größere N1-P2 Amplituden bedingen.

Wie bereits erwähnt, wurde in vielen anderen Studien der Einfluss der Duftstoffmenge auf OERPs untersucht, aber nicht im Zusammenhang mit verschiedenen hohen Flussraten.

Scott et al. untersuchten in ihrer Studie „Concentration and sniff flow rate on the rat olfactogram“ den Einfluss von verschiedenen Flüssen, Duftstoffen und Duftstoffmengen auf unterschiedliche Bereiche des Riechepithels der Ratte. Sie stellten fest, dass sich durch eine Steigerung der Flussrate neben Steigerung verschiedener Duftstoffmengen Latenzen und Amplituden olfaktorischer Rezeptorneurone im Riechepithel der Ratte beeinflussen lassen [75].

Das Elektroolfaktogramm ist ein objektives Verfahren, um das Riechvermögen zu testen. Dabei werden unter endoskopischer Sicht eine oder mehrere Elektroden direkt im Riechepithel platziert. Anschließend werden mit einem Olfaktometer Geruchsreize appliziert und die Summe der von den olfaktorischen Neuronen generierten Rezeptorpotentiale ausgewertet [93]. Dieses Messverfahren wird in Studien verwendet und hat bisher keine klinische Anwendung bei Patienten mit Riechstörungen [63]. Das Elektroolfaktogramm spiegelt die erste Verarbeitung von Düften von olfaktorischen Neuronen im Riechepithel wider bevor eine Weiterleitung und weitere Prozessierung im Kortex stattfindet und OERPs als entsprechendes Korrelat generiert werden [94]. Von daher lassen elektroolfaktographische Untersuchungen erste Rückschlüsse auf die Prozessierung von Düften zu, auch wenn sie nicht unmittelbar mit OERPs verglichen werden können. Diese Annahme

wird unterstützt durch Ergebnisse von Liwei Wang et al., die innerhalb einer Studie über olfaktorischen Plastizität eine Korrelation zwischen peripheren Rezeptorpotentialen (EOGs) und OERPs entdeckten: Je größer das EOG war, desto größer war das damit korrespondierende abgeleitete OERP [95].

Ein Ergebnis der Untersuchungen von Scott et al. zeigte unter anderem, dass sich durch eine Steigerung der Flussrate als auch der Duftstoffkonzentrationen die EOG Amplituden erhöhten und Latenzen im Riechepithel der Ratte kürzer wurden. Dabei variierte die Größe der Veränderungen in der EOG Amplitude und Latenz im Zusammenhang mit verschiedenen getesteten Düften und unterschiedlichen Orten innerhalb des Riechepithels [75].

M. Mozell et al. beschäftigten sich ebenfalls in einer Tierstudie mit Ratten, mit der Auswirkung unterschiedlicher Flussraten auf die Stärke einer olfaktorischen Antwort, allerdings im Zusammenhang mit Duftstoffen, die vom Riechepithel unterschiedlich stark absorbiert wurden [74]. Sie fanden eine Beziehung zwischen Flussrate und der Stärke der Absorption von präsentierten Duftstoffen und kamen zu dem Ergebnis, dass bei größer werdender Flussrate und Verwendung von, durch die Riechschleimhaut stark absorbierten Duftstoffen, die größten positiven EOGs entstanden. Der größte Effekt entstand dabei mit dem verwendeten Duftstoff L-Carvone, ein schlecht wasserlöslicher ätherischer Bestandteil des Kümmelöls [74].

Die Ergebnisse beider Studien beschreiben, dass eine Zunahme von Flussraten zu höheren EOG-Amplituden führt, Scott et al. in Kombination mit unterschiedlichen Duftstoffintensitäten, Mozell et al. in Kombination mit unterschiedlich von der Riechschleimhaut absorbierenden Duftstoffen.

Sie entsprechen den Ergebnissen der vorliegenden Studie die zeigte, dass bei einer reinen Veränderung der Flussrate in niedrige und hohe Flüsse die N1-P2 Amplitude wesentlich beeinflusst wurden. Es entstanden bei niedrigen Flüssen ein niedrigerer Mittelwert der Amplitude und bei hohen Flüssen eine höherer Mittelwert der Amplitude (4.2.1.3). Auch die weiteren Ergebnisse der Untersuchung der Kombination von Flussrate und Duftstoffmenge (4.2.1.3, und 4.2.1.4) zeigten eine signifikante Interaktion und finden eine Entsprechung in den Studien von Scott und Mozell. Bei hohem Fluss und höherer Duftstoffmenge erhöhte sich die N1-P2 Amplitude, während bei einer hohen Flussrate und niedriger Duftstoffmenge niedrigere Amplituden generiert wurden. Es scheint ein synergistisch verstärkender Effekt in der Kombination von Flussrate und Duftstoffmenge auf die N1-P2 Amplitude

zu entstehen. Vermutlich löste die Kombination aus hoher Flussrate und hohem Duftstoffanteil den stärkeren olfaktorischen Reiz aus, und es kam bei der olfaktorischen Prozessierung zu einer vermehrten neuronalen Aktivierung. Unterschiedlich hohe Duftstoffmengen bei niedrigen Flussraten zeigten dagegen keinen signifikanten Effekt auf die N1-P2 Amplitude.

Kobal untersuchte in der bereits unter 5.2 erwähnten Studie den Zusammenhang von subjektiver Intensitätseinschätzung bei unterschiedlichen Flussraten und gleichbleibenden Duftstoffmengen sowie die Auswirkungen auf OERPs. Dabei konnte er eine Abhängigkeit der N1-P2 Amplitudenzunahme von ansteigender Flussrate und ansteigender subjektiver Intensitätseinschätzung feststellen[58].

Vor diesem Hintergrund und dem Hintergrund der Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der Intensitätsbewertung (5.2) lässt sich vermuten, dass die Flussrate einen stärkeren Effekt auf die OERP-Amplituden hat bzw. auf der Ebene der zentralen Geruchsprozessierung, als die Duftstoffmenge.

5.3.3. Betrachtung der OERP-Latenzen unter Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge

Die vorliegenden Studiendaten zeigten in der Gegenüberstellung von niedriger Duftstoffmenge (Bedingung 1 und 3) zu hoher Duftstoffmenge (Bedingung 2 und 4) in ihren Auswirkungen auf die P2-Latenz, dass die P2-Latenz bei niedriger Duftstoffmenge signifikant kürzer war im Vergleich zur P2-Latenz bei hoher Duftstoffmenge.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Studien, in denen die Auswirkungen unterschiedlicher Duftstoffmengen auf OERP-Latenzen erforscht wurden. Allerdings wurden die unterschiedlichen Duftstoffmengen nicht in Kombination mit unterschiedlichen hohen Flussraten untersucht.

