

**Wechselwirkungen in der Reizverarbeitung selektiv
olfaktorischer und trigeminaler Reize**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Christian Burkhardt
aus Dresden

Dresden 2009

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

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Witt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2009

gez.: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

Vorsitzender der Promotionskommission

Gewidmet meinen lieben Eltern,
Geschwistern und
meinem im Sommer 2005
verstorbenen Großvater Dr. med. Karl Burkhardt

| | |
|--|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1 Einleitung | 8 |
| 1.1 Überblick | 8 |
| 1.2 Geschichtlicher Exkurs | 8 |
| 1.3 Anatomische und physiologische Grundlagen | 10 |
| 1.3.1 Allgemeine Anatomie | 10 |
| 1.3.2 Das olfaktorische System | 11 |
| 1.3.3 Das trigeminale System | 24 |
| 1.4 Die Bedeutung des Geruchssinns | 30 |
| 1.4.1 Allgemeines | 30 |
| 1.4.2 Die Riechstörungen | 31 |
| 1.5 Die Einteilungskriterien und Klassifikationen von Gerüchen | 34 |
| 1.6 Die Methoden subjektiver und objektiver Olfaktometrie | 36 |
| 1.6.1 Die psychophysischen Messungen | 36 |
| 1.6.2 Die objektiven Bestimmungsmethoden | 37 |
| 1.7 Die Interaktionen der sensorischen Systeme | 38 |
| 1.8 ... und deren klinische Relevanz | 40 |
| 1.9 Adaptation und Habituation | 41 |
| 2 Problemstellung und Hypothesen | 43 |
| 3 Material und Methoden | 46 |
| 3.1 Ethische Rahmenbedingungen der Studie | 46 |
| 3.2 Probanden | 46 |
| 3.3 Elektroenzephalographische Untersuchungen | 49 |
| 3.3.1 Elektroenzephalogramm | 49 |
| 3.3.2 Ereigniskorrelierte Potentiale | 50 |
| 3.4 Die Chemosensorische Reizung und das Olfaktometer | 53 |
| 3.5 Die Mechanosensorische Reizung | 59 |
| 3.6 Die Versuchsbedingungen | 59 |
| 3.7 Das Studiendesign | 62 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.8 | Der allgemeine Versuchsablauf | 63 |
| 3.8.1 | Der Vorbereitungstag | 65 |
| 3.8.2 | Die erste Versuchsreihe | 66 |
| 3.8.3 | Die zweite Versuchsreihe | 67 |
| 3.8.4 | Die dritte Versuchsreihe | 68 |
| 3.9 | Statistische Ergebnisauswertung, verwendete Datenerfassungs- und Bildbearbeitungsprogramme | 69 |
| 4 | Ergebnisse | 70 |
| 4.1 | Die gepulste gemischtchemosensorische Stimulation | 70 |
| 4.1.1 | Die psychophysischen Messungen | 70 |
| 4.1.2 | Die elektrophysiologischen Messungen | 72 |
| 4.2 | Der Einfluss eines kontinuierlichen olfaktorischen Stimulus auf trigeminale Signale unterschiedlicher Modalität | 79 |
| 4.2.1 | Die psychophysischen Messungen | 79 |
| 4.2.2 | Die elektrophysiologischen Messungen | 80 |
| 4.3 | Ein somatosensorisches Signal unter olfaktorischem Einfluss | 86 |
| 4.3.1 | Die psychophysischen Messungen | 86 |
| 4.3.2 | Die elektrophysiologischen Messungen | 87 |
| 5 | Diskussion | 92 |
| 6 | Literaturangaben | 104 |
| 7 | Anhang | 118 |
| 7.1 | Tabellenverzeichnis | 118 |
| 7.2 | Abbildungsverzeichnis | 122 |
| 7.3 | Eidesstattliche Erklärung | 125 |
| 7.4 | Danksagung | 126 |
| 7.5 | Lebenslauf | 127 |
| 7.6 | Thesen | 127 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| 7-TD | 7- transmembrane domain receptor |
| AC III | Adenylatzyklase III |
| AEP | Akustisch evozierte Potentiale |
| ASICs | Acid-induced ion channels |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BC | Basalzelle |
| BL | Basallamina |
| cAMP | Zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CC | Cross currency |
| cGMP | Zyklisches Guanosinmonophosphat |
| CNG | Cyclic nucleotide gate |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CSERP | Chemosensorisch Ereigniskorrelierte Potentiale |
| CSSERP | Chemosomatosensorisch Ereigniskorrelierte Potentiale |
| CYP | Cytochrome P450 |
| D | Dilution |
| EEG | Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm |
| EOG | Elektroolfaktogramm |
| ERP | Ereigniskorrelierte Potentiale |
| tERP | Trigeminale Ereigniskorrelierte Potentiale |
| fMRI | Functional magnetic resonance imaging |
| Ggl. | Ganglion |
| GII. | Glandulae |
| G _{olf} | Olfaktorisches G-Protein |
| H ₂ S | Dihydrogensulfid, Schwefelwasserstoff |
| ICA | Isolierte kongenitale Anosmie |
| Ig | Immunglobuline |
| IP ₃ | Inisitol-1,4,5-trophosphat |
| ISI | Interstimulusintervall |
| Kd | Kilodalton |
| LF | Luftfeuchte |
| MC | Mitralzelle |
| ME | Main exhaust |
| MEG | Magnetenzephalographie |
| MHC | Major histocompatibility complex |

