

**Sachbericht zum Thema:
„Untersuchungen von Reaktionen der
Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates
nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei
Patienten mit MCS“**

Kurztitel: MCS und neurogene Entzündung

Das Teilvorhaben wurde im Rahmen der multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms (Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit) bzw. der IEI (Idiopathische umweltbezogene Unverträglichkeiten) unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien“ durchgeführt und mit Mitteln aus dem UFOPLAN des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Auftrag des Umweltbundesamtes gefördert (Förderkennzeichen ZV2-1368-342).

Durchgeführt unter der Leitung von
Professor Dr. med. Gerd Kobal
Extraordinarius Physiologische Pharmakologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 9
91054 Erlangen

Sachbericht zum Antrag auf Gewährung einer Zuwendung vom 21.06.1999 und für
den Zuwendungsbescheid vom 27.08.1999, Bewilligungszeitraum
01.09.1999 bis 31.08.2000:

Dr. med. Bertold Renner
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 9
91054 Erlangen

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1 Einleitung.....	4
2 Ziel und geplanter Ablauf des Projektes	7
3 Vorstudie zur Toxikologie von 2-Propanol	9
4 Material und Methoden.....	13
4.1 Riechtestung mit den Sniffin' Sticks.....	14
4.2 Akustische Rhinometrie	15
4.3 Bestimmung der Entzündungsmediatoren im Nasensekret.....	16
4.4 EEG-Ableitung mit evozierten Potentialen.....	17
4.5 EEG-Hintergrundaktivität.....	19
4.6 Tracking Performance	20
4.7 Psychophysische Fragebögen.....	21
4.8 Änderung im Versuchsdesign.....	21
4.9 Statistische Analyse.....	22
5 Ergebnisse.....	23
5.1 Ergebnisse der Riechtestung mit Sniffin' Sticks.....	24
5.2 Nasenatmung und akustische Rhinometrie	26
5.2.1 Einschätzung der Nasenatmung.....	26
5.2.2 Akustische Rhinometrie	27
5.3 Psychophysik - OEP	28
5.3.1 Qualität „Stechen“ nach Duftstoffexposition.....	28
5.3.2 Qualität „Brennen“ nach Duftstoffexposition	29
5.3.3 Einschätzung Müdigkeit - OEP	30
5.4 Psychophysik - Provokation.....	30
5.4.1 Intensitätsschätzung nach Provokation	30
5.4.2 Qualität „Stechen“ nach Provokation	31
5.4.3 Qualität „Brennen“ nach Provokation.....	32
5.5 Tracking Performance	32
5.6 EEG-Hintergrundaktivität.....	34
5.7 EEG-Olfaktorisches P300.....	36
6 Diskussion	38
7 Zusammenfassung	41
8 Literaturverzeichnis	43
9 Verzeichnisse	46
9.1 Tabellenverzeichnis	46
9.2 Abbildungsverzeichnis	46
9.3 Abkürzungsverzeichnis.....	47
10 Anhang	48

1 Einleitung

Riechen und Schmecken werden unter dem Begriff der „Chemischen Sinne“ (Chemosensorik) zusammengefasst. Vereinfacht dargestellt lassen sich hier drei Systeme abgrenzen: Zum einen werden beim Schmecken die Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter über mehrere Nerven, von der Zunge ausgehend, zum Gehirn geleitet. Ein zweites System kann z. B. durch Aromen, die beim Essen im Mund- und Rachenraum freigesetzt werden, über den Riechnerv aktiviert werden. Zum anderen werden die Riech- oder Schmeckeindrücke durch den Fühlernerv (Nervus trigeminus) mit beeinflusst. So ist es zum Beispiel möglich, den herben Charakter eines Parfüms oder auch den kühlenden Eindruck von Pfefferminze differenziert wahrzunehmen.

Bei Riechstörungen kann es zu einem teilweise oder kompletten Ausfall des Riechvermögens kommen. Die partielle Riechminderung wird als Hyposmie und der vollständige Verlust als Anosmie bezeichnet. Die Auslöser solcher Beschwerden können von einer viralen Grippe, einer Schädelverletzung, einem Medikament bis hin zu systemischen Erkrankungen oder auch Tumorerkrankungen reichen. Angeborene Riechstörungen sind eher selten (z. B. Kallmann-Syndrom).

Als Parosmie wird eine qualitative Riechstörung bezeichnet, bei der ein Patient den Geruch nicht mehr richtig identifizieren kann und oft nur einen unangenehmen Einheitsgeruch wahrnimmt. Zur Untersuchung der Riechleistung stehen mehrere subjektive, aber auch objektive Verfahren mittels EEG-Ableitung (Elektro-Enzephalogramm) zur Verfügung, um das Ausmaß und die Art einer Riechstörung zu differenzieren.

Patienten, die nach eigenen Angaben an MCS (Multiple Chemical Sensitivity) leiden, berichten, dass sie von niedrigdosierten Chemikalien krank werden. Für die medizinische Versorgung ergibt sich jedoch das Problem, dass ihre Beschwerden mit dem klassisch toxikologischen Ansatz nicht erklärbar sind. Da die Ätiologie völlig unbekannt ist und außerdem eine große Unsicherheit in der Diagnosestellung von MCS besteht, ist eine kausale Therapie zur Zeit nicht möglich. Nicht auszuschließen ist, dass die Beschwerden eher auf die individuelle Empfindlichkeit der Patienten als auf die Toxizität der Chemikalien selbst zurückzuführen sind. Offen bleibt dann allerdings, wie diese erhöhte Empfindlichkeit entsteht.

Jahrzehnte vor der MCS-Diskussion wurde von klinischen Ökologen und Umweltmedizinern beobachtet, dass Chemikalien, die von der Durchschnittsbevölkerung toleriert wurden, bei empfänglichen Personen Erkrankungen hervorriefen. Zur Erklärung bemühten sie das Modell des Allgemeinen Adaptations-Syndroms von Hans Selye (Selye 1948). Danach adaptiert der Organismus in der Regel auf (chemische) Stressoren. Bei wiederholter Exposition jedoch geht diese Adaptationsfähigkeit in manchen Fällen verloren, und es kommt schließlich zur Ausbildung einer Organfehlfunktion oder einer Erkrankung. Unterstützt wird eine solche individuelle Empfindlichkeit durch genetische und psychosoziale Faktoren. Dieses ökologische Modell trifft jedoch, gemessen an den Cullen-Kriterien, auf MCS nicht zu, da herkömmliche medizinische Analysen nicht helfen, die Symptome zu erfassen.

Generell betrachten die beiden Ansätze, der ökologische Ansatz und der Ansatz Cullens, ganz unterschiedliche Zusammenhänge. Während der ökologische Ansatz die chemische Exposition und daraus resultierende Erkrankungen hervorhebt, beschränkt sich der Ansatz Cullens auf den Zusammenhang zwischen chemischer Exposition und zeitlich verzögerter chemischer Überempfindlichkeit ohne eindeutige Organmanifestation.

Neurophysiologie der MCS: Es gibt nur wenige neurophysiologische Untersuchungen unter Verwendung von z. B. EEG, EMG. Beispielsweise berichten Staudenmayer und Selner (Staudenmayer and Selner 1990), dass MCS-Patienten eine größere (beta) β -Aktivität im Ruhe-EEG zeigten als gesunde Kontrollen. In eigenen Untersuchungen mit olfaktorisch evozierten Potentialen wurden Veränderungen der kognitiven späten Potentialkomponenten nach doppelt-blinder Provokation gefunden (Hummel et al. 1996c).

Nasen-Pathologie und Geruch: MCS-Patienten berichten häufig über eine erhöhte Geruchssensibilität. Man fand jedoch bisher keine Unterschiede zwischen MCS-Patienten und alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen z. B. bezüglich der Wahrnehmungsschwelle von Phenylethylalkohol (PEA) (Doty et al. 1988, Fiedler et al. 1996). Im überschwelligem Bereich hingegen beurteilten MCS-Patienten PEA bei signifikant niedrigeren Konzentrationen als stechend, unangenehm und ungesund. Mit Pyridin fand sich ein solcher Unterschied nicht. Im Gegensatz zur sensorischen Testung fanden Doty et al. (1988) bei der Untersuchung der Nasengeometrie einen erhöhten Nasenwiderstand bei MCS-Patienten. Dies könnte möglicherweise zu einem veränderten Atmungsverhalten führen, was zusammen mit einer neurogenen Entzündung als mögliche Ursache für die erhöhte Reagibilität im überschwelligem Bereich diskutiert wird (Fiedler and Kipen 1997). Entzündungsvorgänge in der Nase werden als mögliche Ursache für MCS ebenso diskutiert (z. B. (Kipen et al. 1992)).

In unserem Labor wurde in den letzten 10 Jahren eine Testbatterie zur Untersuchung der Aktivität des olfaktorischen und chemosomatosensorischen Systems entwickelt. Mit Hilfe dieser Methoden sind zahlreiche Untersuchungen an gesunden Probanden und an Patienten durchgeführt worden (Kobal and Hummel 1990, Kobal and Hummel 1991, Kobal and Hummel 1998, Hummel et al. 2000, Kobal et al. 2000).

Da die charakteristischen Symptome bei MCS-Patienten durch sehr niedrige Konzentrationen von Chemikalien ausgelöst werden – oft in der Größenordnung olfaktorischer Schwellenkonzentrationen – wird angenommen, dass möglicherweise die intranasalen Chemorezeptoren bzw. deren nachgeschaltete sensorische Apparate bei der Pathophysiologie von MCS eine Rolle spielen. In einer bei uns durchgeführten Studie (Hummel et al. 1996c) wurde daher versucht zu überprüfen, ob MCS-Patienten Unterschiede in den olfaktorischen und trigeminalen Antworten nach einer doppelt-blinden Provokation mit Raumluft und 2-Propanol aufwiesen.

Insgesamt nahmen an dieser Studie 23 Patienten an dieser Untersuchung teil (mittleres Alter 47 Jahre, 13 Frauen, 10 Männer). Die Diagnose MCS wurde auf der Basis der Cullen-Kriterien gestellt. Die Leistungen der nasalen chemischen Sinne wurden mit Hilfe von Chemosensorisch Evozierten Potentialen (CSEP) und psychophysischen Tests (Diskriminationstest, Phenylethylalkohol-Schwelle) gemessen. CSEP wurden nach Reizung mit dem spezifisch olfaktorischen Riechstoff H_2S (Schwefelwasserstoff) und dem trigeminalen Reizstoff CO_2 (Kohlendioxid) ausgelöst. Diese Testungen ergaben in einer ersten Auswertung 3 Hauptresultate:

[1] Etwa 20% der Patienten mit MCS gaben Symptome unabhängig von der Art der Provokation an. Wir schlossen daraus, dass MCS Patienten eine generell erhöhte Tendenz zur Symptomgenerierung auch bei unspezifischen experimentellen Situationen haben. [2] Änderungen in den Latenzzeiten der CSEPs wiesen auf eine zentralnervöse Verarbeitungsvariante sowohl von olfaktorischen als auch trigeminalen Reizen hin. [3] Die Riechschwellen veränderten sich nicht. Im Gegensatz dazu gab es Unterschiede in der Diskrimination von Gerüchen. Nach der Exposition mit 2-Propanol zeigte sich eine geringere – möglicherweise durch Habituation oder Ermüdung verursachte - Verminderung der Diskriminationsleistung

im Vergleich zur Exposition mit Raumluft. In der Veröffentlichung (Hummel et al. 1996c) wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Daten mit aller Vorsicht zu interpretieren seien, da in dem Experiment keine Kontrollgruppe eingeschlossen war. In einer zweiten Untersuchung wurden 23 gesunde Kontroll-Probanden mit demselben Protokoll untersucht. Sie waren zu den MCS-Patienten alters- und geschlechtsgleich ausgewählt und dienten als Kontrollgruppe. Bei der Auswertung ergaben sich zusätzlich interessante Gruppenunterschiede. Herausgegriffen seien einige Ergebnisse, die die Basis für die in der geplanten Studie aufgestellten Hypothesen bilden. Die MCS-Patienten wiesen in der Regel schlechtere Ergebnisse in den Riechtests auf als die Kontrollgruppe.

Dies galt für den Identifikationstest, den Diskriminationstest sowie für einige Parameter des chemosensorisch evozierten Potentials. Ein besonders interessanter Unterschied betraf die Nasengeometrie. Während die Kontroll-Probanden kaum auf die Provokationen mit Raumluft und 2-Propanol reagierten, zeigten die MCS-Patienten eine deutliche Reaktion. Ihre Nasenvolumina nahmen infolge Schwellung der Nasenschleimhaut deutlich ab. Wir interpretieren dies als eine höhere Reaktionsbereitschaft der Nasenschleimhaut, die möglicherweise durch eine größere Empfindlichkeit des nociceptiven C-Fasersystems zustande kommt. Die Stimulation könnte zur überhöhten Ausschüttung von Neuropeptiden führen und damit Reaktionen im Sinne einer neurogenen Entzündung auslösen.

2 Ziel und geplanter Ablauf des Projektes

Das geplante Projekt konzentrierte sich darauf, Methoden zu erproben und zu etablieren, die es ermöglichen, die „Neurogene-Entzündungs-Hypothese“ sowie die „Zentrale-Informationsverarbeitungs-Hypothese“ zu überprüfen. Die Pilotstudie sollte zugleich erste Untersuchungsergebnisse für eine Teilstichprobe von Patienten mit MCS-Verdacht (Ebene 1) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Probanden liefern.

Die neurogene Entzündung als Spezialfall einer Entzündung ist deshalb von besonderer Bedeutung, da diese Entzündungsform ohne Erregerorganismen durch Stimulation chemosensitiver C-Fasern ausgelöst werden kann. Über einen Axonreflex kommt es zu einer entzündlichen Reaktion durch Freisetzung von Neuropeptiden etc. des umgebenden Gewebes. Die Veränderungen bei MCS könnten an verschiedenen Stellen dieses Schaltkreises vorkommen, z. B. am afferenten Rezeptor in Form von Änderungen der Nervenfaserdichte, des Neuropeptidgehaltes oder der Menge freigesetzter Neuropeptide, auf der Ebene des Neuropeptidrezeptors, des Transduktionsmechanismus oder der intrazellulären Weiterleitung. Veränderungen können jedoch auch in der zentralen Verarbeitung des Stimulus vorkommen sowie in der Kontrolle oder Ausführung autonomer Prozesse. Entzündungsmediatoren können die neurogene Entzündung modulieren. So kommen Enzyme, die Neuropeptide vermindern können, z. B. neutrale Endopeptidasen, im Atemwegsepithelium vor und können dort oxidativ durch Tabakrauch-Exposition inaktiviert werden (Dusser et al. 1989). Sensorische Informationsverarbeitungsprozesse sind bei MCS-Patienten möglicherweise verändert. So könnten MCS-Patienten Veränderungen in der Adaptation, Habituation, in der kortikalen Repräsentation, der Wahrnehmung, Kognition sowie der Hedonik zeigen. Die Adaptation oder Habituation auf wiederholte chemosensitive Stimulation mag ebenfalls unterschiedlich sein (Kobal and Hummel 1989, Kobal and Hummel 1991, Hummel et al. 1994).

Im geplanten Forschungsprojekt sollten folgende Problemstellungen bearbeitet werden, die sich an den oben aufgestellten Hypothesen orientieren:

- MCS-Patienten produzieren mehr Neuropeptide und Eicosanoide als Antwort auf Irritantien.
Nach Reizung mit dem geruchlosen aber konzentrationsabhängig schmerzhaften Kohlendioxid bzw. nach Reizung mit 2-Propanol sollten die Konzentrationen von Prostaglandinen und Leukotrienen in der Nasenschleimhaut gemessen und mit denen gesunder Kontroll-Probanden verglichen werden. Es sollte untersucht werden, welche der genannten Stimulationsmethoden in Bezug auf Akzeptanz durch die Patienten und im Hinblick auf die produzierten Unterschiede die besten Voraussetzungen für eine größer angelegte Untersuchung bietet.
- Die Projektpartner der Multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien“ waren in diesem Zusammenhang an olfaktometrischen Untersuchungen mit evozierten Potentialen insbesondere an kognitiven Komponenten dieser Potentiale interessiert. Patienten aus diesen Arbeitsgruppen sollten in Erlangen olfaktometriert werden und die kognitive Komponente P300 (Positive Potentialkomponente nach einer Latenzzeit von ca. 300 ms) in den

olfaktorisch evozierten Potentialen auf eine veränderte kognitive Verarbeitung von Riechreizen im „Odd ball“-Paradigma untersucht werden. Die Komponente P300, die mit dem Überraschungseffekt eines seltenen Reizes korreliert, sollte gegenüber der P300-Komponente Gesunder vergrößert sein.

Alle genannten Ziele wurden explorativ angegangen, d. h. es wurden keine gültigen Verifikationen/Falsifikationen der Hypothesen angestrebt. Stattdessen sollten die besten Methoden herausgesucht werden, mit Hilfe derer die Bedeutung einer neurogenen Entzündung in der Pathophysiologie von MCS geklärt werden kann.

Die zu untersuchenden Patienten sollten grundsätzlich aus den klinischen Arbeitsgruppen übernommen werden, in denen eine regelrechte Diagnosestellung mit den entsprechenden klinischen Voruntersuchungen (Eis et al. 1997) erfolgte.

Die zu untersuchenden Patienten wurden von den kooperierenden Arbeitsgruppen voruntersucht und dann nach Erlangen geschickt. In der Regel war eine zwei- bis dreitägige Untersuchungsdauer erforderlich. Die Verteilung der Untersuchungen auf einen längeren Zeitraum erlaubte ausreichende Erholungspausen und ein entspanntes Procedere. Da die „Chemischen Sinne“ durch starke Adaptation und Habituation ausgezeichnet sind, mussten ohnehin lange reizfreie Phasen die Messungen unterbrechen, um eine ausreichende „Recovery“ zu gewährleisten.

Es war geplant, mindestens 20 Patienten und ebenso viele Kontroll-Probanden für die Fragestellung „Vermehrte Eicosanoide“ zu untersuchen. Dabei sollten durch „nasal lavage“ die Entzündungsmediatoren Prostaglandin E und Leukotriene vor und nach einer Stimulation gewonnen und deren Konzentrationen in den Proben bestimmt werden.

In Zusammenarbeit mit den kooperierenden Arbeitsgruppen bestand außerdem die Aufgabe, eine geeignete Provokationsmethode zu entwickeln und festzulegen, die auch ohne spezielle Expositions- oder Umweltkammern durchführbar war. Es sollten dann die oben genannten Messungen vor und nach einer Provokation durchgeführt werden. Wichtig war, dass die Provokation doppelt blind erfolgen musste.

Das Untersuchungsprogramm bestand neben der Standarduntersuchung des Riechsinn (Sniffin' Sticks) aus einer Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale inklusive einer P300-Komponente.