Covington et al. untersuchten in ihrer Studie mit 14 jungen und 14 älteren Probanden die Auswirkung unterschiedlicher Duftstoffmengen von Isoamylacetat auf OERP-Komponenten, und ob das Alter einen Einfluss darauf hat [64]. Dabei konnten sie in ihrer Studie darlegen, dass sich mit zunehmender Duftstoffmenge die P2-Latenz verkürzte [64]. Tateyama et al. beobachteten, dass die OERP-Latenzen durch vier unterschiedlich hohe Duftstoffmengen von Vanillin bei einer Flussrate von 8L/min beeinflusst wurden. Sie stellten fest, dass sich mit Zunahme der Duftstoffmengen die P2-Latenzen verkürzten [65].

Hummel et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen steigenden olfaktorischen Duftstoffmengen und kürzer werdenden P2-Latenzen [79]. Aufgrund bisheriger Studien [47, 50] werden die frühen OERP-Bestandteile P1 und N1 als exogen, das heißt als unmittelbare kortikale Reaktionen auf olfaktorische Reize betrachtet. Dagegen wird angenommen, dass die spätere OERP-Komponente P2 einer endogenen kortikalen Reaktion entspricht, innerhalb derer einem olfaktorischen Reiz eine Bedeutung gegeben wird. Pause et al. haben mithilfe des „Oddball-Paradigma“ die endogene Komponente innerhalb eines OERPs untersucht. Ein „Oddball-Paradigma“ ist eine Untersuchungsmethode, in der innerhalb einer Serie gleicher unbedeutender sensorischer Reize seltene unerwartete sensorische Reize in randomisierter Reihenfolge eingebettet werden. Der Proband erhält während der Untersuchung die Aufgabe, die unerwarteten Zielreize zu zählen (engl.: oddball) und darauf zu reagieren, indem er zum Beispiel einen Knopf drückt oder einen Finger hebt [47]. Pause et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass innerhalb der endogenen P2 Komponenten die Amplitude der Wichtigkeit und Bedeutung eines olfaktorischen Stimulus entspricht. Die Latenz entspricht dagegen der Stärke eines Stimulus und spiegelt die neuronale elektrische Aktivität bezüglich der Geschwindigkeit der kognitiven Verarbeitung und dazu verwendeten Aufmerksamkeit wieder [47, 96].

Pause et al. untersuchten in ihrer Studie mit 11 Probanden den Einfluss von unterschiedlich hohen olfaktorischen und trigeminalen Duftstoffmengen auf OERP-Komponenten mit einem Gesamtfluss von 6L/min. Dabei wurden vier Probanden mit dem Einfluss des „Oddball-Paradigmas“ getestet und die restlichen Probanden bei passiver Aufmerksamkeit. Dabei beobachteten sie, dass sich im Wesentlichen die N1-Latenz mit zunehmender Duftstoffmenge verkürzte, während die P2-Latenz nicht signifikant beeinflusst wurde [14].

Allen angeführten Studien ist gemeinsam, dass ein Zusammenhang zwischen ansteigenden Duftstoffmengen und kürzer werdenden OERP-Latenzen besteht bei zum Teil vergleichbaren Gesamtflussraten von 8L/min [65] und 6L/min [14]. Wie lässt sich die Diskrepanz zwischen den angeführten Studien und den eigenen Ergebnissen erklären? Warum führen in der vorliegenden Studie höhere Duftstoffmengen zu einer längeren Latenz und umgekehrt?

Latenzzeit bedeutet die Zeit zwischen olfaktorischem Reiz und anschließender neuronaler kortikaler Reaktion, d.h. sie entspricht der Verarbeitungszeit in Form

eines abgeleiteten OERPs. In der durchgeführten Studie war die Latenzzeit bei hohem Fluss und niedrigerer Duftstoffmenge kürzer bzw. die Verarbeitungszeit schneller. Wie oben beschrieben, entspricht die P2 Latenz als endogener OERP-Komponente der Stärke eines Stimulus und in dem Zusammenhang der Geschwindigkeit der kognitiven Verarbeitung und dazu verwendeten Aufmerksamkeit. Es könnte sein, dass eine niedrige Duftstoffmenge schwerer wahrzunehmen ist und ihr damit eine größere Aufmerksamkeit entgegengebracht wird. Die Größe der Aufmerksamkeit spiegelt sich in einer kürzeren P2-Latenz wider. Die Vermutung wird von der Untersuchung von Krauel et al. unterstützt, in der unter Anwendung des „Oddball Paradigmas“ der Einfluss von verschiedenen Duftstoffen getestet wurde. Die Analyse der Ergebnisse ergab, dass sich unter dem Einfluss von in der Untersuchung erforderlicher Aufmerksamkeit die P2-Latenz verkürzte [46].

In der Gegenüberstellung von hoher Flussrate (Bedingung 3 und 4) und niedriger Flussrate (Bedingung 1 und 2) in ihren Auswirkungen auf die P2-Latenz zeigte sich bei hohem Fluss eine signifikant kürzere P2-Latenz als bei niedrigem Fluss. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Evans et al.. Sie untersuchten in einer Studie an Ratten den Einfluss von verschiedenen Duftstoffen, Duftstoffmengen und Flussraten in ihrer Wirkung auf OERPs. Dazu wurden die Ratten narkotisiert und OERPs vom Bulbus Olfactorius, piriformen Cortex und der Kopfhaut abgeleitet [73]. Sie untersuchten Flussraten von 0,2L, 0,4L, 0,6L, 0,8L, 1L, und 1,2 Litern pro Minute und stellten fest, dass sich OERP-Latenzen mit zunehmender Flussrate bis 1L/min verkürzten und bei 1,2 l/min wieder länger wurden. Bei der Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Konzentrationen kam heraus, dass sich die OERP-Latenzen zunächst verkürzten, um bei einer Konzentration von 100% wieder länger zu werden.

Diese Ergebnisse gehen mit den bisherigen Betrachtungen konform, dass die Erhöhung der Flussrate einen wesentlichen Anteil an einer kürzeren P2-Latenz hat. Dieses spiegelt, wie oben beschrieben, im Sinne der endogenen OERP-Komponente, die Stärke eines olfaktorischen Stimulus und die dazu verwendete Aufmerksamkeit wider. Unterstützt wird diese Aussage von der weiteren Analyse der eigenen Ergebnisse. Im Vergleich der Bedingungen 2 und 4 mit hoher Duftstoffmenge im Einfluss auf die P2-Latenz zeigte sich, dass die P2-Latenz bei einer niedrigen Flussrate und hohen Duftstoffmenge signifikant länger war im Vergleich zu einer höheren Flussrate mit hoher Duftstoffmenge.