| | |
|-----------|--|
| N. | Nervus |
| Ncl. | Nucleus |
| NMP | nasale Mukosapotentiale |
| O | Odorant |
| OB | Olfactorischer Bulbus |
| OBP | Odor binding protein |
| OC | Olfaktorische Zelle |
| OEP | Olfaktorisch evozierte Potentiale |
| OM | Olfaktometer |
| ORN | Olfactory receptor neuron |
| PEA | 2-Phenylethylamin |
| PET | Positronenemissionstomografie |
| PK | Proteinkinase |
| PKA | Proteinkinase A |
| PKC | Proteinkinase C |
| SDI-Score | Wert aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung |
| SEP | Somatisch evozierte Potentiale |
| SSEP | Somatosensorisch evozierte Potentiale |
| TRP | transient receptor potential channel |
| URTI | Upper respiratory tract infection |
| VEP | Visuell evozierte Potentiale |
| VNO | Vomeronasalorgan |

1 Einleitung

1.1 Überblick

Die Darstellung und Beschreibung von olfaktorischen und trigeminalen Verarbeitungsprozessen erlebte in den letzten drei Jahrzehnten eine sprunghafte Entwicklung. Spielte das Thema der Molekül-Rezeptor-Beziehungen in den Lehrbüchern vor 20 Jahren noch kaum eine Rolle, so machten verbesserte neuroanatomische und molekulargenetische Nachweismethoden einen epochalen Erkenntniszugewinn möglich. Ein deutliches Zeichen für die Bedeutung dieser Fortschritte war die Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Linda Buck und Richard Axel im Jahre 2004. Deren molekulargenetische Beschreibung des Pools olfaktorischer Rezeptormoleküle Anfang und Mitte der neunziger Jahre trug maßgeblich zum wachsenden Verständnis der Funktionsweise des Riechens der Säugetiere bei. Vieles bleibt dennoch im Unklaren – so sind genaue periphere und zentrale Wechselwirkungen noch nicht analysiert und es existieren lediglich strukturelle Modelle für die anatomischen Verknüpfungen der Riechbahn mit den Zentren der Geruchs- und Emotionsverarbeitung und für die Prozesse der Bewusstwerdung und der unbewussten Sinnesverarbeitung.

Der Inhalt dieser Arbeit stellt einen weiteren Versuch dar, die komplexe zentralnervöse Integration von Gerüchen besser verstehen zu können. In unserer Fragestellung ging es vor allem um die wechselseitige Einflussnahme von olfaktorischen und trigeminalen Erregungen durch Beobachtung entsprechend evozierter Potentiale.

1.2 Geschichtlicher Exkurs

Der Stellenwert des Geruchs nahm in den vergangenen Jahrhunderten eine wechselvolle Entwicklung. Lebten beispielsweise die Bewohner des Alten Rom noch einen ausgeprägten Parfümkult aus und sprachen gut riechenden Bädern heilende Wirkungen zu, so änderte sich dies in unserem Lebensraum gravierend zu Beginn des Mittelalters. Der exzessive Gebrauch von Aromen und Parfümen galt als verpönt und heidnisch. Er wurde als Auslöser sündiger Wollust angesehen und passte nicht zum klerikal propagierten Bild von Sitte und Moral. Im Zuge der industriellen Revolution mit rasant sich vergrößernden Städten und dem wachsenden Berg von Unrat mit Speiseresten, Aas und Exkrementen wuchs die gesundheitliche Bedrohung für die