3 Vorstudie zur Toxikologie von 2-Propanol

Die kooperierenden Arbeitsgruppen brachten Vorschläge für Testsubstanzen bzw. Provokationsstoffe zur Durchführung der Provokation ein (siehe Tab. 1). Anhand dieser Vorgaben und im Hinblick auf die technische Durchführbarkeit mit Hilfe eines Olfaktometers musste ein Provokationsstoff gefunden werden, der aus toxikologischer Sicht für die Patienten und Kontroll-Probanden zumutbar war. Aus diesen Überlegungen heraus wurde 2-Propanol als Provokationsstoff in einer Konzentration gewählt, die im Bereich der Riechschwelle lag, also bei etwa 7,5 mg/m³ bis 23 mg/m³. Die Provokationsdauer wurde nach den oben genannten Erfahrungen auf 10 Minuten festgelegt. 2-Propanol-Alkohol wird u. a. als Lösungsmittel in ätherischen Ölen, in Hautdesinfektionsmitteln, in Glasscheibenreiniger, in Frostschutzmitteln, zur Seifenherstellung, als Konservierungszusatz und als Ethanolersatzstoff eingesetzt (Ludewig 1999). Andere Autoren sprechen sogar von einer Beimischung in Nahrungsmitteln, wie z. B. Tee oder Bier (Koss and Tesseraux 1999). Im Falle einer Intoxikation wären Symptome zu erwarten, wie sie bei einer Ethanolvergiftung auftreten. Der Hauptmetabolit von 2-Propanol ist Aceton. Das beteiligte Enzym ist wie bei Ethanol die Alkoholdehydrogenase (ADH). Der Unterschied zu Ethanol liegt hier besonders in der geringeren Aktivität der ADH für das Substrat 2-Propanol (ca. 90% geringer). Daraus könnten sich im Vergleich zu Ethanol etwas längere Eliminationszeiten für 2-Propanol ergeben.

Tab. 1: Vorschläge aus den beteiligten Zentren für Testsubstanzen bzw. für Provokationsstoffe

Aachen	Berlin	Bredstedt	Freiburg	Gießen	München
	Geosmin				
	Duftstoffmix		Duftstoffmix	Duftstoffmix	
Toluol	Toluol		Toluol	Toluol	Toluol
Limonen	Limonen		Limonen		
	Aceton				Aceton
					Propylalkohol
	4-Phenylcyclohexen				
	Formaldehyd				
Ethylbenzol					
	Vanillin		Kaffee		
Ammoniak					

Zur Beurteilung der Belastung der Patienten/Kontroll-Probanden und zum Nachweis systemischer Effekte durch die Provokation wurde in einer Vorstudie an 3 Probanden 2-Propanol (Isopropylalkohol) und Aceton im Vollblut unter verschiedenen Bedingungen bestimmt. Diese Ergebnisse wurden in den Antrag an die Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg zur

Beurteilung des Projektes eingearbeitet. Die Laboruntersuchungen wurden am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (Privatdozent Dr. med. T. Kraus) durchgeführt.

Die Blutentnahmen fanden immer zu folgenden festen Zeitpunkten statt:

- erste Blutentnahme – kurz vor der Exposition mit 2-Propanol (0 min)
- zweite Blutentnahme – 5 Minuten nach der Exposition mit 2-Propanol (15 min)
- dritte Blutentnahme – 2,8 Stunden nach der Exposition mit 2-Propanol (180 min)

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1-5 dargestellt.

Die Kontroll-Probanden und Patienten wurden in dieser Studie instruiert, während der Exposition mit 2-Propanol durch den offenen Mund zu atmen. Diese „Normbedingung“ wird im Folgenden mit „Mundatmung“ bezeichnet. Der aktive Verschluss des Nasenraums durch Anheben des weichen Gaumens im Rachenbereich, sog. „velopharyngeal closure“, wurde hier nicht verwendet. Das Erlernen dieser Atemtechnik in kurzer Zeit wäre für die Patienten und Kontroll-Probanden nicht möglich gewesen. Daher kam diese Atemtechnik auch in der Vorstudie nicht zum Einsatz.

Wenn ein Studienteilnehmer die Mundatmung nicht oder nur teilweise befolgen würde, könnte es zum Einatmen von 2-Propanol kommen. Diese Variante wurde in der Vorstudie ebenfalls getestet (Proband atmet nur durch die Nase mit geschlossenem Mund, sog. „Inhalation“).

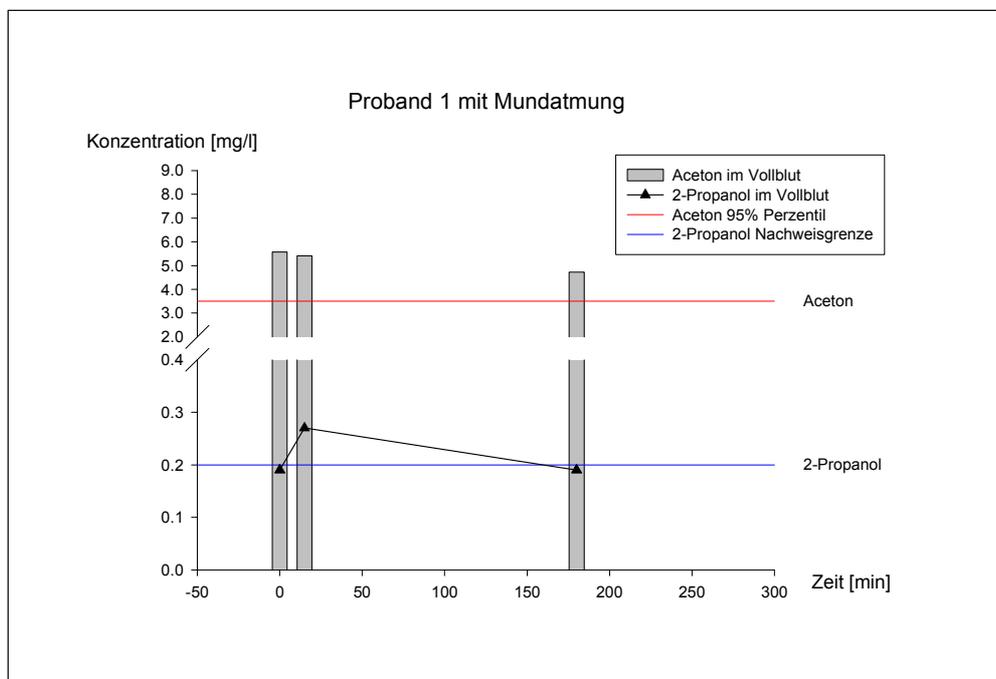


Abb. 1: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Mundatmung des Probanden 1, der **Biologische Arbeitsplatz Toleranzwert** (BAT von 50 mg/l Aceton) wurde nicht erreicht

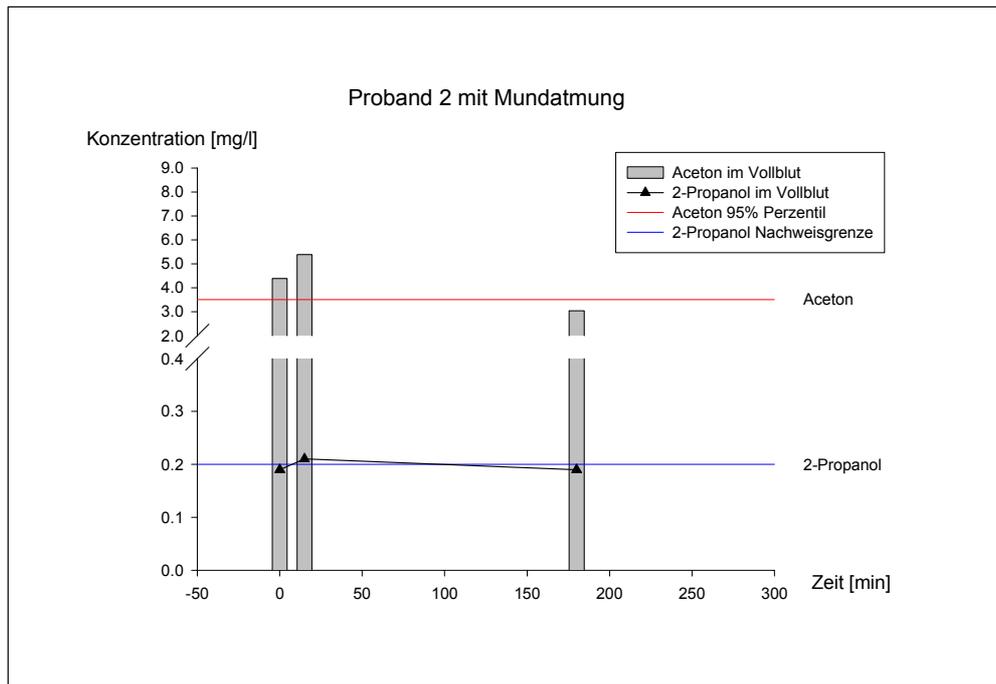


Abb. 2: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Mundatmung des Probanden 2, der BAT von 50 mg/l Aceton wurde nicht erreicht

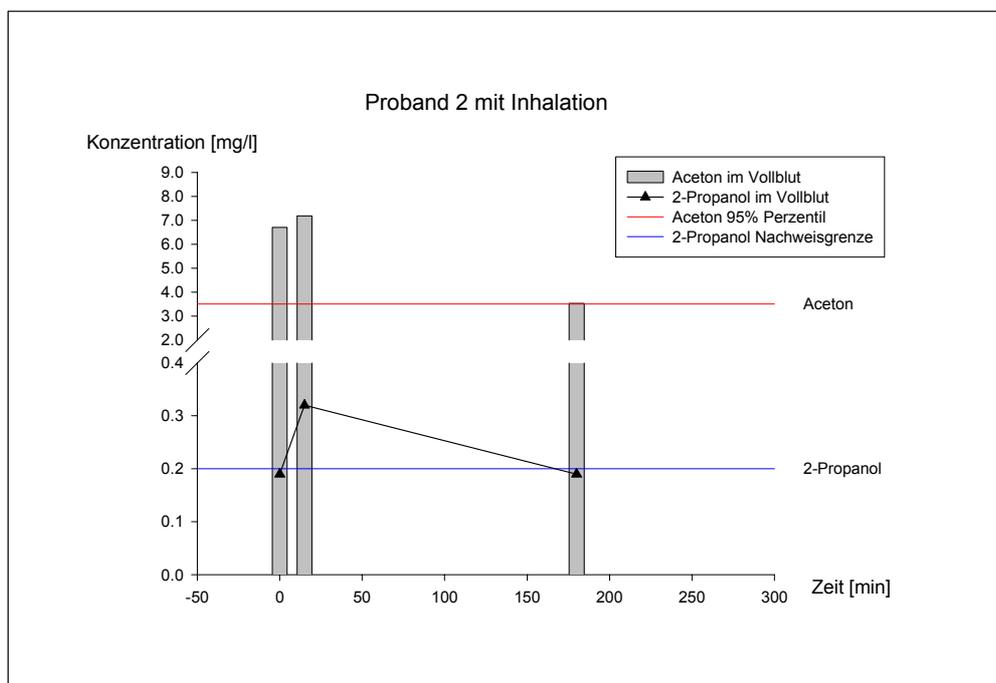


Abb. 3: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Nasenatmung, der Proband, wie unter Abb. 2, inhaliert 2-Propanol, der BAT von 50 mg/l Aceton wurde nicht erreicht

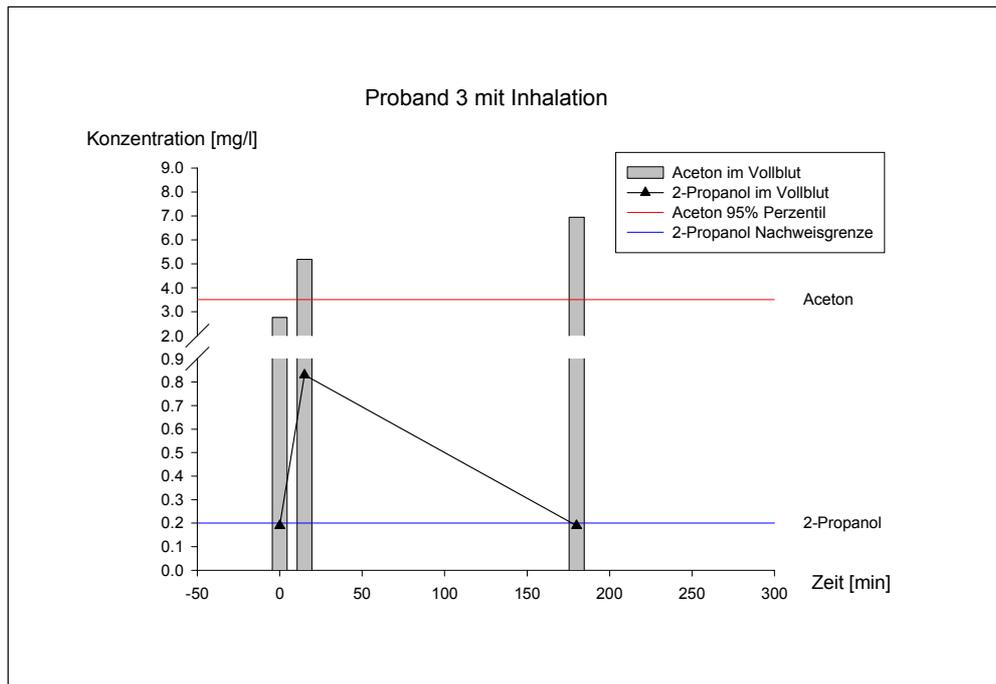


Abb. 4: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton unter extremer Bedingung - der Proband 3 inhaliert 2-Propanol in einer stark schmerzhaften Konzentration über 10 Minuten, der BAT von 50 mg/l Aceton wurde nicht erreicht

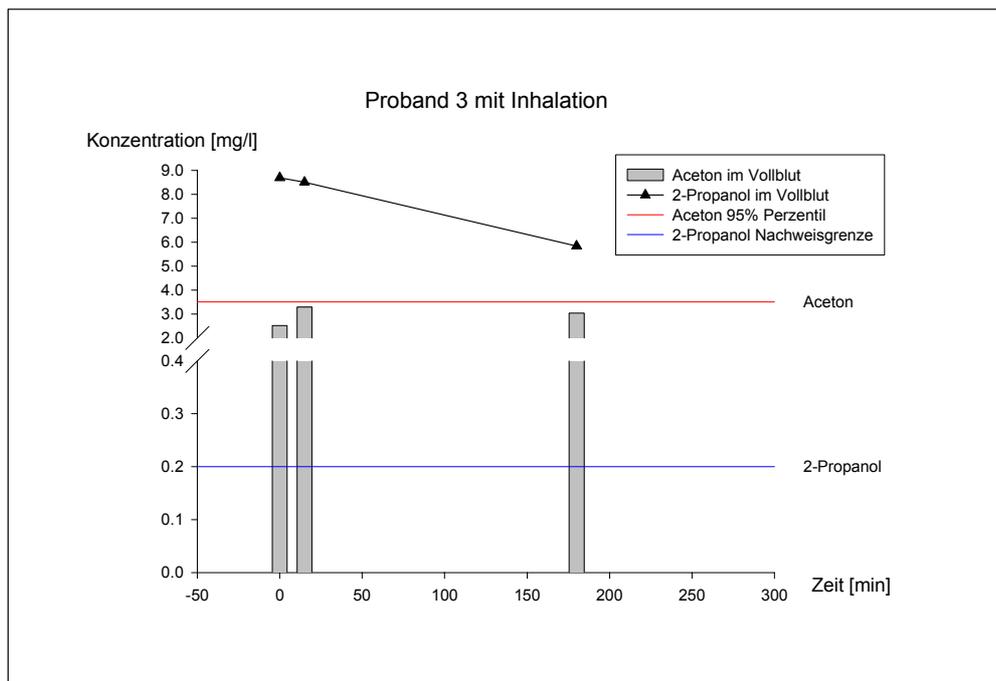


Abb. 5: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton unter Artefaktbedingung - der Proband, wie unter Abb. 4, wurde kontaminiert durch „normale Hautdesinfektion“ u.a. mit 2-Propanol und inhaliert 2-Propanol in einer niedrigen Konzentration. Der BAT von 50 mg/l Aceton wurde selbst hier nicht erreicht

Wie diese Ergebnisse zeigten, war unter allen untersuchten Bedingungen keinerlei Risiko für die Studienteilnehmer zu erwarten. Der Acetonwert lag selbst unter extremen Bedingungen bei der relativ kurzen Expositionszeit meist 10-fach unterhalb der BAT-Grenze und damit auch unterhalb bzw. gering oberhalb der 95. Perzentile. 2-Propanol war lediglich unter Artefaktbedingung nachweisbar und dürfte daher nur geringe systemischen Effekte bei den Patienten oder Kontroll-Probanden zeigen. Selbst eine höhere Anzahl an Probanden hätte keine neuen Erkenntnisse erbracht, da sich die 2-Propanol-Blutspiegel meist im Bereich der Nachweisgrenze bewegten. Selbst der Metabolit des 2-Propanols, nämlich Aceton, lag weit unterhalb (10fach) der Toleranzgrenze und wurde durch die Provokation nicht oder nur gering beeinflusst. Dies bedeutet auch, dass einerseits eine geringe Acetonbelastung bei den Probanden bereits vor Provokation vorhanden gewesen sein muss, dass aber andererseits ca. 5% der Bevölkerung noch höhere Werte im Blut aufweisen können (siehe 95. Perzentile für Aceton).

4 Material und Methoden

Für die Durchführung der Studie waren 20 Patienten geplant, die aus den Zentren der o.g. multizentrischen Studie nach eingehender Untersuchung und Diagnosestellung nach Erlangen überwiesen werden sollten. Alle Patienten hatten einen Tag vor der eigentlichen Messung in einem Hotel in Erlangen übernachtet, damit eine Akklimatisierung erfolgen konnte. Die Hotelbedingungen waren in etwa einheitlich (Nichtraucherzimmer, kein frisch renoviertes Zimmer). Der erste Tag wurde dazu verwendet, die Patienten nochmals über den Ablauf, den Zweck und die Risiken der Untersuchung aufzuklären. Falls noch keine Testung mit den Riechstiften (Sniffin' Sticks) im Studienzentrum am Heimatort durchgeführt worden war, wurde zusätzlich ein dritter Untersuchungstag eingeplant. Somit waren für die Patienten entweder zwei oder drei Übernachtungen in Erlangen notwendig. Ein Teil der Patienten wurde auch einem Hals-Nasen-Ohrenarzt in Erlangen vorgestellt, um evtl. chronische oder akute Erkrankungen der oberen Luftwege zu erfassen. Für die Kontrollgruppe wurden nach Alter und Geschlecht gematchte Probanden aus der näheren Umgebung von Erlangen gesucht, um die anfallenden Kosten für Anreise und Übernachtung zu minimieren. Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten für jeden abgeschlossenen Untersuchungstag eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 150.- DM (ausgenommen die Voruntersuchung mit den Sniffin' Sticks-Riechstiften).

Die Untersuchungen wurden bei Patienten mit MCS-Verdacht (Ebene 1) und gesunden Kontroll-Probanden vor und nach milder Irritation der Nasenschleimhaut mit riechschwelennaher Konzentration von 2-Propanol (Verum) bzw. unter Placebo-bedingung (temperierte, angefeuchtete Raumluft, H₂O als Placebo) durchgeführt. Die Daten wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen nach folgendem Schema erhoben:

- Die subjektive Riechtestung mit den Sniffin' Sticks wurde einmal vor der ersten Untersuchung bei allen Patienten bzw. Kontroll-Probanden durchgeführt (siehe 4.1).
- Bestimmung der Nasengeometrie mit Hilfe der akustischen Rhinometrie vor und nach Provokation mit 2-Propanol und Raumluft. Daraus ergaben sich seitengetrennte Werte für das vordere Nasenvolumen und die

sogenannte „minimal crosssection area“ (engste Fläche im vorderen Nasenbereich, siehe 4.2).

