

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

- Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert -

**Unterschiedliche Wahrnehmung von Düften in Abhängigkeit von
intranasalem Luftfluss und Ort der Reizdarbietung**

Dissertationsschrift

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Alexander Pfister

aus Coburg

2020

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

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. Julia Vent

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____
Vorsitzender der Promotionskommission

1. Einleitung

1.1 Diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Riechvermögens

1.1.1 Subjektive Testverfahren

1.1.1.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

1.1.1.2 Sniffin´ Sticks

1.1.2 Objektive Testverfahren

1.2 Fragestellung

2. Material und Methoden

2.1 Probanden und Teilnahmekriterien

2.2 Studiendesign

2.2.1 Psychophysischer Schwellentest, „Sniffin´ Sticks“

2.2.2 Analyse der Riechwahrnehmung bei unterschiedlichem Flow

2.2.3 Analyse der olfaktorischen Wahrnehmung in Abhängigkeit vom Darbietungsort

2.2.3.1 Olfaktometer

2.2.3.2 Stimulationsmodalitäten

2.2.3.3 Abschirmung von visuellen und akustischen Reizen

2.2.3.4 Statistische Analyse

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

3.2 Psychophysische Testung der Riechschwelle

3.3 Ergebnisse der Duftwahrnehmung bei unterschiedlichem Flow

3.3.1 Quantitative Ergebnisse - gesamt

3.3.1.1 L-Carvon, quantitative Ergebnisse

3.3.1.2 Farnesol, quantitative Ergebnisse

3.3.2 Qualitative Ergebnisse - gesamt

3.3.2.1 L-Carvon, qualitative Ergebnisse

3.3.2.2 Farnesol, qualitative Ergebnisse

3.3.3 Auffälligkeiten

3.4 Duftwahrnehmung bei rezeptornaher und rezeptorferner Reizdarbietung

3.4.1 Quantitative Ergebnisse von Phenylethylalkohol (PEA)

3.4.2 Qualitative Ergebnisse von Phenylethylalkohol (PEA)

3.4.3 Nebenwirkungen bei PEA-Applikation

3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4. Diskussion

4.1 Psychophysischer Test zur Bestimmung der Riechschwelle

4.2 Duftwahrnehmung bei unterschiedlich hohen intranasalen
Flussgeschwindigkeiten

4.3 Duftwahrnehmung bei rezeptornaher und rezeptorferner
Reizdarbietung

4.4 Auffälligkeiten bei rezeptornaher und rezeptorferner
Reizdarbietung

5. Zusammenfassung

Summary

6. Literaturverzeichnis

7. Abbildungsverzeichnis

8. Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse, Analysis of Variance
CCSIT	Cross-Cultural Smell Identification Test
CEP	Chemosensorisch evozierte Potentiale
EOG	Elektroolfaktogramm
Far	Farnesol
H ₀	Nullhypothese
IG	Impulsgeber
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
MM	Mittlere Muschel
OEP	Olfaktorisch evozierte Potentiale
p	Signifikanzniveau
PEA	Phenylethylalkohol
r	Korrelationskoeffizient
RS	Riechschwelle
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

1. Einleitung

Der Geruchssinn stellt - neben dem Geschmackssinn - das entwicklungsgeschichtlich älteste Sinnesorgan des Menschen dar. Diese Aussage lässt sich auch mit Hilfe der neuronalen Verbindungen der aufsteigenden Riechbahn untermauern, werden doch die ältesten Hirnareale (Archicortex) innerviert. Hierzu gehören der piriforme Cortex, der Nucleus olfactorius anterior, der Nucleus anterior der Amygdala und das Kerngebiet dorsal der Substantia perforata anterior und der entorhinale Cortex. Der Thalamus als große Filterstation wird hierbei umgangen.

Damit unterscheidet sich die zentrale Riechbahn ganz wesentlich von der zentralen Hörbahn mit den Umschalt- und Filterstationen im Oberen Olivenkomplex, dem Colliculus inferior und dem Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Anschließend zieht die afferente Hörbahn zum Neocortex des Temporallappens (Brodmann Areale 41, 42 und 22).

Die Sehbahn wird umgeschaltet und gefiltert im Corpus geniculatum laterale des Thalamus, um dann als Sehstrahlung zum Neocortex der Area striata (Brodmann-Areal 17) zu ziehen. Diese Beispiele der vergleichenden Anatomie unterstreichen die Sonderstellung des olfaktorischen Systems.

Auch das Sinnesepithel des olfaktorischen Systems unterscheidet sich ganz wesentlich von den Sinneszellen aller anderen Sinnesorgane: sie sind primäre Sinneszellen. Hierbei verfügt die Sinneszelle über ein eigenes Axon, das nach zentral (zum Bulbus olfactorius) führt, ohne dass eine Synapse für den Transport des spezifischen Reizes benutzt werden muss. Alle anderen Sinnesepithelien wie die die Inneren und Äußeren Haarzellen des Hörorgans, die Typ I und Typ II - Zellen des

Vestibularorgans sowie die Zapfen und Stäbchen des Sehsystems sind auf eine funktionierende Synapse angewiesen.

Das Sinnesepithel des olfaktorischen Systems gehört (wie das des gustatorischen Systems) zu den Chemorezeptoren. Demgegenüber gehören die Sinnesepithelien des akustischen und vestibulären Systems zu den Mechanorezeptoren und die des Sehsystems zu den Photorezeptoren.

Diese Chemorezeptoren des olfaktorischen Systems finden sich bilateral in der inneren Nase; sie bilden die Regio olfactoria. Diese Regio olfactoria breitet sich aus im Bereich der Riechspalte mit Ausdehnung bis zum Ansatz der mittleren Muschel und den korrespondierenden Abschnitten des Nasenseptums sowie Teilen der oberen Muschel. Hier finden sich nach Rawson und Gomez (2002) etwa 7 Millionen Sinneszellen auf jeder Nasenseite, nach Moran et al. (1991) 12 Mio. und nach Hatt (2004) bis 30 Mio..

Abb. 1 Darstellung der Nasenhöhle mit Blick auf die laterale Wand der rechten Nase

Dargestellt ist der Bulbus olfactorius mit Fila olfactoria zum Riechepithel. Schematisch ist der obere Teil des Septums eingezeichnet, die mittlere Nasenmuschel angedeutet (Birbaumer Schmidt 2006)

Dieses olfaktorische Sinnesepithel ist ein mehrreihiges Epithel. Es besteht neben den Sinneszellen (die als olfaktorische Rezeptorneurone bezeichnet werden) noch aus Stützzellen, die an der apikalen Oberfläche Mikrovilli aufweisen. Sie haben neben der Stützfunktion der Sinneszellen insbesondere die Aufgabe, das Ionengleichgewicht aufrecht zu erhalten. So lässt sich immunhistologisch Aquaporin 3 in den Stützzellen nachweisen. Mit Hilfe von sogenannten „Tight Junctions“

sind die Stützzellen von den Rezeptorneuronen getrennt (Hussar et al., 2002).

Weiterhin sind die Basalzellen von größter Bedeutung, die sich zunächst auf der Basalmembran als kleine 4 - 7 µm messende Zellen finden. Sie besitzen aber die einmalige Fähigkeit, sich durch eine asymmetrische Teilung in eine Sinneszelle zu differenzieren. Damit weist das olfaktorische Sinnesepithel (neben dem gustatorischen) die besondere Eigenschaft auf, sich lebenslang neu zu bilden und sich damit kontinuierlich zu regenerieren. Alle 40 - 60 Tage erneuert sich das Sinnesepithel vollständig. Diese Fähigkeit der Regeneration von Sinnesepithelien geht ansonsten in der Evolution schnell verloren, nur die Amphibien und Reptilien besitzen diese Eigenschaft noch (Gleich et al., 1997).

Bei dieser Regenerationsfähigkeit des Riechepithels kann man die Basalzellen des Riechepithels als Progenitor-Zelle bezeichnen, also als direkte Abkömmlinge einer multipotenten Stammzelle.

Schließlich sind die seltenen Mikrovillären Zellen zu nennen; sie sind wie die olfaktorischen Rezeptorneurone primäre Sinneszellen mit einem Axon, das bis zur Basalmembran zu verfolgen ist (Asan und Drenckhahn, 2005). Die Funktion dieser Mikrovillären Zellen ist beim Menschen noch nicht geklärt.

Weiterhin existieren im olfaktorischen Sinnesepithel Bowman'sche Schleimdrüsen, die die überaus wichtige Aufgabe haben, einen bedeckenden Schleimfilm über das Sinnesepithel auszubreiten (Kahle und Frotscher, 2009). Dieser Schleim beinhaltet Duftstoff-Bindungs-Proteine (Archunan, 2018), die hydrophobe Duftmoleküle binden und ihnen den Zugang zu den Rezeptoren der Rezeptorneuronen ermöglichen.

*Abb.2 Aufbau des Riechepithels
Dargestellt sind die Riechzellen als primäre Sinneszellen, nachwachsende Riechzellen, Basalzellen und Stützzellen. Weiterhin ist eine Bowman'sche Schleimdrüse dargestellt. (Birbaumer und Schmidt, 2006)*

Das olfaktorische (und das gustatorische) Rezeptorneuron hat als einzige sensorische Sinneszelle einen direkten Zugang zur umgebenden Außenwelt. Ein kompliziert gebauter Vorschaltapparat wie das Mittelohr des Hörsystems oder der Augensbulbus des Sehsystems entfällt vollständig.

Betrachtet man die olfaktorischen Rezeptorneurone (olfaktorische Sinneszelle) histologisch und elektronen-mikroskopisch, so zeigen sie einen schlanken Zellkörper mit einem verdickten Soma und Zellkern in der mittleren Schicht des Sinnesepithels. Apikal (zum Nasenlumen) besitzen sie eine kolbenförmige Auftreibung („olfactory knob“), von der dünne Zilien ausgehen, die unbeweglich sind. Bis zu 20 Zilien weist jede Sinneszelle aus. In diesen Zilien finden sich die Rezeptorproteine.

Diese Rezeptorproteine haben die primäre Aufgabe, Duftstoffe zu binden. Kontrovers wird diskutiert, ob jedes Rezeptorneuron („olfaktorische Sinneszelle“) nur ein (spezifisches) Rezeptorprotein exprimiert oder zwei (Goldman et al., 2005) oder doch mehrere unterschiedliche Rezeptorproteine. Die Gesamtzahl der unterschiedlichen Rezeptorproteine wird beim Menschen auf 300 - 400 geschätzt. Diese Zahl ist zunächst relativ klein, aber (größere) Moleküle des Duftstoffes können an mehrere Rezeptoren binden. Des Weiteren können aber auch verschiedene Duftstoffe an denselben Rezeptor binden oder es werden unterschiedliche Duftstoffe mit unterschiedlicher Stärke an den Rezeptoren gebunden.

Diese Rezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren lösen nach

Aktivierung eine intrazelluläre Signalkaskade aus mit Aktivierung der Adenylatcyclase III und konsekutivem Anstieg des cyclischen AMPs. Daraufhin wird eine Depolarisation ausgelöst mit Transduktion eines chemischen Signals in ein elektrisches Signal. Dieses elektrische Signal wird dann über das Axon direkt zum Bulbus olfactorius weitergeleitet. Erst hier erfolgt mit Hilfe der ersten Synapse eine Umschaltung auf die Mitralzellen und Büschelzellen (2. Neuron), angeordnet in Glomeruli. Die Axone dieser Mitral- und Büschelzellen verlassen den Bulbus olfactorius und ziehen als Tractus olfactorius nach zentral zu den weiter zentral gelegenen Zentren der Riechbahn.

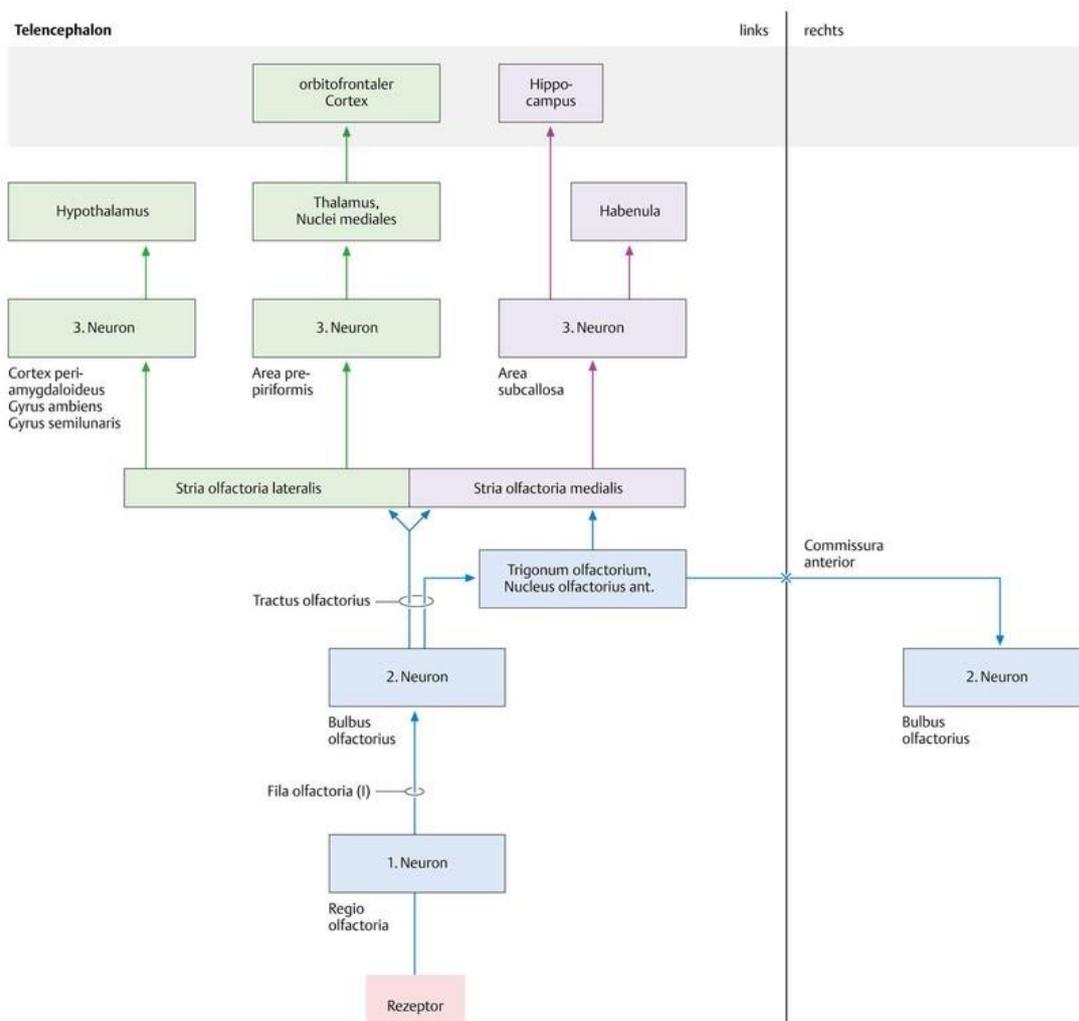


Abb. 3 Darstellung der Verschaltung der Riechbahn (Schünke, Schulte und Schumacher, Prometheus, 4. Auflage 2015)

1.1 Diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Riechvermögens

Die Untersuchungen zum Riechvermögen haben eine große klinische Relevanz. Dies lässt sich leicht daran ablesen, dass Riechstörungen sehr häufig sind: Bis zu 20 % der älteren Bevölkerung leidet an einer Riechstörung (Landis et al. 2004). Deshalb ist es wichtig, das Riechvermögen mit geeigneten, standardisierten Messverfahren zu untersuchen und einzuteilen. Eine grobe Einteilung gelingt zunächst mit den drei Klassen: Normosmie, Hyposmie, Anosmie. Dysosmien lassen sich weiter differenzieren z.B. in Parosmie und Phantosmie. Anosmien können erworben sein z.B. im Rahmen einer chronisch polypösen Sinusitis oder nach einer Virus-induzierten Grippe mit Degeneration des Sinnesepithels sowie durch ein adäquates Kopftrauma mit Abriss der Fila olfactoria. Die Anosmie kann auch angeboren sein wie beim Kallmann-Syndrom mit Aplasie des Bulbus olfactorius. Eine progressive Hyposmie kann ein erstes Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung sein wie beim Parkinson-Syndrom oder der Alzheimer Erkrankung. Grundsätzlich traut der Mensch seinem olfaktorischen System wenig. Nur wenigen Spezialisten wie einem Parfümeur, einem Önologen oder einem Sommelier werden höhere Kompetenzen zugesprochen.

Aus diesen wenigen Beispielen erfolgt sofort die Notwendigkeit, das Riechvermögen zu messen, es zu objektivieren und einzuordnen, auch mit dem Ziel einer therapeutischen Verbesserung.

Zur Untersuchung stehen subjektive und objektive Verfahren zur Verfügung.

1.1.1 Subjektive Testverfahren

Die subjektiven Testverfahren stellen die psychophysischen Testverfahren dar: ein bestimmter Riechstoff wird dargeboten und die Testperson gibt an, ob dieser Riechstoff wahrgenommen und/oder erkannt wird. Weiterhin kann die Wahrnehmung in angenehm/unangenehm oder z.B in stark/schwach differenziert werden. Mit dem Ziel der Standardisierung von Riechtests sind international zwei Tests etabliert:

1. „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT)
2. „Sniffin´ Sticks“

1.1.1.1 University of Pennsylvaiia Smell Identification Test (UPSIT)

Der international am häufigsten benutzte Riechtest stellt der von Doty (1984, 1996) beschriebene UPSIT-Test dar mit dem Kurztext „Cross-Cultural Smell Identification Test“ (CCSIT), in dem Düfte anhand von Listen mit jeweils vier Begriffen erkannt werden müssen. Hierbei werden zwölf Düfte in einem „Multiple-forced-Choice“-Verfahren angeboten, die mikroverkapselt auf einem Teststreifen aufgebracht und durch Rubbeln freigesetzt werden („Scratch and Sniff“). Dieser Test ist ein reiner Identifikationstest.

1.1.1.2 „Sniffin´ Sticks

Ebenfalls international etabliert ist der „Sniffin´ Sticks“ – Test (Fa. Burghart, Wedel). Dieser Test weist an Hand von großen Probandenkollektiven eine hohe Validität und Reliabilität auf, auch in Bezug auf eine Klassifizierung der Probanden in Normosmikern, Hyposmikern und Anosmikern (Hummel 1997, 2007).

Der „Sniffin´ Sticks“ - Test ist ein kostengünstiges und benutzerfreundliches Untersuchungsverfahren, das leicht und schnell durchgeführt werden kann. Hierbei sind Duftstoffe in definierter Konzentration in Kunststoffbehältern gebunden, die wie große Filzstifte oder Textmarker aussehen. Durch Abziehen der Verschlusskappe wird der Duftstoff freigesetzt und dem Probanden seitengenötrent vor der Nase angeboten. Die Teststifte können wiederholt angewendet werden, die Haltbarkeit beträgt ca. sechs Monate.



Abb. 4 „Sniffin´ Sticks“ (Fa. Burghart)

Dieser „Sniffin´ Sticks“ Test ist unterteilt in einen Schwellentest, einen überschwelligen Diskriminationstest und einen Identifikationstest.

Der Schwellentest soll hierbei die Peripherie des olfaktorischen Systems erfassen, also das olfaktorische Sinnesepithel in der inneren Nase. Die überschwelligen Diskriminations- und Identifikationstests berücksichtigen dagegen die Sinnesverarbeitung in der zentralen Riechbahn.

Beim Schwellentest wird die Wahrnehmungsschwelle eines definierten Duftstoffes beim Probanden festgestellt. Als Duftstoff kommen zwei Substanzen zur Anwendung, nämlich Phenylethylalkohol (PEA, „Rosenduft“) oder n-Butanol, also kurzkettige organische Moleküle. Für den Test werden die Probanden mit einer Augenbinde temporär verblindet. Die Konzentration des Duftstoffes entspricht einer geometrischen Reihe mit zunehmenden Verdünnungsstufen in einem Verhältnis von 1:2. 16 Verdünnungsstufen werden angeboten (siehe Abb. 5). Der Testperson werden hierbei jeweils drei Teststifte nacheinander angeboten, von denen nur ein Stift den tatsächlichen Duftstoff enthält, die beiden anderen dagegen nur ein geruchloses Lösungsmittel. Die Versuchsperson muss den Stift identifizieren, der den tatsächlichen Duftstoff enthält.