Einwohner durch epidemische Infektionen und Verelendung – und damit verbunden der Gestank. Man nahm an, dass Krankheit durch üble Gerüche übertragen würde. Gerüche wurden zunehmend zum sozialen Unterscheidungskriterium. Zum Ende des 19. Jahrhunderts rückte das Thema der Volkshygiene auf die Tagesordnung. Es begann eine erneute Geruchssensibilisierung mit dem Ziel einer vollständigen Desodorisierung, welche in den oberen sozialen Schichten ihren Anfang nahm und schließlich von weiten Teilen der Bevölkerung aufgenommen wurde (37, 40, 93).

Dem Geruchssinn selbst kam im Vergleich zu anderen Sinnen wie dem Sehen, dem Gehör oder dem Tastsinn eine offensichtlich untergeordnete Rolle zu. Von Alters her schien sich seine Bedeutung als so genannter tierischer, niederer Sinn in der Organisation der Nahrungsbeschaffung und dem Schutz vor schädigenden Stoffen und vital bedrohlichen Situationen zu erschöpfen. Er wurde als animalisches Residuum bewertet. Diese Einschätzung findet sich in vielen philosophischen Abhandlungen berühmter Zeitgenossen bis ins Ende des 19. Jahrhunderts (176).

„Nahe dem Boden hatten alle Sinne des Menschen nur einen kleinen Umfang, und die niedrigen drängten sich den edleren vor, wie das Beispiel der verwilderten Menschen zeigt. Geruch und Geschmack waren, wie beim Tiere, ihre ziehenden Führer.“ J. G. Herder, Ideen zur Philosophie der Geschichte der Menschheit (1784–1791)

Zu zweifelhaftem Ruhm gelangte die Verwaltung individueller Geruchseigenschaften durch den Geheimdienst der ehemaligen DDR, welcher Geruchsspuren von potentiellen Staatsfeinden mittels Filztüchlein in Einweckgläsern konservierte und damit eine gewaltige „Geruchsdatei“ zur Wiedererkennung ihrer vermeintlichen Republikfeinde aufbaute.

Seit einigen Jahren hat die Riechforschung zunehmend an Popularität gewonnen, ob von Seiten der Molekularbiologie und Physiologie oder von der der Psychologie. Diese unterschiedlichen Forschungen eint die Faszination an der Ergründung neuronaler Verarbeitungsprozesse und deren Beziehungen zu Emotion, Bewusstsein und individuellen Verhaltensweisen.

1.3 Anatomische und physiologische Grundlagen

Die meisten Gerüche sind nicht ausschließlich auf die Aktivierung eines einzigen Sinnessystems zurückzuführen. Vielmehr sind es vor allem zwei sensorische Reizverarbeitungssysteme, das olfaktorische und das trigeminale, welche durch gleiche oder sich unterscheidende Komponenten von Geruchsstoffen neuronale Aktivität auslösen. Im Folgenden wird auf deren strukturelle und physiologische Besonderheiten näher eingegangen.

1.3.1 Allgemeine Anatomie

Durch die Nase als Empfindungsorgan konfrontiert sich der Körper mit einer Vielzahl äußerer chemischer und physikalischer Reize.

In der Beschreibung anatomischer Grundlagen beschäftigen wir uns mit zwei wesentlichen Bereichen genauer. Zum Ort der Reizaufnahme, der Nasenhöhle, zählen der Bereich der olfaktorischen Riechschleimhaut und Anteile des angrenzenden trigeminal innervierten Schleimhautepithels. Der zweite Bereich umfasst den Signalweg und zentrale Strukturen der Signalverarbeitung.

Düfte sind flüchtige molekulare Verbindungen. Sie werden aus der Umwelt über die menschliche Nase aufgenommen. Dabei dienen für die eingeatmete Atemluft die paarig angelegten Nasenhöhlen und das zugehörige Nasenseptum mit den schleimhautausgekleideten Oberflächen als Befeuchtungsorgan (Wasserdampfsättigung von über 90 %) und als Temperaturregulator (Werte zwischen 32–34 °C). Des Weiteren ermöglichen die Schleimhäute durch das von ihnen kontinuierlich sezernierte Nasensekret die Reinigung der Atemluft von Staub- und Schmutzpartikeln.