- Bestimmung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandine E_2 - PGE_2 , Thromboxan B_2 - TXB_2 , Peptidleukotriene - PLT, Substanz P - SP) aus dem Nasensekret. Hier wurde eine bereits etablierte Methode zur Gewinnung von Nasenflüssigkeit durch Nasenlavage angewandt (Mohammadian et al. 1999).
- EEG-Ableitungen mit olfaktorisch und chemosomatosensorisch evozierten Potentialen (OEP und CSSEP) in einer ähnlichen Form, wie sie von uns in der Diagnostik bei Patienten mit Riechstörungen durchgeführt werden. Als Parameter wurden hier die Latenzzeiten und Amplituden der verschiedenen Potentialkomponenten (z. B. P300) ausgemessen (siehe 4.4).
- Gleichzeitig wurde die sogenannte Hintergrundaktivität im EEG registriert, um eventuelle Vigilanzänderungen bei gesunden Kontroll-Probanden und Patienten festzuhalten. Hiermit konnten Veränderungen in den einzelnen Powerspektren bestimmt werden (Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Frequenzbänder, siehe 4.5).
- Während der EEG-Ableitung wurde die Aufmerksamkeit der Patienten bzw. Kontroll-Probanden anhand einer „Tracking Performance“ mitregistriert (siehe 4.6).
- Beide Untersuchungsgruppen erhielten während der Untersuchungstage psychophysiologische Fragebögen mit visuellen Analogskalen. Hier wurden die Müdigkeit der Patienten/Kontroll-Probanden, die Intensität und Aversivität bzw. Hedonik der olfaktorischen und chemosomatosensorischen Reize abgefragt. Entsprechende Einschätzungen wurden auch für die Provokation erhoben (siehe 4.7 und Anhang).

Randomisiert wurden der Tag der Provokation (Tag 1 oder Tag 2) und die stimulierte Nasenseite (rechts oder links). Bei jedem Patienten oder auch bei dessen Kontroll-Probanden wurde jedoch immer nur eine Nasenseite für die Stimulation verwendet. Die Untersuchung erfolgte doppelblind, d. h. weder der Patient bzw. Kontroll-Proband noch der Untersucher wussten, an welchem der beiden Untersuchungstage die Provokation mit 2-Propanol stattgefunden hat.

4.1 Riechtestung mit den Sniffin' Sticks

Dieser Test wird von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen HNO-Gesellschaft als subjektiver Riechtest für die Klinik und für Gutachtenfragen empfohlen. Der Riechtest enthält als sogenannter „Erweiterter Test“ drei Module:

- Schwellentest für n-Butanol
- Diskriminationstest
- Identifikationstest

Hier sind Duftstoffe in Filzstifte abgepackt und werden durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt. Die Schwellenmessung erfolgte mit Hilfe der schrittweise aufsteigenden Methode mit unterschiedlichen Konzentrationen von n-Butanol. Nach Darbietung eines Triplets von Stiften, bestehend aus zwei "blanks" (nur geruchsfreies Lösungsmittel) und einem "target" (n-Butanol in 16 aufsteigenden Konzentrationen), musste sich der Patient bzw. Proband für einen Stift entscheiden, der nach seiner Meinung den Duftstoff enthielt (single-staircase, triple-forced choice procedure). Bei

falscher Antwort wurde das Triplet mit der nächsthöheren Konzentration verwendet. Bei zwei richtigen Antworten hintereinander wurde die Konzentration erniedrigt (erster Wendepunkt), bis der Teilnehmer falsch antwortete und die Konzentration wieder erhöht wurde (zweiter Wendepunkt). Die Konzentrationen an den Wendepunkten wurden in einem Protokoll notiert, und nach sieben Wendepunkten wurde der Schwellenwert aus dem Mittelwert der vier letzten Wendepunkte errechnet. Ein hoher Score (hohe Verdünnungsstufe) entspricht demnach einer niedrigen Wahrnehmungsschwelle für n-Butanol (niedrige Konzentration).

Bei der Testung der Diskriminationsleistung wurde ein Triplet aus jeweils 2 gleichen und einem davon abweichenden Duftstoff dargeboten. Der Patient bzw. Proband wurde aufgefordert, den einzelnen Duftstoff herauszufinden (triple-forced choice). Der gesamte Untertest bestand aus 16 Triplets mit jeweils unterschiedlichen Duftstoffen. Die Summe der richtigen Antworten ergab den Gesamtwert der Diskriminationsprüfung.

Zur Erfassung der Identifikationsleistung sollten 16 aus dem Haushalt gebräuchliche Duftstoffe in überschwelligen Konzentrationen erkannt werden (Ananas, Anis, Apfel, Banane, Fisch, Gewürznelke, Kaffee, Knoblauch, Lakritze, Orange, Pfefferminze, Rose, Schuhleder, Terpentin, Zimt, Zitrone). Zu jedem dargebotenen Riechstoff wurde eine Liste mit 4 Lösungsmöglichkeiten vorgelegt, aus denen der Patient eine Antwort auswählen musste (forced choice).

Somit konnte für jeden der drei Untertests ein maximaler Wert von 16 erreicht werden. Der sog. SDI-Score wurde aus der Summe der einzelnen Teilergebnisse errechnet (Summe aus Schwellen-, Diskrimination- und Identifikationsleistung, maximal $3 \times 16 = 48$)

Es besteht die Möglichkeit, die Untersuchung seitengesondert, also für jede Nasenseite getrennt, oder birhinal durchzuführen. Aus den Ergebnissen lässt sich die aktuelle Riechleistung der Patienten anhand von altersentsprechenden Normdaten festlegen (Kobal et al. 2000). Dieser Test findet seine Anwendung auch bei gutachtlichen Fragestellungen (Losch 2001).

In dem vorliegenden Projekt wurde der Großteil der Patienten birhinal getestet, da bei seitengesondertem Testung die Geruchsbelastung für einen Teil der Patienten zu groß und die Untersuchungsdauer zu lang geworden wäre. Eine genaue Anleitung für die Durchführung der Riechtestung ist im Anhang beigefügt.

4.2 Akustische Rhinometrie

Das Volumen beider Nasenhöhlen wurde mittels akustischer Rhinometrie zu Beginn und am Ende eines Untersuchungstages bestimmt (Rhinoklack RK 1000, Fa. Stimotron, Wendelstein). Hierzu hielten die Patienten/Kontroll-Probanden das jeweilige Nasenloch an ein auswechselbares Nasenstück, welches in das Ende eines 1 m langen Metallrohres mündet. Am anderen Ende des Rohres ist ein Kugelschallgeber befestigt. Über die Reflexionen eines Sendeimpulses, aufgenommen durch ein hochempfindliches Mikrofon am Messrohr, wurden querschnittsabhängige Impedanzänderungen gemessen und mittels Frequenzanalyse berechnet. Die gewonnenen Messdaten wurden als Funktionskurve (Querschnittsfläche in Abhängigkeit zur Messtiefe) auf einem Monitor dargestellt. Die Fläche unter der Kurve entspricht dem Volumen der Nasenhöhle. Die Messgenauigkeit nimmt jedoch mit der Entfernung vom Naseneingang ab. Daher wurde die Fläche unter der Kurve bis 3 cm ab Naseneingang als vorderes Nasenvolumen für die Auswertung aufgenommen. Als zweiter Parameter wurde die geringste Fläche im Nasenquerschnitt als sogenannte „minimal crosssection area“ für beide Nasenhöhlen bestimmt. Für jeden Patienten/Kontroll-Probanden wurden

somit diese beiden Parameter seitengetreunt pro Untersuchungstag zweimal als Prae- und Postbedingung bestimmt.

4.3 Bestimmung der Entzündungsmediatoren im Nasensekret

Jeweils nach der akustischen Rhinometrie wurde die Nasenlavage mit der rechten Nasenseite beginnend für beide Seiten durchgeführt. Damit wurde gewährleistet, dass die Spülung der Nasenhöhle keinen Einfluss auf die Bestimmung der Nasenvolumina hatte. Jede Nasenhöhle wurde mit 8 ml Ringer-Lactat-Lösung (Braun, Melsungen) von 37°C Temperatur gespült. Dabei beugte der Patient/Kontroll-Proband den Kopf etwa 45° nach hinten. Die Spüllösung wurde mit einer Einmalpipette (Transferpipette, Sarstedt, Nümbrecht, Art.-Nr. 86/1.174) eingetroppt und nach 10 s durch Vorbeugen des Kopfes in einen Einmalbecher (Fa. top-star) ausgetropft. Die Proben wurden anschließend 10 min bei 4°C mit 3000 Upm (\cong 900 RCF[g]) zentrifugiert (Hettich, Universal 30 RT). Ca. 1 ml des Überstandes wurde in einem Reagenzgefäß (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Art.-Nr. 72/693) bis zur Analytik bei -75°C tiefgefroren.

Die Konzentration der Entzündungsmediatoren (Prostaglandin E₂, Peptidleukotriene, Substanz P, human-CGRP und Thromboxan-B₂) im Nasensekret wurde mittels Inhibition Enzym Immunosorbent Assay bestimmt (Fa. Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI USA, PGE₂: Cat# 514010, PLT: Cat# 520501). Die Proben wurden zur Bestimmung beider Parameter nach dem Auftauen 1:10 mit Ringer-Lactat-Lösung (Fa. Braun, Melsungen) verdünnt. Niedrige Konzentrationen an Peptid-Leukotrienen machten teilweise eine Bestimmung ohne Verdünnung erforderlich. Danach wurden die Proben in doppeltem Ansatz in die Wells einer EIA-Mikrotiterplatte pipettiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Proben eines Patienten und des zugehörigen Kontroll-Probanden gemeinsam auf einer Platte verarbeitet wurden, um einen Interassayfehler zu vermeiden. Die Funktionsweise eines EIA wird im Folgenden am Beispiel des Prostaglandin-E₂-Assays dargestellt:

Dieser Test basiert auf einer Konkurrenz zwischen dem zu bestimmenden Prostaglandin E₂ (PGE₂) und einem PGE₂-Acetylcholinesterase-Konjugat (PGE₂-Tracer) um eine begrenzte Menge an PGE₂-monoklonalem Antikörper. Da die Konzentration an PGE₂-Tracer konstant gehalten wird, während sich die Konzentration an dem zu messenden PGE₂ ändert, ist die Menge an PGE₂-Tracer, die sich an den PGE₂ – monoklonalen Antikörper bindet, umgekehrt proportional zur Ausgangskonzentration an PGE₂. Dieser Antikörper-PGE₂-Komplex bindet sich an einen Ziegen-Anti-Maus-polyklonalen Antikörper, der auf dem Boden der Reaktionsgefäße befestigt ist. Dann wurde die Platte gewaschen, um alle ungebundenen Reagenzien zu entfernen. Anschließend wurde Ellman's Reagenz (dieses beinhaltet das Substrat zur Acetylcholinesterase) zugegeben. Das Ergebnis dieser enzymatischen Reaktion zeigte eine charakteristische gelbe Farbe und absorbiert besonders Licht der Wellenlänge 412 nm. Die spektro-photometrisch bestimmte Intensität dieser Farbe ist proportional zur Menge des am Gefäßboden gebundenen PGE₂-Tracers und indirekt proportional zur Menge an freiem PGE₂ im Gefäß während der Inkubation: $Absorption \sim [gebundener\ PGE_2-Tracer] \sim 1/[PGE_2]$. Nach den abgelaufenen EIA-Reaktionen wurde die Platte in einen Microplate-Reader (MR2100, Firma Dynex Technologies, Denkendorf) gegeben. Nach Eingabe der Patienten/Kontroll-Probandennummer wurde die Platte 59 s mit einer Amplitude von 1 mm bei einer Frequenz von 5 Hz geschüttelt. Anschließend wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von 405 nm und einer Referenzwellenlänge von 490 nm detektiert, gespeichert und zusammen mit der erstellten 3 fach-Standardkurve ausgedruckt. Nach Prüfung der gemittelten Werte (doppelter Probenansatz) auf

Plausibilität wurden diese in eine Datenbank eingetragen. Werte außerhalb des validierten Messbereiches wurden nicht übernommen. Die Bestimmung der Entzündungsmediatoren der Patienten- und Kontrollgruppe ist zu einem späteren Zeitpunkt vorgesehen (sobald die finanziellen Mittel zur Verfügung stehen).

4.4 EEG-Ableitung mit evozierten Potentialen

Die Methode der Olfaktometrie ist in zahlreichen Arbeiten detailliert beschrieben (Kobal and Hummel 1988, Hummel et al. 1991, Hummel et al. 1994, Hummel et al. 1996a, Hummel et al. 1996b, Hummel et al. 1996c, Lotsch et al. 1997).

Abweichend von dieser Untersuchung, wurde in dem Projekt die Reizdarbietung in einem sog. „Odd Ball Paradigm“ durchgeführt (siehe Abb. 6). Nach Darbietung eines seltenen Reizes (Targetreiz) zusammen mit einem häufigen Reiz (Standardreiz) kommt es zur Ausbildung einer speziellen Potentialkomponente in der EEG-Antwort, die als „P3“ oder „P300“ bezeichnet wird (Durand-Lagarde and Kobal 1991) (siehe Abb. 7 und Abb. 8). Mit entscheidend für die Ausbildung dieser Komponente ist es, die Aufmerksamkeit des Patienten/Kontroll-Probanden auf den seltenen Targetreiz zu fixieren. Dies kann dadurch erreicht werden, dass der Patient/Kontroll-Proband aufgefordert wird, den seltenen Targetreiz mitzuzählen oder jedes Mal einen Knopf zu drücken. Eine weitere Vorstudie hatte jedoch ergeben, dass diese Komponente durch motorische Artefakte beim Knopfdrücken verfälscht werden kann. Somit wurden in dieser Studie alle Patienten/Kontroll-Probanden aufgefordert, die Anzahl der seltenen Reize nach der Messung in einem Fragebogen zu notieren.

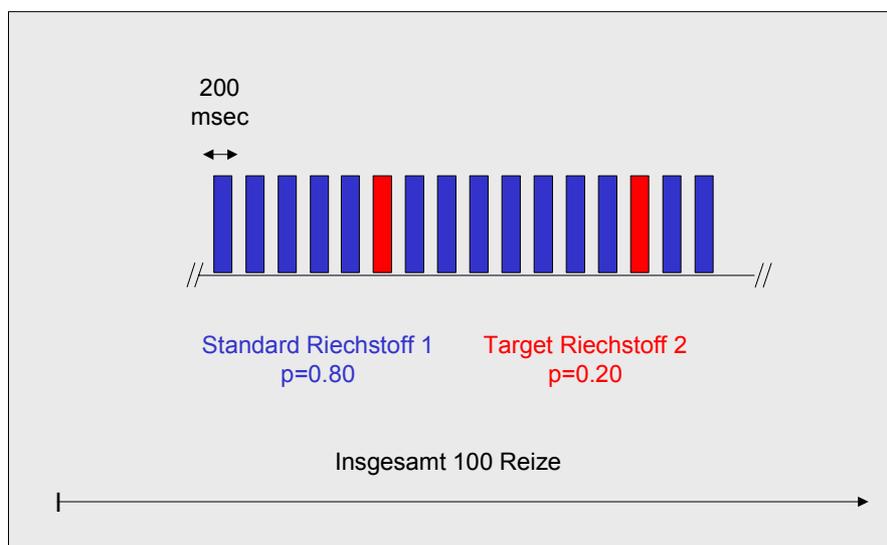


Abb. 6: Symbolische Darstellung der „Odd ball“-Reizfolge mit einem häufigen Standardreiz (Wahrscheinlichkeit $p=0.80$) und dem seltenen Targetreiz ($p=0.20$)

Die Reize wurden von einem Olfaktometer (OM4b, Burghart Instruments, Wedel, Germany) generiert, das es erlaubt, gasförmige Reize mit kurzen Anstiegsflanken (< 20 msec) ohne mechanische oder thermische Kostimulation auf die Nasenschleimhaut zu applizieren. Das Interstimulusintervall betrug 8 Sekunden und die Reizdauer wurde auf 200 msec festgelegt.

Als Reizstoffe wurden für das „olfaktorische P300“ folgende Stoffe eingesetzt:

- 80 Standardreize mit Phenylethylalkohol - Rosenduft (PEA 40% v/v, Fluka, Germany)
- 20 Targetreize mit Schwefelwasserstoff - Geruch nach „faulen Eiern“ (H_2S 6 ppm in Stickstoff, Messer Griesheim, Germany)

Für das „trigeminale P300“ kamen folgende Reizstoffe zum Einsatz:

- 80 Standardreize mit Kohlendioxid - geruchlos, aber schmerzhaft (CO_2 60% v/v, Messer Griesheim, Germany)
- 20 Targetreize mit Schwefelwasserstoff (6 ppm in Stickstoff)

Diese beiden Bedingungen wurden pro Untersuchungstag zweimal, also vor und nach der Provokation, von den Patienten/Kontroll-Probanden durchlaufen. Die Dauer für eine Messung betrug ca. 15 Minuten.

Das EEG wurde von 9 Standardpositionen des internationalen 10/20-Systems (Pz, P3, P4, Cz, C3, C4, Fz, F3, F4) mit gesinterten Silber/Silberchlorid-Elektroden (2.5 mm^2) gegen "linked ear-lobes" (A1 + A2) abgeleitet. Das Elektrookulogramm wurde über Fp2 gegen A1+A2 mitregistriert und zur Artefaktkontrolle verwendet (siehe Abb. 7).

Nach Verstärkung (3125 fach) und Filterung (high pass 1 sec, low pass 70 Hz; (S.I.R. schabert instrumente röttenbach, Germany) wurde das EEG online mit einer Abtastfrequenz von 250 Hz digitalisiert und reizsynchrone Segmente von 2048 ms Länge gespeichert. Die EEG-Aufnahme und die Steuerung des Olfaktometers erfolgten mit der Software BOMPfast.02b (National Instruments, LabView 3.1.1 for Macintosh).

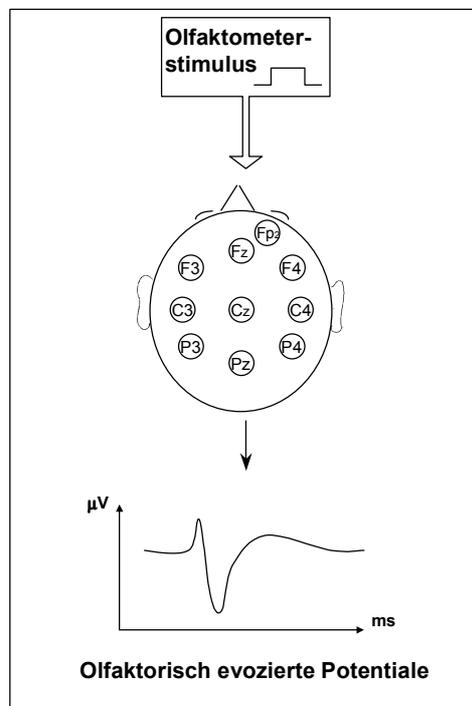


Abb. 7: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung für olfaktorisch evozierte Potentiale; die EEG-Elektroden sind nach dem 10/20 System bezeichnet

Die EEG-Rohdaten wurden mit dem Auswertungsprogramm BOMPE.03i (National Instruments, LabView4.1 for Windows) digital gefiltert (Bandpass 0,01 bis 21 Hz) und - soweit möglich - mindestens 10 artefaktfreie Segmente für den Targetreiz gemittelt. Falls die Rohdaten überdurchschnittlich mit Zwinkerartefakten überlagert waren, wurde eine nachträgliche Augenkorrektur unter visueller Kontrolle für jeden Kanal und für alle Bedingungen durchgeführt. Für jedes Potential wurden anschließend die Latenzzeiten und Amplituden, wie in Abb. 8 dargestellt, ausgemessen.