Verdünnungsstufe/	
Stiftetriplett	PEA – Konzentration (in %)
1	4
2	2
3	1
4	0,5
5	0,25
6	0,125
7	0,0625

8	0,03125
9	0,015625
10	0,0078125
11	0,00390625
12	0,001953125
13	0,0009765625
14	0,00048828125
15	0,000244140625
16	0,0001220703125

Abb. 5 PEA-Konzentration pro Verdünnungsstufe

Hat die Testperson den Duftstoff identifiziert und damit die Geruchsschwelle überschritten, so wird anschließend die nächst schwächere Konzentration (wieder mit Hilfe von drei Teststiften) angeboten. Die angebotene Konzentration des Duftstoffes wird schrittweise solange erniedrigt, bis die Geruchsschwelle unterschritten wird und der Duftstoff nicht mehr erkannt wird. Anschließend wird die Konzentration wieder stufenweise erhöht, bis die Geruchsschwelle wieder erreicht wird. Diese Umschlagpunkte werden als Umkehrpunkte bezeichnet. Das Testverfahren wird solange wiederholt, bis sieben „Umkehrpunkte“ identifiziert werden. Aus den letzten vier Umkehrpunkten wird die Geruchsschwelle für diesen Duftstoff berechnet (siehe Tab.1).

Verdünnungs- stufe							
1							
2							
3							
4					++		
5	++		++		+-	++	++
6		++	-	+-		+-	
7	-	+-					
8							
9	-						
10							
11	-						
12							
13	-						
14							
15	-						
16							

Duftstoffidentifizierung: + richtig - falsch

Tabelle 1 Beispielhafte Bestimmung einer Riechschwelle

In der ersten Spalte der Tabelle ist die der Verdünnungsstufe entsprechende Nummerierung der Stifetripelts genannt. In den folgenden Spalten werden die Ergebnisse der Untersuchung festgehalten. Hierbei steht das „+“ für eine korrekte, das „-“ für eine falsche Identifizierung des PEA enthaltenden Stiftes. Mit Kreisen markiert sind die für die Berechnung der Riechschwelle genutzten 4 Wendepunkte.

Die Schwelle liegt bei $\frac{6 + 4 + 6 + 5}{4} = 5,25$.

Beim Identifikationstest werden 16 unterschiedliche Duftstoffe in 16 Stiften in definierter Konzentration angeboten. Die Testperson gibt an,

ob sie den Duftstoff wahrgenommen oder anhand von Auswahllisten auch erkannt (identifiziert) hat. Aus den Ergebnissen des Schwellentest, dem Ergebnis der Diskrimination und der Identifikation wird ein Summenwert errechnet. Aus diesem Summenwert erfolgt die Einteilung in eine Normosmie, Hyposmie oder Anosmie.

1.1.2 Objektive Testverfahren

Objektive Testverfahren wurden entwickelt, um Ergebnisse zur Funktion des olfaktorischen Systems zu erhalten, die unabhängig von der Kooperationsfähigkeit und Kooperationswilligkeit und damit von den Angaben der Testperson sind. Diese Untersuchungstechniken werden bevorzugt zur Beantwortung von gutachterlichen Fragen angewendet. Sie stellen eine große Herausforderung in Bezug auf die notwendige Technik und geschulte Mitarbeiter dar. Diese Techniken erlauben aber auch unter einem wissenschaftlichen Aspekt einen Einblick in die Funktionsweise des respiratorischen Sinnesepithels und dessen zentraler Verarbeitung.

Zu den objektiven Testverfahren gehören insbesondere die „Olfaktorisch evozierten Potentiale“ (OEP) und „Trigeminal evozierten Potentialen“ (TEP), welche auch als „Chemosensorisch evozierte Potentiale“ (CEP) bezeichnet werden. Sie stellen eigentlich ereigniskorrelierte Potentiale dar.

Bei diesen objektiven Testverfahren wird insbesondere die evozierte Gehirnaktivität im Großhirn auf einen spezifischen olfaktorischen Reiz registriert.

Darüber hinaus kann mit Hilfe eines Elektroolfaktogramms (EOG) die Aktivität des olfaktorischen Sinnesepithels untersucht werden. Mit dieser Untersuchungstechnik fanden Leopold et al. (2000) heraus, dass das olfaktorische Sinnesepithel in der Nase weiter nach anterior reicht als

vermutet. Danach reicht die Riechschleimhaut bis 22 mm vor die Riechspalte; dies wurde zusätzlich durch die histologische Untersuchung von Proben validiert.

1.2 Fragestellung

Zwei Hypothesen sollen in der vorliegenden experimentellen Arbeit untersucht werden:

1. Durch eine Erhöhung der Flussrate („Flow“) eines definierten Duftstoffes erreichen pro Zeiteinheit mehr Duftmoleküle die olfaktorische Schleimhaut. Gleichzeitig wird die Steilheit der Stimulation erhöht, da mehr Duftmoleküle pro Zeiteinheit im bedeckenden Schleim gelöst werden können. Auch das Auswaschen des Duftstoffes sollte durch eine erhöhte Flow-Rate verbessert werden. Hierzu besteht die Hypothese, dass Duftstoffe in Abhängigkeit von Luftstrom und Löslichkeit zu unterschiedlichen Duftwahrnehmungen führen. Sobel et al. (1999) fanden bei Probanden mit einem ausgeprägten nasalen Zyklus, dass auf der Seite mit der hohen Flow-Rate gut lösliche Duftstoffe wie L-Carvon intensiver wahrgenommen werden. Schlecht lösliche Duftstoffe wie Octan wurden dagegen auf der Seite mit niedrigem Flow intensiver empfunden. Weiterhin sollen Duftstoffe in Abhängigkeit von der Löslichkeit an unterschiedlichen Orten gebunden und perzeptiert werden (Mozell und Jagodowicz, 1973).

2. Können die Duftstoffe zuverlässiger und intensiver erkannt werden, wenn man einen definierten Duftstoff näher am olfaktorischen Epithel appliziert? Geht man davon aus, dass bei einer normalen Atmung mit

laminarer Strömung in der Nase nur 15 % der Duftstoffe die Regio olfactoria erreichen (Sommer et al. 2018), so erscheint eine gezielte Duftapplikation unmittelbar am Sinnesepithel durchaus erfolgversprechend. Hierbei ist gleichzeitig zu erwarten, dass die Versuchsperson den Duftstoff intensiver wahrnimmt.

Beide Hypothesen sollen in der vorliegenden experimentellen Arbeit an normosmischen Erwachsenen validiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden und Teilnahme Kriterien

Diese Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki der World Medical Association durchgeführt entsprechend den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen.

Der entsprechende Antrag zur Durchführung dieser Studie wurde der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden vorgelegt und genehmigt. Diese Studie lautet: „Unterschiedliche Wahrnehmung von Düften in Abhängigkeit vom Luftstrom und Darbietungsort der Düfte“. Sie hat die Ethik-Kommissions-Nummer EK 297082014.

Die Rekrutierung von erwachsenen Frauen und Männern erfolgte mittels Aushangs auf dem Gelände der Universitätsklinik Dresden sowie der Technischen Universität Dresden. In diesem Aushang wurde zur Teilnahme an dieser Riechstudie aufgefordert. Darüber hinaus wurden

weibliche und männliche erwachsene Personen im Bekanntenkreis angesprochen und zur Teilnahme motiviert.

Bei einem ersten Treffen wurde den potentiellen Teilnehmern die Studie erklärt. Die Probanden wurden dann sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig sei und sie jederzeit ohne Nennung von Gründen ausscheiden könnten. Des Weiteren wurde die Vertraulichkeit der erhobenen Daten zugesichert.

Für die Teilnahme an dieser Studie mussten bestimmte Kriterien erfüllt werden: Die Probanden mussten volljährig sein und ein normales Riechvermögen aufweisen. Weiterhin durften keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen vorliegen, die mit einer Funktionsstörung des olfaktorischen Systems einhergehen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten z.B. neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder beginnende Demenz, Depression, Nieren- und Leberinsuffizienz, lokale Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen oder auch ein Zustand nach operativen Eingriffen an Septum, Muschel oder Nasennebenhöhlen. Auch eine hämorrhagische Diathese war ein Ausschlusskriterium.

Eine Endoskopie der Nase mit einer 4 mm, 30°-Stablinse wurde anschließend durchgeführt, um grobe Pathologien wie eine hochgradige Septumdeviation, Septumperforationen oder Schleimhautpolypen im mittleren Nasengang auszuschließen. Es wurde darauf geachtet, dass die Rima olfactoria frei einsehbar war und der Proband diese Untersuchung mit der 4 mm Optik auch tolerierte.

40 Studienteilnehmer konnten rekrutiert werden. Zunächst wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, einen Anamnesebogen auszufüllen, nachdem sie ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie schriftlich bestätigt hatten.

Alle Studienteilnehmer erhielten einen psychophysischen Riechtest, wobei der „Sniffin´ Sticks“-Test als Schwellentest angewendet wurde (Hummel et al., 1997).

Nach Erheben der Anamnese, nach Überprüfen einer Normosmie und nach endoskopischer Kontrolle der Nasenanatomie schieden zwei Probanden für die Studienteilnahme aus. Gründe für das Ausscheiden waren eine allergische Rhinitis mit hochgradiger Septumdeviation und ein Hypophysenadenom (Prolaktinom). Weitere fünf Probanden traten im weiteren Studienverlauf von Teilen der Studie zurück, da sie den Aufwand als belastend empfanden.

Insgesamt konnten 33 Probanden alle Studien durchführen. 38 Probanden konnten dagegen die Studien 1 (Riechtest), 2 (Untersuchung zur Quantität) und 3 (Untersuchung zur Qualität) von L-Carvon und Farnesol bei unterschiedlichem Flow durchführen.

Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes von ca. 3 - 4 Stunden wurden auf Wunsch einiger Probanden die Untersuchungen und Tests auf zwei Termine verteilt.

Jeder Proband erhielt eine geringe Aufwandsentschädigung.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Psychophysischer Schwellentest, „Sniffin´ Sticks“

Zur Überprüfung einer Normosmie jedes einzelnen Studienteilnehmers wurde ein Schwellentest aus dem erweiterten Test der „Sniffin´ Sticks“ verwendet. Hierbei wird ein Set von 16 Riech-Triplets benutzt, durchnummeriert von 1 bis 16. Von jedem Triplet enthält nur ein Stift den Duftstoff, die beiden anderen Proben nur ein geruchloses Lösungsmittel. Die Konzentration des Duftstoffes ist bei der Stufe 1 am höchsten; bei jeder Verdünnungsstufe wird die Konzentration des Duftstoffes um 50 % reduziert. Als Duftstoff wurde Phenylethylalkohol (PEA) verwendet, ein reiner Olfaktoriereizstoff, der einem angenehmen Rosenduft entspricht.

Die Untersuchung wurde seitengetrent bilateral durchgeführt, um die Möglichkeit einer einseitigen Hyposmie oder Anosmie auszuschließen. Mit einer Augenmaske verblindet, wurde der Proband mit dem Geruch zunächst vertraut gemacht. Nach einer kurzen Erholungspause wurde ein Nasenloch mittels eines 3M Microfoam-Pflasters (Saint Paul, Minnesota, USA) verschlossen. Die Testung wurde dann auf der kontralateralen, nicht verschlossenen Nasenseite begonnen.

Gestartet wurde die Testung mit der niedrigsten Konzentrationsstufe des Duftstoffes. Hierzu wurden dem Probanden im Abstand von ca. 5 sec in einer vom Untersucher beliebig gewählten Reihenfolge die geöffneten Riechstifte unter die zu untersuchende Nasenseite gehalten. Der Proband soll den Stift benennen, der nach Rose duftet. Im Sinne einer Forced-Choice-Fragetechnik muss der Proband eine Aussage treffen, auch wenn er keinen Duft wahrgenommen hat. Um eine zufällig richtige Identifikation auszuschließen, wird das Stifetriplett bei korrektem Erkennen in beliebiger Reihenfolge der Präsentation der Stifte wiederholt. Erst nach erneutem Erkennen des nach Rose duftenden PEA-Stiftes gilt diese Stufe als sicher erkannt. Wird der richtige Stift nicht

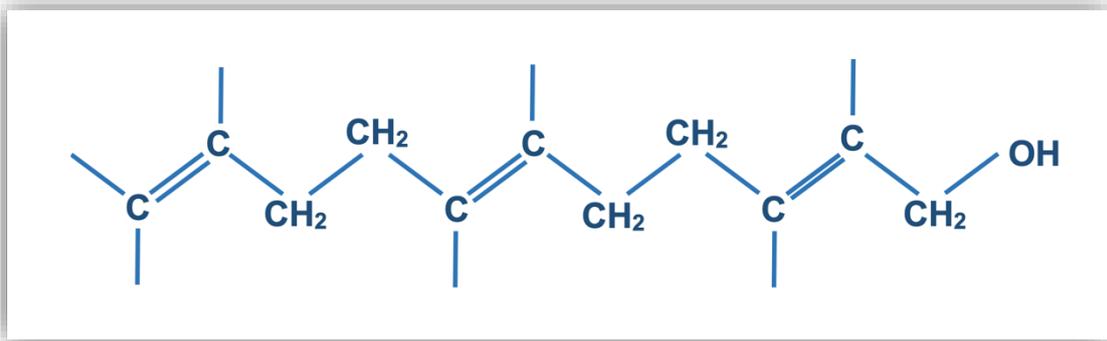
oder nicht sicher erkannt, wird das Stifetriplett in der nächst höheren Konzentrationsstufe angeboten. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis es zu einer eindeutigen Identifizierung kommt. Nun werden die Stifte ab der erkannten Konzentration wieder in absteigender Konzentration präsentiert. Die Konzentrationsstufe, die nach korrekter Identifikation zu einem Wechsel zu höheren oder niedrigeren Konzentrationen führt, wird als Wendepunkt bezeichnet. Der Test ist beendet, wenn sieben Wendepunkte erreicht sind. Die Riechschwelle entspricht dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte.

2.2.2 Analyse der Riechwahrnehmung bei unterschiedlich hohem intranasalen Flow

Durch eine Erhöhung der Flow-Rate eines definierten Duftstoffes erreichen pro Zeiteinheit mehr Duftmoleküle die olfaktorische Schleimhaut. Deshalb sollte untersucht werden, ob ein unterschiedlich hoher Flow die subjektive Intensität eines Duftstoffes beeinflusst. In dieser Analyse sollten gleichzeitig zwei Duftstoffe verglichen werden (L-Carvon, Farnesol), die eine unterschiedlich hohe Löslichkeit im Schleim über den Rezeptorneuronen aufweisen. Der Duftstoff L-Carvon weist eine hohe Löslichkeit auf; demgegenüber weist Farnesol eine schlechte Löslichkeit auf. Als niedriger Flow wurden 2 l/min angewendet, als hoher Flow dagegen 4 l/min.

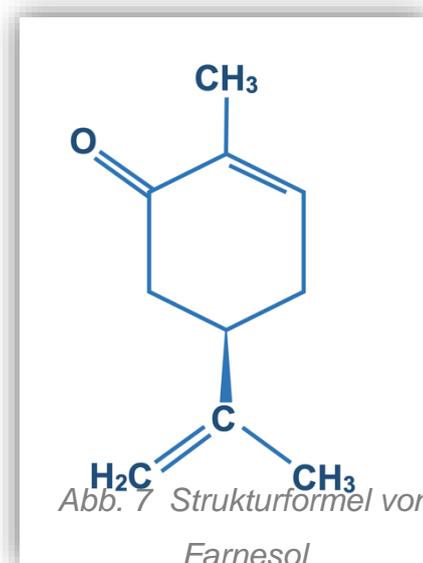
L-Carvon

L-Carvon ist ein monocyclisches Monoterpen-Keton (Strukturformel siehe Abb. 2) aus der Gruppe der ätherischen Öle. In der Natur kommt L-Carvon im Krauseminz-Öl vor; deshalb riecht L-Carvon nach Krauseminze. Die Löslichkeit ist hoch (Mozell und Jagodowicz, 1973), sie beträgt 1,3 g/l H₂O



Farnesol

Farnesol ist ein aliphatischer Sesquiterpen-Alkohol (Strukturformel siehe Abb. 3), der intensiv nach Maiglöckchen riecht. Diesem Duftstoff werden antibakterielle Eigenschaften zugesprochen. Die Löslichkeit ist schlecht, Farnesol ist nahezu unlöslich in Wasser.



Zur Applikation der Duftstoffe wurde ein einfach aufgebautes Olfaktometer benutzt. Dieses Olfaktometer besteht aus einem computergesteuerten Impulsgeber; über ein Schlauchsystem

sind 3 Glaszylinder angeschlossen, die jeweils über 3-Wege-Hähne getrennt sind.

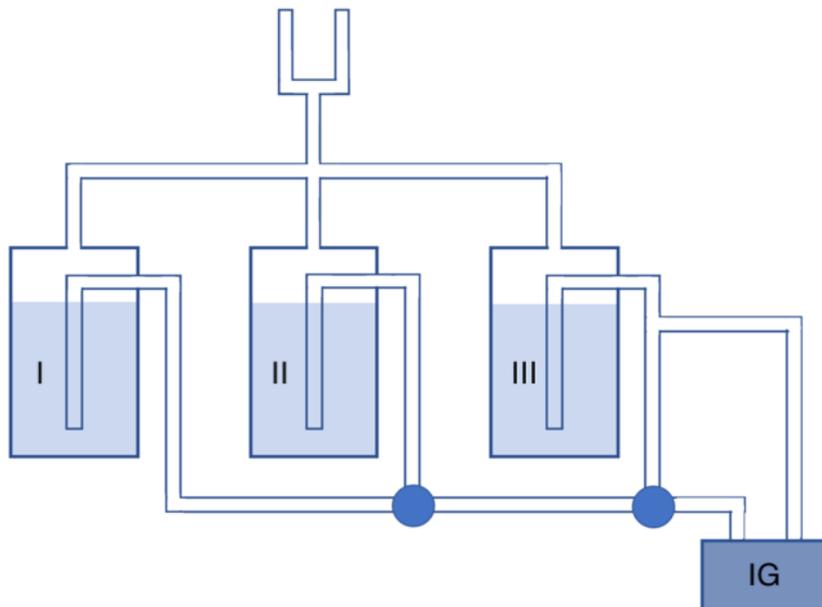


Abb. 8 Schema vom Aufbau des Olfaktometers:

Der Impulsgeber (IG) schaltet einen Flow zwischen Glaszylinder I (L-Carvon), dem Glaszylinder II (Farnesol) und dem Glaszylinder III (H₂O). Die Flow-Rate ist frei wählbar. Über eine doppelte Y-Verbindung mit einer endständigen Nasenolive gelangen die Proben einseitig in den Nasenvorhof des Probanden.

Der Glaszylinder I wird mit einer gesättigten Lösung des gut löslichen Duftstoffes L-Carvon (Konzentration 1 %) zur Hälfte gefüllt. Im Glaszylinder II wird der schlecht lösliche Duftstoff Farnesol (Konzentration 1 %) angeboten. Im Glaszylinder III ist geruchloses destilliertes Wasser ohne Duftstoff zum Spülen zwischen den olfaktorischen Testphasen aufbereitet. Verbunden sind die drei Glaszylinder durch ein Schlauchsystem und zwei Dreiweghähne. Eine doppelte Y-Verbindung führt die Testflaschen wieder zusammen; über eine Nasenolive wird der Testduft dann einseitig der Nase des Probanden zugeführt.