Die Untersuchung der N1-Latenz ergab, dass sie nicht durch die getesteten Bedingungen, Flussraten und Duftstoffmengen beeinflusst wurde.

Dieses Ergebnis geht mit dem Resultat von Covington et al. konform, die in ihrer Studie zeigten, dass sich die N1-Latenz durch den Einfluss höherer Duftstoffmengen nicht signifikant veränderte [64]. Die Resultate anderer Studien, in denen ebenfalls die Auswirkungen von Veränderungen in der Duftstoffkonzentration auf OERPs untersucht wurden, allerdings nicht in Kombination mit Veränderungen/Steigerungen in der Flussrate, stehen im Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen. So zeigte sich bei Pause et al., dass mit ansteigender Duftstoffkonzentration die N1-Latenzen kürzer wurden [14, 47]. Auch in den Studien von Tateyama et al. und Hummel et al. zeigte sich mit ansteigender Duftstoffmenge eine kürzer werdende N1-Latenz [65, 79].

Möglicherweise bietet das Studiendesign nicht genügend große Differenzierungen zwischen den einzelnen Bedingungen, um die N1-Latenz signifikant zu beeinflussen.

5.3.4. Betrachtung der Amplituden der OERP-Komponenten N1 und P2 unter Einfluss von Duftstoffmenge und Flussrate

Die Ergebnisse der Studie zeigten einen signifikanten Einfluss der Flussrate auf die N1-Amplitude. So ergab die hohe Flussrate eine hohe N1-Amplitude und die niedrige Flussrate eine niedrige N1-Amplitude.

Kobal untersuchte an fünf Probanden den Einfluss einer gleichbleibenden Konzentration von Linalool bei unterschiedlichen Flussraten von 0,3L-16,6L/min. Dabei wurde die N1-Amplitude in Abhängigkeit einer ansteigenden Flussrate höher [58].

Evans et al. untersuchten, wie in 5.3.2. bereits näher beschrieben, den Einfluss von unterschiedlich hohen Duftstoffmengen und Flussraten an narkotisierten Ratten, allerdings nicht in Kombination. Sie konnten ebenfalls einen Anstieg der N1-Amplituden bei steigender Flussrate nachweisen sowie einen Anstieg der N1-Amplituden bei steigender Duftstoffmenge [73].

Die eigenen Studienergebnisse und die Ergebnisse der bisherigen Studien zeigten, dass ein Einfluss von unterschiedlich hohen Flussraten auf die Größe der N1-Amplitude besteht, indem hohe Flussraten einen intensiven exogenen olfaktorischen Reiz induzierten. Auch bei der Betrachtung der subjektiven Intensitätseinschätzung (5.2) und der N1-P2 Amplitude (5.3.2.1) bestand eine signifikante Beeinflussung

durch eine hohe Flussrate. Die Ergebnisse gehen ebenso mit der Schlussfolgerung von Pause et al. konform, dass innerhalb der endogenen P2 Komponenten die Amplitude der Wichtigkeit und Bedeutung eines olfaktorische Stimulus entspricht.

Für die durchgeführte Studie könnte es bedeuten, dass durch eine hohe Flussrate bei gleichzeitig hoher Duftstoffmenge wie unter Bedingung 4 getestet, mehr Duftstoff an das Riechepithel der Nase in kürzerer Zeit gelangte und zu einer signifikanten Beeinflussung der N1-Amplitude geführt hat. So trat im Vergleich der Amplituden zwischen den Bedingungen 3 und 4 mit einer hohen Flussrate, unter Bedingung 4 mit hoher Duftstoffmenge die höhere N1 Amplitude als unter Bedingung 3 auf.

Diese Vermutung eines starken Einflusses der Flussrate wird zusätzlich durch Ergebnisse von Kobal unterstützt, der in einer kleinen Studie den Probanden den Duftstoff Linalool mit einer Flussrate von 3,4L/min darbot. Diese konnten zwar einen intensiven Geruch wahrnehmen, es waren jedoch keine OERPs ableitbar. Erst ab einer Erhöhung der Flussrate auf 9,7L/min waren, bei gleichbleibender Linaloolkonzentration, von allen fünf Probanden OERPs zu erhalten [58]. Des Weiteren berichtete Kobal, dass ein steilerer und kürzerer Anstieg der Rezeptorpotentiale der Riechzellen durch die Anzahl von pro Zeiteinheit einwirkenden Duftstoffmolekülen auf die Riechschleimhaut bedingt ist, und damit OERP-Amplituden und Latenzen beeinflusst wurden [58].

Bei der Auswertung des Einflusses der Duftstoffmenge auf die N1-Amplitude zeigte sich keine Beeinflussung (s. 4.2.1.7).

Vorherige Studien, die sich auch mit dem Einfluss von unterschiedlichen Duftstoffmengen auf OERPs beschäftigt haben, kamen zu konträren Ergebnissen. So berichteten Tateyama et al. von einem Anstieg der N1 Amplitude unter zunehmender Duftstoffmenge bei einer verwendeten Flussrate von 8L/min [65]. Prah und Benignus beobachteten bei einer relativ kleinen Flussrate von 3L/min auch von einem Anstieg der OERP-Amplituden bei zunehmender Duftstoffmenge [61]. Kobal untersuchte fünf Probanden mit ansteigenden Duftstoffkonzentrationen von Linalool bei einer Flussrate von 16,6L/min und stellte einen Anstieg der N1- und P2-Amplituden fest [58]. Evans berichtete ebenfalls von einem Anstieg der N1-Amplitude bei steigender Duftstoffmenge [73].

Warum wurde die N1-Amplitude nicht durch die Duftstoffmenge beeinflusst? Die N1-Amplitude entspricht der frühen exogenen Komponente und gibt die direkte Stärke eines Stimulus wieder als unmittelbare kortikale Reaktion auf den Reiz [47, 50]. Es

scheint so, dass die Unterschiede in den Duftstoffmengen in der vorliegenden Studie zu gering waren, um einen Einfluss auf die Stimulusstärke und damit auf die N1-Amplitude auszuüben. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Ergebnissen des Einflusses der Duftstoffmenge auf die subjektive Intensitätseinschätzung (5.1) wider. Darin war zwar ein deutlicher Trend, aber kein signifikanter Einfluss von Duftstoffmengen auf die subjektive Intensitätseinschätzung zu beobachten. Im Hinblick auf die Kombination der Bedingungen mit hohen Duftstoffmengen (Bedingung 2 und 4) konnte zwar bei hoher Duftstoffmenge und hoher Flussrate die höchste Amplitude beobachtet werden, aber, wie bereits erwähnt, ohne signifikanten Einfluss.