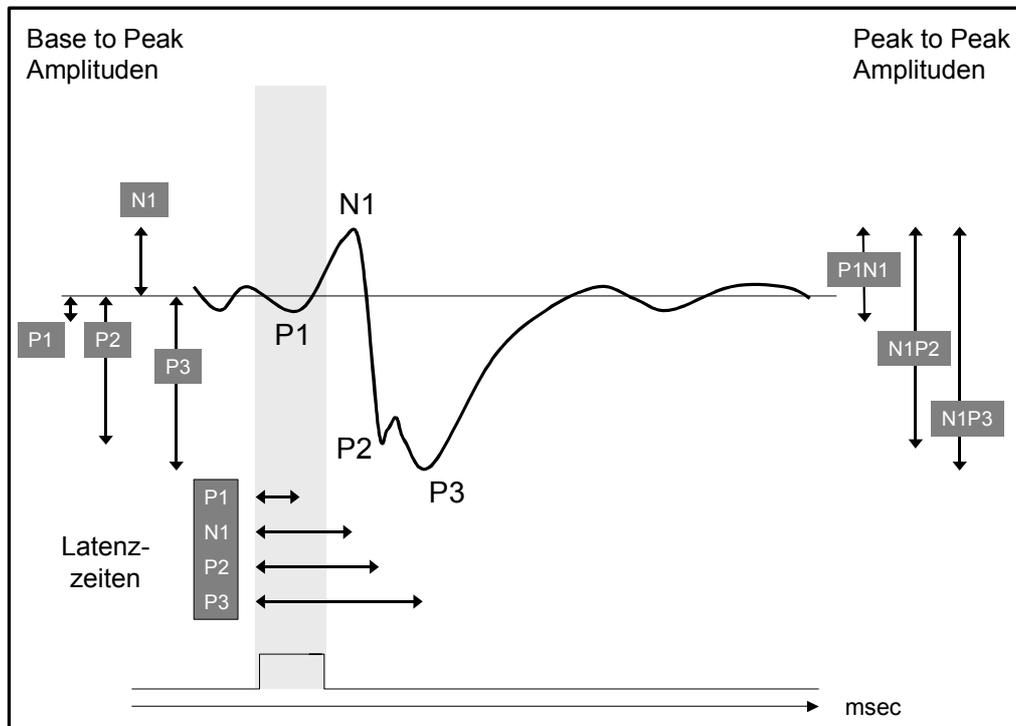


Abb. 8: Schematische Darstellung eines olfaktorisch evozierten Potentials mit P300-Komponente; die entsprechenden Bezeichnungen für die Latenzzeiten und Amplituden sind abgebildet

4.5 EEG-Hintergrundaktivität

Es waren drei Messblöcke pro Untersuchungstag für die Bestimmung der EEG-Hintergrundaktivität vorgesehen:

- erster Block zu Beginn der EEG-Untersuchung (Prae-Bedingung)
- zweiter Block während der Provokation bzw. Placebobedingung
- dritter Block am Ende der EEG-Untersuchung (Post-Bedingung)

Zusätzlich bestand bei der Auswertung die Möglichkeit, jeden Block in einen ersten und zweiten Teil zu separieren. Die EEG-Aufnahme wurde mit folgenden Abweichungen, wie oben beschrieben durchgeführt:

Die Digitalisierung erfolgte mit 125 Hz bei einer Aufnahmedauer von 4096 ms. Das Interstimulusintervall bzw. die Zeit zwischen den Aufnahmen betrug 10 Sekunden. Es wurden ca. 35 Segmente pro Block aufgezeichnet. Die Dauer dieser Untersuchung lag für den zweiten Block bei 10 Minuten und für die übrigen bei etwa 8 Minuten.

Für die Auswertung wurden Segmente mit Augen- oder Bewegungsartefakten manuell von der Mittelung ausgeschlossen. Die digitale Filterung erfolgte mit einem Bandpassfilter (0.01 bis 21 Hz). Die Daten wurden einer Frequenzanalyse mittels Fast Fourier Transformation (FFT) unterzogen und anschließend gemittelt.

Als Parameter für die Auswertung wurden die Flächen unter der Kurve für die folgenden Frequenzbänder, wie in Abb. 9 exemplarisch dargestellt, verwendet.

- Delta-Aktivität von 0.98 – 3.4 Hz
- Theta-Aktivität von 3.4 – 7.6 Hz
- Alpha₁-Aktivität von 7.6 – 9.0 Hz
- Alpha₂-Aktivität von 9.0 – 13.2 Hz
- Beta₁-Aktivität von 13.2 – 20.0 Hz
- Beta₂-Aktivität von 20.0 – 30.0 Hz

EEG Power Spektrum

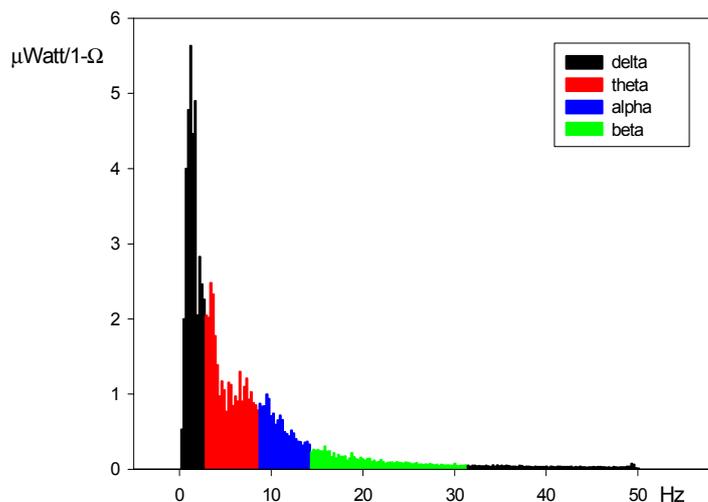


Abb. 9: Powerspektrenanalyse mit Verteilung der Frequenzbänder

4.6 Tracking Performance

Zur Bestimmung der Vigilanzlage und/oder der motorischen Koordinationsleistung wurden die Patienten/Kontroll-Probanden aufgefordert, ein einfaches Computerspiel während der EEG-Untersuchung zu betätigen.

Die Aufgabe bestand darin, mit einem Joystick ein kleines Quadrat auf dem Bildschirm in einem größeren Quadrat zu halten, welches sich willkürlich bewegte (siehe Abb. 10). Aus der berechneten Zeit, wie lange es dem Patienten/Kontroll-Probanden möglich war, das kleine Rechteck innerhalb des größeren zu führen, ergab sich ein Wert in Prozent als „Tracking Performance“ (Bereich von 0% bis 100%).

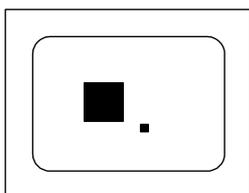


Abb. 10: Vigilanz- bzw. motorische Koordinationsprüfung. Das größere Quadrat wandert willkürlich am Computerbildschirm. Der Patient erhält die Instruktion, das kleinere Quadrat mit Hilfe eines Joysticks innerhalb des größeren zu führen

4.7 Psychophysische Fragebögen

Neben dem Anamnesebogen zu Beginn der Untersuchung erhielten die Patienten/Kontroll-Probanden vor bzw. nach jeder Messung Fragebögen mit visuellen Analogskalen (VAS). Die Patienten/Kontroll-Probanden wurden aufgefordert, mit einem Kreuz entlang dieser Skala zum Beispiel ihre aktuelle Müdigkeit („bin müde“ bis „bin wach“) einzuschätzen.

Entsprechend wurde jeweils vor der akustischen Rhinometrie die Nasenatmung beurteilt (Nasenatmung insgesamt, rechts und links von „sehr schlecht“ bis „sehr gut“). Die Targetreize und Standardreize wurden nach ihrer Intensität (insgesamt „sehr stark“ bis „sehr schwach“), nach der Hedonik (insgesamt „sehr unangenehm“ bis „sehr angenehm“) und nach ihrer trigeminalen Eigenschaft (insgesamt „wenig stechend“ bis „sehr stechend“ und insgesamt „wenig brennend“ bis „sehr brennend“) eingestuft. Ein separater Fragebogen für die Provokation erfasste die Müdigkeit und die trigeminalen Eigenschaften, wie oben beschrieben. Der Anamnesebogen und die psychophysiologischen Fragebögen sind im Anhang beigefügt.

4.8 Änderung im Versuchsdesign

Die Schmerzreizung mit Kohlendioxid war neben der „Provokation“ mit den verwendeten Duftstoffen und 2-Propanol für die ersten beiden Patienten nicht oder nur schwierig tolerierbar. Außerdem erwies sich die Untersuchungsdauer für die Patienten als zu lange, so dass auf die trigeminale Reizung mit CO₂ verzichtet wurde. Den endgültigen Versuchsablauf für einen der beiden Untersuchungstage zeigt die folgende Abb. 11.

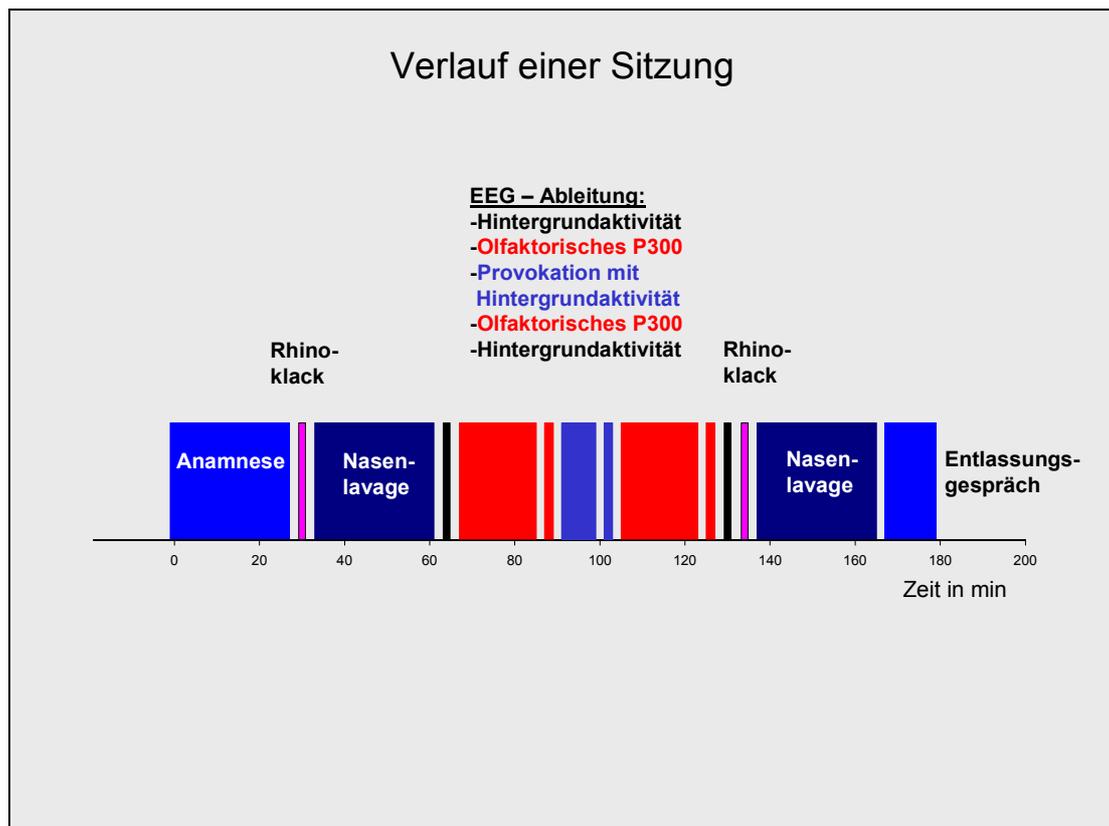


Abb. 11: Endgültiger Versuchsablauf für einen Untersuchungstag mit den beiden Sitzungen für das olfaktorische P300 (ohne die trigeminale Reizung mit Kohlendioxid)

Die betroffenen Fragebögen wurden aus dem Protokoll herausgenommen und die Patienten- und Probandeninformationen entsprechend geändert. Ein vorläufiger Untersuchungsbefund wurde spätestens 2 Wochen nach der Untersuchung dem zuständigen Zentrum und den Patienten zugesandt. In diesem Befund konnten der Provokationstag und die Auswertung der Entzündungsmediatoren nicht eingearbeitet werden, da die Untersuchung der entsprechenden Kontrollpersonen noch ausstand.

4.9 Statistische Analyse

Die Auswertung wurden mit Hilfe der Software SPSS für Windows Version 10 vorgenommen. Alle Daten für die Patientengruppe wurden zunächst als absolute Werte einer Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen unterzogen. Als Innersubjektfaktoren dienen der Provokationstag (mit vs. ohne 2-Propanol), die Zeit (prae vs. post) und evtl. die Nasenseite während der Stimulation (stimulierte vs. nicht-stimulierte Seite). Falls erforderlich wurden Differenzwerte zur „Baseline“ (post minus prae) gebildet, um die intraindividuellen Schwankungen über die Messtage hinweg auszugleichen. Die Hauptfaktoren wurden als signifikant angesehen, falls sie einen p-Wert von 0.05 oder geringer erreichten. Falls diese Faktoren signifikante Werte aufwiesen, wurde eine Berechnung mit einfachen Kontrasten durchgeführt.

5 Ergebnisse

Untersucht wurden in Erlangen bis zum 09.07.2001 insgesamt 19 Patienten im Alter zwischen 27 und 72 Jahren (mittleres Alter 50 Jahre). Die Geschlechtsverteilung war bis zu diesem Zeitpunkt etwa gleich mit 10 weiblichen und 9 männlichen Patienten. Für zwei Patienten existierten keine Voruntersuchungen aus den angeschlossenen Zentren, da es sich nicht um Patienten der multizentrischen Studie handelt. Somit wurden die Daten dieser Patienten (Nr. 17 und 18) unter Vorbehalt in die Auswertung der Studie aufgenommen. Eine Patientin (Nr. 02) musste die Untersuchung am ersten Tag wegen starker Beschwerden abbrechen. Ein weiterer Patient (Nr. 09) konnte am zweiten Tag wegen starker Kopfschmerzen nur nach Einnahme eines Schmerzmedikaments an der weiteren Untersuchung teilnehmen.

Die Kontrollgruppe wurde nach Alter, Geschlecht und Raucher bzw. Nichtraucher ausgewählt. Die demographischen Daten beider Gruppen sind in Tab. 2 gegenübergestellt.

Innerhalb der Kontrollgruppe mussten wegen technischer Probleme die beiden Untersuchungstage bei einer Kontroll-Probandin (Nr. 04) wiederholt werden. Wegen fehlender oder defekter Dateien konnten nicht immer alle Daten der insgesamt 38 untersuchten Personen in die Auswertung eingehen. Die Anzahl der ausgewerteten Fälle ist jeweils in den Abbildungen angegeben (Maximalwert: $n = 19$). Für die Erhebung der Daten waren insgesamt 76 Messtage notwendig, mit Berücksichtigung der Vortestung sogar 114 Untersuchungstage.

Tab. 2: Demographische Daten der in Erlangen untersuchten Patienten und Kontrollen mit Angabe der randomisierten Parameter (Provokationstag bzw. stimulierte Nasenseite). Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte aus dem Einzugsbereich der Universität Erlangen-Nürnberg

Nr.	Patient aus Zentrum	Datum der Messung	Tag der Provokation	Alter des Patienten	Alter der Kontrolle	Geschlecht weibl. (w) männl. (m)	Stimulierte Nasenseite	Raucher
1	Berlin	13.03.2000	2	48	49	m	rechts	ja
2	Berlin	16.03.2000	1	53	54	w	rechts	nein
3	Berlin	14.05.2000	2	49	52	w	rechts	nein
4	Berlin	19.06.2000	2	39	37	w	links	nein
5	Berlin	24.07.2000	2	49	48	w	links	nein
6	Berlin	26.07.2000	1	51	46	m	rechts	nein
7	Berlin	01.08.2000	2	44	43	m	rechts	nein
8	Berlin	06.11.2000	2	65	65	m	links	nein
9	Berlin	20.11.2000	1	64	60	m	rechts	nein
10	Aachen	04.12.2000	2	27	27	w	rechts	nein
11	Freiburg	15.01.2001	1	73	72	m	rechts	nein
12	Berlin	29.01.2001	1	56	57	w	links	nein
13	Berlin	19.02.2001	2	37	36	m	links	nein
14	Freiburg	20.03.2001	1	32	31	m	links	nein
15	Giessen	10.04.2001	2	52	57	w	rechts	nein
16	Berlin	07.05.2001	1	64	62	w	links	nein
17	*	15.05.2001	1	52	52	w	rechts	ja
18	*	29.05.2001	2	35	36	m	rechts	ja
19	Berlin	09.07.2001	1	60	60	w	links	nein
Σ 13	Berlin	Mittelwert		50.0	49.7	weibl. 10	rechts 11	Raucher 3
Σ 2	Freiburg	Median		51.0	52.0	männl. 9	links 8	
Σ 1	Aachen	SD		12.3	12.2			
Σ 1	Giessen							

*Patienten mit MCS-Verdacht (Ebene 1) ohne Voruntersuchung in einem der beteiligten Zentren

5.1 Ergebnisse der Riechtestung mit Sniffin' Sticks

Die subjektive Riechtestung mit den Sniffin' Sticks konnte bei einer Patientin (Nr. 02) nicht vollständig durchgeführt werden, da die Duftstoffbelastung während der Untersuchung zu stark wurde. Die Normdaten für die entsprechenden Altersgruppen (Bereich zwischen der 10. und 90. Perzentile) wurden aus einer aktuellen Studie übernommen, an der 1036 Probanden teilnahmen (Kobal et al. 2000). Die Ergebnisse aller Patienten und Kontroll-Probanden sind in Tab. 3 gegenübergestellt. Demnach lagen die SDI-Werte (SDI-Score als Summe der Einzeltests) in der Patientengruppe in zwei Fällen oberhalb der altersentsprechenden Norm. Innerhalb der Kontrollgruppe war dies in drei Fällen zu beobachten. Werte unterhalb der Norm waren bei der Patientengruppe zweimal und in der Kontrollgruppe dreimal zu beobachten. Insgesamt waren jedoch für alle drei Untertests und auch für den Gesamtscore (SDI) keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennbar (gepaarte T-Tests).