Bei dieser Untersuchung kann die Flow-Rate durch Einstellen der dem Olfaktometer vorgeschalteten Frischluftzufuhr variiert werden: Eine Flow-Rate von 2 l/min wird als „Low-Flow-Test“ festgelegt, eine Flow-Rate von 4 l/min dagegen als „High-Flow-Test“.

Die Stimulationsdauer des Duftstoffes beträgt 2 Sekunden, gefolgt von einer Pause von 30 Sekunden, um eine Habituation zu vermeiden. Das Olfaktometer wurde von Hand bedient. Am Impulsgeber wurde angezeigt, zu welchem Zeitpunkt die olfaktorische Stimulation stattfinden soll.

Da zwei Substanzen getestet und zwei unterschiedliche Flow-Raten benutzt wurden, bestanden für jede Nasenseite vier Möglichkeiten der zeitlichen Darbietung. Beispielsweise konnte mit dem Duftstoff Farnesol im Low-Flow begonnen werden, gefolgt von Farnesol im High-Flow, anschließend wurde L-Carvon im Low-Flow angeboten, gefolgt von L-Carvon im High-Flow. Diese Reihenfolge wurde als Sequenz 1 festgelegt. Sequenz 2 begann mit Farnesol im High-Flow, Sequenz 3 mit L-Carvon im Low-Flow und Sequenz 4 mit L-Carvon im High-Flow.

Schema	Reihenfolge
1	ABCDABCD
2	BADCBADC

3	CDABCDAB
4	DCBADDCBA

Abb. 9 Darbietungsschemata von Farnesol und L-Carvon bei unterschiedlichem Flow;

Legende: A+B = Farnesol, C+D = Carvon, A+C = low flow, B+D = high flow

Die Probanden wurden aufgefordert, während den Testphasen durch den Mund zu atmen, wodurch der Nasopharynx verschlossen wird.

Der Proband wurde aufgefordert, seine olfaktorische Empfindung nach zwei Kriterien zu beschreiben, nämlich nach der Intensität (quantitativ) und der Wahrnehmung (qualitativ). Dafür wurden visuelle Analog-Skalen entwickelt: Für die quantitative „Intensität“ reichte die Skala von 1 („keine“) bis 10 („intensiv“). Für die qualitative „Wahrnehmung“ reichte die visuelle Analog-Skala von „unangenehm“ bis „angenehm“. So wurden für die rechte und die linke Nase jeweils acht Messergebnisse erstellt, pro Proband entsprechend 16.

Diese Messergebnisse wurden einzeln ausgewertet, wobei die Werte einstellig hinter dem Komma aufgeschlüsselt wurden.

Probandennummer:

Datum:

Duftstoffwahrnehmung

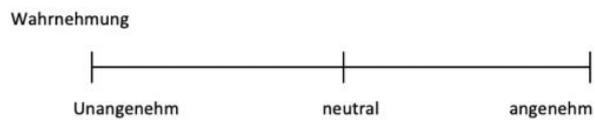
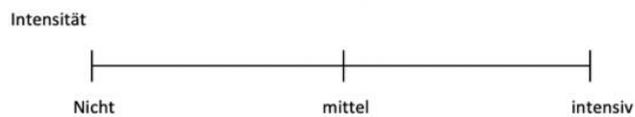
Untersuchung 2

Schema: 1 2 3 4

Duftwahrnehmung – Charakterisierung bei unterschiedlichem Flow

Seite: rechts links

Sequenz 1



Sequenz 2

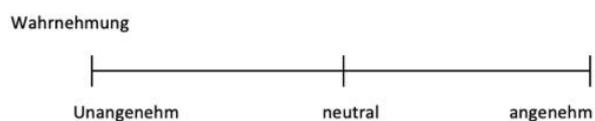
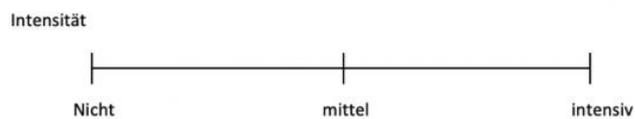


Abb. 10 Visuelle Analogskalen zur subjektiven Beurteilung von Intensität („leicht“ bis „intensiv“) und Wahrnehmung („unangenehm“ bis „angenehm“) bei unterschiedlichem Flow

Probandennummer:

Datum:

Untersuchung 3

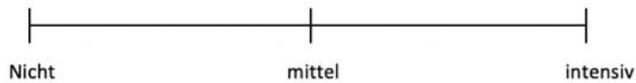
Schema: A B

Duftstoffwahrnehmung – Präsentationsort Nostril / Epithel

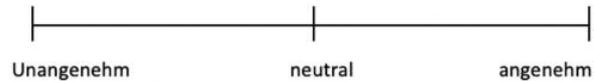
Seite: rechts links

Sequenz 1

Intensität

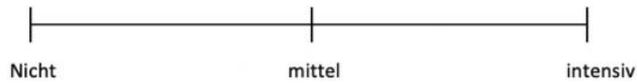


Wahrnehmung



Sequenz 2

Intensität



Wahrnehmung

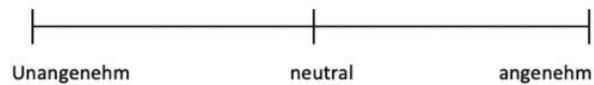


Abb. 11 Visuelle Analogskala zur subjektiven Beurteilung von Intensität („nicht“ bis „intensiv“) und Wahrnehmung („unangenehm“ bis „angenehm“) bei unterschiedlichem Präsentationsort (Naseneingang = „Nostril“ bzw. mittlere Muschel = „Epithel“) von Phenylethylalkohol

2.2.3 Analyse der olfaktorischen Wahrnehmung in Abhängigkeit vom Darbietungsort

2.2.3.1 Olfaktometer

In diesem Teil der Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob ein definierter Duftstoff intensiver und zuverlässiger diskriminiert wird, wenn er näher („direkt“) am olfaktorischen Sinnesepithel appliziert wird. Diese Frage berücksichtigt die Beobachtung, dass nur 15 % der inspirierten Atemluft via Nase die Regio olfactoria erreicht.

Für die Untersuchung wurde der reine Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA) gewählt, der nahezu keine gleichzeitige trigeminale Stimulation aufweist. Subjektiv wird dieser Duft als „Rosenduft“ empfunden.

Zur Applikation wurde ein Teflonschlauch mit einem Außendurchmesser von 3 mm unter optischer Kontrolle mit Hilfe einer starren Optik (0° oder 30°) unmittelbar vor den Kopf der mittleren Muschel und damit vor die Rima olfactoria platziert. Mit einem Heftpflaster wurde der Schlauch dann an der äußeren Nase in dieser Position fixiert. Alternativ wurde der gewöhnliche Applikationsort weiter peripher in der Nase unmittelbar hinter der Nasenklappe gewählt. Während den Versuchsphasen atmeten die Probanden durch den Mund, dabei wird der Nasopharynx durch den weichen Gaumen verschlossen.

Zur olfaktorischen Stimulation wurde ein Olfaktometer der Firma Burghart, Wedel, Modell OM6b, benutzt. Dieses Olfaktometer erlaubt nahezu rechteckige Reize mit einer steilen Flanke von nur 20 ms. Im Inter-Stimulus-Intervall (ISI) muss der olfaktorische Reiz vollständig ausgewaschen sein und der Flow geruchsfrei. Umschaltvorgänge zwischen Reizen und reizfreien Intervallen müssen für den Probanden unmerklich ablaufen. Alle diese Bedingungen erfüllt das Olfaktometer der Fa. Burghart (Modell OM6b) nach dem Prinzip nach Kobal (1981).



Abb. 12 Olfaktometer Modell OM6b der Firma Burghart im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Universitäts-HNO-Klinik der Technischen Universität Dresden

Damit keine Mechanorezeptoren oder Thermorezeptoren gleichzeitig mit der olfaktorischen Applikation gereizt werden, erfolgt die Applikation über ein Applikationsröhrchen in der inneren Nase, unmittelbar hinter der Nasenklappe oder am Kopf der mittleren Muschel. Das Olfaktometer erzeugt mit Hilfe eines Kompressors einen konstanten Luftstrom über die Zeit. Das Besondere dieses Olfaktometers besteht in der gleichzeitigen Darbietung von zwei Luftströmen. Die Flussrate ist in beiden Luftströmen identisch, ebenfalls die (angewärmte) Temperatur von 36° - 37° C. Die Luftfeuchtigkeit beträgt 80 %.

Der Kompressor befindet sich am Eingang des Olfaktometers. Der erzeugte Luftstrom wird in drei getrennte Teflon-Leitungen abgegeben (C = Kontrolle, O = Duft, D = Verdünnung). Die mit Hilfe von Aktivkohle-Filtern gereinigte Luft wird von vier Flussreglern gemessen und ggf. reguliert. Mit Hilfe von drei Wasserflaschen, gefüllt mit destilliertem Wasser, wird die Luft in den Leitungen mit Wasserdampf gesättigt. Eine Luftheizung hält die Luft konstant bei 36° - 37° C, kontinuierlich gewärmt werden auch die Wasserflaschen und das Schlauchsystem.

Die Luft im Schenkel „O“ (Stimulationsschenkel) wurde mit dem Duftstoff Phenylethylalkohol (PEA) versetzt, indem PEA in die zugehörige Wasserflasche dieses Schenkels gefüllt wurde. Parallel zu diesem Stimulationsschenkel „O“ verläuft ein Verdünnungsschenkel „D“; beide Schenkel vereinigen sich zu dem gemeinsamen Auslassschenkel E2. Durch das Zusammenführen dieser beiden Schenkel kann die Konzentration des zu testenden Duftstoffes variiert werden, indem der Fluß im Verdünnungsschenkel D zu- oder abnimmt. Der Schenkel E1 stellt die Verlängerung des Kontrollschenkels C dar; auch dieser Schenkel wird angewärmt und angefeuchtet, ist aber frei von Duftstoff. Dieser Fluß wird für das Auswaschen des Duftstoffes in der Nase benötigt, also für das reizfreie Inter-Stimulus-Intervall.

Bevor beide Ausstrom-Schenkel E1 und E2 zusammengeschlossen werden und in einem gemeinsamen Nasenstück münden, ist ein aufwändiger U-förmiger Vakuum-Schenkel zwischengeschaltet. Dieser stellt die wesentliche Besonderheit des OM6b-Olfaktometers (Fa. Burghart) dar, sorgt er doch dafür, dass extrem kurze Reizpulse mit steiler Anstieg- und Abfall-Flanke angeboten werden können. Hierzu sind die Vakuumschenkel V1 und V2 mit einem Massenflussregler R2 verbunden.

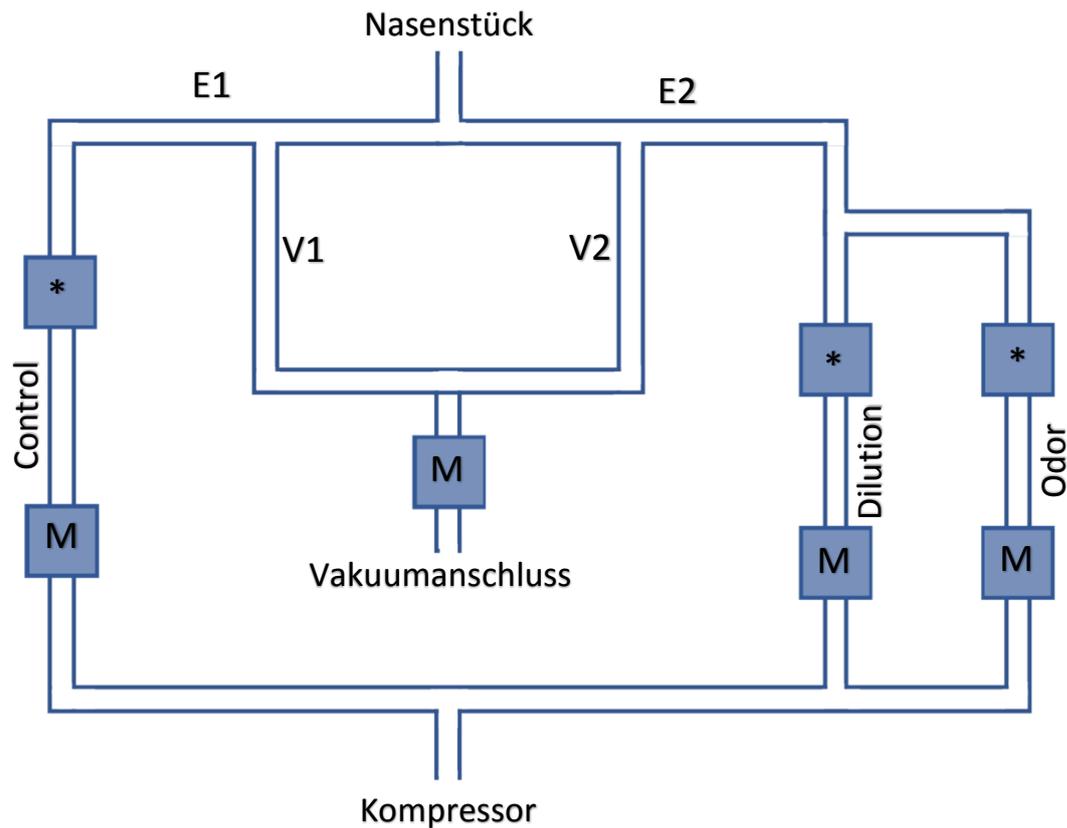


Abb. 13 Schematische Darstellung des funktionellen Aufbaus des Olfaktometers

(Legende: E - Exit, V - Vakuum, M - Massenflussregler, * - Wasserflasche)

Während der Reizphase ist ein Vakuum im Schenkel E1 aktiv; damit gelangt der Duftstoff in der gewünschten Verdünnung über den E2-Schenkel zur Nase des Probanden. Im Interstimulus-Intervall ist dagegen das Vakuum im Schenkel E2 aktiv mit der Folge, dass der Duftstoff vollständig abgesaugt wird und stattdessen der Kontrollluftstrom C an die Nase gelangt. Die Abb. 13 zeigt schematisch den Aufbau des benutzten Olfaktometers.

Die Reizdauer betrug in der vorliegenden Studie 200 ms. Das Interstimulus-Intervall betrug 30 sec. Als Luftfluss (Flow) wurden 8 l/min gewählt.

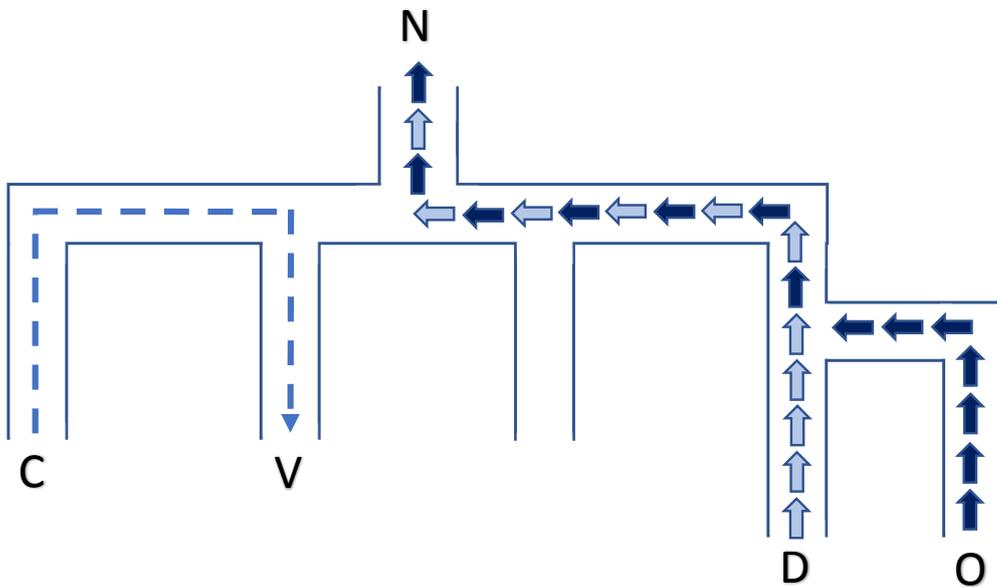


Abb. 14 Schematische Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers in der Reizphase (Nach Hummel und Kobal, 2001)

Stimulationsschenkel (O) mit der Testsubstanz und Verdünnungsschenkel (D) sind geöffnet, die Testsubstanz erreicht über den Auslassschlenkel die Nase (N) der Testperson. Die Kontrolle (C) wird über ein Vakuum (V) abgesaugt.

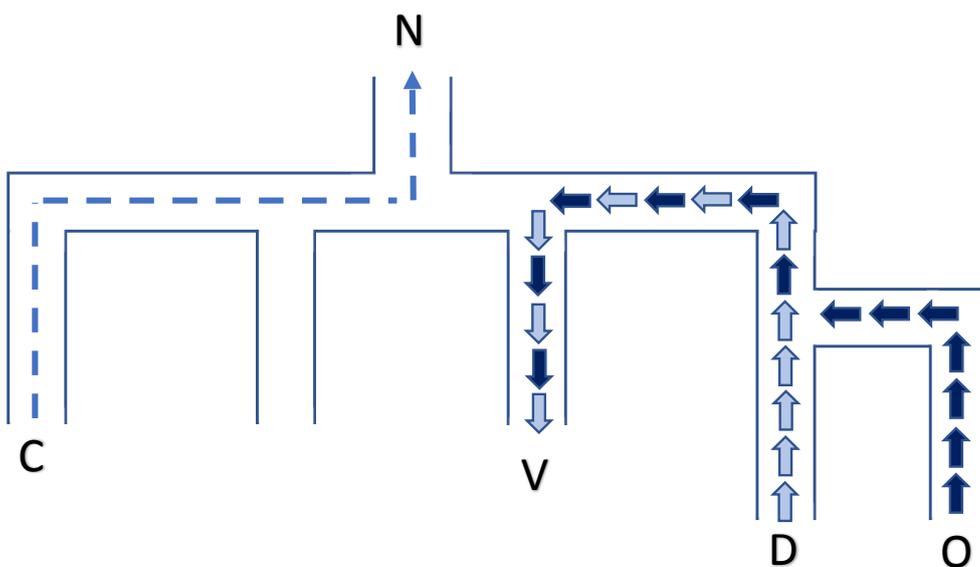


Abb. 15 Schematische Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers im reizfreien Interstimulus-Intervall (Nach Hummel und Kobal, 2001)

Der Auslassschenkel ist unterbrochen, Testsubstanz und Verdünnung werden über ein Vakuum (V) abgesaugt. Nur der Kontrollschenkel ist jetzt zur Nase geöffnet.

2.2.3.2 Stimulationsmodalitäten

Pro Messung wurden 40 Reiz-Durchgänge angeboten mit einer Reizdauer von 200 ms. Der Luftfluss betrug 8 l/min. Die Temperatur betrug 36,5° C, die Luftfeuchtigkeit betrug 80 %. Als Duftstoff wurde PEA gewählt.

Mit Hilfe einer Randomisierung wurde festgelegt, mit welcher Nasenseite begonnen wurde.

Zwei Applikationsorte wurden dabei getestet: Zum einen ein peripherer Applikationsort am Naseneingang (Testreihe A), zum anderen tief in der Nase am Kopf der mittleren Muschel (Testreihe B). Hierzu wird ein 3 mm dicker Teflonschlauch unter endoskopischer Kontrolle an der mittleren Muschel positioniert.

Da die Untersuchung bilateral durchgeführt wurde, entstanden konsekutiv vier Parameter:

1. Applikation von PEA rechter Naseneingang
2. Applikation von PEA linker Naseneingang
3. Applikation von PEA rechte mittlere Nasenmuschel
4. Applikation von PEA linke mittlere Nasenmuschel

Die Gesamtlänge der Messung und Registrierung allein betrug etwa 80 min. Hinzu addierten sich Zeiten für das Vorbereiten des Probanden und Pausen zwischen den vier Durchgängen für das Ausfüllen der Auswertungsbögen und das Neuplatzieren des Teflonschlauches für die jeweils nächste Messung.

2.2.3.3 Abschirmung von visuellen und akustischen Reizen

Während der Testphasen wurden akustische und visuelle Reize ausgeschaltet.