Die P2-Amplitude blieb dagegen von den Bedingungen, Duftstoffmengen und Flussraten unbeeinflusst. Dies steht im Gegensatz zur der Untersuchung von Hummel et al, die in einer Studie mit 36 Probanden die Wirkung von Oxymetazolin auf die Riechfunktion bei akuter Rhinitis untersuchten. Als Duftstoff wurde H₂S in zwei Konzentrationen verwendet. Mit Steigerung der Duftstoffmenge erhöhten sich die N1- und P2-Amplituden signifikant [79]. H₂S ist, ähnlich wie das in der Studie verwendete PEA, ein rein olfaktorischer Duftstoff. Auch in der bereits erwähnten Studie von Kobal wurden die P2-Amplituden der untersuchten Probanden durch ansteigende Duftstoffmengen von Linalool und Flussraten beeinflusst [58].

Warum die P2-Amplitude sich nicht durch den Einfluss von Duftstoffmenge und Flussrate beeinflussen ließ, ist zunächst eine offene Frage. Festzustellen ist, dass die P2-Amplitude zur endogenen OERP-Komponente gehört [47]. Pause et al. postulierten über die späten OERP-Komponenten, dass diese vermutlich nicht durch Stimulusmerkmale wie Duftstoffmenge oder Flussrate beeinflusst werden, sondern durch die subjektive Bedeutung, die einem olfaktorischen Stimulus gegeben wird [14] und dem Grad der Aufmerksamkeit [96].

Möglicherweise könnte der Grund dafür, dass die P2-Amplituden in der vorliegenden Studie nicht beeinflusst wurden, darin bestehen, dass die unterschiedlichen Duftstoffmengen und Flussraten von PEA für die Probanden keine Unterschiede in der subjektiven Bedeutung verursacht haben. Pause et al. berichteten in ihrer Studie, dass die Probanden die Geruchsqualität von Linalool in verschiedenen Konzentrationen unterschiedlich beurteilten. Dabei wurde die höchste Konzentration von Linalool eher als blumig wahrgenommen und die niedrigste Konzentration als fruchtig [14]. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Gross-Isseroff und Lancet, die in

ihrer Studie die Veränderung der Geruchsqualität in Abhängigkeit von Veränderungen in der Konzentration untersuchten [97]. Es könnte sein, dass der verwendete Duftstoff PEA unabhängig von der Konzentration immer gleich riecht und deshalb keinen Unterschied innerhalb einer subjektiven Bedeutungsgebung ausgelöst hat. Ein andere Erklärung könnte sein, dass auch hier, ähnlich wie in der vorangegangenen Betrachtung der Nichtbeeinflussung der N1-Latenz, die Unterschiede zwischen den getesteten Bedingungen nicht groß genug waren, als dass sie sich in einer endogenen subjektiven Änderung und somit zu einer Änderung der P2-Amplitude im Sinne einer subjektiven Bedeutungsgebung niedergeschlagen hätten.

5.3.5. Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge auf das Signal/Rausch-Verhältnis

Die Ergebnisse der Studie zeigten einen signifikanten Einfluss der Flussrate auf das S/R-Verhältnis. Bei hoher Flussrate entstand, im Vergleich zu niedriger Flussrate, ein signifikant höheres S/R-Verhältnis.

Das S/R-Verhältnis ist definiert als das Verhältnis von Nutzsignalleistung in Form der N1-P2-Amplitude zur Rauschleistung des EEGs und kann in der Olfaktometrie durch verschiedene Methoden verbessert werden.

Boesveldt et al. untersuchten dafür den Einfluss der Stimulusanzahl auf das S/R-Verhältnis und wählten für ihre Studie eine relativ hohe Flussrate von 8L/min und ein ISI von 30s [72]. Sie untersuchten 20 normosmische Probanden mit drei olfaktorischen/trigeminalen Duftstoffen, unter anderem auch PEA mit einer Duftstoffmenge von 20%. Mit jedem olfaktorischen/trigeminalen Stimulus wurde 160mal stimuliert. Das Ergebnis war, dass sich das S/R-Verhältnis der OERPs bei PEA bis zu einer Wiederholung von 80 Stimuli signifikant vergrößerte. Weitere Stimuli darüber hinaus zeigten nur noch einen geringen Effekt auf das S/R-Verhältnis [72].

Die von Boesveldt et al. gewählte Testeinstellung, um ein gutes S/R-Verhältnis zu erhalten, entsprach annähernd den eigenen Testeinstellungen unter Bedingung 3. Hierunter trat, ebenfalls mit einer Flussrate von 8L/min und einer geringfügig höheren PEA Duftstoffmenge von 30%, das größte S/R-Verhältnis innerhalb der getesteten Bedingungen auf. Es scheint so, als dass eine Kombination aus hoher Flussrate und relativ niedriger Duftstoffmenge ein gutes S/R-Verhältnis induziert. Diese Annahme

wird auch durch die weiteren Ergebnisse unterstützt, indem die hohe Flussrate zu signifikant höheren N1-P2-Amplituden und N1-Amplituden führte, was für ein gutes S/R-Verhältnis notwendig ist. Eine hohe Flussrate scheint, wie unter 5.3.2.2 diskutiert, einen signifikanten exogenen Reiz zu induzieren und die N1-Amplitude zu beeinflussen.

Kassab et al. untersuchten den Einfluss von verschiedenen langen ISI auf olfaktorische/trigeminale OERPs [59]. Sie testeten mit ISI von 30s, 20s, und 10s die Duftstoffe PEA, H₂S und als trigeminalen Reiz CO₂ an 10 normosmischen Probanden. Das Resultat war, dass mit kürzer werdenden ISI bei getesteten PEA und H₂S die Höhen der P1-N1 und N1-P2-Amplituden zwar abnahmen, aber unter jeder Testbedingung weiterhin zuverlässige und geeignete OERPs ableitbar waren [59]. Das S/R-Verhältnis selber wurde in der vorliegenden Studie zwar nicht ermittelt, aber niedrigere Amplituden bei kürzer werdenden ISI lassen auf ein kleiner werdendes S/R-Verhältnis schließen.