Tab. 3: Ergebnisse der subjektiven Riechtestung für die einzelnen Subtests und den Gesamtscore (SDI-Score als Summe der Einzeltests)

Patient		Durchführung Ort**	Schwelle für n-Butanol		Diskrimination		Identifikation		SDI-Score	
Nr.	Alter*		Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle
01	36-55	Erlangen	3.5***	7.5	11	11	15	15	29.5	33.5
02	36-55	Erlangen	5.5	5.75	n.d.	10	13	10	---	25.75
03	36-55	Berlin	12.5***	9.5	15	13	15	15	42.5	37.5
04	36-55	Berlin	10.5	8	15	9	14	11	39.5	28
05	36-55	Berlin	12.75	6.25	14	13	16	15	42.75	34.25
06	36-55	Berlin	11.75	7.5	9	13	16	16	36.75	36.5
07	36-55	Berlin	8	8.5	9	12	14	15	31	35.5
08	>55	Berlin	7.5	9.75	10	9	14	12	31	35.5
09	>55	Berlin	9	9.5	9	14	14	12	32	35.5
10	16-35	Aachen	9	7.5	12	16	14	14	35	37.5
11	>55	Erlangen	11.75	6	9	10	10	11	30.75	27
12	>55	Berlin	8.5	9.5	12	15	14	16	34.5	40.5
13	36-55	Berlin	13.8	15	10	14	13	16	36.8	45
14	16-35	Erlangen	7.75	9.5	15	13	12	14	34.75	36.5
15	(52/57)	Erlangen	6.75	9.5	13	9	14	12	33.75	30.5
16	>55	Berlin	11.5	5.25	12	12	14	11	37.5	28.25
17	36-55	Erlangen	5.75	7.5	10	12	12	12	27.75	31.5
18	(35/36)	Erlangen	4	8.75	10	14	7	12	21	34.75
19	>55	Berlin	8.8	9.5	14	13	15	16	37.8	38.5
		Mittelwert	8.87	8.43	11.61	12.21	13.47	13.42	34.14	34.32
		Median	8.8	8.5	11.5	13	14	14	34.63	35.5
		SD	2.99	2.15	2.25	2.07	2.12	2.06	5.33	4.89

*Altersgruppen für die Zuordnung der entsprechenden Normdaten nach Kobal (Kobal et al. 2000)

**Der Ort der Durchführung bezieht sich nur auf die Patienten; die Riechteste der Kontrollen wurden ausschließlich in Erlangen durchgeführt

***Rot markierte Werte liegen auf der 10. Perzentile (bzw. unterhalb), blau markierte Werte auf der 90. Perzentile (bzw. oberhalb)

n.d.: Untersuchung nicht vollständig durchführbar (siehe Text)

5.2 Nasenatmung und akustische Rhinometrie

5.2.1 Einschätzung der Nasenatmung

Die Einschätzung der Nasenatmung erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Die Schätzwerte (Estimation Units, EU) reichten von sehr schlecht (Wert 0) bis sehr gut (Wert 100). Werte zu Beginn eines Untersuchungstages wurden bei der Auswertung als „Baseline“ gesetzt und dann Differenzen aus der Schätzung am Ende eines Tages minus „Baseline“ (post minus prae) berechnet. Damit wurden intraindividuelle Schwankungen zwischen den beiden Untersuchungstagen ausgeglichen und eine Verbesserung (positive Werte) oder Verschlechterung der Nasenatmung (negative Werte) deutlich. Für die Auswertung wurden nicht die rechte und linke, sondern die stimulierte und nichtstimulierte Nasenseite berücksichtigt. Als Faktoren kamen „Provokation“ (Provokationstag mit 2-Propanol als Verum vs. Provokation mit H₂O als Placebo), „Seite“ (stimulierte vs. nichtstimulierte Nasenseite) und „Gruppe“ (MCS vs. Kontrollgruppe) in Frage. Während der Faktor „Seite“ bereits tendenzielle Unterschiede ($p = 0.075$) zeigte, konnte eine signifikante Interaktion „Gruppe vs. Seite“ beobachtet werden ($p = 0.011$). Dieser Unterschied war innerhalb der MCS-Gruppe durch eine verbesserte Nasenatmung der nichtstimulierten Nasenseite erklärbar (siehe Abb. 12).

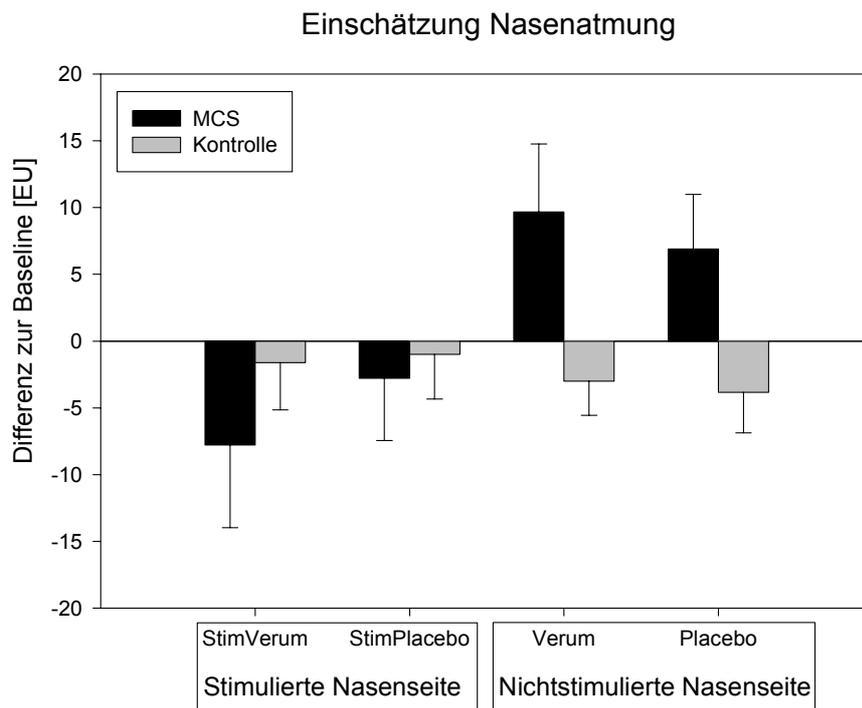


Abb. 12: Differenzwerte (post minus prae) für die Einschätzungen der Nasenatmung seitengetreunt für die stimulierte bzw. nichtstimulierte Nasenseite nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) bzw. H₂O (Placebo) ($n = 18$, MW und SE). Negative Werte entsprechen einer Verschlechterung der Nasenatmung im Vergleich zur Baseline (positive Werte bei Verbesserung)

5.2.2 Akustische Rhinometrie

Die Volumenbestimmung der Nasenhöhlen erfolgte bis 3 cm vom Naseneingang entfernt. Es wurden jeweils die Daten als Mittelwerte für die beiden Nasenseiten nach ihrer Reizseite aufgelistet. Es wurde also, wie oben beschrieben, die stimulierte und nichtstimulierte Nasenseite berücksichtigt. Um eine Beeinflussung der Schätzungen zu vermeiden, wurden diese Messungen jeweils nach der subjektiven Einschätzung durchgeführt und in entsprechender Weise Differenzen der Werte vor (prae) und nach (post) Provokation gebildet.

In folgender Abbildung sind die Mittelwerte und deren Streuung für die Änderung der Nasenvolumina dargestellt (Abb. 13). Hier erreichte der Faktor „Seite“ noch signifikante Werte ($p = 0.048$), während für die übrigen Faktoren keine signifikanten Effekte beobachtet werden konnten. Dies deutet auf eine generelle Reduktion der Nasenvolumina auf der stimulierten Seite hin.

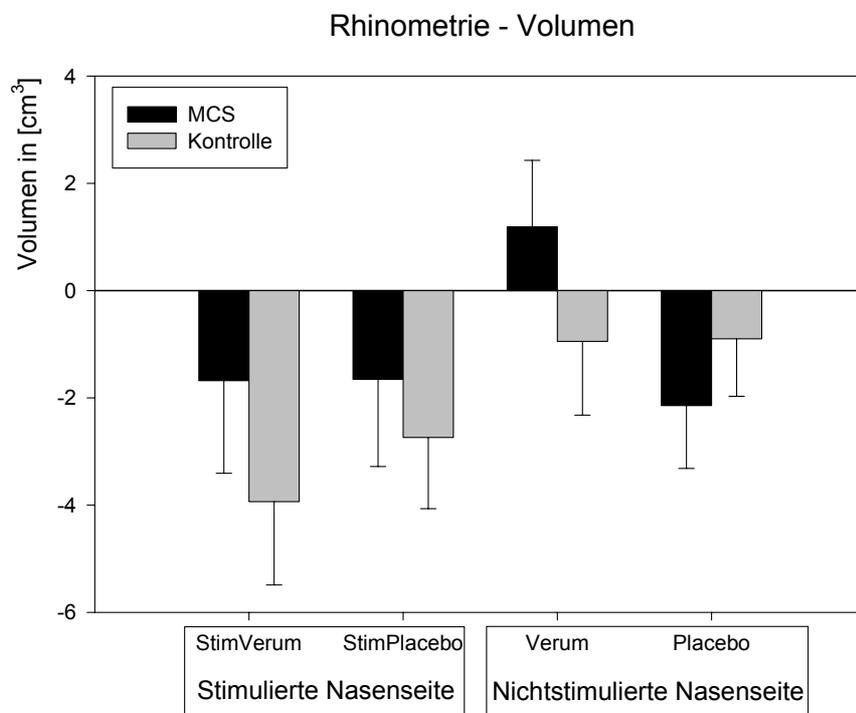


Abb. 13: Differenzwerte (post minus prae) für die Nasenvolumina seitentrennt nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) bzw. H₂O (Placebo) (n = 18, MW und SE)

Ähnliche Ergebnisse ergab die akustische Rhinometrie nach Bestimmung der Nasenquerschnittsflächen.

In Abb. 14 sind die Daten entsprechend für die geringste Nasenquerschnittsfläche (minimal crosssection area - MCSA) dargestellt. Für den Faktor „Seite“ wurden signifikante Unterschiede ($p = 0.032$) beobachtet und gleichzeitig auch eine tendenzielle Interaktion von „Seite“ versus „Provokation“ ($p = 0.062$).

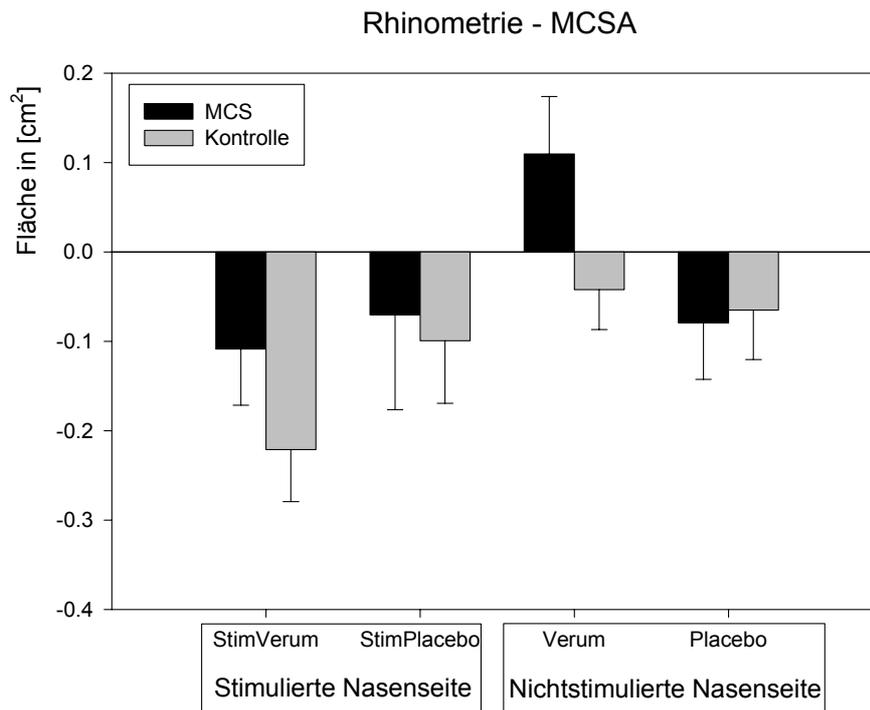


Abb. 14: Differenzwerte (post minus prae) für die Nasenquerschnitte seitengetrennt nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) bzw. H₂O (Placebo) (n = 17, MW und SE)

Wie bei den Nasenvolumina, zeigten auch die Querschnittsflächen auf der stimulierten Nasenseite eine generell stärkere Reduktion.

5.3 Psychophysik - OEP

Jeweils nach jeder OEP-Sitzung (Ableitung von Olfaktorisch Evozierten Potentialen) wurden die Qualitäten der beiden Duftstoffe (PEA als Standardreiz und H₂S als Targetreiz) anhand von visuellen Analogskalen (VAS) abgefragt. Aus den beiden Sitzungen (OEP1 und OEP2) ergaben sich demnach pro Messtag Prae- und Post-Werte für die einzelnen Parameter.

5.3.1 Qualität „Stechen“ nach Duftstoffexposition

Der Faktor „Zeit“ (prae vs. post) für die Qualität „Stechen“ erreichte mit $p = 0.006$ signifikante Werte. Die übrigen Faktoren („Provokation“ bzw. „Gruppe“) ergaben keine signifikanten Unterschiede.

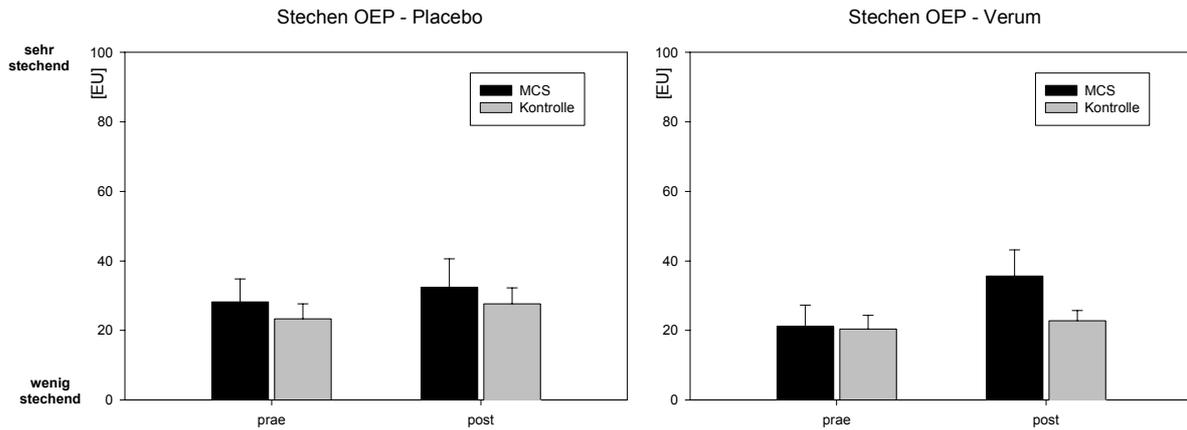


Abb. 15: Einschätzungen der Qualität „Stechen“ für den Standardreiz mit PEA vor bzw. nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) und H₂O (Placebo) (MW und SE; n = 18). Die Einteilung der visuellen Analogskala reichte von wenig stechend (Wert 0) bis sehr stechend (Wert 100)

5.3.2 Qualität „Brennen“ nach Duftstoffexposition

Für die Schätzungen der Qualität „Brennen“ zeigte der Faktor „Zeit“ mit $p = 0.015$ ebenfalls signifikante Unterschiede. Somit wurde eine generelle Zunahme für die brennende Empfindung beobachtet, die bei der MCS-Gruppe besonders unter Verumprovokation ausgebildet war. Dies wurde auch bei der Interaktion von Faktor „Gruppe“ vs. „Zeit“ vs. „Provokation“ ($p = 0.044$) deutlich. Paarweise Vergleiche der beiden Gruppen mit T-Tests zeigten diesen Unterschied für die Bedingung post unter Verum als deutliche Tendenz (siehe Abb. 16 mit $p = 0.059$).

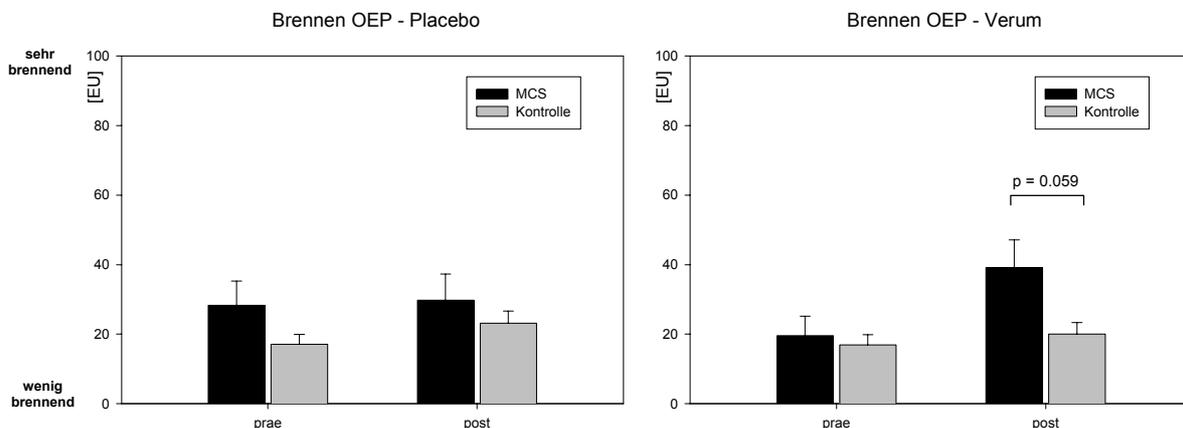


Abb. 16: Einschätzung der Qualität „Brennen“ nach Reizung mit PEA (Standard) vor bzw. nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) und H₂O (Placebo) (MW und SE; n = 18). Die Einteilung der visuellen Analogskala reichte von wenig brennend (Wert 0) bis sehr brennend (Wert 100)

5.3.3 Einschätzung Müdigkeit - OEP

Der Faktor „Gruppe“ für die Schätzungen der Müdigkeit jeweils kurz nach der OEP-Messung erreichte mit $p = 0.025$ signifikante Werte. Selbst über die Zeit konnten Unterschiede beobachtet werden (Faktor „Zeit“ $p = 0.035$). Damit wurde die Müdigkeit von der Kontrollgruppe insgesamt geringer eingeschätzt, zeigte aber über den Untersuchungstag hinweg eine geringe Zunahme. Diese Unterschiede wurden durch paarweise Vergleiche der Einschätzungen beider Gruppen verdeutlicht (siehe Abb. 17).