Am einfachsten gelingt das Ausschalten eines akustischen Reizes. Hierzu werden dem Probanden Kopfhörer aufgesetzt und das Gehör mit einem weißen Rauschen bilateral vertäubt. Ein weißes Rauschen besteht aus einem synchronen Anbieten aller Frequenzen gleicher Lautheit. Damit kann der Proband das reizsynchrone Klicken der Magnetventile nicht mehr diskriminieren.

Das Minimieren des visuellen Inputs erfolgte über einen Bildschirm, auf dem ein einfaches Computerspiel dargeboten wurde. Der Proband hat die Aufgabe, ein sich randomisiert bewegendes blaues Quadrat mit Hilfe einer Computermaus zu verfolgen. Hierbei wird die Bewegung der Computermaus als weißer Punkt eingespielt. Das Ziel dieser Ablenkung besteht darin, dass der Proband keinem weiteren optischen Stimulus ausgesetzt wird; die Augenbewegungen werden damit kontrolliert und die Aufmerksamkeit des Probanden deutlich gesteigert. Um keine weiteren visuellen Reize wie Bewegungen im Raum wahrnehmen zu können wird der Proband in seinem Setting mittels eines Vorhanges von der umgebenden Räumlichkeit getrennt.

2.2.3.4 Statistische Analyse

Diese experimentelle Untersuchung am Menschen konnte eine Vielzahl von numerischen Daten generieren.

Zunächst wurden numerische Daten aus den psychophysischen Untersuchungen gewonnen und umfangreiche Daten aus den Ergebnissen der visuellen Analogskalen generiert.

Die umfangreichen numerischen Daten wurden in eine Excel-Datei überführt (Version 15.0, Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Corp., Redmond, USA) und in das statistische Analysesystem IBM SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) Version 22.0 für Windows eingelesen (Field, 2013). Die Grafiken wurden mit Hilfe des Grafikpaketes Graphpad Prim (Version 6, GraphPad Software Inc, USA) erstellt.

Deskriptive Statistik

Mit Hilfe deskriptiver Statistik wurden Lagemaße wie Mittelwerte (M), Minima und Maxima sowie Streuungsmaße wie Standardabweichung (SD) ermittelt. Die Standardabweichung gibt Auskunft über die Variabilität der Daten. Die Darstellung der numerischen Daten erfolgte als Säulen- oder Balkendiagramme mit gleichzeitiger Darstellung der SD.

Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen werden zur Überprüfung von Parameter-Zusammenhängen angewendet. Stärke und Richtung einer Wechselbeziehung können mit dem Korrelationskoeffizienten r berechnet werden, deren Wert zwischen +1 und -1 liegen kann, wobei die Variablen gleichgerichtet (= positiv) oder entgegengesetzt (=

negativ) verlaufen. Da in der vorliegenden Arbeit weit gestreute metrische Daten zu bearbeiten waren, wurde die Pearson-Korrelation angewendet. Sie dient als Maß für die Stärke linearer Zusammenhänge. Man spricht von einer schwachen Korrelation, wenn der absolute Wert der Koeffizienten kleiner als 0,5 ist. Liegt er zwischen 0,5 und unter 0,8 wird er als mittelstarke Korrelation bezeichnet. Ist der absolute Wert gleich oder größer 0,8 spricht man von starken Korrelationen.

Bei einer negativen Korrelation liegen gegensinnige lineare Zusammenhänge vor. Also sind bei hohen Werten bei dem einen Merkmal niedrige Werte bei dem anderen Merkmal zu erwarten.

Bei positiven Korrelationen spricht man hingegen von gleichsinnigen linearen Zusammenhängen. In Extremfällen kann der Koeffizient den Wert +1 bzw. -1 annehmen; dann befinden sich Wertepaare auf einer positiven bzw. negativen Geraden (Fahrmeir et al., 2016).

Die Güte einer statistischen Signifikanz wird als p-Wert angegeben. Der p-Wert gibt an, wie wahrscheinlich das gefundene Ergebnis von der Nullhypothese (H_0) abweicht. Der p-Wert kann zwischen 0 und 1 liegen. Je kleiner der p-Wert umso höher ist die Signifikanz. Das Signifikanz-Niveau wurde mit $p \leq 0,05$ angesetzt.

Varianzanalysen

Die Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance) überprüft Befunde innerhalb mehrerer Fallgruppen mit dem Ziel, Streuungen der Einzelwerte (Varianzen) zwischen Mittelwerten auf Signifikanz zu überprüfen. Eine Voraussetzung für die Anwendung von ANOVA für Messwiederholungen ist das Vorliegen von Sphärizität. Hierbei handelt es sich um eine gleiche Streuung der Differenzwerte zwischen den verschiedenen Kategorien. Da es im vorliegenden Fall jeweils 2 Kategorien gibt, ist diese automatisch gegeben (Mauchly's Test).

Andernfalls kann z.B. eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt werden.

Bei einer normalen Varianzanalyse geht man von unabhängigen Gruppen aus. Untersucht man Daten zur Messwiederholungen hat man es mit abhängigen Daten zu tun. In einem solchen Fall kann die Varianzanalyse für Messwiederholungen eingesetzt werden. Diese berücksichtigt den Intra-Subjekt-Faktor (Messwiederholung) und optional zusätzliche Inter-Subjekt-Faktoren.

Im einfachsten Fall betrachtet man 2 abhängige Stichproben. Dies entspricht exakt dem t-Test für verbundene Stichproben. Die Varianzanalyse wird für mehr als 2 Messbedingungen eingesetzt; zusätzlich können weitere Einflussvariablen eingesetzt werden

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

40 potentielle Studienteilnehmer konnten rekrutiert werden. Zwei Probanden mussten für die Studie ausgeschlossen werden. Gründe für das Ausscheiden waren eine hochgradige Septumdeviation mit ausgeprägter allergischer Rhinitis sowie ein Hydophysenadenom (Prolaktinom). Weitere vier Probanden traten im Laufe der Studie zurück, da ihnen die Belastung und der Zeitaufwand zu hoch erschienen. 33 Probanden konnten alle Abschnitte der Studie beenden. 38 Probanden konnten dagegen die Studien 1 (Riechtest), 2 (Untersuchung

zur Quantität) und 3 (Untersuchung zur Qualität) von L-Carvon und Farnesol bei unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten durchführen.

Das Geschlechtsverhältnis war ausgeglichen, es setzte sich aus 20 weiblichen und 18 männlichen Teilnehmern zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug 28,79 Jahre, der jüngste Teilnehmer war 20 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. Die Standardabweichung betrug 8,8, der Standardfehler 1,4.

3.2. Psychophysische Testung der Riechschwelle

Zur Messung der Riechfähigkeit wurde die Riechschwelle mit Hilfe der „Sniffin´ Sticks“ bestimmt. Alle 38 Probanden wiesen ein normales Riechvermögen auf, sie waren also normosmisch.

Ein besonders empfindliches Riechvermögen wird mit den „Sniffin´ Sticks“ durch einen hohen Zahlenwert abgebildet (maximal erreichbar: 16). Ein wenig empfindliches Riechvermögen wird mit einem niedrigen Zahlenwert repräsentiert (minimal erreichbar: 1).

Die durchschnittliche Riechschwelle aller Teilnehmer Riechvermögen war auf der linken Seite geringfügig empfindlicher mit einem Mittelwert von 8,80 als auf der rechten Nasenseite von 8,03. Die Minima und Maxima der rechten Seite betragen 4,50 bzw. 13,25, der linken Seite 4,25 und 14,00. Die Standardabweichung betrug rechts 2,40 und links 2,44, der Standardfehler rechts 0,39 und links 0,4.

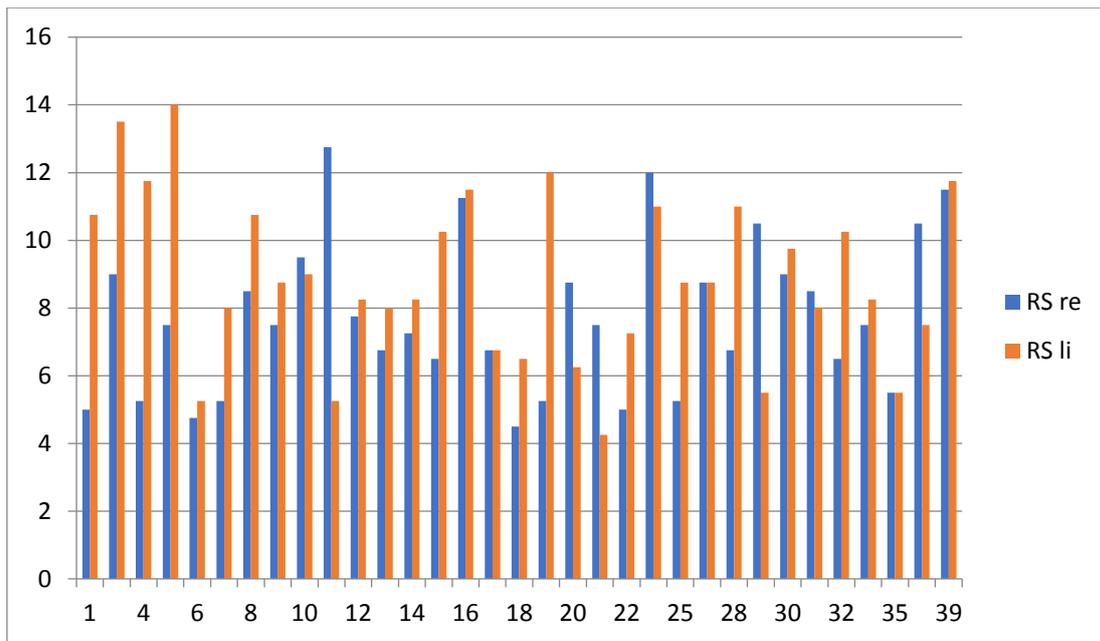


Abb. 16 Riechschwelle der teilnehmenden Probanden im Seitenvergleich.

Auf der x-Achse ist die Probandennummer angegeben. Auf der y-Achse ist der Wert Riechschwelle (RS) aufgetragen, wobei der Wert der Riechschwelle der rechten Seite blau und der zum selben Probanden gehörende Wert der Riechschwelle links rot dargestellt ist.

Vergleicht man das Riechvermögen der weiblichen mit dem der männlichen Teilnehmer, so zeigt sich ein minimal besseres Riechvermögen der weiblichen Probanden auf der rechten Seite (Mittelwert:8,03) im Vergleich zu Männern (Mittelwert: 7,38). Auf der linken Nasenseite bestand nahezu kein Unterschied (weiblich: 8,91, männlich: 8,8). Insgesamt lag der Mittelwert der Riechschwelle bei Frauen bei 8,47, bei Männern bei 8,09. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ($p=0,9$).

Das empfindlichste Riechvermögen (gemessen in Bezug auf die Riechschwelle) erreichte die Probandin 3 mit einem Wert von 13,5 für die linke Nasenseite; der „beste“ männliche Teilnehmer wies eine fast gleich empfindliche Riechschwelle auf mit einem Wert von 13,25 für die rechte Nasenseite. Die „schlechteste“ Riechschwelle konnte beim Probanden 21 gemessen werden mit einem Wert von 4,25; vergleichbar

fand sich eine Riechschwelle von 5,0 (rechts, Probandin 1) bei einer weiblichen Teilnehmerin.

Der jüngste Teilnehmer (20 Jahre) wies keine bessere Riechschwelle auf (5,5 rechts / 5,5 links) als der älteste Teilnehmer (66 Jahre, Riechschwelle 12,75 rechts / 5,25 links).

Zusammenfassend wiesen alle 38 Studienteilnehmer eine normale Riechschwelle auf. Die Probandengruppe war also homogen in Bezug auf das Riechvermögen.

3.3 Ergebnisse der Duftwahrnehmung bei unterschiedlich hohem intranasalen Flow

Durch die Erhöhung der Flow-Rate eines definierten Duftstoffes erreichen pro Zeiteinheit mehr Duftmoleküle die olfaktorische Schleimhaut. Eine Reduktion der Flow-Rate führt zum gegenteiligen Ergebnis, d.h. pro Zeiteinheit erreichen weniger Duftmoleküle das olfaktorische Sinnesepithel. Aus diesen Überlegungen ergeben sich die Fragen, ob ein Duftstoff bei einer hohen Flussrate von 4 l/min intensiver wahrgenommen wird als bei einer niedrigen Flussrate von nur 2 l/min, also der halben Flow-Rate. Gleichzeitig soll geprüft werden, ob unterschiedliche Flow-Raten zu einem unterschiedlichen qualitativen Sinneseindruck im Sinne der Hedonik führen.

Um diese Fragen noch komplexer zu untersuchen, sollten 2 Duftstoffe verglichen werden, die eine unterschiedlich hohe Löslichkeit aufweisen. Konkret sollte der gut lösliche Duftstoff L-Carvon mit dem schlecht löslichen Duftstoff Farnesol verglichen werden.

Zur Beantwortung dieser Fragen mussten insgesamt 16 Untersuchungsdurchgänge erfolgen. Für jeden dieser beiden unterschiedlichen Duftstoffe (L-Carvon, Farnesol) wurde sowohl im „High Flow“ (4l/min) als auch im „Low Flow“ (2l/min) nach der subjektiven

Intensitätswahrnehmung (quantitativ) und dem Sinneseindruck (qualitativ) gefragt. Dieser Untersuchungsblock wurde seitengetreunt für die rechte und die linke Nase durchgeführt. Die quantitative Intensität wurde von den Probanden auf einer visuellen Analogskala von 0 („nicht wahrgenommen“) bis 10 („intensiv“) angegeben, die qualitative Wahrnehmung von -5 („unangenehm“) bis +5 („angenehm“).

Es gilt die Hypothese, dass gut lösliche Duftstoffe wie L-Carvon intensiver bei einer hohen Flussrate wahrgenommen werden, schlecht lösliche Duftstoffe wie Farnesol dagegen intensiver bei geringen Flussraten perzeptiert werden.

3.3.1 Quantitative Ergebnisse - gesamt

Die quantitativen Ergebnisse der Untersuchung werden in der nachfolgenden Grafik zusammengefasst, eine Erläuterung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach Duftstoff in den nächsten Kapiteln.

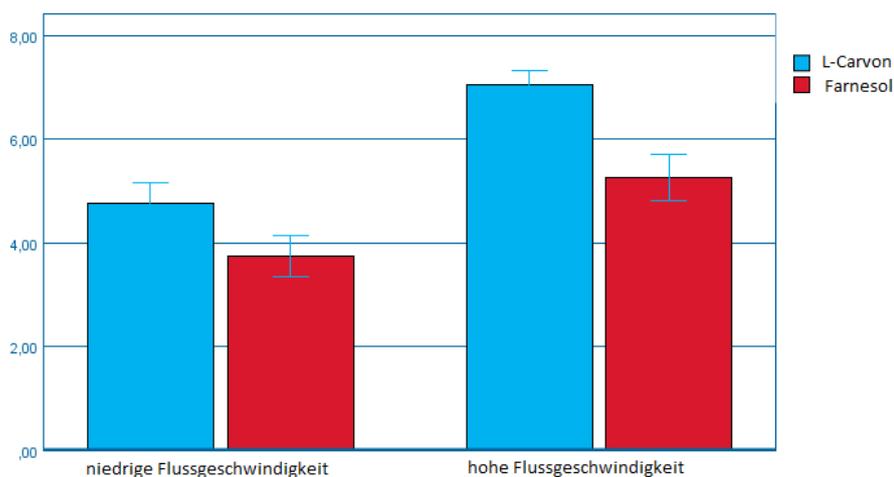


Abb. 17 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die **rechte** Seite, eingezeichnet

sind die jeweiligen Standardabweichungen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen

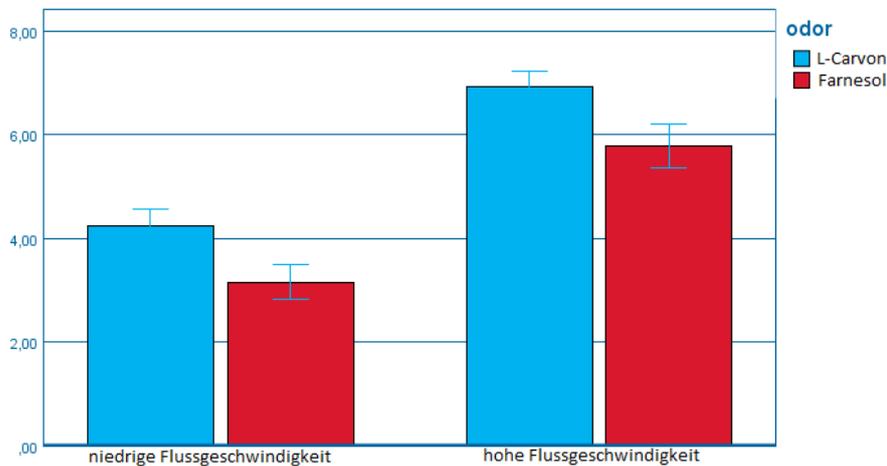


Abb. 18 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die **linke** Seite, eingezeichnet sind die jeweiligen Standardabweichungen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen.

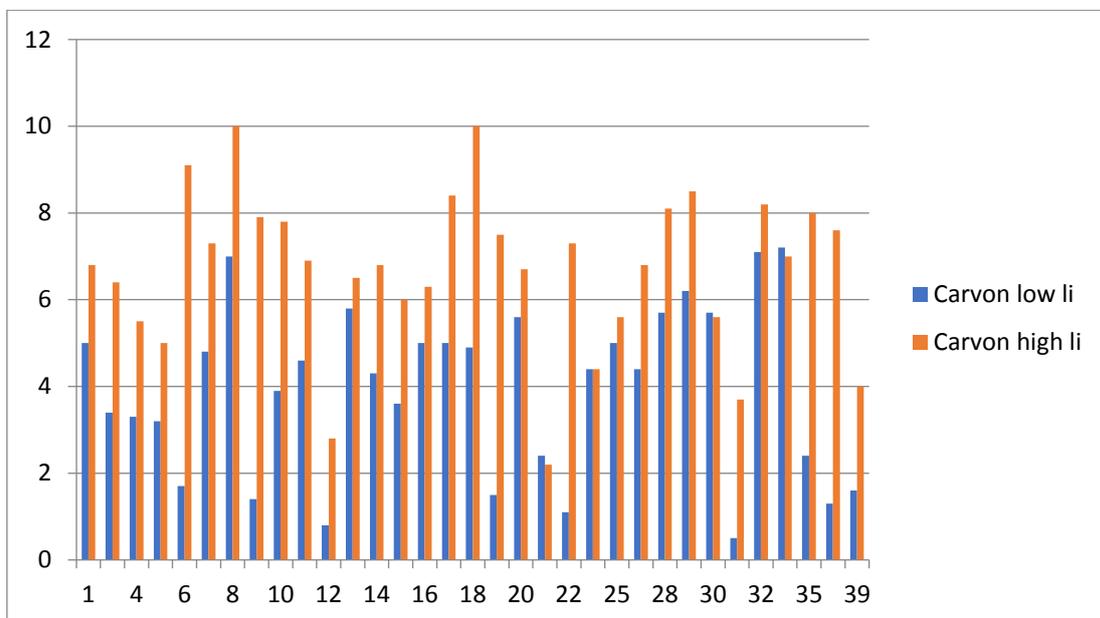
3.3.1.1 L-Carvon, quantitative Ergebnisse

Im „Low Flow“ (2 l/min) wurde die Intensität durchschnittlich mit 4,76 für die rechte Nasenseite und mit 4,24 für die linke Seite angegeben. Die Angaben reichten von 0 (nicht wahrgenommen, rechte Seite, Proband 37) bis 10 (maximal, rechte Seite, Proband 8). Der Mittelwert für die rechte Seite betrug 4,76, der Standardfehler 0,39 und die Standardabweichung 2,38. Für die linke Seite betragen die Minima und Maxima 0,50 bzw. 7,80. Der Standardfehler betrug 0,33, die Standardabweichung 2,02.