Morgan et al. untersuchten in ihrer Studie 16 junge (Durchschnitt 22,5 Jahre) und 16 alte (Durchschnitt 69 Jahre) Probanden mit ISI von 45s, 60s, und 90s und Amylacetat als Duftstoff und die Auswirkung auf die N1- und P2-Amplituden und Latenzen. Das Resultat war, dass die OERPs der jungen Probanden nicht signifikant von den ISI beeinflusst wurden. Alte männliche Probanden haben dagegen von einem ISI von 90s profitiert, indem signifikant höhere P2-Amplituden generiert wurden [52]. Das bedeutet, dass eine Verlängerung des ISI über 45s bei der olfaktorischen Testung von jungen Menschen keinen Vorteil in der Verbesserung eines S/R-Verhältnisses bringt und, dass es bei olfaktometrischen Testung von alten Menschen notwendig sein könnte, die Testeinstellungen des Olfaktometers entsprechend anzupassen [52]. Kobal untersuchte in einer Studie die Auswirkungen von ISI von 10, 6, 5, und 3s mit Isoamylacetat als Duftstoff und entdeckte, dass bei einem ISI von 10s sich die OERP-Amplituden kaum veränderten bzw. nach dem vierten verabreichten sogar Reiz erhöhten, während bei einem ISI von 3s nur die ersten beiden Reize ein erkennbares OERP auslösen konnten [58].

In der eigenen Studie wurde ein ISI von 10-13s randomisiert angewendet. Im Vergleich mit den erwähnten Studien zum ISI und deren Auswirkungen auf OERPs schien das gewählte ISI eine adäquate Länge zu haben. Die eigenen Ergebnisse zeigten, dass ein ISI von 10-13s ausreichte, um aussagekräftige OERP-Amplituden

und Latenzen zu erhalten und dabei den Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge auf das S/R-Verhältnis zu untersuchen.

Die separate Auswertung des Einflusses der Duftstoffmenge ergab keine signifikante Beeinflussung des S/R-Verhältnisses. Es zeigte sich allerdings in der Auswertung der Abhängigkeit von Flussrate und Duftstoffmenge eine Interaktion zwischen niedriger Flussrate und hoher Duftstoffmenge. Eine hohe Duftstoffmenge bei niedriger Flussrate induzierte ein größeres S/R-Verhältnis. Im Vergleich hat Bedingung 1 mit niedriger Flussrate und 60% Duftstoffmenge ein S/R-Verhältnis von 1,49 und Bedingung 2 mit niedriger Flussrate und 100% Duftstoffmenge ein S/R-Verhältnis von 1,80, was auf eine gewisse, aber nicht signifikante Beeinflussung der Duftstoffmenge hinweist.

Abschließend ist anzumerken, dass bisher keine weiteren Studien darüber vorhanden sind, die explizit den Zusammenhang von Flussrate und Duftstoffmenge in Einfluss auf das S/R-Verhältnis untersucht haben.

5.3.6. Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge auf die Häufigkeit von OERP-Signalen

Bei der Auswertung des Einflusses der Bedingungen auf die Häufigkeit von OERP-Signalen zeigte sich eine von Bedingung 1 mit bis 52,9% bis Bedingung 4 mit 82,4% ansteigende Häufigkeit von OERP-Signalen. In der Analyse des Einflusses von niedriger und hoher Flussrate war ein deutlicher Trend sichtbar mit einer Signalthäufigkeit von 76,5% bei hoher Flussrate und 58,8% bei niedriger Flussrate. In der Analyse des Einflusses der Duftstoffmenge auf die Signalthäufigkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied. Vor diesem Hintergrund scheint es so, als ob die Flussrate entscheidend an der Signalthäufigkeit beteiligt ist.

Welge-Lüssen et al. untersuchten in ihrer Studie „Test-Retest-Reliability of Chemosensory Evoked Potentials“ 20 normosmische Probanden, unter anderem mit PEA mit einer Duftstoffmenge von 40% und einer Flussrate von 7 l/min. Der Test wurde in mehrtägigen Abständen dreimal wiederholt und zeigte eine gute Test-Retest-Zuverlässigkeit [67].

Im Vergleich der PEA Testbedingungen der gerade beschriebenen Studie mit der eigenen getesteten Bedingung 4 (Flussrate von 8L/min, Duftstoffmenge 50%) lässt sich eine gewisse Übereinstimmung feststellen, obwohl sich die Ergebnisse dazu nicht unmittelbar miteinander vergleichen lassen. So trat unter letzt genannter

Bedingung 4 mit 82,4% die größte Signalfrequenz auf, und in der Studie von Welge-Lüssen zeigte sich unter den gewählten Testbedingungen anhand der Test-Retest-Zuverlässigkeit eine große und zuverlässige Signalfrequenz.

Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von OERP-Signalen wurde auch von Lötsch et al. an 40 funktionell anosmischen, 40 hyposmischen und 43 normosmischen Probanden untersucht, allerdings in Abhängigkeit des TDI-Scores [69]. Es wurde eine Flussrate von 8L/min und eine PEA Duftstoffmenge von 40% getestet. Das Ergebnis war, dass die Wahrscheinlichkeit, ein OERP abzuleiten, größer als 50% war ab einem TDI-Score von >22,6 (TDI-Score normosmisch >30,5; TDI-Score funktional anosmisch <15,5; für TDI-Score hyposmisch >15,5 und <30,5). Da alle in der eigenen Studie getesteten Probanden normosmisch waren mit einem TDI-Score von >31,5, ist in diesem Zusammenhang eine Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von OERP-Signalen vom TDI-Score auszuschließen.

Die Voraussetzungen für eine zuverlässige OERP-Generierung durch Einfluss von Flussrate und Duftstoffmenge wird in der Untersuchung von Gerd Kobal verdeutlicht [58]. Dieser beobachtete, dass bei einer Gesamtflussrate von 3,4L/min der gewählte Duftstoff Linalool zwar als intensiver Geruch wahrgenommen wurde, jedoch keine OERPs ableitbar waren. Erst ab einer Erhöhung der Flussrate auf 9,7L/min bei gleicher Duftstoffmenge Linalool waren von allen fünf Probanden OERPs zu erhalten.

Eine hohe Flussrate hat in den eigenen Ergebnissen zu einer signifikant höheren subjektiven Intensitätswahrnehmung und zu einer signifikant höheren N1-Amplitude der OERPs geführt. Wie in 5.3.2.2 diskutiert, gelangt bei hoher Flussrate und gleichzeitig hoher Duftstoffmenge in kürzerer Zeit, wie unter Bedingung 4 getestet, mehr Duftstoff an das Riechepithel der Nase. Dies könnte es in diesem Kontext bedeuten, dass dadurch eine größere Signalfrequenz induziert wurde.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass die Signalfrequenz im Wesentlichen durch eine hohe Flussrate beeinflusst wird und weniger durch die Duftstoffmenge.