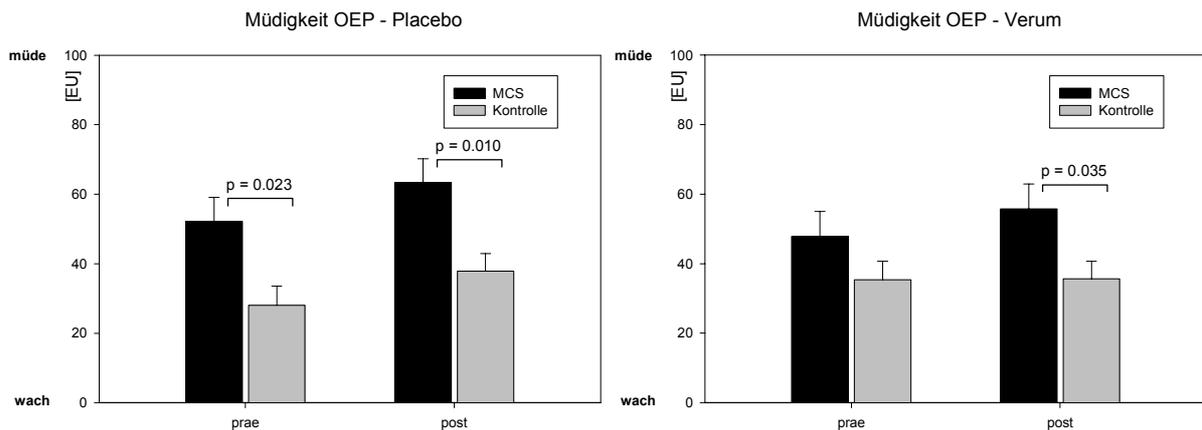


Abb. 17: Einschätzung der Müdigkeit vor und nach Provokation mit 2-Propanol (Verum) und H₂O (Placebo) getrennt für beide Gruppen (MW und SE; n = 17)

5.4 Psychophysik - Provokation

5.4.1 Intensitätsschätzung nach Provokation

Für Einschätzung der Intensität während der Provokation ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Jedoch zeigte die Provokation innerhalb der MCS-Gruppe einen tendenziellen Unterschied im Vergleich Placebo zu Verum ($p = 0.053$ siehe Abb. 18).

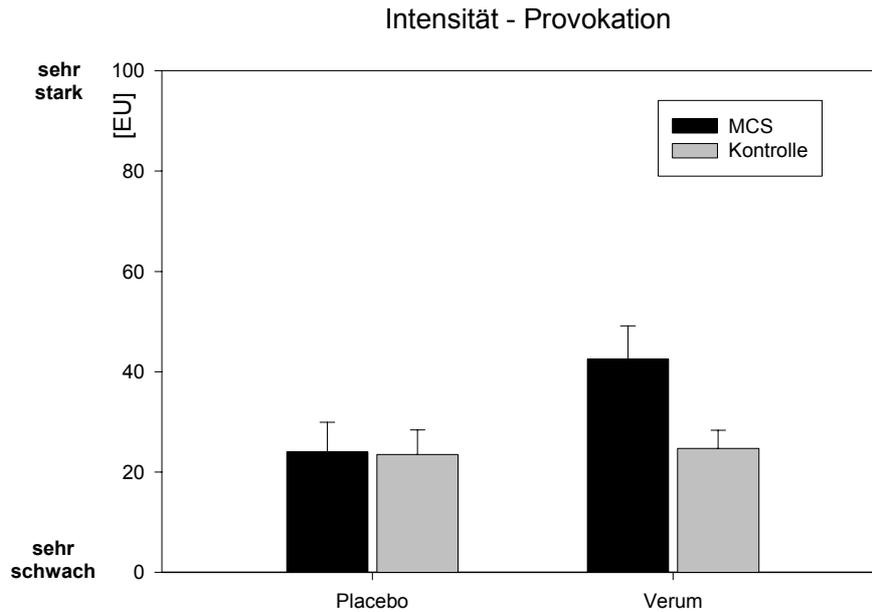


Abb. 18: Intensitätsschätzung nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum) (MW und SE; n = 19)

5.4.2 Qualität „Stechen“ nach Provokation

Auch nach Einschätzung der Qualität „Stechen“ konnten für die Provokation keine Gruppenunterschiede beobachtet werden. Innerhalb der MCS-Gruppe wurde aber die stechende Qualität unter Verum signifikant höher eingeschätzt als bei Placebo ($p = 0.013$ siehe Abb. 19).

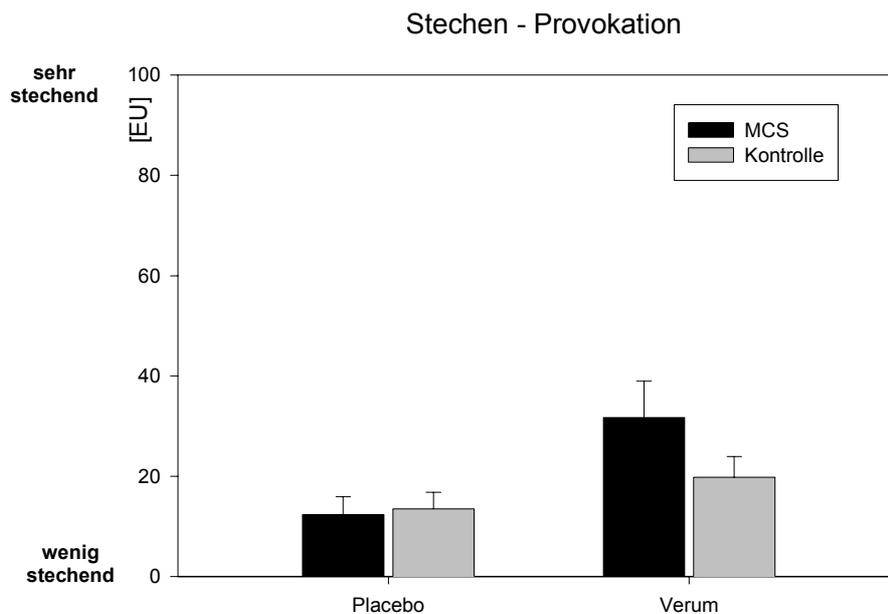


Abb. 19: Einschätzungen der Qualität Stechen nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum) (MW und SE; n = 19)

5.4.3 Qualität „Brennen“ nach Provokation

Während auch für die Qualität „Brennen“ keine Gruppenunterschiede gezeigt werden konnten, lagen die Schätzungen innerhalb der MCS-Gruppe nach Provokation signifikant höher als unter Placebobedingungen ($p = 0.002$ siehe Abb. 20).

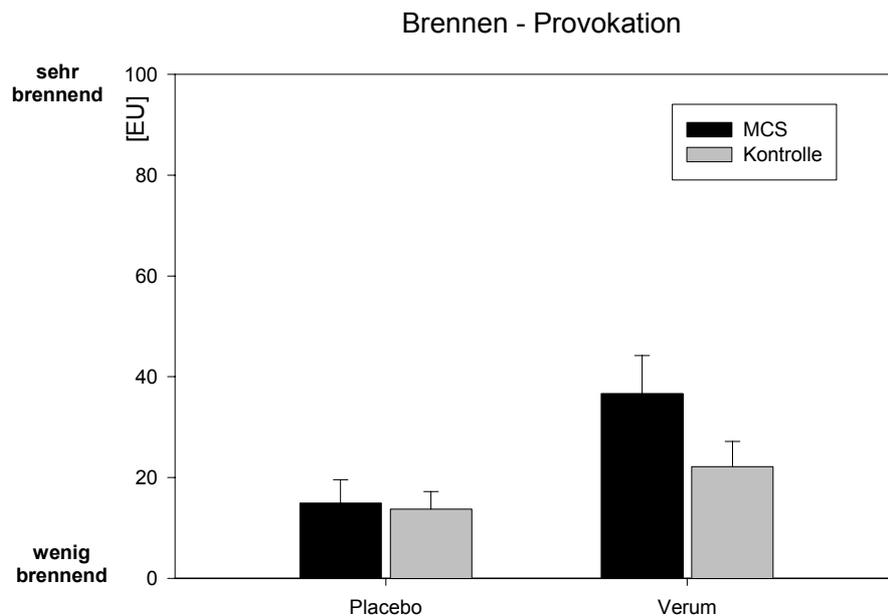


Abb. 20: Einschätzungen der Qualität Brennen nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum) (MW und SE; n = 19)

5.5 Tracking Performance

Während der Untersuchung hatten die Patienten und Kontroll-Probanden die Aufgabe mit Hilfe eines Joysticks einen Punkt auf dem Monitor in einem Quadrat zu führen, das sich willkürlich bewegte. Die Zeitspanne, in der diese Aufgabe erfolgreich ausgeführt werden konnte, wurde als „Tracking Performance“ (TP) in Prozent zur Gesamtzeit erfasst (maximal 100%). Die Bestimmung der „Tracking Performance“ als Korrelat der Vigilanzlage und/oder der motorischen Koordinationsleistung erfolgte während der Sitzung zur EEG-Hintergrundmessung (FFT) und während der Ableitung der P300-Potentiale (OEP) jeweils vor und nach der Provokation. Zusätzlich wurde auch während der Provokation diese Messung durchgeführt (Prov). Damit ergaben sich pro Untersuchungstag 5 Messpunkte (siehe Abb. 11).

Die Änderungen der „Tracking Performance“ (TP) über die Sitzung hinweg zeigte deutliche Zeitunterschiede (Faktor „Zeit“ mit $p < 0.001$). Dabei konnte eine Zunahme der TP-Leistung im Verlauf der Messung beobachtet werden.

Zusätzlich wurde eine Tendenz bei der Interaktion Gruppe versus Provokation sichtbar (Faktor „Gruppe“ vs. „Provokation“ $p = 0.052$). Während die TP-Leistung der beiden Gruppen am Provokationstag unter Placebobedingung keine Unterschiede aufwiesen, waren unter Verumbedingung deutlich geringere Scores bei der MCS-Gruppe zu beobachten (siehe Abb. 21 und Abb. 22).

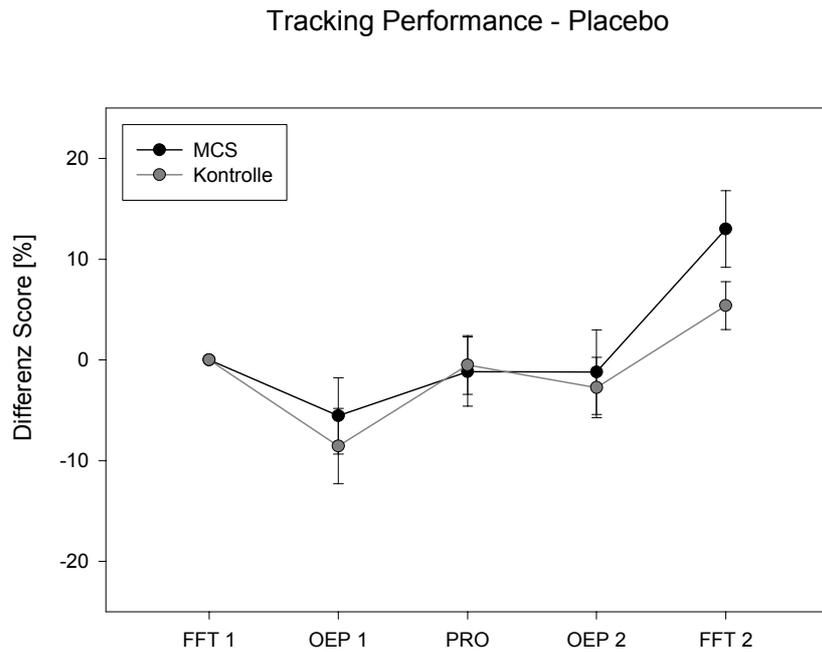


Abb. 21: Tracking Performance als Differenz zur Baseline während der Provokation mit H₂O (Placebo) getrennt für beide Gruppen (MW und SE; n = 18)

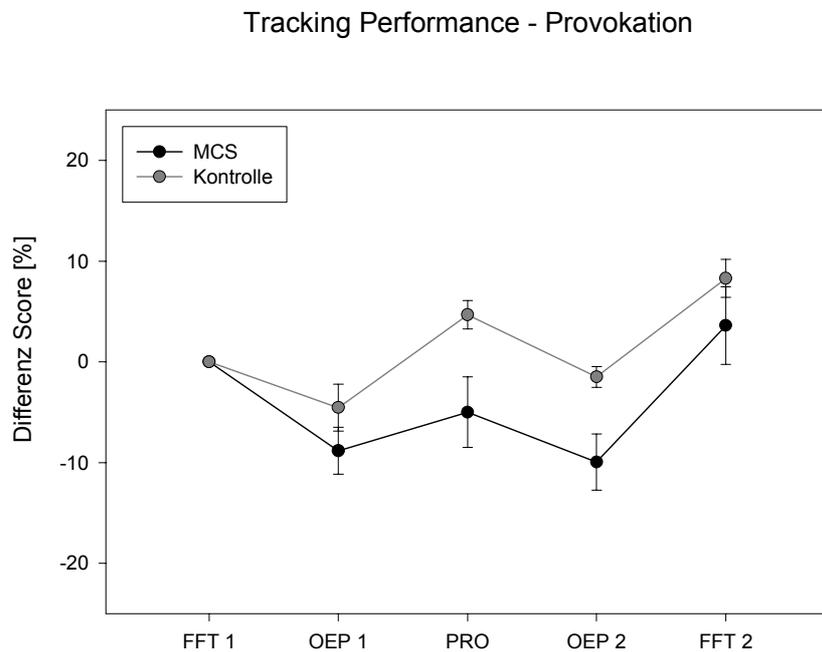


Abb. 22: Tracking Performance als Differenz zur Baseline während der Provokation mit 2-Propanol (Verum) getrennt für beide Gruppen (MW und SE; n = 18)

5.6 EEG-Hintergrundaktivität

Die Bestimmung der EEG-Hintergrundaktivität über eine spezielle Frequenzanalyse (Fast Fourier Transformation – FFT) als elektrophysiologisches Korrelat der Vigilanzlage erfolgte jeweils zu Beginn und am Ende eines Untersuchungstages, jeweils vor der ersten OEP-Messung (FFT1) bzw. nach der zweiten OEP-Messung (FFT2). Zusätzlich wurde auch während der Provokation eine Ableitung der Hintergrundaktivität unter gleichen Aufnahmebedingungen durchgeführt (siehe Abb. 11). Damit ergaben sich pro Messtag drei Aufnahmezeiten (FFT1, Provo., FFT2), die jeweils in einen ersten und zweiten Block unterteilt werden konnten, um eine bessere Zeitauflösung zu erhalten (FFT1a – FFT1b – Provo a – Provo b – FFT2a – FFT2b). Für die Auswertung wurden die Differenzwerte zur „Baseline“ (FFT1a) verwendet, um Änderungen der Hintergrundaktivität über den Untersuchungstag hinweg zu erfassen.

Als Ergebnis konnten über mehrere Frequenzbereiche hinweg signifikante Unterschiede bzw. Interaktionen beobachtet werden, die aber nicht konstant über mehreren Ableitpositionen zu erkennen waren. Hingegen zeigte die Alpha2-Aktivität an fast allen Positionen deutliche Unterschiede für den Faktor Provokation, der in folgender Abbildung an den zentralen Ableitpositionen dargestellt ist (siehe Abb. 23).

Tab. 4: Statistische Daten der Alpha2-Aktivität über allen Ableitpositionen (GLM: Effekt Faktor: Zeit, Gruppe und Provokation)

Frequenzband	Ableitposition	Effekt Faktor		
		Gruppe	Zeit	Provokation
Alpha2-Aktivität	Cz n = 15	p = 0.126	p = 0.001*	p = 0.005
	C3 n = 15	p = 0.519	p = 0.005	p = 0.056
	C4 n = 15	p = 0.079	p < 0.001	p = 0.012
	Fz n = 15	p = 0.098	p = 0.002	p = 0.006
	Pz n = 15	p = 0.224	p = 0.001	p = 0.022
	F3 n = 14	p = 0.355	p = 0.002	p = 0.027
	F4 n = 14	p = 0.911	p < 0.001	p = 0.011
	P3 n = 15	p = 0.131	p = 0.005	p = 0.015
	P4 n = 16	p = 0.103	p < 0.001	p = 0.017

*Die hervorgehobenen Daten erreichten das Signifikanzniveau

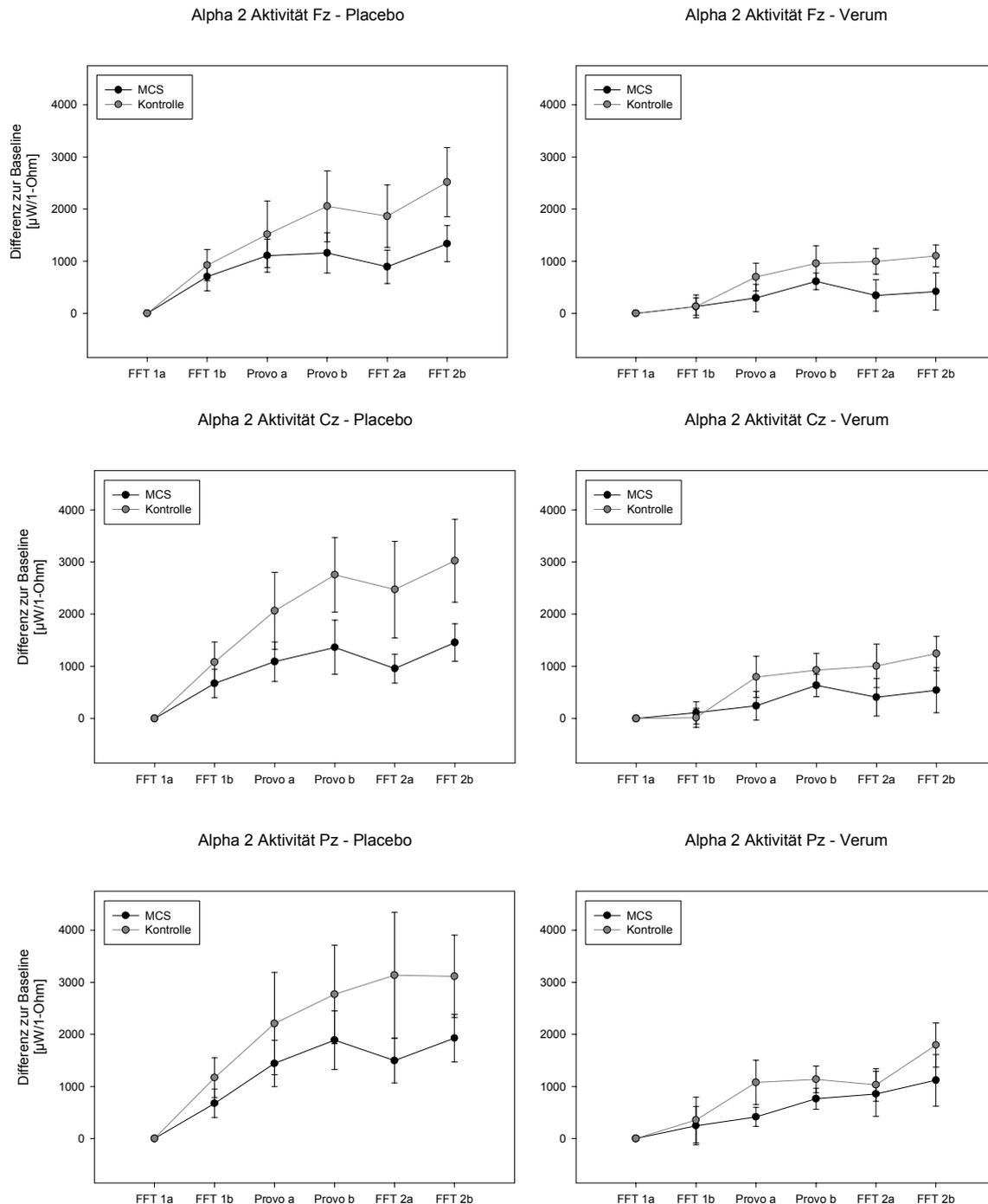


Abb. 23: Alpha2-Aktivität als Differenz zur Baseline im Verlauf beider Untersuchungstage (Placebo vs. Verum) getrennt für beide Gruppen an Ableitposition Fz (n = 16), Cz (n = 15) und Pz (n = 15; MW und SE)

Die Aktivität des Alpha2-Frequenzbandes zeigte während der Untersuchungen eine Zunahme, die unter Placebobedingung deutlich ausgeprägt war (Faktor Zeit). Am Provokationstag unter Verumbedingung reduzierte sich diese Zunahme bei beiden Untersuchungsgruppen (Faktor Provokation). Die signifikanten Parameter sind in Tab. 4 für alle Ableitpositionen zusammengefasst (vgl. Abb. 7). Ein tendenzieller Gruppenunterschied konnte lediglich an Position C4 und Fz beobachtet werden und weist im Vergleich zur Patientengruppe auf eine generell höhere Alpha2-Aktivität bei der Kontrollgruppe hin.