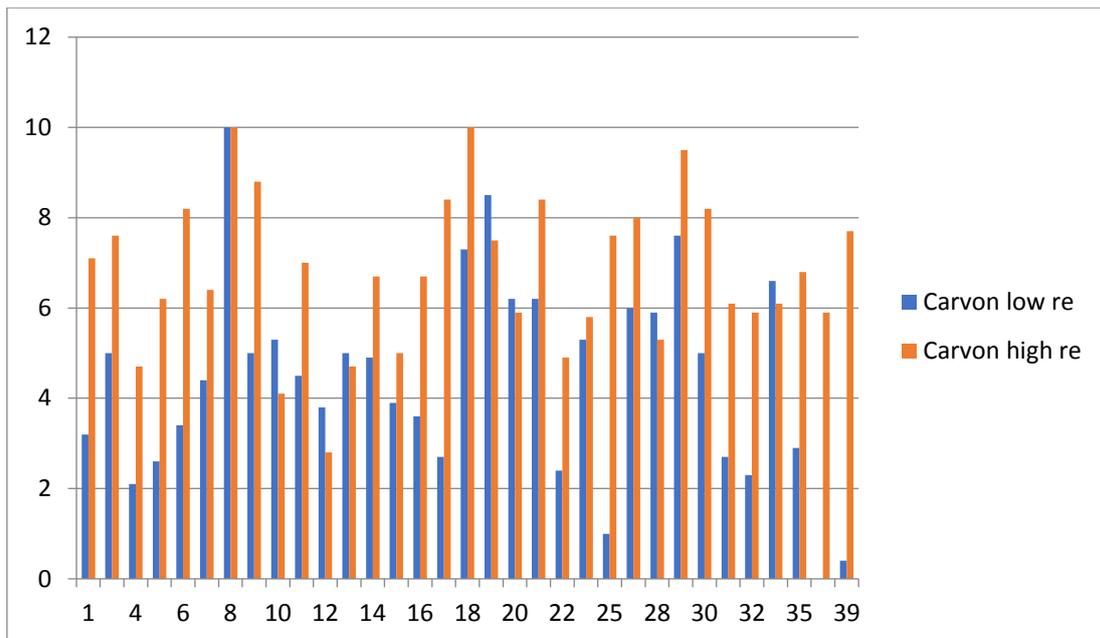
Im „High Flow“ wurde die Intensität höher angegeben mit einem Durchschnittswert von 7,05 für die rechte Seite und 6,92 für die linke Seite. (Standardabweichung 1,64 bzw. 1,85). Der Standardfehler betrug

für die rechte Seite 0,27 und für die linke Seite 0,30. Diese Steigerung der intensiveren Wahrnehmung betraf 26 Probanden für die rechte Nasenseite und 29 Probanden für die linke Seite. Diese Zunahme der Intensität im „High Flow“ war signifikant ($p=0,01$). Der Korrelationskoeffizient ist positiv ($r = 0,41$).

Nicht signifikant war der Unterschied zwischen der rechten und der linken Nasenseite ($p= 0,352$).



*Abb. 19 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **linken** Nasenseite*
Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Intensität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist



*Abb. 20 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **rechten** Nasenseite
Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Intensität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist*

So wies ein Proband (37), der im „Low Flow“ keine Geruchsempfindung wahrnahm, eine Steigerung auf 5,9 im „High Flow“ auf; ein anderer Proband von 0,5 auf 3,7. Ein Proband, der bereits im „Low Flow“ den maximalen Wert von 10 erreicht hatte, blieb im „High Flow“ bei 10.

Nicht alle Probanden profitierten vom „High Flow“. So gaben 6 Teilnehmer eine Verschlechterung der Intensität bei hoher Flussrate für die rechte Seite und 3 Teilnehmer für die linke Seite an. Diese Verschlechterung fällt allerdings nur gering aus und liegt innerhalb einer Bandbreite von 1,2 Punkten.

3.3.1.2 Farnesol, quantitative Ergebnisse

Im „Low Flow“ wurde die Intensität mit einem Mittelwert von 3,74 für die rechte Nasenseite und 3,15 für die linke Seite angegeben. Die Werte reichten minimal von 0,1 (rechts) und 0,0 (links) bis zu 9,9 (rechts) und

7,1 (links). Der Standardfehler betrug für die rechte Seite 0,39 und 0,34 für die linke Seite. Die Standardabweichung betrug rechts 2,41 und links 2,08.

Im „High Flow“ wurde die empfundene Intensität höher angegeben, hier erreichte die rechte Nasenseite durchschnittlich 5,25, die linke einen ähnlich hohen Wert von 5,79. Die Maxima und Minima betragen rechts 10,00 und 5,25, links 10,00 bzw. 0,00. Der Standardfehler betrug rechts 0,44 und links 0,42; die Standardabweichung rechts 2,72 und links 2,61.

Diese quantitativen Ergebnisse für Farnesol bei unterschiedlich hohem Flow sind signifikant ($p=0,011$).

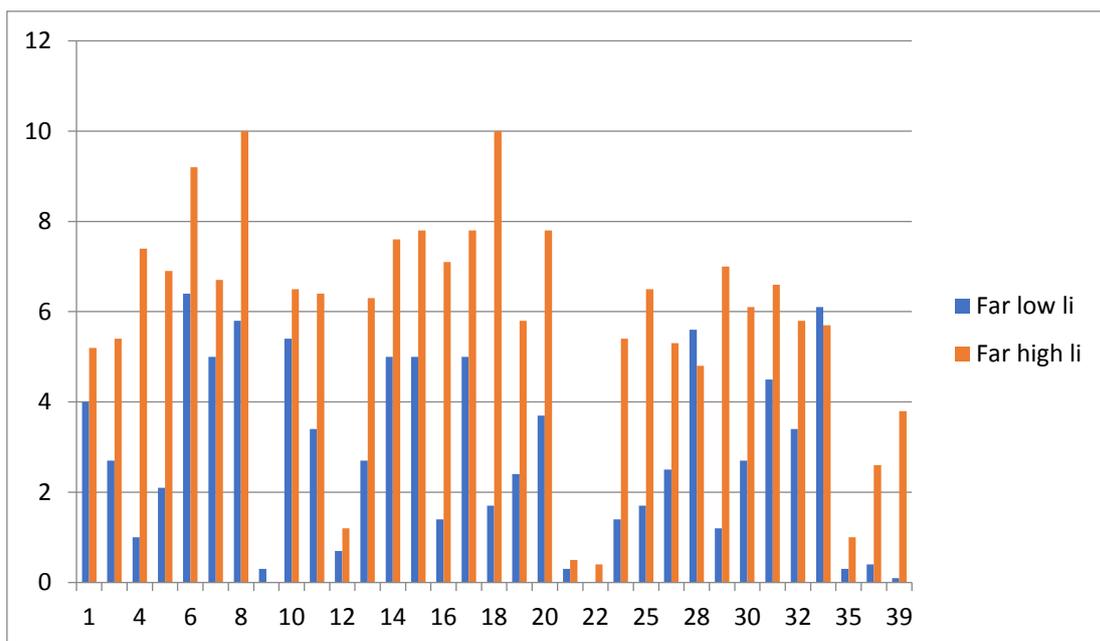


Abb. 21 Quantitative Wahrnehmung von Farnesol (Far) bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **linken** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Intensität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist

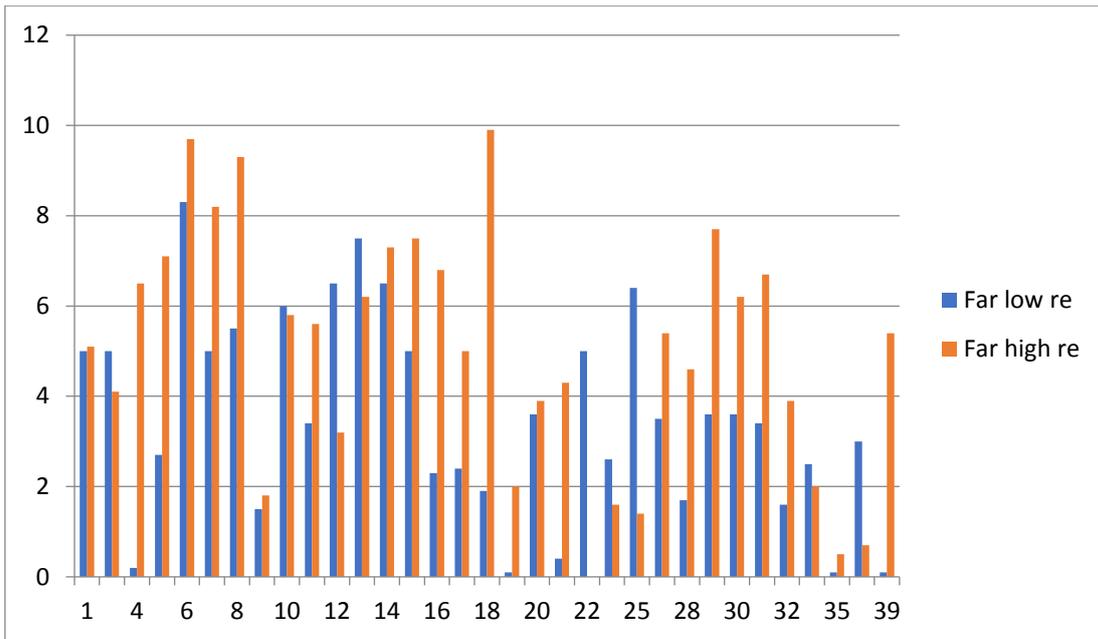


Abb. 22 Quantitative Wahrnehmung von Farnesol (Far) bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **rechten** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Intensität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist

26 Teilnehmer gaben einen höheren Wert bei höherem Flow auf der rechten Seite an; für die linke Seite steigen die Angaben bei 31 Probanden. Diese Steigerung kann gering ausfallen (von 0,0 auf 0,4 rechts; von 0,0 auf 0,3 links) oder auch stärker (0,2 auf 6,5, rechts; von 1,0 auf 7,4, links).

Auch bei Farnesol profitieren nicht alle Teilnehmer vom höheren Flow. Auf der rechten Seite geben sechs Probanden, auf der linken Seite zwei Probanden einen schlechteren Wert im „High Flow“ an. Diese Reduktion kann rechts gering ausfallen (z.B. von 5 auf 4,1; von 7,5 auf 6,2) aber auch beträchtlich (von 5,0 auf 0,0). Auf der linken Seite ist die Reduktion einheitlicher (von 0,3 auf 0; von 5,6 auf 4,8).

Kein Proband gibt im „Low Flow“ und „High Flow“ den gleichen Wert an.

3.3.2 Qualitative Ergebnisse - gesamt

Das Ergebnis der qualitativen Untersuchung zeigt sich wie folgt:

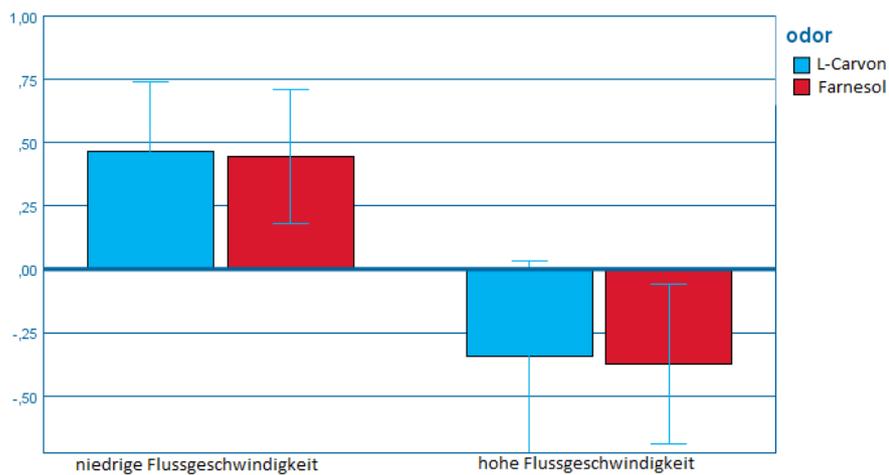


Abb. 23 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die **rechte** Seite, eingezeichnet sind die jeweiligen Standardabweichungen. Die y-Achse zeigt eine angenehme

Qualität im positiven Bereich (0 - 1,00) und eine unangenehme Qualität im negativen Bereich (0 - 0,75)

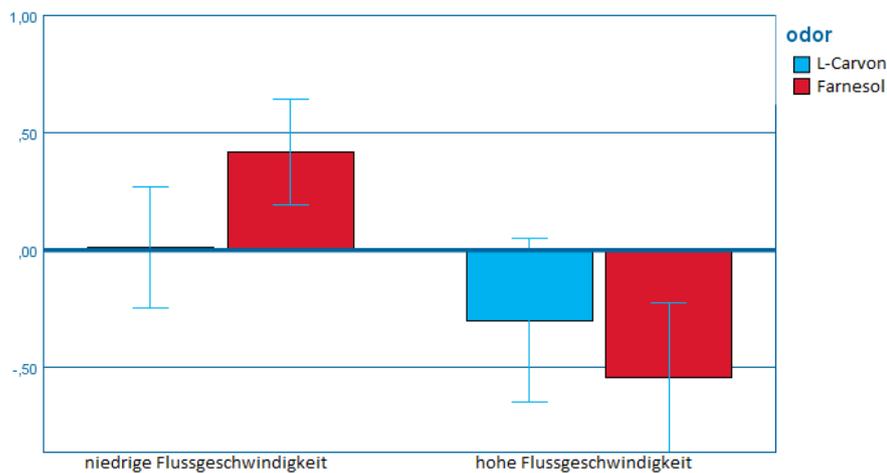


Abb. 24 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die **linke** Seite, eingezeichnet sind die jeweiligen Standardabweichungen. Die y-Achse zeigt eine angenehme Qualität im positiven Bereich (0 - 1,00) und eine unangenehme Qualität im negativen Bereich (0 - 1,00)

Eine Erläuterung der Ergebnisse soll getrennt nach Duftstoff erfolgen.

3.3.2.1 L-Carvon, qualitative Ergebnisse

Die Qualität der Empfindung wird von -5 („unangenehm“) über 0 („neutral“) bis +5 („angenehm“) in einer Analogskala angegeben.

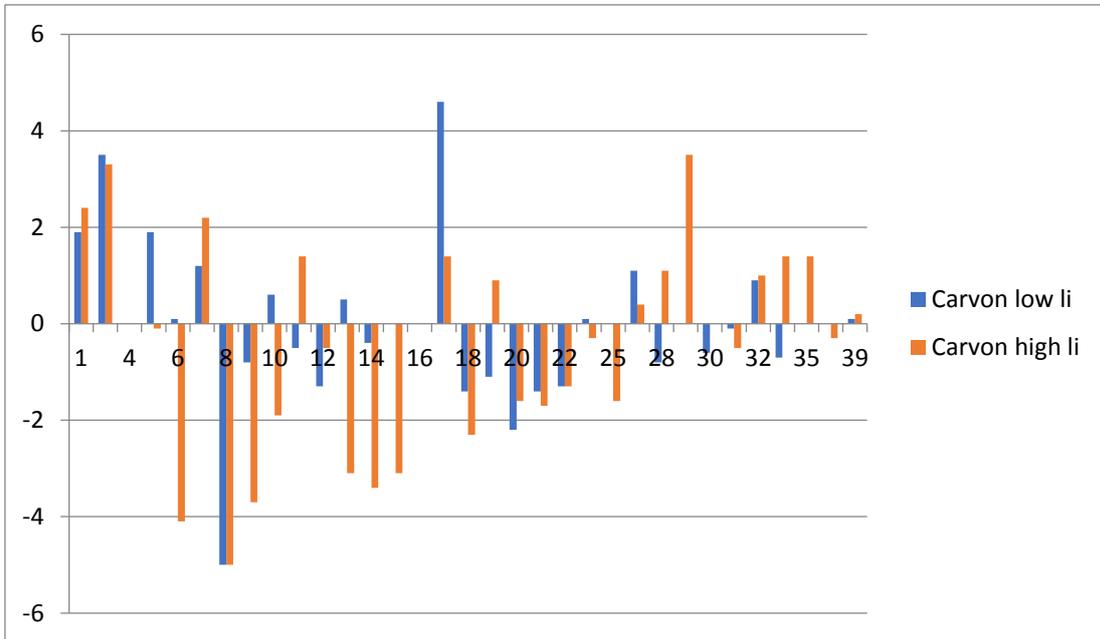
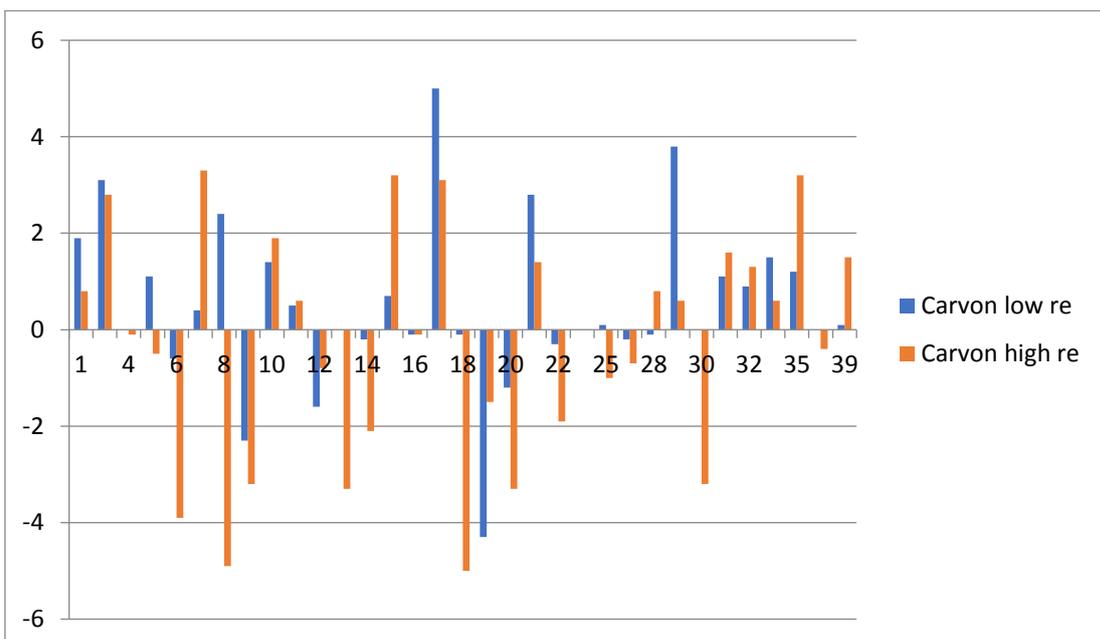


Abb. 25 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **linken** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Qualität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist



*Abb. 26 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **rechten** Nasenseite
Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Qualität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist*

Im „Low Flow“ wurde L-Carvon durchschnittlich gering positiv bzw. gering negativ bewertet; auf der rechten Seite erreichte der Wert im Mittel +0,47, auf der linken dagegen 0,13. Damit pendeln die Angaben um den Wert „0“, entsprechend „neutral“. Betrachtet man die Werte genauer, so fällt eine große Bandbreite der empfundenen Qualität auf. Diese Bandbreite reicht von +5 (rechts; +4,6 links, selber Proband) bis -4,3 (rechts; -1,1 links, selber Proband) bzw. -5 (links; rechts +2,4, selber Proband). Ein Proband bleibt ganz im neutralen Bereich (rechts: 0, links +0,1). Der Standardfehler beträgt rechts 0,28 und links 0,26; die Standardabweichung lautet für rechts 1,70 und 1,58 für links.

Im „High Flow“ wird L-Carvon unangenehmer empfunden. Jetzt werden auf der Analogskala durchschnittlich -0,34 auf der rechten Seite und -0,3 auf der linken Seite angegeben; die Werte sind also in den negativen Bereich verlagert.

Auch hier weisen die Angaben eine hohe Bandbreite auf. Sie reicht von -5 (rechts; -2,3 links, selber Proband) bis maximal +3,3 (rechts; +2,2 links selber Proband). Der Standardfehler beträgt rechts 0,38 und links 0,35; die Standardabweichung lautet für rechts 2,34 und 2,15 für links.