5.4. Schlussfolgerung

In der Studie wurde der Einfluss von unterschiedlich hohen Duftstoffmengen und Flussraten in ihren Auswirkungen auf OERPs untersucht. Ziel der Studie war zu erforschen, wodurch OERPs mehr beeinflusst werden. Ob der Duftstoff einen stärkeren Einfluss auf OERPs ausübt, oder ob OERPs eher durch die Flussrate beeinflusst werden.

Die Ergebnisse der subjektiven Intensitätsbewertung zeigten, dass eine hohe Flussrate zu einer signifikant höheren Intensitätswahrnehmung führte, während im Vergleich hohe und niedrige Duftstoffmengen die subjektive Intensitätsbewertung nicht signifikant beeinflussten.

Weiter konnte gezeigt werden, dass bei hohen Flussraten höhere N1-P2-Amplituden resultierten und bei niedrigen Flussraten niedrige N1-P2-Amplituden. Bei hohen im Vergleich zu niedrigen Duftstoffmengen, entstanden höhere N1-P2-Amplituden bei höheren Duftstoffmengen. Die Interaktion von Flussrate und Duftstoffmenge zeigte, dass bei hoher Flussrate und gleichzeitig hoher Duftstoffmenge die höchste N1-P2-Amplitude resultierte. Es scheint ein synergistisch verstärkender Effekt in der Kombination von Flussrate und Duftstoffmenge in Form einer vermehrten neuronalen Aktivierung auf die N1-P2-Amplitude vorhanden zu sein.

Hohe Flussraten führten auch zu hohen N1-Amplituden, während bei niedrigen Flussraten niedrigere N1-Amplituden resultierten. Hohe Flussraten scheinen einen intensiven exogenen olfaktorischen Reiz zu induzieren. Für die durchgeführte Studie könnte es bedeuten, dass durch eine hohe Flussrate, wie unter Bedingung 4 getestet, mehr Duftstoff an das Riechepithel der Nase in kürzerer Zeit gelangte und zu einer signifikanten Beeinflussung der N1-Amplitude geführt hat.

Duftstoffmengen haben dagegen die N1-Amplitude nicht signifikant beeinflusst, sodass anzunehmen ist, dass die Unterschiede in den Duftstoffmengen zu gering waren, um einen Einfluss auf die Stimulusstärke und damit auf die N1-Amplitude auszuüben. Die P2-Amplitude blieb von Duftstoffmengen und Flussraten unbeeinflusst. Der Grund dafür könnte möglicherweise sein, dass die unterschiedlichen Duftstoffmengen und Flussraten von PEA für die Probanden keine Unterschiede in der subjektiven Bedeutung verursacht haben.

Die Auswirkung einer höheren Flussrate führte zu einer kürzeren P2-Latenz und spiegelt, im Sinne der endogenen OERP-Komponente, die Stärke eines olfaktorischen Stimulus und die dazu verwendete Aufmerksamkeit wider. Die

Auswirkung unterschiedlicher Duftstoffmengen zeigte, dass eine niedrige Duftstoffmenge zu einer kürzeren P2-Latenz führte. Es könnte sein, dass eine niedrige Duftstoffmenge schwerer wahrzunehmen ist und damit ein höheres Maß an Aufmerksamkeit induziert. Das höhere Maß an Aufmerksamkeit spiegelt sich in einer entsprechenden kürzeren P2-Latenz wider.

Die Untersuchung der N1-Latenz ergab, dass sie nicht durch die getesteten Bedingungen, Flussraten und Duftstoffmengen beeinflusst wurde. Möglicherweise bietet das Studiendesign nicht genügend große Differenzierungen zwischen den einzelnen Bedingungen, um die N1-Latenz signifikant zu beeinflussen.

Bei der Untersuchung des S/R-Verhältnisses entstand bei hoher Flussrate ein signifikant höheres S/R-Verhältnis im Vergleich zu einer niedrigeren Flussrate, während die Änderung der Duftstoffmenge keine signifikante Beeinflussung des S/R-Verhältnisses nach sich zog.

Bei der Auswertung des Einflusses der Bedingungen (s.Tab. 1) auf die Häufigkeit von OERP-Signalen zeigte sich eine von Bedingung 1 mit bis 52,9% bis Bedingung 4 mit 82,4% ansteigende Häufigkeit von OERP-Signalen. In der Analyse des Einflusses von niedriger und hoher Flussrate war ein deutlicher Trend sichtbar mit einer Signalfrequenz von 76,5% zugunsten höherer Flussraten. Vor diesem Hintergrund scheint es, dass die Flussrate entscheidend an der Signalfrequenz beteiligt ist. Auch hier ist zu vermuten, dass durch eine hohe Flussrate mehr Duftstoff an das Riechepithel der Nase in kürzerer Zeit gelangt, sodass eine höhere Signalfrequenz induziert wird. Zusammenfassend lässt sich, dass die Signalfrequenz in dieser Studie im Wesentlichen durch eine hohe Flussrate deutlich beeinflusst wird und weniger durch die Änderung der Duftstoffmenge.

Anhand des Vergleiches der Ergebnisse von Bedingung 2 (Flussrate von 4L/min, Duftstoffmenge 100%), mit Bedingung 4 (Flussrate von 8L/min, Duftstoffmenge 50%) wird folgendes verdeutlicht: Die Häufigkeit von OERP-Signalen ist bei in der Summe gleichbleibender Duftstoffmenge bei hoher Flussrate am höchsten und bei höherer Flussrate resultiert eine besseres S/R-Verhältnis.