5.7 EEG-Olfaktorisches P300

Während der Auswertung der Kontrollgruppe zeigte sich, dass ein Teil der Daten wegen starker Artefaktüberlagerung der olfaktorischen Potentiale nicht korrigierbar war. So können einzelne Aufnahmen mit Augenbewegungen (sog. Zwinkerartefakte) bis zu einer gewissen Anzahl ganz von der Auswertung ausgeschlossen werden, um das olfaktorische Potential nicht zu verändern. Reicht diese Anzahl für eine Mittelung nicht aus, kann als „ultima ratio“ eine sogenannte digitale Artefaktkorrektur versucht werden. Aber selbst nach diesen beiden Verfahren konnten nicht alle Daten der Kontroll- bzw. Patientengruppe in die Auswertung aufgenommen werden. Zusammen mit den fehlenden Daten aus der Patientengruppe ergab sich eine so geringe Fallzahl, dass eine statistische Auswertung nicht möglich wurde. Deshalb kann hier nur eine exemplarische Gegenüberstellung der Daten erfolgen:

Eine MCS-Patientin (P02), die bereits die Testung mit den Riechstiften abbrechen musste, entwickelte auch während der Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale starke Beschwerden. Deshalb konnten von der Patientin nur die Daten bis zur ersten Provokation erfasst werden. Im EEG zeigte sich nach Reizung mit H_2S als seltener Targetreiz eine deutliche P300-Komponente mit verlängerter Latenzzeit. Demgegenüber zeigte die Reizung mit dem häufigen Standardreiz bei der Patientin ein wenig abgrenzbares olfaktorisches Potential (siehe Abb. 24).

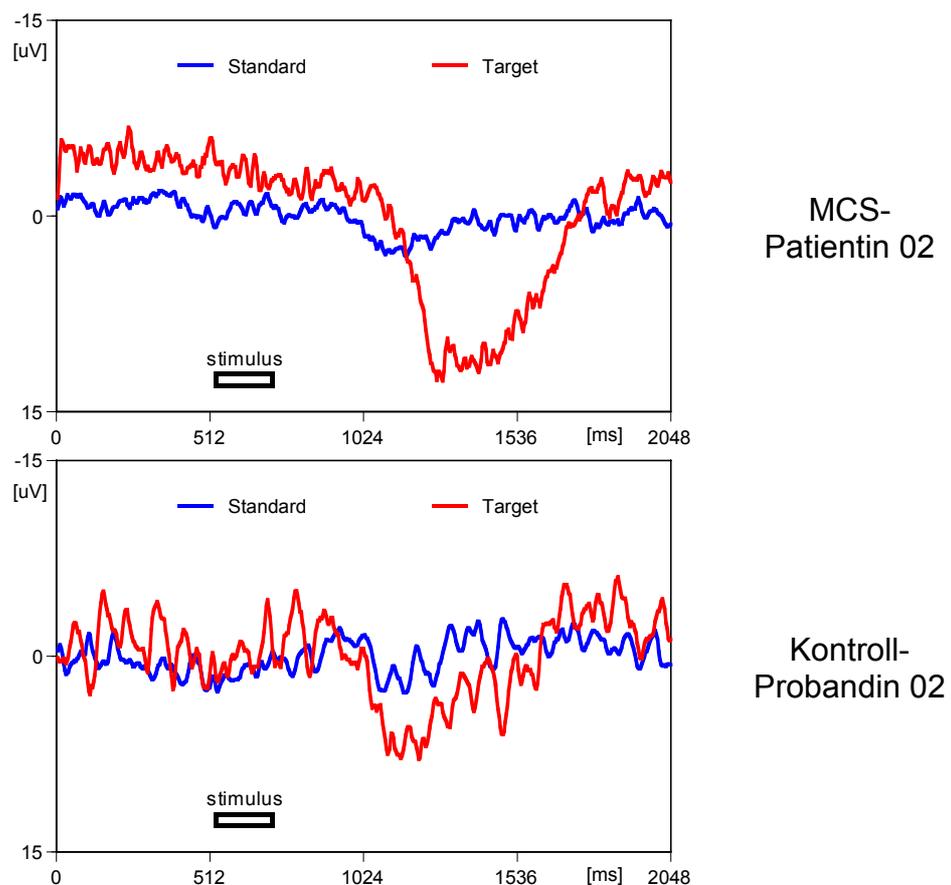
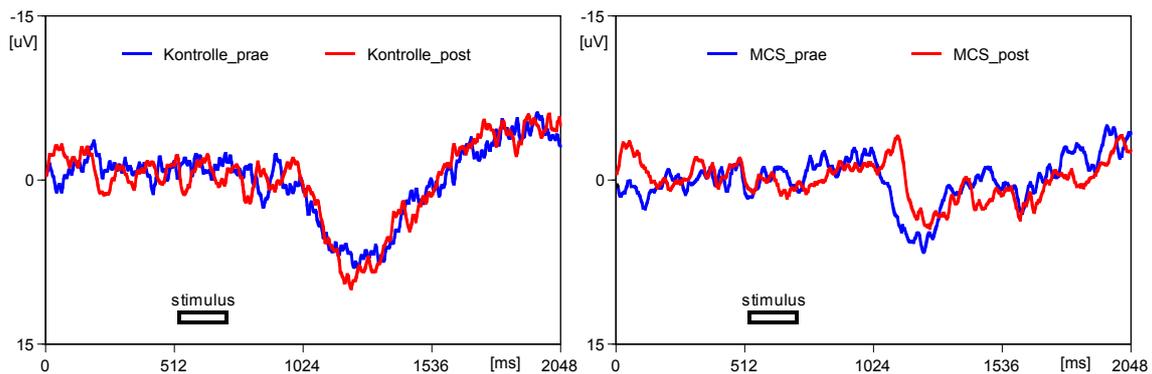


Abb. 24: Vergleichende Darstellung der P300-Komponenten an Ableitposition Pz nach Reizung mit H_2S als Target (rote Kurve) und OEPs nach Standardreizung mit PEA (blaue Kurve)

Verdeutlicht wird dieser Befund beim Vergleich mit den Daten aus der Potentialableitung der Kontrollgruppe. Trotz Artefaktüberlagerung im EEG wurden beim Vergleich deutlich kürzere Latenzzeiten für die P300-Komponente bei der Kontroll-Probandin nach Targetreizung beobachtet. Gleichzeitig waren Unterschiede im Amplitudenverhältnis der Potentiale nach Target- zu Standardreiz erkennbar. Während die Amplitude für den Standardreiz bei der Patientin im Vergleich zum Targetreiz relativ gering ausfiel, war dieses Verhältnis bei der Kontroll-Probandin besser ausgeglichen.

Eine Verlängerung der Latenzzeiten wurde bereits während der Befunderhebung bei etwa der Hälfte der Patienten (n = 10) beobachtet. Dies ist exemplarisch für die P300-Komponente von Patient 14 in Abb. 25 dargestellt. Der entsprechende Proband aus der Kontrollgruppe zeigte eine deutlich ausgeprägte P300-Komponente an beiden Untersuchungstagen jeweils vor und nach Provokation mit Placebo oder Verum (Kontrolle prae, Kontrolle post / Tag 1, Tag 2). Es waren hier nur geringe Unterschieden in der Amplitudenhöhe oder in den Latenzzeiten erkennbar (Abb. 25 links). Im Vergleich dazu waren die Latenzzeiten bei dem Patienten bereits vor der Provokation verlängert und zeigten jeweils in der zweiten Hälfte der beiden Untersuchungstage einen weiteren Anstieg der Latenzzeiten für die P300-Komponente (MCS post). Die Bedingung Placebo oder Verum (Tag 1 vs. Tag 2) hatte keine eindeutigen Auswirkung auf die Potentialkomponenten der beiden Teilnehmer.

P300 Targetreiz Tag 1 (Verum)



P300 Targetreiz Tag 2 (Placebo)

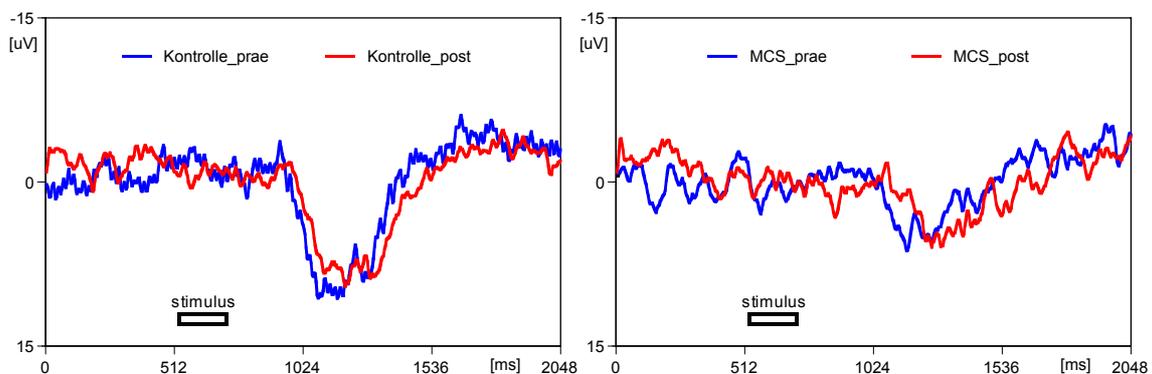


Abb. 25: P300-Komponente im Verlauf beider Untersuchungstage für Patient 14 (rechts) und den Probanden aus der Kontrollgruppe jeweils vor und nach Provokation (MCS/Kontrolle, prae/post). Im Vergleich zu Abb. 24 sind die Antworten des Standardreizes (PEA) hier nicht dargestellt

6 Diskussion

Die endgültige Zusammenstellung der Ergebnisse basiert auf den Daten der Patienten- und Kontrollgruppe. Die Erhebung der Daten erfolgte über 76 Messtage. Es wurden die Daten der Sniffin' Sticks, die Psychophysikdaten und die Ergebnisse der EEG-Hintergrundaktivität für beide Untersuchungsgruppen ausgewertet und gegenübergestellt. Dieses Vorgehen erscheint gerechtfertigt, da sich hinsichtlich der demographischen Daten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben (vgl. Tab. 2).

Wie die Daten der Sniffin' Sticks Testung zeigten, lag die Riechleistung nach dem SDI-Score lediglich bei 12,5% der MCS-Patienten ($n = 2$) und bei 15,8% der Kontrollgruppe ($n = 3$) oberhalb der altersentsprechenden Norm. Die Auswertung ergab hier in allen Untertests keine signifikanten Gruppenunterschiede. Der SDI-Gesamtscore und der Identifikationstest zeigten hier die geringsten Gruppenunterschiede. Somit dürfte am ehesten ein Unterschied in der Diskriminationsleistung oder bei der Riechschwelle zu erwarten sein. In früheren Studien konnte mit subjektiven und objektiven Messverfahren bisher bei MCS-Patienten noch kein Hinweis auf eine überdurchschnittliche Riechleistung gefunden werden (Doty et al. 1988, Hummel et al. 1996c). Insgesamt kann man nach den bisherigen Erfahrungen davon ausgehen, dass MCS-Patienten eher geringere Werte (Scores) bei der Riechtestung erreichen, wenn die Pausen zwischen der Duftstoffapplikation zu kurz gehalten werden, da es unter solchen Bedingungen vermutlich zu einer Überladung der Riechschleimhaut mit Riechstoffen kommt und die Diskriminationsleistung herabgesetzt wird. Ähnliche Effekte treten möglicherweise auch bei der Testung der Riechschwelle für n-Butanol oder Phenylethylalkohol auf. Zusätzliche „MCS-Symptome“ könnten diesen Effekt verstärken und die Compliance der Patienten herabsetzen. In dieser Studie wurden daher für die subjektive Riechtestung längere Pausen eingehalten. Somit musste lediglich bei einer Patientin wegen starker Beschwerden die Sniffin' Sticks-Testung abgebrochen werden.

Die Einschätzung der Nasenatmung zeigte generell bei der MCS-Gruppe deutlichere Seitendifferenzen als bei der Kontrollgruppe. Auch die Streuung der Daten war bei der MCS-Gruppe stärker ausgeprägt. Interessanterweise waren aber im Gruppenvergleich bei der MCS-Gruppe eine verbesserte Nasenatmung auf der nichtstimulierten Seite zu beobachten (siehe Abb. 12). Die Bestimmung der Nasenvolumina bzw. der Nasenquerschnittsflächen mit Hilfe der akustischen Rhinometrie zeigte ebenfalls signifikante Seitenunterschiede mit einer Abnahme auf der stimulierten Seite. Bei der MCS-Gruppe kam auf der Gegenseite tendenziell eine kompensatorische Anschwellung der nichtstimulierten Seite unter Verumbedingung zustande (siehe Abb. 13 und Abb. 14).

Während das Ergebnis der verminderten Belüftung auf der stimulierten Seite aus den Ergebnissen früherer Studien zu erwarten war, stellt der Effekt auf der Gegenseite nach milder Provokation mit 2-Propanol einen bisher noch nicht beschriebenen Befund dar (Doty et al. 1988) (Hummel et al. 1996c). Inwieweit es sich dabei um einen pathophysiologisch relevanten Effekt handelt, kann auf Grund der bisher verfügbaren Daten noch nicht beurteilt werden. Es muss jedoch erwähnt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung die Wahl der stimulierten Nasenseite durch die MCS-Gruppe festgelegt war. Bei einem Teil der Patienten mit eindeutiger Seitendifferenz in der akustischen Rhinometrie musste die besser belüftete Nasenseite für die Stimulation verwendet und somit auf eine Randomisierung

verzichtet werden. Bei den Probanden der Kontrollgruppe wurde dann jeweils diejenige Nasenseite gewählt, die der getesteten Nasenseite des Patienten aus der Fallgruppe entsprach.

Die Daten aus der Psychophysik zur Einschätzung der Intensität und der Qualitäten für „Stechen“ und „Brennen“ während der Provokation zeigten, dass ein Teil der MCS-Patienten Placebo und Verum unterscheiden konnte. Dieser Effekt war in der Gesamtheit nicht sehr ausgeprägt, aufgrund der schwellennahen Konzentration von 2-Propanol aber auch nicht stärker zu erwarten. Obwohl in der Auswertung keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden konnten, zeigten sich bei der Patientengruppe signifikant höhere Schätzwerte unter Verum im Vergleich zu Placebo (siehe Abb. 18, Abb. 19 und Abb. 20).

Ähnliche Unterschiede wurden auch während der Applikation von Riechstoffen beobachtet. So zeigte etwa die Qualität „Stechen“ für den häufigen Standardreiz PEA (Phenylethylalkohol) bereits Zeiteffekte (prae versus post, siehe Abb. 15). Für die Qualität „Brennen“ konnten dann neben dem Zeiteffekt auch Gruppenunterschiede beobachtet werden. So wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine fast signifikant höhere Einschätzung für die Qualität „Brennen“ bei der MCS-Gruppe unter Verumbedingung gefunden (siehe Abb. 16). Für den seltenen Targetreiz H₂S (Schwefelwasserstoff) wurden diese Unterschiede nicht beobachtet. Da PEA im Allgemeinen angenehmer empfunden wird als H₂S, erscheint die Hedonik weniger als Ursache für die Unterschiede in Frage zu kommen als vielmehr die Riechstoffbelastung durch die häufige Applikation des Standardreizes (80 Reize PEA versus 20 Reize H₂S vgl. Abb. 6).

Deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden auch bei der Einschätzung der Müdigkeit gefunden. So schätzten die MCS-Patienten insgesamt fast immer ihre Müdigkeit höher ein als die Vergleichsgruppe (vgl. Abb. 17). Selbst am Anfang der Sitzung unter Placebobedingung waren bereits signifikant höhere Werte bei den Patienten zu beobachten. Insgesamt nahm die Müdigkeit im Verlauf der Sitzungen für beide Gruppen zu. Ein Effekt durch die Provokation war nicht zu erkennen.

Als Korrelat für die Vigilanz und teilweise auch als Test für die motorische Koordinationsleistung wurde über die beiden Untersuchungstage hinweg die „Tracking Performance“ (TP) aufgezeichnet. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass sich diese Leistung während der Untersuchung verbessern kann. Dies ist vor allem auf einen Lerneffekt bei den wenig trainierten Personen zurückzuführen. In der aktuellen Untersuchung konnte dieser Übungsvorgang als signifikanter Zeiteffekt erfasst werden. Andererseits zeigte aber auch die Provokation mit 2-Propanol einen fast signifikanten Gruppenunterschied. Während unter Placebobedingung die Werte beider Gruppen keine Unterschiede zeigten, konnte unter Verumbedingung eine deutliche Reduktion bei der Patientengruppe beobachtet werden (siehe Abb. 21 und Abb. 22). Somit war der Lerneffekt bei der Patientengruppe unter 2-Propanol deutlich vermindert und weist hier auf eine veränderte Vigilanzlage hin.

Im Falle einer Sedation (Ermüdung) wäre hier im Hintergrund EEG eine Reduktion der Aktivität für die langsamen Frequenzbänder (Theta- und Delta-Band) zu erwarten. Die Auswertung für beide Gruppen ergab jedoch erst im Alpha2-Bereich einerseits signifikante Zeitunterschiede, andererseits auch einen Provokationseffekt an mehreren Ableitpositionen (siehe Abb. 23 und Tab. 3). Insgesamt lag die Alpha2-Aktivität bei der Kontrollgruppe höher als bei den Patienten, zeigte aber auch eine größere Varianz der Daten. Bei beiden Gruppen konnte unter Verumbedingung eine

deutliche Abnahme der Alpha2-Aktivität (9.0-13.2 Hz) beobachtet werden (vgl. Abb. 9). Ein Gruppenunterschied wurde nur andeutungsweise an zwei Ableitpositionen (C4 und Fz) sichtbar. Deshalb muss hier von einer systemischen Wirkung von 2-Propanol ausgegangen werden, die zu einer allgemeinen Reduktion der Alpha2-Aktivität führte. In der Literatur sind zwar unter Alkoholexposition Veränderungen in der EEG-Hintergrundaktivität beschrieben, jedoch kommt es hier im Allgemeinen zu einer Zunahme der langsamen Alpha1-Aktivität (Lukas et al. 1986, Cohen et al. 1993, Hara et al. 2000). Es wurde auch von einer Reduktion der schnellen Alpha2-Aktivität nach geringer Ethanolaufnahme berichtet (Ehlers et al. 1989). Da 2-Propanol ähnliche Wirkungen auf das ZNS zeigt wie Ethanol, kann hier eine pharmakologische Wirkung auf das Hintergrund-EEG vermutet werden. Aus eigenen Arbeiten sind aber auch Veränderungen des Hintergrund-EEGs nach reiner Beduftung mit Riechstoffen bekannt, die über sensorische Effekte zu einer Änderung der Hintergrundaktivität führen können. Derartige sensorische Effekte bei schwellennaher Applikation von Riechstoffen wurden bereits von Lorig beschrieben und in Zusammenhang mit MCS gebracht (Lorig 1994). Unsere Daten aus der Vorstudie mit der Bestimmung von 2-Propanol im Vollblut zeigten nur eine Konzentration im Bereich der Nachweisgrenze und lassen daher einen sensorischen Effekt von 2-Propanol auf die Alpha2-Aktivität als plausibel erscheinen.