Vergleicht man die qualitativen Ergebnisse von L-Carvon im „Low Flow“ mit den Ergebnissen im „High Flow“, so ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,011 signifikant.

3.3.2.2 Farnesol, qualitative Ergebnisse

Im „Low Flow“ wurde Farnesol qualitativ als neutral eingestuft. So wurden auf der rechten (0,44) und linken (0,42) Nasenseite nahezu identische Werte angegeben.

Die Bandbreite war groß, sie reichte auf der rechten Seite von +4,9 (+1,8 links; selber Proband) bis -2,1 (links -0,1; selber Proband). Der Standardfehler betrug rechts 0,26 und links 0,23. Die Standardabweichung war 1,63 rechts und 1,39 links.

Im „High Flow“ wurde Farnesol als unangenehmer empfunden; alle Werte sind jetzt in den negativen Bereich verlagert. So wurde für die rechte Nasenseite der Durchschnittswert mit -0,37 angegeben, auf der linken Seite mit -0,54. Der Standardfehler betrug rechts und links 0,32, die Standardabweichung rechts und links 1,95.

Die Bandbreite reichte rechts von +3,8 (links +3,7; selber Proband) bis -4,7 (links -4,6; selber Proband). Auf der linken Seite reichten die Angaben von + 3,7 (rechts +3,8; selber Proband) bis -4,6 (rechts -4,7; selber Proband).

Diese qualitativen Ergebnisse von Farnesol im „Low Flow“ im Vergleich zum High Flow“ sind signifikant ($p = 0,01$).

Vergleicht man dagegen die Daten der beiden Duftstoffe L-Carvon und Farnesol miteinander, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,92$). Weiterhin ergeben sich keine Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Applikationsort.

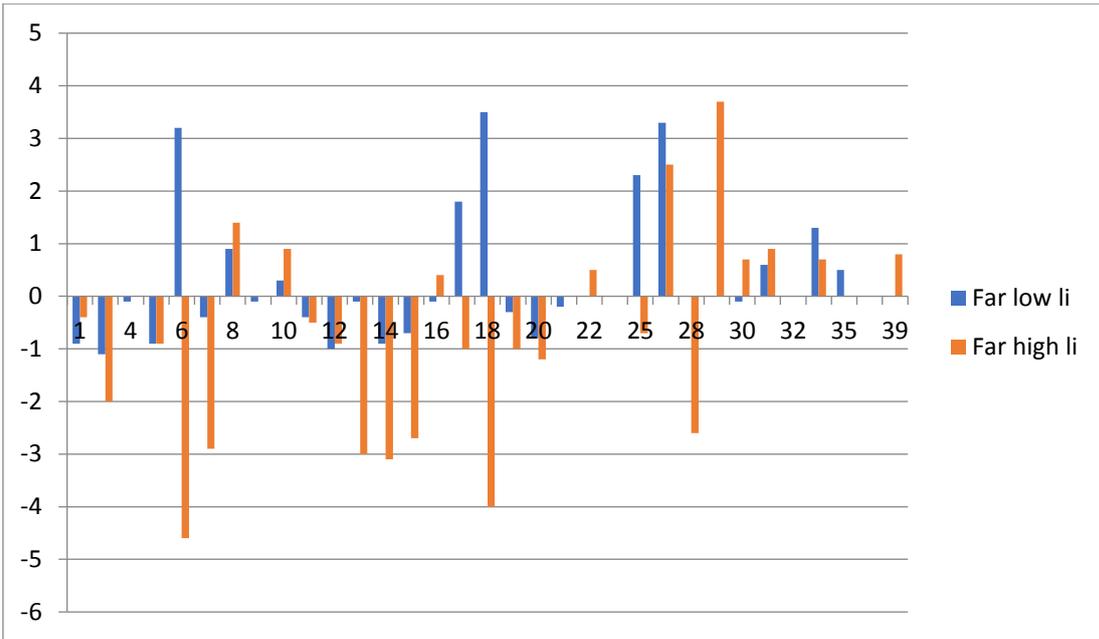


Abb. 27 Qualitative Wahrnehmung von Farnesol bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **linken** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Qualität bei niedriger Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist

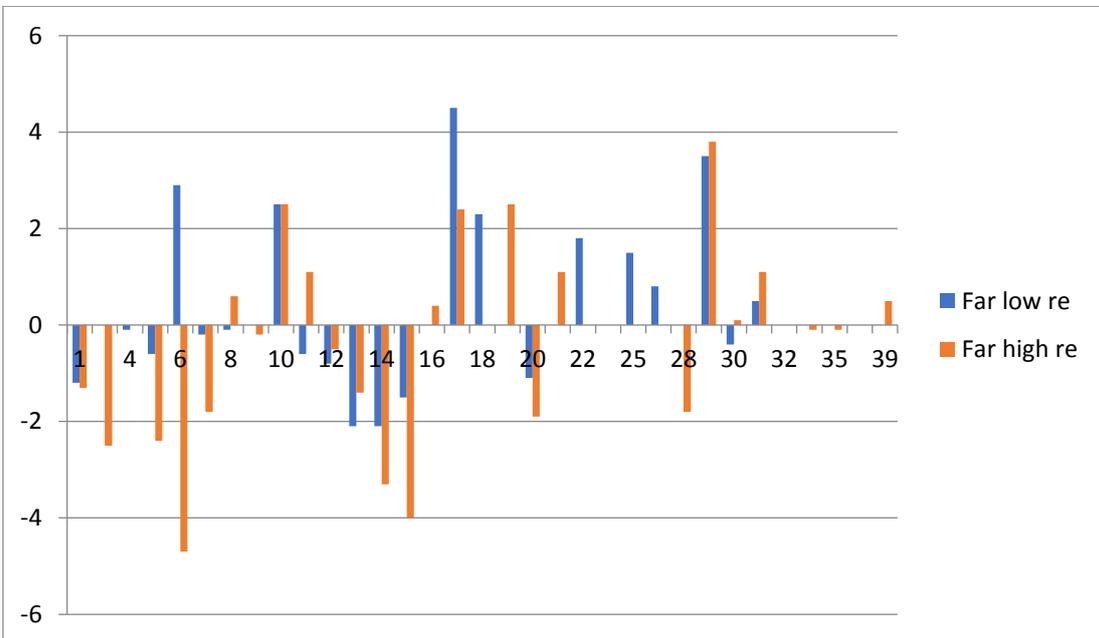


Abb. 28 Qualitative Wahrnehmung von Farnesol bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der **rechten** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Riechwahrnehmung bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit aufgetragen, wobei die Qualität bei niedriger

Flussgeschwindigkeit (low) blau und bei hoher Flussgeschwindigkeit (high) rot dargestellt ist

3.3.3 Auffälligkeiten

In diesen vier Untersuchungsreihen zur qualitativen Bewertung fiel ein Proband (Proband 18) besonders auf. Die angegebenen Empfindungen waren (nahezu ausschließlich) weit im angenehmen Bereich, so wurde L-Carvon im „Low Flow“ rechts mit +5,0 (links 4,6), im „High Flow“ rechts mit +3,1 (links +1,4) angegeben. Farnesol wurde rechts mit +4,5 (links +1,8) im „Low Flow“ sowie im „High Flow“ rechts mit +2,4 (links -1) bewertet.

Als Nebenwirkung dieser Testreihe zur Duftstoffwahrnehmung bei unterschiedlichem Flow klagte 1 Teilnehmer über (leichte) Kopfschmerzen bei allen 8 Sequenzen. Weitere Nebenwirkungen traten nicht auf.

3.4. Duftwahrnehmung bei rezeptornaher und rezeptorferner Reizdarbietung

Bei einer normalen Atmung mit einer laminaren Strömung in der Nase erreichen 15 % der Duftstoffe die Regio olfactoria tief in der Nase. Deshalb stellt sich die Frage, ob eine gezielte Applikation eines Duftstoffes rezeptornah am Kopf der mittleren Muschel eine intensivere Wahrnehmung zur Folge hat. Die Antwort kann zum einen subjektiv durch einen Probanden erfolgen, der quantitativ anhand einer numerischen Analogskala den Sinneseindruck beurteilt. Zum anderen kann der Proband die Aufgabe erhalten, auch die Qualität des Sinneseindrucks zu beurteilen.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde als reiner olfaktorischer Reiz Phenylethylalkohol (PEA) benutzt, der nach „Rose“ duftet. Die Applikation erfolgte als rezeptorferner Ort am Naseneingang

(seitengetrennt rechts und links). Für eine rezeptornah Reizdarbietung wurde der Kopf der mittleren Muschel gewählt.

3.4.1 Quantitative Ergebnisse von Phenylethylalkohol (PEA)

Die quantitative Intensität wurde von den Probanden auf einer Analogskala von 0 („nicht wahrgenommen“) bis 10 („intensiv“) angegeben.

Bei der Reizapplikation von PEA am rechten Naseneingang gaben die Probanden einen durchschnittlichen Wert von 6,01 an. Die Angaben reichten von minimal 1,9 (selber Proband links: 6,4) bis maximal 10 (selber Proband links: 6,4). Die Standardabweichung betrug 1,92, der Standardfehler 0,33.

Bei der Reizapplikation am linken Naseneingang wurden ähnliche Werte angegeben; der durchschnittliche Wert wurde mit 5,68 angegeben. Hier fanden sich Minima von 2,5 (selber Proband rechts: 5,4) und Maxima von 9,1 (selber Proband rechts: 9,1). Die Standardabweichung betrug 1,57, der Standardfehler 0,27.

Erfolgte die Reizapplikation von PEA rezeptornah am Kopf der mittleren Muschel, ergaben sich sehr ähnliche Ergebnisse: der durchschnittliche Wert der Sinneswahrnehmung wurde für die rechte Seite mit 6,05 angegeben, mit Maxima von 10 (selber Proband bei Naseneingangsapplikation rechts: 10) und Minima von 2,1 (selber Proband bei Naseneingangsapplikation rechts: 3,5). Die Standardabweichung betrug 2,26, der Standardfehler 0,39.

Auf der linken Seite wurde der durchschnittliche Wert sehr ähnlich mit 6,15 angegeben. Der maximale Wert betrug 9,9 (selber Proband bei Naseneingangsapplikation: 7,7), der minimale Wert betrug 2,50 (selber Proband bei Naseneingangsapplikation: 3). Die Standardabweichung betrug 2,08, der Standardfehler 0,36.

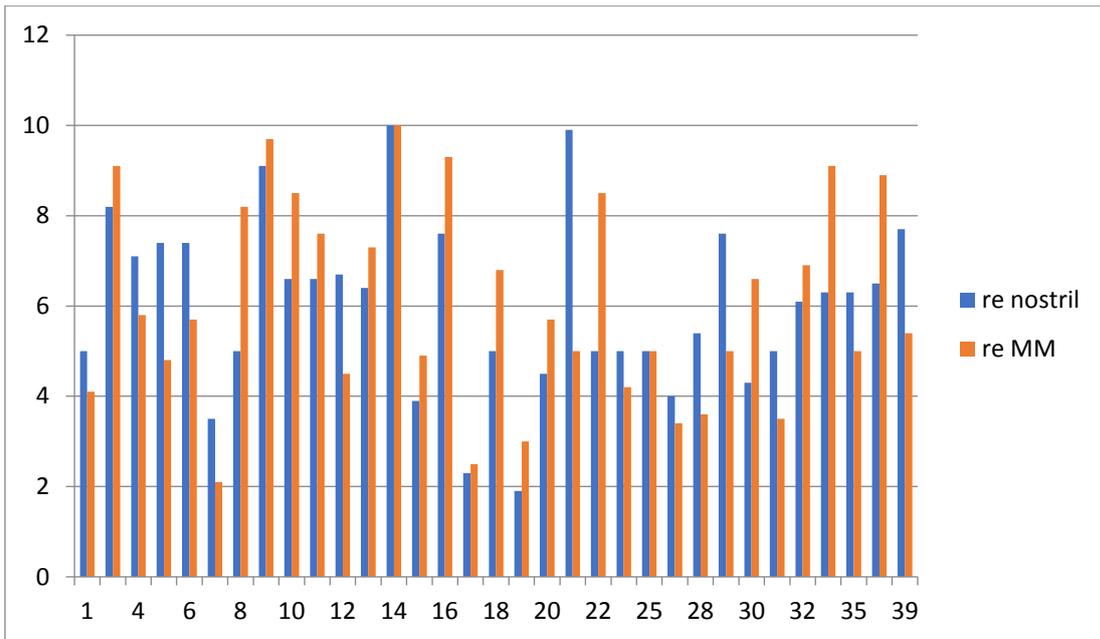


Abb. 29 Quantitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der **rechten** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen, wobei die Intensität bei der Präsentation von PEA nostril in blau und die Intensität bei Präsentation an der mittleren Muschel (MM) in rot dargestellt ist

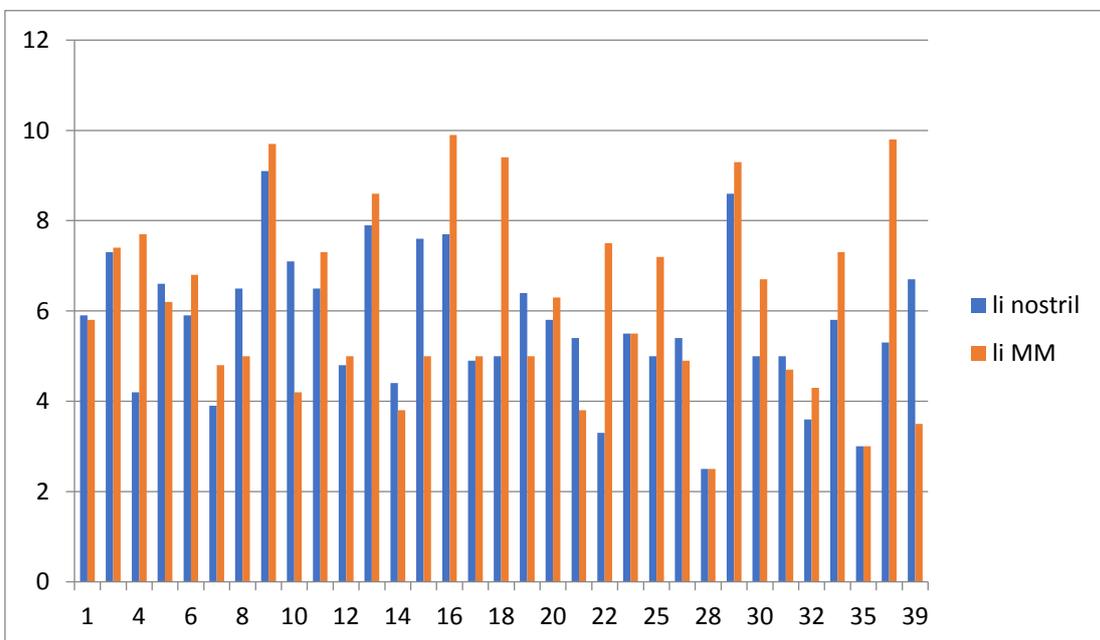


Abb. 30 Quantitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der **linken** Nasenseite
 Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen, wobei die Intensität bei der Präsentation von PEA nostril in blau und die Intensität bei Präsentation an der mittleren Muschel (MM) in rot dargestellt ist

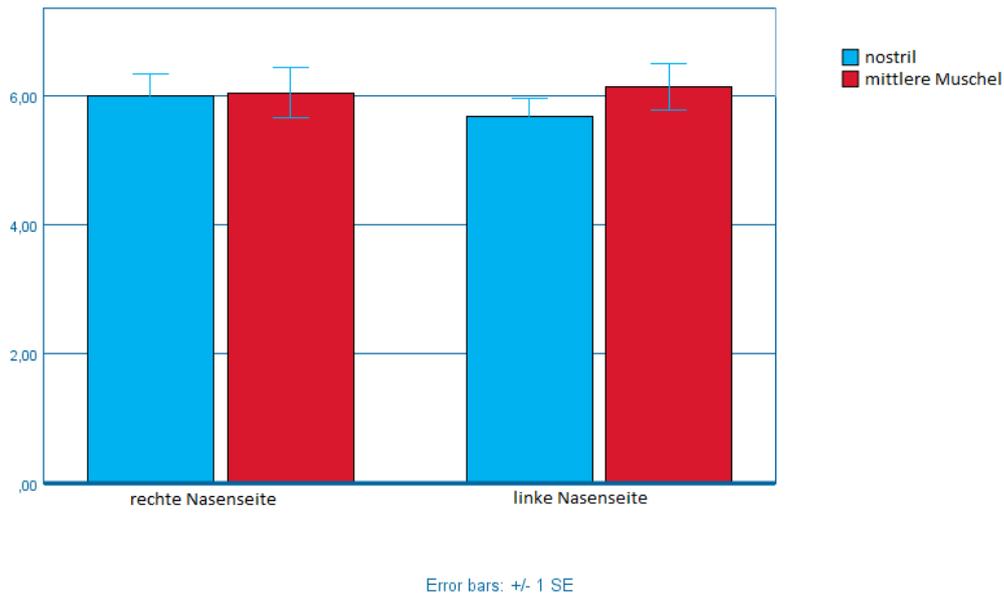


Abb. 31 Quantitative Ergebnisse der Präsentation von PEA am Naseneingang (nostril) und an der mittleren Muschel, nach Seite getrennt. Eingezeichnet sind die jeweiligen Standardabweichungen. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen.

Insgesamt fanden sich gut reproduzierbare Werte und wenig voneinander abweichende Angaben. Mit anderen Worten: eine unterschiedliche Reizapplikation von PEA am Naseneingang oder unmittelbar am Riechepithel (Reizort: mittlere Muschel) führt nicht zu einer signifikanten Steigerung der quantitativen Wahrnehmung. Auch fand sich kein Seitenunterschied (rechts / links).

3.4.2 Qualitative Ergebnisse von Phenylethylalkohol (PEA)

Die qualitative Wahrnehmung wurde von den Probanden auf einer Analogskala angegeben. Diese reichte von -5 („unangenehm“) über 0 („neutral“) bis zu +5 („angenehm“).

Eine Applikation von PEA am Naseneingang rechts wurde mit einem Durchschnittswert von +1,36 als mäßig angenehm bewertet. Ein sehr ähnlicher Wert ergibt sich aus den Angaben zur linken Nasenseite, hier wurde +1,18 ermittelt, die Standard-Abweichungen betragen 2,02 bzw. 2,12. Die Minima und Maxima betragen für die rechte Seite -4,10 und 5,00, für die linke Seite -3,80 und 5,00. Der Standardfehler lag rechts bei 0,35 und links bei 0,37.

Die Variabilität der Angaben ist aber im Unterschied zu den quantitativen Ergebnissen (siehe 3.4.1) sehr hoch. Auf der einen Seite finden sich sehr positive („angenehm“) Werte von maximal 5,0 auf der rechten und 4,8 auf der linken Seite. Andererseits geben andere Probanden eine sehr viel schlechtere Riechqualität an; hier erreichen die Werte rechts -4,1 und links -3,8 (selber Proband).

Wird PEA rezeptornah am Kopf der mittleren Muschel appliziert, so ergeben sich für die rechte Seite sehr unterschiedliche Werte im Vergleich zur Applikation am Naseneingang. Der angegebene Durchschnittswert beträgt jetzt nur noch +0,32 für die rechte Seite aber +1,09 für die linke Seite. (Standard-Abweichungen 2,43 bzw. 2,66). Der Standardfehler betrug rechts 0,42 und links 0,46.

Auch bei der Applikation an der mittleren Muschel ist die Variabilität der empfundenen Werte groß. Für die rechte Seite werden maximal +5,0 (selber Proband bei Applikation Naseneingang: 3,3) und minimal -4,4 (selber Proband, Applikation Naseneingang: 0) ermittelt. Für die linke Seite werden maximal +4,9 angegeben (selber Proband bei Applikation Naseneingang: -3,3) und minimal -4,40. Es findet sich links kein

signifikanter Unterscheid der qualitativen Ergebnisse bei Applikation von PEA am Naseneingang im Vergleich zur Applikation am Riechepithel (mittlere Muschel). Bei der Varianzanalyse ist allerdings der Unterschied bei Applikation an der rechten mittleren Muschel im Vergleich zum rechten Naseneingang mit einem p-Wert von 0,032 signifikant.