1. Havlicek, J. and S.C. Roberts, *MHC-correlated mate choice in humans: a review*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(4): p. 497-512.
2. Wobst, B., et al., *Molecular forms of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues*. Genetica, 1998. **104**(3): p. 275-83.
3. Jacob, S., et al., *Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor*. Nat Genet, 2002. **30**(2): p. 175-9.
4. Carrington, M., et al., *HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage*. Science, 1999. **283**(5408): p. 1748-52.
5. Penn, D.J., K. Damjanovich, and W.K. Potts, *MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(17): p. 11260-4.
6. Porter, R.H., J.M. Cernoch, and F.J. McLaughlin, *Maternal recognition of neonates through olfactory cues*. Physiol Behav, 1983. **30**(1): p. 151-4.
7. Russell, M.J., *Human olfactory communication*. Nature, 1976. **260**(5551): p. 520-2.
8. Lundstrom, J.N., et al., *Maternal status regulates cortical responses to the body odor of newborns*. Front Psychol, 2013. **4**: p. 597.
9. Salzman, C.D. and S. Fusi, *Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex*. Annu Rev Neurosci, 2010. **33**: p. 173-202.
10. Temmel, A.F., et al., *Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(6): p. 635-41.
11. Croy, I., S. Nordin, and T. Hummel, *Olfactory disorders and quality of life--an updated review*. Chem Senses, 2014. **39**(3): p. 185-94.
12. Albrecht, J., et al., *Smelling chemosensory signals of males in anxious versus nonanxious condition increases state anxiety of female subjects*. Chem Senses, 2011. **36**(1): p. 19-27.
13. McEwen, B.S., *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain*. Physiol Rev, 2007. **87**(3): p. 873-904.
14. Pause, B.M., B. Sojka, and R. Ferstl, *Central processing of odor concentration is a temporal phenomenon as revealed by chemosensory event-related potentials (CSERP)*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 9-26.
15. Damm, M., et al., *[Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]*. HNO, 2004. **52**(2): p. 112-20.
16. Hummel, A.W.-L., *Riech- und Schmeckstörungen*. 2009: Thieme.
17. Miwa, T., et al., *Impact of olfactory impairment on quality of life and disability*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(5): p. 497-503.
18. Eggert, F., et al., *The major histocompatibility complex and the chemosensory signalling of individuality in humans*. Genetica, 1998. **104**(3): p. 265-73.
19. Aumüller, G., *Duale Reihe Anatomie*. 2014: Thieme
20. Witte, A., *Physiologische Grundlagen des EEG*. 2010.
21. Lüllmann-Rauch, *Histologie*. 2015: Thieme
22. Hansen, W.u., *Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens*. 2009: Thieme.
23. Mombaerts, P., *Seven-Transmembrane Proteins as Odorant and Chemosensory Receptors*. Science, 1999. **286**: p. 707-11.
24. Schmidt, L., Heckmann, *Physiologie des Menschen*. 2010: Springer.
25. Niimura, Y. and M. Nei, *Evolution of olfactory receptor genes in the human genome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(21): p. 12235-40.

26. Hatt, H., *Molecular and cellular basis of human olfaction*. Chem Biodivers, 2004. **1**(12): p. 1857-69.
27. Doty, R.L., P. Shaman, and M. Dann, *Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function*. Physiol Behav, 1984. **32**(3): p. 489-502.
28. Kobal, G., et al., *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**(4): p. 205-11.
29. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
30. Lotsch, J., H. Reichmann, and T. Hummel, *Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss*. Chem Senses, 2008. **33**(1): p. 17-21.
31. Jones-Gotman, M. and R.J. Zatorre, *Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision*. Neuropsychologia, 1988. **26**(3): p. 387-400.
32. Masaoka, Y., et al., *Impairment of odor recognition in Parkinson's disease caused by weak activations of the orbitofrontal cortex*. Neurosci Lett, 2007. **412**(1): p. 45-50.
33. Wolfensberger, M., I. Schnieper, and A. Welge-Lussen, *Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery*. Acta Otolaryngol, 2000. **120**(2): p. 303-6.
34. Hummel, T., et al., *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): p. 237-43.
35. Hummel, T., et al., *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**(10): p. 976-81.
36. Heilmann, S., et al., *Clinical assessment of retronasal olfactory function*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(4): p. 414-8.
37. Hummel, T. and A. Welge-Luessen, *Assessment of olfactory function*. Adv Otorhinolaryngol, 2006. **63**: p. 84-98.
38. G.Matern, C.M., D.Mrowinski, *Olfactory Evoked Potentials (OEP) and Contingent Negative Variation (CNV) in the Assessment of Smell Disorders*. Laryngorhinootologie, 1995. **74**(2): p. 118-121.
39. Oleszkiewicz, A., et al., *Development of the Arabic version of the "Sniffin' Sticks" odor identification test*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016. **273**(5): p. 1179-84.
40. Hummel, T., et al., *[Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders]*. HNO, 2000. **48**(6): p. 481-5.
41. Speckmann, H., Köhling, *Physiologie*. 2008: Elsevier.
42. White, K.R., et al., *A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: research design and results of the study*. Am J Audiol, 2005. **14**(2): p. S186-199.
43. Jayaraman, M., et al., *Multifocal visual evoked potential in optic neuritis, ischemic optic neuropathy and compressive optic neuropathy*. Indian J Ophthalmol, 2014. **62**(3): p. 299-304.

44. Tugcu, B., et al., *Assessment of structural and functional visual outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis with visual evoked potentials and optical coherence tomography*. J Neurol Sci, 2013. **335**(1-2): p. 182-5.
45. Polich, J. and A. Kok, *Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review*. Biol Psychol, 1995. **41**(2): p. 103-46.
46. Krauel, K., et al., *Attentional modulation of central odor processing*. Chem Senses, 1998. **23**(4): p. 423-32.
47. Pause, B.M., et al., *The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP)*. Psychophysiology, 1996. **33**(4): p. 376-84.
48. Lorig, T.S., *The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial*. Int J Psychophysiol, 2000. **36**(2): p. 91-104.
49. Rombaux, P., et al., *Olfactory testing in clinical practice*. B-ENT, 2009. **5 Suppl 13**: p. 39-51.
50. Geisler, M.W., et al., *Neuropsychological performance and cognitive olfactory event-related brain potentials in young and elderly adults*. J Clin Exp Neuropsychol, 1999. **21**(1): p. 108-26.
51. Evans, W.J., L. Cui, and A. Starr, *Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995. **95**(4): p. 293-301.
52. Morgan, C.D., et al., *Olfactory event-related potentials: older males demonstrate the greatest deficits*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997. **104**(4): p. 351-8.
53. Morgan, C.D., et al., *Olfactory P3 in young and older adults*. Psychophysiology, 1999. **36**(3): p. 281-7.
54. Hummel, T., et al., *Chemosensory event-related potentials change with age*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998. **108**(2): p. 208-17.
55. Hummel, T. and G. Kobal, *Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1999. **256**(1): p. 16-21.
56. Lorig, T.S., et al., *The effects of active and passive stimulation on chemosensory event-related potentials*. Int J Psychophysiol, 1996. **23**(3): p. 199-205.
57. Rombaux, P., et al., *Usefulness and feasibility of psychophysical and electrophysiological olfactory testing in the rhinology clinic*. Rhinology, 2009. **47**(1): p. 28-35.
58. Kobal, G., *Elektrophysiologische Untersuchung des menschlichen Geruchssinns*. 1981.
59. Kassab, A., et al., *Effects of short inter-stimulus intervals on olfactory and trigeminal event-related potentials*. Acta Otolaryngol, 2009. **129**(11): p. 1250-6.
60. Hummel, T., et al., *Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1992. **84**(2): p. 192-5.
61. Benignus, J.D.P.a.A., *Olfactory evoked responses to odorous stimuli of different intensities*. Chemical Senses, 1992. **17**: p. 417-425.
62. Doty, R.L., et al., *Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans*. Physiol Behav, 1978. **20**(2): p. 175-85.