Frühere Untersuchungen von Staudenmayer et al zeigten bei MCS-Patienten und bei Patienten mit psychologischen Symptomen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Beta-Aktivität im Hintergrund-EEG (Staudenmayer and Selner 1990). In jener Studie wurde die Hintergrundaktivität bis 15 Hz bestimmt und keine placebo-kontrollierte Provokation durchgeführt. In der aktuellen Untersuchung konnte dieser Befund einer erhöhten Alpha2- oder Beta1-Aktivität im Gruppenvergleich nicht bestätigt werden.

Wie bereits oben erwähnt, konnte aufgrund der reduzierten Daten eine statistische Auswertung der olfaktorischen P300-Potentiale im Gruppenvergleich nicht durchgeführt werden. Es kann aber bei den vorliegenden Daten davon ausgegangen werden, dass sich die Symptomatik bei MCS-Patienten im deutlich vergrößerten P300-Signal widerspiegelt. Zudem zeigte sich bei der Patientengruppe teilweise eine deutliche Latenzzeitverlängerung dieser Potentialkomponente (vgl. Abb. 25). Die Vergrößerung der P300-Amplitude wurde besonders deutlich beim Vergleich zur Amplitudenhöhe nach Standardreizung. Hier waren bei einem Teil der Patienten keine eindeutigen Potentiale nach häufiger Applikation von PEA (Standardreiz) abgrenzbar. Dieser Befund spricht neben einer veränderten kognitiven Verarbeitung (große P300-Amplitude) evtl. auch für eine gestörte Adaptation- oder Habituation des olfaktorischen Systems mit geringen Amplituden nach häufiger Stimulation (Standard) und relativ großen Amplituden nach seltenen Reizen (Target). Ähnliche Befunde mit geringeren Amplituden nach olfaktorischer Stimulation wurden auch in früheren Untersuchungen mit MCS-Patienten beobachtet und deuten auf eine mögliche Schädigung des olfaktorischen Systems hin (unveröffentlichter Vergleich einer Kontrollgruppe mit den Daten aus (Hummel et al. 1996c)). Exemplarisch seien hier auch die verlängerten Latenzzeiten der P300-Komponente nach Targetreizung erwähnt (vgl. Abb. 25). So zeigte sich unabhängig von der Art der Provokation gegen Ende der Untersuchung bei einigen Patienten eine deutliche Latenzzeitverlängerung der P300-Komponente. Dieser Befund könnte zwar im Rahmen einer Ermüdung auftreten, wäre aber auch als Zeichen von veränderter Adaptation oder Habituation vorstellbar.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms (Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit) bzw. der IEI (Idiopathische umweltbezogene Unverträglichkeiten) unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien“ wurden bei 19 Patienten mit MCS-Symptomatik und 19 entsprechenden Kontroll-Probanden Untersuchungen von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen war es, Methoden zu testen, die es ermöglichen, die „Neurogene-Entzündungs-Hypothese“ sowie die „Zentrale-Informationsverarbeitungs-Hypothese“ zu überprüfen, um der Ätiologie bzw. Diagnosestellung von MCS etwas näher zu kommen. Als Untersuchungsmethoden kamen zum Einsatz: subjektive Riechtestung mit Sniffin' Sticks; Bestimmung der Nasengeometrie mit Hilfe der akustischen Rhinometrie vor und nach Provokation mit 2-Propanol bzw. feuchter Raumluft; Bestimmung der Entzündungsmediatoren aus dem Nasensekret; EEG-Ableitungen mit olfaktorisch evozierten Potentialen (OEP); Registrierung der Hintergrundaktivität im EEG; Registrierung der Aufmerksamkeit der Patienten bzw. Kontroll-Probanden während der EEG-Ableitung anhand einer „Tracking Performance“; Einsatz psychophysiologischer Fragebögen mit visuellen Analogskalen. Randomisiert wurden der Tag der Provokation (Tag 1 oder Tag 2) und die stimulierte Nasenseite (rechts oder links). Bei jedem Patienten oder auch bei dessen Kontroll-Probanden wurde immer nur eine Nasenseite für die Stimulation verwendet. Die Untersuchung erfolgte doppelblind, d.h. weder der Patient bzw. Kontroll-Proband noch der Untersucher wussten, an welchem der beiden Untersuchungstage die Provokation mit 2-Propanol stattgefunden hat. Aus budgetären Gründen konnte die Bestimmung der Entzündungsmediatoren noch nicht abgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen lassen erkennen, dass die Ableitung von evozierten Potentialen nach der „Odd ball“-Reizfolge zur Gewinnung von olfaktorischem P300 in der Routineuntersuchung von MCS-Patienten in der durchgeführten Art und Weise weniger geeignet erscheint. Dies begründet sich zum einen in der Belastung der Patienten mit Riechstoffen über zwei Messtage hinweg, die zu einer gewissen Vorselektierung der Patientengruppe führen kann. Zum anderen erwiesen sich diese späten Potentiale als besonders störanfällig gegenüber Artefakten durch Augenbewegungen, die bei ungeübten Personen (Patienten und Kontroll-Probanden) nicht immer vermeidbar sind. Aber auch Muskelanspannungen, die besonders bei der Patientengruppe auftraten, können das EEG mit Artefakten überlagern. Deshalb sollte bereits zu Beginn künftiger Studien eine größere Anzahl von Patienten und Kontroll-Probanden für P300-Ableitungen eingeplant werden, um zumindest diesen artefaktbedingten Verlust möglichst ausgleichen zu können. Erst nach Feststellung signifikanter Gruppenunterschiede wäre ein verkürztes Protokoll für eine gezielte Routineuntersuchung denkbar.

In der vorliegenden Studie konnte, so wie in früheren Untersuchungen auch, keine erhöhte Riechleistung bei der Patientengruppe gefunden werden. Es ist jedoch anzumerken, dass die Untersuchungszeit bei der MCS-Gruppe, bedingt durch Einfügen von Pausen, deutlich länger anzusetzen war und dass eine Testung ohne Pausen bei einigen Patienten sicherlich geringere Werte (Scores) geliefert hätte. Dass die häufige Stimulation mit olfaktorischen Substanzen ein besonderes Problem für die MCS-Patienten darstellt, zeigte sich nicht nur während der Testung mit den Sniffin' Sticks, sondern auch bei der Bewertung der trigeminalen Eigenschaften nach

häufiger Stimulation mit PEA (Phenylethylalkohol-Rosenduft) als Standardreiz (Qualität „Brennen“ oder „Stechen“). Im Gegensatz dazu wurden für H₂S (Schwefelwasserstoff) als seltenem und unangenehmem Targetreiz derartige Unterschiede zwischen den Gruppen nicht beobachtet.

Im Hinblick auf die Provokation mit 2-Propanol wurde bei den Patienten eine unerwartet verbesserte Nasenatmung auf der nichtstimulierten Nasenseite in der subjektiven Schätzung sowie ansatzweise nach akustischer Rhinometrie sichtbar. Dieser Befund verdient zumindest eine gewisse Beachtung bei künftigen Untersuchungen, da eine veränderte Interaktion auf neuronaler Ebene zwischen den beiden Nasenseiten nicht auszuschließen ist.

Der deutliche 2-Propanoleffekt im Hintergrund-EEG zeigte auch, dass die Datenerhebung in der aktuellen Studie signifikante Unterschiede aufzeigen konnte und dass pharmakologische oder sensorische Effekte bei einer Provokationstestung selbst im Schwellenbereich eine Rolle spielen können.

Der Leidensdruck der MCS-Patienten wurde einerseits durch die durchweg höhere Einschätzung der Müdigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe verdeutlicht. Andererseits kann aber auch davon ausgegangen werden, dass bereits nach milder Provokation mit 2-Propanol, wie die Erfassung der „Tracking Performance“ zeigte, die Vigilanz und evtl. auch die motorische Koordinationsfähigkeit bei diesen Patienten im täglichen Leben beeinträchtigt sein können. Aufgrund noch vieler offener Fragen besteht weiterer Forschungsbedarf.

8 Literaturverzeichnis

- Cohen HL, Porjesz B and Begleiter H. Ethanol-induced alterations in electroencephalographic activity in adult males. *Neuropsychopharmacology* (1993) 8:365-370
- Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R and Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch.Otolaryngol.Head.Neck Surg.* (1988) 114:1422-1427
- Durand-Lagarde M and Kobal G. P300: a new technique of recording a cognitive component in the olfactory evoked potentials. *CHEM.SENSES* (1991) 16(4):360
- Dusser DJ, Djokic TD, Borson DB and Nadel JA. Cigarette smoke induces bronchoconstrictor hyperresponsiveness to substance P and inactivates airway neutral endopeptidase in the guinea pig. Possible role of free radicals. *J.Clin.Invest.* (1989) 84:900-906
- Ehlers CL, Wall TL and Schuckit MA. EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (1989) 73:179-187
- Eis D, Altenkirch H, Beyer A, Eikmann Th, Herr C, Heinzow B, Hüppe M, Nix WA, Kobal G, Paulini I, Pitten F-A, Ring J, Roscher.S., Suchenwirth R, Tretter F and Wolf C. Methodische Ansätze und Verfahren zur MCS-Diagnostik: Diagnosekriterien und Studiendesign. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* (1997) 2:148-156
- Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly MK and Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom.Med.* (1996) 58:38-49
- Fiedler N and Kipen H. Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ.Health Perspect.* (1997) 105 Suppl 2:409-415
- Hara K, Terasaki O and Okubo Y. Dipole estimation of alpha EEG during alcohol ingestion in males genotypes for ALDH2. *Life Sci.* (2000) 67:1163-1173
- Hummel T, Pietsch H and Kobal G. Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (1991) 248:311-312
- Hummel T, Gruber M, Pauli E and Kobal G. Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (1994) 92:426-432
- Hummel T, Barz S, Lotsch J, Roscher S, Kettenmann B and Kobal G. Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *CHEM.SENSES* (1996a) 21:75-79

-
- Hummel T, Knecht M and Kobal G. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res.* (1996b) 717:160-164
- Hummel T, Roscher S, Jaumann MP and Kobal G. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* (1996c) 24:S79-S86
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lussen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B and Kobal G. Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* (2000) 48:481-485
- Kipen H, Fiedler N, Maccia C, Yurkow E, Todaro J and Laskin D. Immunologic evaluation of chemically sensitive patients. *Toxicol.Ind.Health* (1992) 8:125-135
- Kobal G and Hummel C. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (1988) 71:241-250
- Kobal,G. and Hummel,T. Brain responses to chemical stimulation of trigeminal nerve in man. In: *Chemical senses, Vol.2: Irritation*, edited by Green,B.G., Mason,J.R. and Kare,M.R. New York: Marcel-Dekker, 1989, p. 123-129
- Kobal G and Hummel T. Olfaktorisch evozierte Potentiale: Anwendung in der klinischen Diagnostik. *Therapiewoche Neurologie/Psychiatrie* (1990) 4/12:880-886
- Kobal,G. and Hummel,T. Olfactory evoked potentials in humans. In: *Smell and taste in health and disease*, edited by Getchell,Th.V., Doty,R.L., Bartoshuk,L.M. and Snow,J.B. New York: Raven Press, 1991, p. 255-275
- Kobal G and Hummel T. Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* (1998) 108:1033-1035
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E and Hummel T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (2000) 257:205-211
- Koss,G. and Tesseraux,I. Hydrocarbons. In: *Toxicology*, edited by Marquardt,H., Schaefer,S.G., McCellan,R.D. and Welsch,F. Academic Press, 1999, p. 603-644
- Lorig TS. EEG and ERP studies of low-level odor exposure in normal subjects. *Toxicol.Ind.Health* (1994) 10:579-586
- Losch, E. Gutachterliche Beurteilung von Störungen des Riechvermögens. *Med.Sach.* 97(1), 16-17. 2001. Ref Type: Magazine Article

-
- Lotsch J, Hummel T, Kraetsch H and Kobal G. The negative mucosal potential: separating central and peripheral effects of NSAIDs in man. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* (1997) 52:359-364
- Ludewig,R. Alkohole aliphatische, einwertige. In: *Akute Verdüftungen*, edited by Ludewig,R., Köppel,C., Poelchen,W. and Regental,R. 1999, p. 84-86
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA and Jones B. EEG alpha activity increases during transient episodes of ethanol- induced euphoria. *Pharmacol.Biochem.Behav.* (1986) 25:889-895
- Mohammadian P, Schaefer D, Hummel T and Kobal G. Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology* (1999) 37:175-178
- Selye H. The general adaption syndrome in the disease of adaption. *J.Allergy* (1948) 17:23
- Staudenmayer H and Selner JC. Neuropsychophysiology during relaxation in generalized, universal 'allergic' reactivity to the environment: a comparison study. *J.Psychosom.Res.* (1990) 34:259-270

9 Verzeichnisse

9.1 Tabellenverzeichnis

Seite

<i>Tab. 1: Vorschläge aus den beteiligten Zentren für Testsubstanzen bzw. für Provokationsstoffe</i>	9
<i>Tab. 2: Demographische Daten der in Erlangen untersuchten Patienten und Kontrollen mit Angabe der randomisierten Parameter</i>	24
<i>Tab. 3: Ergebnisse der subjektiven Riechtestung für die einzelnen Subtests und den Gesamtscore</i>	25
<i>Tab. 4: Statistische Daten der Alpha2-Aktivität über allen Ableitpositionen</i>	34

9.2 Abbildungsverzeichnis

Seite

<i>Abb. 1: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Mundatmung des Probanden 1</i>	10
<i>Abb. 2: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Mundatmung des Probanden 2</i>	11
<i>Abb. 3: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton bei Nasenatmung, der Proband</i>	11
<i>Abb. 4: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton unter extremer Bedingung - der Proband 3 inhaliert 2-Propanol in einer stark schmerzhaften Konzentration über 10 Minuten</i>	12
<i>Abb. 5: 2-Propanol-Blutwerte und Werte des Metaboliten Aceton unter Artefaktbedingung</i> ..	12
<i>Abb. 6: Symbolische Darstellung der „Odd ball“-Reizfolge mit einem häufigen Standardreiz) und dem seltenen Targetreiz</i>	17
<i>Abb. 7: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung für olfaktorisch evozierte Potentialet</i>	18
<i>Abb. 8: Schematische Darstellung eines olfaktorisch evozierten Potentials mit P300-Komponente</i>	19
<i>Abb. 9: Powerspektrenanalyse mit Verteilung der Frequenzbänder</i>	20
<i>Abb. 10: Vigilanz- bzw. motorische Koordinationsprüfung</i>	20
<i>Abb. 11: Endgültiger Versuchsablauf für einen Untersuchungstag mit den beiden Sitzungen für das olfaktorische P300</i>	22
<i>Abb. 12: Differenzwerte (post minus prae) für die Einschätzungen der Nasenatmung seitengetrent für die stimulierte bzw. nichtstimulierte Nasenseite nach Provokation mit 2-Propanol bzw. H₂O</i>	26
<i>Abb. 13: Differenzwerte (post minus prae) für die Nasenvolumina seitengetrent nach Provokation mit 2-Propanol bzw. H₂O</i>	27
<i>Abb. 14: Differenzwerte (post minus prae) für die Nasenquerschnitte seitengetrent nach Provokation mit 2-Propanol bzw. H₂O</i>	28
<i>Abb. 15: Einschätzungen der Qualität „Stechen“ für den Standardreiz mit PEA vor bzw. nach Provokation mit 2-Propanol und H₂O</i>	29
<i>Abb. 16: Einschätzung der Qualität „Brennen“ nach Reizung mit PEA (Standard) vor bzw. nach Provokation mit 2-Propanol und H₂O</i>	29
<i>Abb. 17: Einschätzung der Müdigkeit vor und nach Provokation mit 2-Propanol und H₂O getrennt für beide Gruppen</i>	30

<i>Abb. 18: Intensitätsschätzung nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum)</i>	31
<i>Abb. 19: Einschätzungen der Qualität Stechen nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum)</i>	31
<i>Abb. 20: Einschätzungen der Qualität Brennen nach Provokation mit H₂O (Placebo) und 2-Propanol (Verum)</i>	32
<i>Abb. 21: Tracking Performance als Differenz zur Baseline während der Provokation mit H₂O (Placebo) getrennt für beide Gruppen</i>	33
<i>Abb. 22: Tracking Performance als Differenz zur Baseline während der Provokation mit 2-Propanol (Verum) getrennt für beide Gruppen</i>	33
<i>Abb. 23: Alpha2-Aktivität als Differenz zur Baseline im Verlauf beider Untersuchungstage (Placebo vs. Verum) getrennt für beide Gruppen an Ableitposition Fz , Cz und Pz</i>	35
<i>Abb. 24: Vergleichende Darstellung der P300-Komponenten an Ableitposition Pz nach Reizung mit H₂S als Target und OEPs nach Standardreizung mit PEA</i>	36
<i>Abb. 25: P300-Komponente im Verlauf beider Untersuchungstage für Patient 14 (rechts) und den Probanden aus der Kontrollgruppe jeweils vor und nach Provokatio</i>	37

9.3 Abkürzungsverzeichnis

BAT	Biologischer Arbeitsplatz Toleranzwert
CO ₂	Kohlendioxid
CSEP	Chemo-sensorisch-evoziertes Potential
CSSEP	Chemo-somato-sensorisch evoziertes Potential
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
EU	Estimation Unit (Schätzwert)
FFT	Fast Fourier Transformation
H ₂ O	Wasser
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
MCS	Multiple Chemical Sensitivity, multiple Chemikalienunverträglichkeit
MCSA	Minimal crosssection area (kleinste Querschnittsfläche)
MW	Mittelwert
OEP	Olfaktorisch evoziertes Potential
PEA	Phenylethylalkohol
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PLT	Peptideleukotriene
P300	Positive Potentialkomponente nach etwa 300 ms (P3)
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination und Identifikation
SE	Standardfehler
SP	Substanz P
SPSS	Statistical Package for Social Sciences (Statistiksoftwareprogramm)
TP	Tracking Performance (Spieleistung)
TXB ₂	Thromboxan B ₂
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
ZNS	Zentralnervensystem

10 Anhang

- 1) Endgültiges Votum der Ethikkommission
- 2) Endgültige Patienten- und Probandeninformation mit Einverständniserklärung
- 3) Allgemeine Hinweise zur Durchführung des erweiterten Riechtests (Sniffin' Sticks)
- 4) Anamnesebogen
- 5) Aufnahme- und Psychophysikprotokoll (erster und zweiter Messtag)

Erlangen, 27.11.2002

Dr. med. Bertold Renner