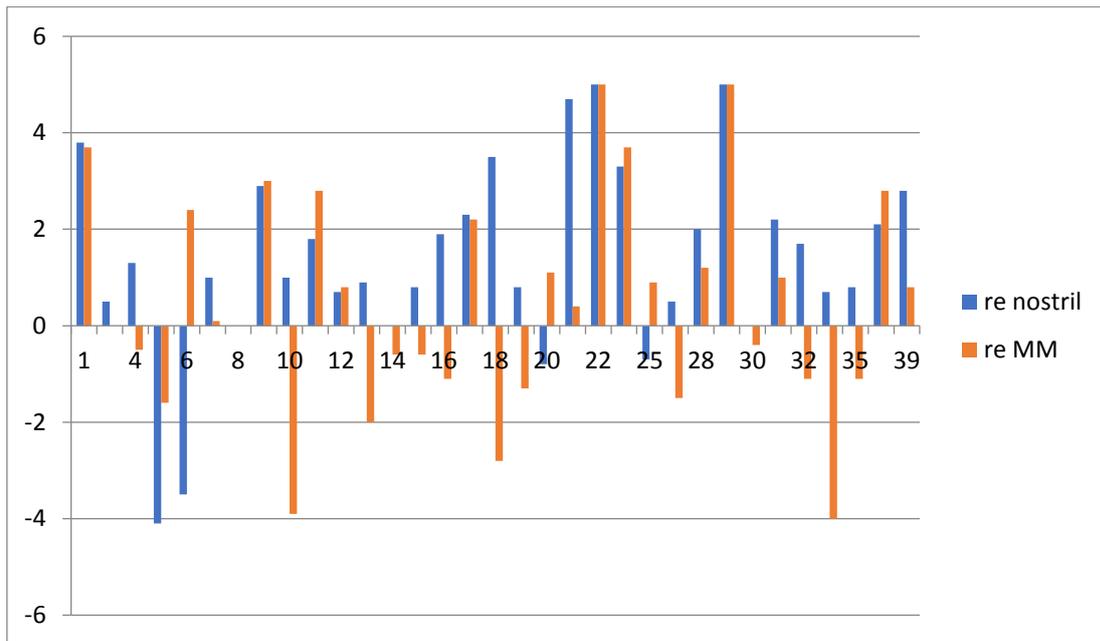


Abb. 32 Qualitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der **rechten** Nasenseite

Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Wahrnehmung aufgetragen, wobei die Qualität bei der Präsentation von PEA nostril in blau und die Qualität bei Präsentation an der mittleren Muschel (MM) in rot dargestellt ist

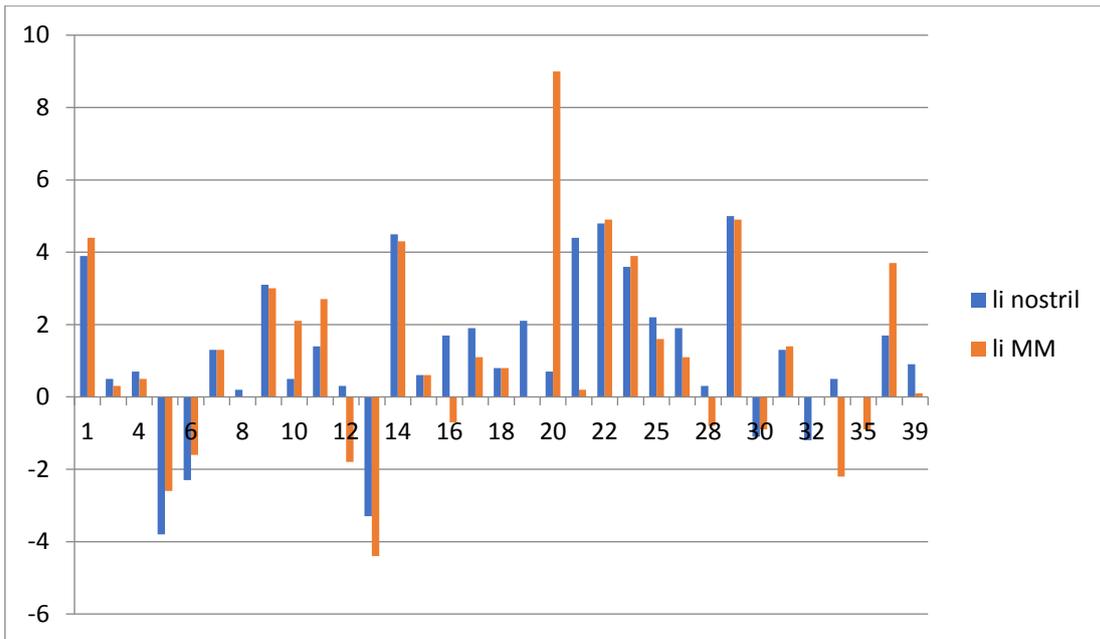
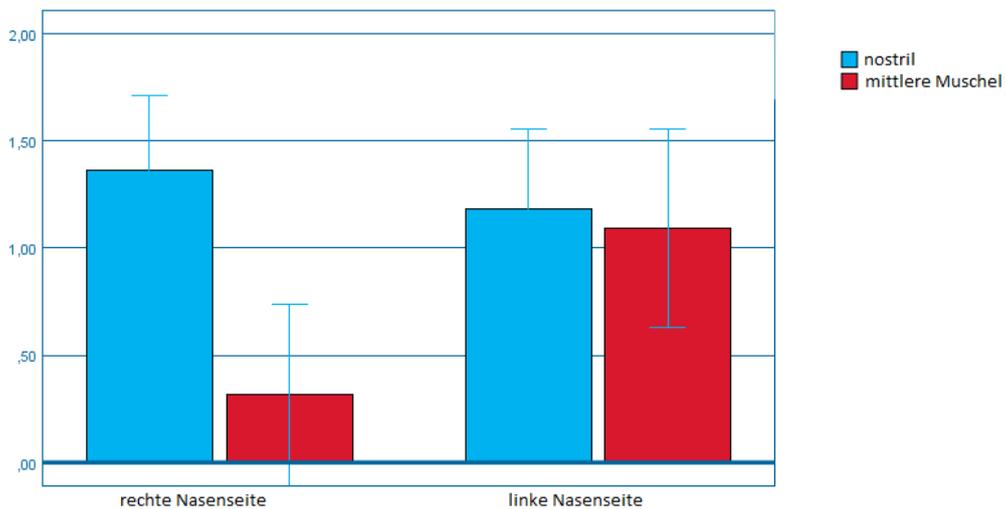


Abb. 33 Qualitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der **linken** Nasenseite

Auf der x-Achse ist die Probandennummer aufgetragen. Auf der y-Achse ist die Qualität der Wahrnehmung aufgetragen, wobei die Qualität bei der Präsentation von PEA nostril in blau und die Qualität bei Präsentation an der mittleren Muschel (MM) in rot dargestellt ist



Error bars: +/- 1 SE

Abb. 34 Qualitative Ergebnisse der Präsentation von PEA am Naseneingang (nostril) und an der mittleren Muschel, nach Seite getrennt, eingezeichnet sind die jeweiligen Standardabweichung. Auf der y-Achse ist die Intensität der Wahrnehmung aufgetragen.

Zusammenfassend führt die linksseitige rezeptornahere Applikation von PEA zu einer (geringen) Verschlechterung in der subjektiven Einschätzung der Qualität; bei Applikation am Naseneingang ist die subjektive Einschätzung der Qualität höher bewertet. Auf der rechten Seite ist diese Verschlechterung bei Applikation an der mittleren Muschel deutlich stärker ausgebildet und in der Varianzanalyse statistisch signifikant ($p = 0,032$).

3.4.3 Nebenwirkungen bei PEA-Applikation

Die Applikation von PEA mit Hilfe des Olfaktometers über ein Schlauchsystem führte zu fünf unterschiedlich häufig auftretenden Nebenwirkungen:

1. Druckgefühl
2. Kopfschmerz
3. tränendes Auge
4. Niesen
5. Rhinorrhoe

Bei Applikation im rechten Naseneingang klagten drei Probanden (von 38) über Druckgefühl, Kopfschmerz und ein tränendes Auge. Bei Applikation im Naseneingang links klagten zwei Probanden über Kopfschmerz und tränendes Auge (ein Proband klagte über Nebenwirkung bei rechtsseitiger Applikation).

Bei einer Applikation von PEA tief in der Nase am Kopf der mittleren Muschel treten wesentlich häufiger die oben beschriebenen Nebenwirkungen auf. So klagen 17 Probanden über Nebenwirkungen bei Stimulation an der rechten Seite und 15 bei der Stimulation links. Die Stimulation über ein Schlauchsystem ist also unangenehmer.

Differenziert man die Probanden, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten sind nach dem Geschlecht, so zeigt sich eine Prävalenz des

weiblichen Geschlechtes. Von den 17 Personen mit Nebenwirkungen bei Stimulation an der mittleren Muschel der rechten Seite sind zehn weibliche und zehn männliche Probanden. Bei identischer Applikation an der linken Seite (mittlere Nasenmuschel) sind neun weibliche und sechs männliche Probanden betroffen.

Diese Tendenz wird bei Beleuchten der Ergebnisse mit Applikation im Nasenvorhof unterstrichen. Alle Probanden mit Nebenwirkung sind bei diesem Applikationsort weiblich. Die insgesamt geringe Anzahl der Betroffenen erlaubt aber keine statistische Auswertung.

3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend wiesen alle Probanden eine normale Riechschwelle auf.

2 Duftstoffe mit einer unterschiedlich guten Löslichkeit (L-Carvon, Farnesol) wurden mit einer niedrigen und einer hohen Flussgeschwindigkeit angeboten; beide Duftstoffe wurden bei hoher Flussgeschwindigkeit intensiver wahrgenommen, wobei das gut lösliche L-Carvon quantitativ noch intensiver perzipiert wurde als das schlecht lösliche Farnesol. Die Zunahme der Wahrnehmung bei hoher Flussgeschwindigkeit war signifikant.

Bei hoher Flussgeschwindigkeit wurden dagegen sowohl L-Carvon als auch Farnesol unangenehmer empfunden. Auch diese qualitative Änderung bei hoher Flussrate im Vergleich zur niedrigen Flussrate ist signifikant.

Eine weitere Versuchsreihe untersuchte die Frage, ob eine Duftstoff-Applikation unmittelbar an der Regio olfactoria intensiver wahrgenommen wurde als bei einer Applikation am Naseneingang. PEA wurde als Duftstoff gewählt. Ein signifikanter Unterschied in der quantitativen Wahrnehmung fand sich nicht.

Betrachtet man die subjektive Einschätzung der Probanden, so führt die Reizapplikation unmittelbar am Riechepithel dagegen zu einer qualitativen Verschlechterung. Diese Verschlechterung war auf der rechten Seite ausgeprägter als links. Dieser Seitenunterschied war signifikant.

4. Diskussion

Die Funktion des olfaktorischen Systems beim Menschen wurde in den letzten Jahren eingehend untersucht. In großen Studien konnten die Ergebnisse international verglichen und insbesondere gut validiert werden. Grundsätzlich lassen sich Testverfahren zu Messung der Funktion des olfaktorischen Systems in psychophysische (Doty et al. 1984a; Doty et al. 1984b; Doty et al. 1996; Hummel et al. 1997; Hummel et al. 2007), elektrophysiologische (Kobal und Plattig 1978; Kobal 1981; Kobal et al. 1992; Geisler et al. 1999; Hummel et al. 2000, Murphy et al. 2000; Pause und Krauel 2000; Hummel und Kobal 2001) und bildgebende Verfahren wie funktionelles MRT oder Positronen-Emissions-Tomographie (Hummel et al. 2012, Porter et al. 2005) zusammenstellen.

Die vorliegende Arbeit kombiniert nun psychophysische Verfahren an erwachsenen Probanden mit dem Fokus, verschiedene Varianten der Applikation von olfaktorischen Testsubstanzen zu untersuchen.

4.1 Psychophysischer Test zur Bestimmung der Riechschwelle

Der psychophysische Test erfolgte an 38 gesunden erwachsenen Probanden mit Hilfe der „Sniffin´ Sticks“ zur Bestimmung der Riechschwelle. 20 Probanden waren weiblich, 17 waren männlich, das Geschlechtsverhältnis war sehr ausgeglichen.

In der Literatur werden mehrfach geschlechtsspezifische Unterschiede herausgearbeitet. Frauen weisen eine höhere olfaktorische Sensitivität auf als Männer (Koelega und Köster, 1974; Cain 1982). Wie Doty et al. (1985) zeigen konnten, ist dieses Phänomen nicht an bestimmte Rassen gebunden.

Die vorliegende Studie kann sich nur teilweise in die o.g. Ergebnisse einreihen, denn die getesteten männlichen Probanden weisen eine nahezu gleich gute Riechschwelle auf wie die weiblichen (Riechschwelle weiblich: 8,47; männlich 8,09). Mit anderen Worten: es gibt in dieser Studie nur einen Trend zugunsten des weiblichen Geschlechts in Bezug auf die Riechschwelle.

Schließlich soll das Alter betrachtet werden. In der Literatur wird berichtet, dass die Sensitivität des olfaktorischen Systems mit dem Alter abnimmt (Doty et al. 1984), vergleichbar der Abnahme im akustischen und visuellen System.

In der vorliegenden Studie kann dieser wohl physiologische Abbau eines sensorischen Systems nicht gefunden werden. Der älteste Proband weist eine sehr gute Riechschwelle auf. Die Anzahl der älteren Teilnehmer (n=2) ist aber zu gering, hier eine validierte Aussage zu machen.

4.2 Duftwahrnehmung bei unterschiedlich hohen intranasalen Flussgeschwindigkeiten

Durch eine Erhöhung der intranasalen Flussgeschwindigkeit eines Duftstoffes in der Nase erreichen pro Zeiteinheit mehr Duftmoleküle das olfaktorische Sinnesepithel. Gleichzeitig wird die Steilheit der Stimulation erhöht, da mehr Duftmoleküle pro Zeiteinheit im Schleimfilm über den Sinneszellen gebunden werden können. Auch das Auswaschen des Duftstoffes sollte von einem erhöhten intranasalen Flow profitieren.

Sobel et al (1999) untersuchten das Riechvermögen von Probanden in Abhängigkeit vom nasalen Zyklus. Unter einem nasalen Zyklus versteht man regelmäßig auftretende Schwellungszustände einer Nasenseite während gleichzeitig die kontralaterale Nasenseite konsekutiv weit gestellt wird mit entsprechender Abnahme des Widerstandes. Die untere Nasenmuschel (und insbesondere die hinteren Enden der Muschel) ist für diese alle 6-8 Stunden auftretende Schwellung im Wesentlichen verantwortlich. Der nasale Zyklus ist physiologisch. Dennoch wird er praktisch nicht wahrgenommen, da der Gesamtwiderstand der Nase, gebildet aus der Summe des Widerstandes rechts und links konstant bleibt.

Sobel et al. (1999) untersuchten zwei Duftstoffe mit einer unterschiedlich hohen Löslichkeit: L-Carvon als sehr gut löslicher Duftstoff und Octan als schlecht löslicher Duftstoff. Angeboten wurde den Probanden ein konstantes Gemisch aus beiden Duftstoffen. Irreführend mitgeteilt wurde den Probanden jedoch, dass das Verhältnis beider Duftstoffe jeweils unterschiedlich sei. Die Darbietung erfolgte abwechselnd auf der linken und rechten Nasenseite. Der Proband musste angeben, auf welcher Seite die höhere Konzentration angeboten wurde. Als überraschendes Ergebnis fanden die Autoren, dass L-Carvon besser auf der Seite erkannt wurde, auf der aufgrund des nasalen Zyklus der Widerstand

gering und der Flow entsprechend hoch war. Gleichzeitig erkannten die Probanden den schlecht löslichen Duftstoff Octane auf der Seite des hohen Widerstandes und des geringen Flows besser. Die Nase - so folgerten die Autoren - differenziert seine Sensitivität in Abhängigkeit von Löslichkeit und Flow. Im nasalen Zyklus riecht die rechte und die linke Nasenseite also temporär unterschiedlich! Diese Befunde einer unterschiedlichen Wahrnehmung in Abhängigkeit von der Löslichkeit und dem Flow wurden zuvor bereits von Mozell und Jagodowicz (1973) und Mozell et al. (1991) bei Untersuchungen am Frosch (*Rana catesbeiana*) beschrieben. Die Autoren gehen davon aus, dass gut lösliche Duftstoffe schnell und vorne in der Nase an den Rezeptoren gebunden werden, schlecht lösliche dagegen weiter peripher und damit zeitlich später. Es kommt offensichtlich zu einer topographischen Separation an der olfaktorischen Schleimhaut in Abhängigkeit von der Löslichkeit.

Nach diesem Befund hätten in der vorliegenden Studie die Probanden das gut lösliche L-Carvon bei hohem Flow (4 l/min) und das schlecht lösliche Farnesol bei niedrigem Flow (2 l/min) besser wahrnehmen sollen.

An Stelle der schlecht messbaren Konstante „nasaler Zyklus“ wurde in der vorliegenden Studie die intranasale Flowrate verändert. Als „Low Flow“ wurden 2 l/min definiert, als „High Flow“ dagegen 4 l/min. Die Intensität der olfaktorischen Empfindung gaben die Probanden anhand einer numerischen Analogskala an, sie reichte von 0 („nicht wahrgenommen“) bis 10 („intensiv wahrgenommen“).

Betrachtet man zunächst den gut löslichen Duftstoff L-Carvon. Dieser wurde von allen Probanden sowohl im „Low Flow“ als auch im „High Flow“ perzeptiert. Lediglich ein Proband hatte keinen Sinneseindruck auf der rechten Seite im „Low Flow“.

Die durchschnittliche Intensität wurde im „Low Flow“ mit 4,76 für die rechte Seite und 4,24 für die linke Seite angegeben. Diese Intensität stieg signifikant ($p=0,011$) im „High Flow“ an, nämlich auf 7,04 rechts und 6,92 links. Der Proband, der im „Low Flow“ keine olfaktorische Wahrnehmung hatte, konnte in „High Flow“ dagegen L-Carvon deutlich perzeptieren (0 auf 5,9). Diese höhere Sensitivität im „High Flow“ fand sich aber nicht durchgängig bei allen Probanden: Bei sechs Probanden ließ der Sinneseindruck geringfügig nach (meist innerhalb von 1 Punkt in der Bewertung). Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtung von Sobel et al. (1999), dass die Intensität des olfaktorischen Sinneseindrucks bei gut löslichen Duftstoffen im „High Flow“ zunimmt.

Vergleicht man diese Befunde mit den Ergebnissen mit dem schlecht löslichen Duftstoff Farnesol im gleichen Setting, so fallen zunächst die durchschnittlich geringen Intensitäten auf. So wurde Farnesol im „Low Flow“ mit durchschnittlich 3,74 auf der rechten Nasenseite und 3,15 auf der linken Nasenseite angegeben. Diese Befunde bestätigen u.a. die Ergebnisse von Mozell und Jagodowicz (1973), dass schlecht lösliche Duftstoffe weniger intensiv wahrgenommen werden.

Nach den Angaben von Sobel et al. (1999) wäre im „High Flow“ jetzt eine Abnahme der empfundenen Intensität zu erwarten. Stattdessen stiegen aber die Angaben der quantitativen Bewertung deutlich an, nämlich von 3,74 auf 5,25 für die rechte und von 3,15 auf 5,79 für die linke Nase. Diese Zunahme ist signifikant ($p=0,011$). Diese Befunde zeigen also, dass auch schlecht lösliche Duftstoffe durch eine Zunahme des intranasalen Flows intensiver wahrgenommen werden. Eine Differenzierung der Duftstoffe nach ihrer Löslichkeit (gut / schlecht) scheint in Bezug auf die Sinneswahrnehmung im „High Flow“ nicht sinnvoll. Die Angaben von Sobel et al. (1999) können bei definierten Flow Raten nicht bestätigt werden. Die Einschätzung nur anhand des nasalen Zyklus ist ein zu „weiches“ Kriterium für die Aussage zur unterschiedlichen Duftwahrnehmung bei unterschiedlichen Flow-Raten.