63. Knecht, M. and T. Hummel, *Recording of the human electro-olfactogram*. *Physiol Behav*, 2004. **83**(1): p. 13-9.
64. Covington, J.W., et al., *Normal aging and odor intensity effects on the olfactory event-related potential*. *Int J Psychophysiol*, 1999. **32**(3): p. 205-14.
65. Tateyama, T., et al., *Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. **108**(5): p. 449-55.
66. Iannilli, E., et al., *A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials*. *Neuroimage*, 2013. **77**: p. 254-61.
67. Welge-Lussen, A., et al., *Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials*. *J Clin Neurophysiol*, 2003. **20**(2): p. 135-42.
68. Murphy, C., et al., *Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold*. *Chem Senses*, 1994. **19**(1): p. 47-56.
69. Lotsch, J. and T. Hummel, *The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function*. *Behav Brain Res*, 2006. **170**(1): p. 78-83.
70. Dalton, P., et al., *The merging of the senses: integration of subthreshold taste and smell*. *Nat Neurosci*, 2000. **3**(5): p. 431-2.
71. Odom, J.V., et al., *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)*. *Doc Ophthalmol*, 2010. **120**(1): p. 111-9.
72. Boesveldt, S., et al., *Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials*. *Clin Neurophysiol*, 2007. **118**(3): p. 690-5.
73. Starr, W.J.E.a.A., *Stimulus parameters and temporal evolution of the olfactory evoked potential in rats*. *Chemical Senses*, 1992. **17**: p. 61-77.
74. Maxwell M. Mozell, P.F.K.a.S.J.M., *The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants*. *Chemical Senses*, 1991. **16**: p. 631-649.
75. Scott, J.W., H.P. Acevedo, and L. Sherrill, *Effects of concentration and sniff flow rate on the rat electroolfactogram*. *Chem Senses*, 2006. **31**(6): p. 581-93.
76. Olofsson, J.K. and S. Nordin, *Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials*. *Chem Senses*, 2004. **29**(7): p. 629-37.
77. Kobal, G. and C. Hummel, *Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988. **71**(4): p. 241-50.
78. Hummel, T., et al., *Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli*. *Toxicol Lett*, 2003. **140-141**: p. 273-80.
79. Hummel, T., et al., *Effects of the nasal decongestant oxymetazoline on human olfactory and intranasal trigeminal function in acute rhinitis*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. **54**(7): p. 521-8.
80. Murphy, C., et al., *Olfactory event-related potentials and aging: normative data*. *Int J Psychophysiol*, 2000. **36**(2): p. 133-45.
81. Doty, R.L. and V. Kamath, *The influences of age on olfaction: a review*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 20.
82. Ohla, K. and J.N. Lundstrom, *Sex differences in chemosensation: sensory or emotional?* *Front Hum Neurosci*, 2013. **7**: p. 607.
83. Lundstrom, J.N., et al., *Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli*. *Int J Psychophysiol*, 2005. **57**(3): p. 181-6.
84. Jacob, T.J., et al., *Psychophysical evaluation of responses to pleasant and mal-odour stimulation in human subjects; adaptation, dose response and gender differences*. *Int J Psychophysiol*, 2003. **48**(1): p. 67-80.

85. Olofsson, J.K., et al., *Olfactory and chemosomatosensory function in pregnant women assessed with event-related potentials*. *Physiol Behav*, 2005. **86**(1-2): p. 252-7.
86. Murphy, C., *Age related Effects on the Threshold, Psychophysical Function and Pleasantness of Menthol*. *Journal of Gerontology*, 1983. **38**: p. 217-222.
87. Sorokowska, A., et al., *Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015. **272**(8): p. 1937-44.
88. Doty, R.L. and R. Frye, *Influence of nasal obstruction on smell function*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1989. **22**(2): p. 397-411.
89. Liss, L. and F. Gomez, *The nature of senile changes of the human olfactory bulb and tract*. *AMA Arch Otolaryngol*, 1958. **67**(2): p. 167-71.
90. Schneider, R.A., C.E. Schmidt, and J.P. Costiloe, *Relation of odor flow rate and duration to stimulus intensity needed for perception*. *J Appl Physiol*, 1966. **21**(1): p. 10-4.
91. Hummel, T. and G. Kobal, *Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. **84**(1): p. 84-9.
92. A. Livermore, T.H.a.G.K., *Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. **83**: p. 201-210.
93. Lapid, H. and T. Hummel, *Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium*. *Chem Senses*, 2013. **38**(1): p. 3-17.
94. Ottoson, D., *Sustained potentials evoked by olfactory stimulation*. *Acta Physiol Scand*, 1954. **32**(4): p. 384-6.
95. Wang, L., L. Chen, and T. Jacob, *Evidence for peripheral plasticity in human odour response*. *J Physiol*, 2004. **554**(Pt 1): p. 236-44.
96. Geisler, M.W. and C. Murphy, *Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli*. *Int J Psychophysiol*, 2000. **37**(3): p. 309-15.
97. Gross-Isseroff, R., *Concentration- dependent changes of perceived odor quality*. *Chemical Senses*, 1988. **13**: p. 191-204.

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Per Peters, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ Beeinflussung olfaktorisch evozierter Potentiale durch Flussrate und Duftstoffmenge“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Frau Prof. Dr. Heidi Olze danke ich für die Möglichkeit, an der „Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin“ zu forschen. Herrn Dr. med. Florian Uecker danke ich für die kompetente und hilfreiche Betreuung und Unterstützung, insbesondere bei den olfaktometrischen Untersuchungen.

Die Anregung für diese Arbeit und das Thema verdanke ich Herrn Dr. med. Valentin Schriever, Forschungsleiter am „Interdisziplinären Institut für Riechen und Schmecken“ des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums Dresden, der mich kompetent und geduldig in die Erforschung des Geruchssinns eingeführt und meine Arbeit begleitet hat. Ich habe in dieser Zeit viel gelernt und die gemeinsame Arbeit hat mir viel Freude gemacht.

Hr. Prof. Thomas Hummel, Leiter vom „Interdisziplinären Institut für Riechen und Schmecken“ des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums Dresden danke ich sehr herzlich für die unkomplizierte Unterstützung und Möglichkeit einer Einarbeitung in das Feld der Riechforschung.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch insbesondere bei meiner Frau sowie der weiteren Familie bedanken, ohne deren Unterstützung, Wohlwollen und Verzicht ich diese Arbeit nicht hätte durchführen können.