In einer zukünftigen Studie mit gleicher Fragestellung sollte die Flow-Rate im „Low Flow“ - Setting weiter gesenkt werden, z.B. auf 1 l/min oder weniger. Das Atemzugvolumen pro Minute beträgt ca. 6 l. Im nasalen Zyklus kann die (einseitige) Reduktion durch Obstruktion durchaus 80 % betragen. Dies würde einem Flow von 1,2 l/min entsprechen.

Diese vergleichende Versuchsreihe im „Low Flow“ und „High Flow“ eines gut löslichen (L-Carvon) und eines schlecht löslichen (Farnesol) Duftstoffes wurde auch in Bezug auf die Qualität des olfaktorischen Sinneseindrucks durchgeführt. Die visuelle Analogskala reichte von „unangenehm“ (-5) über „neutral“ (0) bis „angenehm“ (+5).

L-Carvon wurde von den Probanden im „Low Flow“ weitgehend als „Neutral“ bewertet (rechts: +0,47; links: 0,01). Überraschenderweise shifted die Bewertung von L-Carvon im „High Flow“ zur negativen (unangenehmen) Seite: die Angaben betragen jetzt -0,34 (rechts) und -0,30 (links).

Farnesol wird wie L-Carvon im „Low Flow“ als qualitativ neutral eingestuft. Die Werte für die rechte (0,44) und linke Nasenseite (0,42) sind nahezu identisch. Wie schon L-Carvon wird auch Farnesol im „High Flow“ unangenehmer bewertet, die Angaben betragen -0,37 (rechts) und -0,54 (links). Diese Reduktion der qualitativen Bewertung im „Low Flow“ ist signifikant.

Höhere intranasale Flow-Werte führen also zu intensiveren (aber eher negativ empfundenen) Sinneseindrücken. Ein hoher Flow verstärkt also quantitativ den olfaktorischen Sinneseindruck; der qualitative Sinneseindruck leidet aber darunter. Dies gilt sowohl für den gut löslichen Duftstoff L-Carvon als auch für den schlecht löslichen Duftstoff Farnesol.

4.3 Duftwahrnehmung bei rezeptornaher und rezeptorferner Reizdarbietung

Bei einer normalen Atmung durch die Nase erreichen nur 15 % der Duftstoffe die Regio olfactoria (Sommer et al. 2018). Deshalb sollte in dieser Untersuchungsreihe geprüft werden, ob die direkte Applikation eines olfaktorischen Reizes am olfaktorischen Epithel eine höhere Sensitivität der Geruchswahrnehmung zur Folge hat. Als Duftstoff wurde Phenylethylalkohol (PEA, „Rosenduft“) gewählt. Die Applikation des Duftstoffes erfolgte über ein Schlauchsystem, dessen Austrittsöffnung bei rezeptorferner Darbietung im Nasenvorhof und bei rezeptornaher Darbietung am Kopf der mittleren Muschel platziert wurde.

Dieser Duftstoff (PEA) wurde von den Probanden bei rezeptorferner Darbietung als angenehm empfunden. Entsprechend wurden Werte von 6,01 für die rechte Nasenseite und 5,68 angegeben. Diese hohen Werte auch bei männlichen Probanden mögen sogar etwas überraschen, da sich PEA in anderen Studien als nicht optimal für Männer herausgestellt hat. So fanden Oleszkiewicz et al. (2018), dass Männer bei PEA eher angespannt, unaufmerksam und schlechter Stimmung waren. Diese Ergebnisse ergeben den Hinweis, dass PEA als nicht optimaler Duftstoff für Männer anzusehen ist.

Bei rezeptornaher Applikation am Kopf der mittleren Muschel stieg quantitativ der Sinneseindruck nur minimal weiter an. Die durchschnittlichen Werte wurden jetzt rechts mit 6,05 und links fast identisch mit 6,15 angegeben. Eine direkte olfaktorische Stimulation am Sinnesepithel führt also kaum zu einer weiter gesteigerten Sensitivität. Differenziert man die Angaben geschlechtsspezifisch, so weisen die weiblichen und die männlichen Probanden bei beiden Applikationsorten sehr ähnliche Werte auf. Bei rezeptorferner Darbietung gaben Frauen durchschnittlich 5,73 an, Männer dagegen 5,98. Bei rezeptornaher

Applikation werden Werte von 6,14 von Frauen und 6,07 von Männern genannt.

Es besteht für die Sensitivität von Phenylethylalkohol kein signifikanter Unterschied zwischen rezeptornaher Stimulation und rezeptorferner Stimulation. Offensichtlich ist die olfaktorische Schleimhaut schon bei rezeptorferner Applikation von PEA weitgehend „gesättigt“. Eine Zunahme der Duftstoff-Applikation führt nicht zu einer Zunahme des Sinneseindrucks (Sobel et al. 2000; Mozell und Jagodowicz 1973; Mozell et al. 1991; Scott et al. 2006; Schütze et al. 2014; Lapid et al. 2009).

Die qualitative Bewertung auf der visuellen Analogskala von -5 bis +5 wurde bei Applikation im Naseneingang als (gering) angenehm bewertet. Hier werden Durchschnittswerte von +1,36 rechts und +1,18 links angegeben. Schlechtere Werte werden bei Applikation am Kopf der mittleren Muschel angegeben. So liegt der erzielte Wert bei +0,32 für die rechte Seite und +1,09 für die linke Seite. Diese Reduktion ist auf der rechten Seite stark ausgeprägt. Statistisch ist dieser Abfall signifikant. Dieses Ergebnis ist überraschend und schwierig zu interpretieren. Wie weiter unten ausführlich dargelegt, steht die Lage und Position des zuführenden Schlauchsystems wohl im Fokus. So werden Nebenwirkungen wie Druckgefühl und Schmerz häufiger bei rechtsseitiger Applikation angegeben.

4.4. Auffälligkeiten bei rezeptornaher und rezeptorferner Reizdarbietung

Um dies zu erklären müssen die angegebenen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Diese steigen stark an, sobald das zuführende Schlauchsystem tief in der Nase am Kopf der mittleren Muschel platziert wird. Jetzt wird häufig über Druckgefühl, Kopfschmerzen, tränendes

Auge, Niesen und Rhinorrhoe geklagt. So klagen 17 Probanden über Nebenwirkungen bei tiefer Stimulation auf der rechten Seite und 15 auf der linken Seite. Differenziert man diese Ergebnisse nach dem Geschlecht, so zeigt sich eine Präferenz für Frauen. Auf der linken Seite klagen neun Frauen über Nebenwirkungen (und sechs Männer). Auf der rechten Seite ist das Geschlechtsverhältnis dagegen ausgeglichen (10 / 10). Bei liegendem Schlauchsystem im Naseneingang klagen dagegen nur drei Probanden bei Applikation rechts und zwei Probanden bei Applikation links. Alle fünf Probanden mit Nebenwirkungen sind Frauen.

Für eine mögliche Erklärung kann die Anatomie der Nase herangezogen werden. Die weibliche Nase ist deutlich kleiner in Bezug auf die Längs- und die Querachse als die männliche. Dies gilt sowohl für den Naseneingang aber noch ausgeprägter auf Ebene der mittleren Nasenmuschel.

Für zukünftige Studien mit einem Schlauchsystem zur rezeptornahen Applikation von Duftstoffen empfiehlt sich ein geeigneteres Zuführsystem, das die individuelle Anatomie besser berücksichtigen kann.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie an 38 erwachsenen Personen mit einer normalen Riechschwelle wurden quantitativ und qualitativ die olfaktorische Empfindung bei unterschiedlich hohem intranasalen Flow von zwei Testsubstanzen untersucht. Als Testsubstanzen wurden verschiedene

Duftstoffe angeboten, die eine unterschiedlich hohe Löslichkeit aufweisen.

In einer quantitativen und qualitativen Testreihe wurde geprüft, ob der Darbietungsort eines Duftstoffes einen Einfluss auf die Diskrimination aufweist. Hierbei sollte geklärt werden, ob eine Duftstoff-Applikation in unmittelbarer Nähe zum Riechepithel eine intensivere und qualitativ unterschiedliche Empfindung erzeugt im Vergleich zu einer Applikation am Naseneingang.

Die Applikation der Duftstoffe L-Carvon und Farnesol in der Nase führte zu einer signifikant intensiveren olfaktorischen Empfindung, wenn der Flow in der Nase verdoppelt wurde (von 2l/min auf 4l/min). Dies galt sowohl für gut lösliche als auch für schlecht lösliche Duftstoffe. Gleichzeitig führte der höhere Duftstoff-Flow zu einer weniger angenehmen Empfindung; auch diese Abnahme war signifikant.

Der gut lösliche Duftstoff L-Carvon wurde als angenehmer empfunden als das schlecht lösliche Farnesol.

Die rezeptorferne Duftstoff-Applikation am Naseneingang wurde für PEA genauso intensiv perzipiert wie eine Applikation unmittelbar an der olfaktorischen Schleimhaut; die Duftstoff-Wahrnehmung ließ sich also nicht weiter steigern durch eine rezeptornaher Stimulation. Das subjektive Empfinden sank dagegen bei rezeptornaher Applikation. Diese Abnahme fand sich besonders an der rechten Nasenseite. Hier war die Reduktion statistisch signifikant. Der zuführende Teflonschlauch führte bei tief intranasaler Applikation zu häufigeren Nebenwirkungen besonders auf der rechten Nasenseite.

Summary

The study investigated the sensitivity of olfaction at two different attempts:

The first study examined the effect of intranasal flow (2 l/min versus 4 l/min) of two fragrances with different solubility (L-Carvon; Farnesol). The

second study focused on two locations during olfactory stimulation with PEA, i.e. the nasal meatus versus middle nasal turbinate, close to the sensory epithelium.

Subjects of both studies were 38 adult persons with normal olfactory thresholds.

With the help of visual analogue scales the test persons assessed their quantitative and qualitative perceptions.

High flow(4l/min) of L-Carvon and Farnesol both increased the intensity of olfactory sensation significantly.

However, the high flow attempts resulted in less pleasant sensations (statistically significant). Moreover, the test persons estimated the highly soluble fragrance L-Carvon more pleasant than Farnesol.

PEA was estimated equally intense at the nasal meatus and middle turbinate. In other words, it is not possible to increase olfactory sensation by applying fragrances close to the olfactory receptor. However, the quality of sensation decreased in this setting, especially at the right side (statistically significant).

The Teflon tube placed at the middle turbinate caused frequent side effects.

6. Literaturverzeichnis

Archunan G. 2018. Odorant Binding Proteins: a key player in the sense of smell. *Bioinformation* 14: 36 - 37

Asan E, Drenckhahn D. 2005. Immunocytochemical characterization of two types of microvillar cells in rodent olfactory epithelium. *Histochem Cell Biol* 123/2: 157 - 168

Boesveldt S, Haehner A, Berendse HW, Hummel T. 2007. Signal to noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 118: 690 - 695

Cain WS. 1982. Odor identification by males and females: predictions vs performance. *Chem Senses* 7: 129 - 142

Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. 1985. Sex differences in odor identification ability: A cross - cultural analysis. *Neuropsychologia* 23: 667 - 672

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

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

Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 32: 489 - 502

Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. 1984. University of Pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 94: 176 - 178

Fahrmeir L, Heumann C, Künstler R, Pigeot J, Tutz G. 2016. *Statistik - Der Weg zur Datenanalyse*. Springer Verlag, Heidelberg

Field A. 2013. *Discovering Statistics Using IBM SPSS*. SAGE Publications Ltd London

Goldman AL, Van der Goes van Naters W, Lessing D, Warr CG, Carlson JR. 2005. Coexpression of two functional odor receptors in one neuron. *Neuron* 45: 661 - 666

Geisler MW, Morgan CD, Covington JW, Murphy C. 1999. Neuropsychological performance and cognitive olfactory event-related brain potentials in young and elderly adults. *J Clin Exp Neuropsychol Dev Cogn Sect A* 21: 108 - 126

Gleich O, Dooling RJ, Presson JC. 1997. Evidence for supporting-cell proliferation and hair-cell differentiation in the basilar papilla of adult Belgian Waterslager canaries (*serinus canarius*). *J Comp Neurol* 377: 5 - 14

Hatt H. 2004. Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chem Biodivers* 1/12: 1857 - 1869

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

Hummel T, Hummel C, Janilii E, Baur A, Gerber J, Chopra A. 2012. Olfactory processing in children and young adults. *Chemosen Percept* 5: 128 - 137

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

Hummel T, Kobal G. 2002. Olfactory Event-Related Potentials. In: Simon SA, Nicolelis MA (Hrsg) *Methods in chemosensory Research*. CRC Press, Washington D.C.: 429 - 464

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the „Sniffin´Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Oto-Rhino- Laryngol* 264: 237 - 243

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. „Sniffin´Sticks“: olfactory performance assessed by the combined testing of odor

identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22: 39 - 52

Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Riech und Schmeckstörungen. Thieme, Stuttgart

Hussar P, Tserentsoodol N, Koyama H, Yokoo-Sugawa M. 2002. The glucose transporter GLUT1 and the tight junction protein occludin in nasal olfactory mucosa. *Chemical Senses* 27: 7 - 11

Kahle W, Frotscher M. 2009. Funktionelle Systeme. In: Kahle W, Frotscher M (Hrsg) Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane, 10. Überarb. Auflage, Thieme, Stuttgart, 334 - 335

Kobal G. 1981. Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. Stuttgart: Thieme

Kobal G, Hummel T, van Toller S. 1992. Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils. *Chem Senses* 17: 233 - 244

Kobal G, Plattig K. 1978. Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen (objektive Olfaktometrie). *Z EEG-EMG* 9: 135 - 145

Koelega HS, Köster EP. 1974. Some experiments on sex differences in odor perception. *Ann N Y Acad Sci* 237: 234 - 246

Landis B., Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*:1764 - 1769

Lapid H, Seo HS, Schuster B, Schneidman E, Roth Y, Harel D, Sobel N, Hummel T. 2009. Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. *J Neurophysiol* 102: 2121 - 2130

Leopold DA, Hummel T, Schwab JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 110: 417 - 421

Moran DT, Jafek BW, Rowley JC III. 1991. Ultrastructure of the human olfactory mucosa. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W eds. *The human sense of smell*. Berlin, Springer: 3 - 28

Mozell MM, Kent PF, Murphy SJ. 1991. The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants. *Chem Sens* 16: 361 - 649

Mozell MM, Jagodowicz M. 1973. Chromatographic separation of odorants by the nose: retention times measured across in vivo olfactory mucosa. *Science* 181: 1247 - 1249

Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich JM. 2000. Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *Int J Psychophysiol* 36: 133 - 145

Oleszkiewicz A, Rambacher L, Whitcroft KL, Hummel T. 2018. The confounding effect of background odors on olfactory sensitivity testing. *J Neurosci Methods* 306: 88 - 91

Pause BM, Krauel K. 2000. Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *Int J Psychophysiol* 36: 105 - 122

Porter J, Anand T, Johnson B, Khan RM, Sobel N. 2005. Brain mechanism for extracting spatial information from smell. *Neuron* 47: 581 - 592

Rawson NE, Gomez G. 2002. Cell and molecular biology of human olfaction. *Microsc Res Tech* 58: 142 - 151

Schütze M, Negoias S, Olsson MJ, Hummel T. 2014. Perceptual and processing differences between physical and dichorhnic odor mixtures. *Neuroscience* 258: 84 - 89

Scott JW, Acevedo HP, Sherrill L. 2006. Effects of concentration and sniff flow rate on the rat electroolfactogram. *Chem Senses* 31: 581 - 593

Sobel N, Khan RM, Saltman A, Sullivan EV, Gabrieli JDE. 1999. The world smells different to each nostril. Nature 402: 35 - 36

Sobel N, Khan RM, Hartley CA, Sullivan EV, Gabrieli JDE. 2000. Sniffing longer rather than stronger to maintain olfactory detection threshold. Chem Senses 25: 1 - 8

Sommer F, Hoffmann TK, Mlynski G, Reichert M, Grossi A-S, Kröger R, Lindemann J. 2018. Dreidimensionale Analyse nasaler Physiologie. HNO 66: 280 - 289

7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Darstellung der Nasenhöhle mit Blick auf die laterale Wand der rechten Nase aus Birbaumer N, Schmidt RF. 2006. Biologische Psychologie. 6.Auflage Springer Verlag: S 452
- Abb. 2 Aufbau des Riechepithels aus Birbaumer N, Schmidt RF. 2006. Biologische Psychologie. 6.Auflage Springer Verlag: S 452
- Abb. 3 Darstellung der Verschaltung der Riechbahn (Schünke, Schulte und Schumacher, Prometheus, 4.Auflage 2015)
- Abb. 4 „Sniffin´ Sticks“ (Fa. Burghart)

- Abb. 5 PEA-Konzentration pro Verdünnungsstufe
- Abb. 6 Strukturformel von L-Carvon
- Abb. 7 Strukturformel von Farnesol
- Abb. 8 Schema vom Aufbau des Olfaktometers
- Abb. 9 Darbietungsschemata von Farnesol und L-Carvon bei unterschiedlichem Flow;
- Abb. 10 Visuelle Analogskalen zur subjektiven Beurteilung von Intensität („leicht“ bis „intensiv“) und Wahrnehmung („unangenehm“ bis „angenehm“) bei unterschiedlichem Flow
- Abb. 11 Visuelle Analogskala zur subjektiven Beurteilung von Intensität („nicht“ bis „intensiv“) und Wahrnehmung („unangenehm“ bis „angenehm“) bei unterschiedlichem Präsentationsort (Naseneingang bzw. mittlere Muschel) von Phenylethylalkohol
- Abb. 12 Olfaktometer Modell OM6b der Firma Burghart im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Universitäts-HNO-Klinik der Technischen Universität Dresden
- Abb. 13 Schematische Darstellung des funktionellen Aufbaus des Olfaktometers
- Abb. 14 Schematische Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers in der Reizphase (Nach Hummel und Kobal, 2001)
- Abb. 15 Schematische Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers im reizfreien Interstimulus-Intervall (Nach Hummel und Kobal, 2001)
- Abb. 16 Riechschwelle der teilnehmenden Probanden im Seitenvergleich
- Abb. 17 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die rechte Seite

- Abb. 18 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die linke Seite
- Abb. 19 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der linken Nasenseite
- Abb. 20 Quantitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der rechten Nasenseite
- Abb. 21 Quantitative Wahrnehmung von Farnesol (Far) bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der linken Nasenseite
- Abb. 22 Quantitative Wahrnehmung von Farnesol (Far) bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der rechten Nasenseite
- Abb. 23 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die rechte Seite
- Abb. 24 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon und Farnesol bei niedriger und hoher Flussgeschwindigkeit für die linke Seite
- Abb. 25 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der linken Nasenseite
- Abb. 26 Qualitative Wahrnehmung von L-Carvon bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der rechten Nasenseite
- Abb. 27 Qualitative Wahrnehmung von Farnesol bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der linken Nasenseite
- Abb. 28 Qualitative Wahrnehmung von Farnesol bei unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit auf der rechten Nasenseite
- Abb. 29 Quantitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der rechten

Nasenseite

- Abb. 30 Quantitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der linken Nasenseite
- Abb. 31 Quantitative Ergebnisse der Präsentation von PEA rezeptorfern und rezeptornah, nach Seite getrennt
- Abb. 32 Qualitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der rechten Nasenseite
- Abb. 33 Qualitative Wahrnehmung von PEA bei unterschiedlichem Präsentationsort auf der linken Nasenseite
- Abb. 34 Qualitative Ergebnisse der Präsentation von PEA rezeptorfern und rezeptornah, nach Seite getrennt

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beispielhafte Bestimmung einer Riechschwelle