Über die Nasengänge (Meatus) werden die Nasenhöhlen mit den Nasennebenhöhlen verbunden. Diese stellen neben ihrer Funktion als Resonanzorgan der Stimm- und Sprachbildung eine zusätzliche Möglichkeit zur Anfeuchtung und Erwärmung des Luftstroms dar. Das knöcherne Siebbeindach (Lamina cribrosa) bildet die Begrenzung der Nasenhaupthöhle zur vorderen Schädelgrube und zugleich den Durchtritt der Filae olfactoriae, kleinster Riechnerven, welche von der Schleimhaut zum zentral gelegenen Bulbus olfactorius (OB – olfactory bulb) verlaufen.

Die Gesamtgröße der menschlichen Nasenschleimhaut beträgt 140–160 cm² (109). Die Zellstruktur der Nasenschleimhaut unterteilt sich in spezielles Riechepithel und

mehrröhiges respiratorisches Schleimhautepithel. Letzteres besteht zu etwa 80 % aus Zylinderzellen, welche auf ihrer Oberfläche 200 bis 300 Kinozilien tragen und mit deren aktiver ATP-abhängiger Bewegung der Nasenschleimtransport choanalwärts erfolgt. Diese Funktionseinheit wird als mukoziliärer Apparat bezeichnet. Insgesamt produzieren die schleimbildenden Zellen etwa 200 g Nasensekret pro Tag. Die Zilien bewegen den Nasenschleim mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 cm pro Stunde aboralwärts. Der Schleimfilm zeigt einen zweischichtigen Aufbau. In der basalen niedrig-viskosen, von den Gll. nasales sezernierten Solschicht läuft ein dreiphasiger Zilienschlag ab. ATP-spaltende Proteine bewirken eine intraziliäre Filamentverschiebung („sliding-filament-Theorie“). Die Zilien bewegen sich mit 10–20 Schlägen pro Sekunde hochfrequent. Die oberflächliche hochvisköse und durch Becherzellen erzeugte Gelschicht wird durch den koordinierten (metachronen) Zilienschlag in Richtung Nasenrachenraum befördert.

Veränderungen der Schleimkonsistenzen durch physikalische Einflüsse können ebenso wie durch verschiedene Pathomechanismen hervorgerufene Motilitätsstörungen, bspw. im Rahmen von viralen Infekten oder angeborenen morphologischen Störungen der Zilienfunktion, zu einem gestörten mukoziliären Schleimtransport führen und so Infekte der Nasenhöhlen oder -nebenhöhlen verursachen. Das Nasensekret verfügt auf humoraler wie auch auf zellulärer Ebene über verschiedene spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen. Hier seien Proteasen, Antioxidantien und Immunglobuline (vor allem sekretorisches IgA) einerseits erwähnt und Monozyten, Makrophagen, Leukozyten und dendritische Langerhans'sche Zellen als zelluläre Komponenten andererseits. Verschiedene Polysaccharide und Muzin sind wichtige organische Bestandteile, Minerale wie Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid bilden als anorganische Elemente die Grundlage der Signalvermittlung (146).

1.3.2 Das olfaktorische System

Allgemeines

Ein für uns wahrnehmbarer Geruch wird unabhängig von seiner Hedonik (Geruchsqualität) und seiner Intensität hervorgerufen durch die Wechselwirkungen der Moleküle mit den olfaktorischen Rezeptoren des Riechepithels (171). Diese Moleküle als volatile Komponenten besitzen ein Molekulargewicht von 25–300 Kilodalton (132). Einem spezifischen Molekül kann keine entsprechende Geruchsempfindung zugesprochen werden. Strukturell sehr unterschiedliche chemische Verbindungen lösen

jedoch mitunter gleiche subjektive Empfindungen aus und andererseits können nahezu identische Moleküle zu sehr verschiedenen Wahrnehmungen führen.

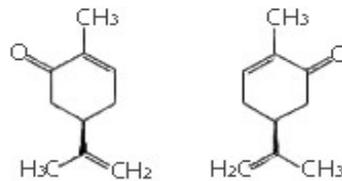


Bild 1: S-Carvon (Kümmel); R-Carvon (Minze)

Einfluss auf die Konfiguration und Konformation der Molekülstrukturen nehmen beispielsweise Licht und verschiedene biochemische Prozesse (Gärung, Fäulnis, Zersetzung). Sie modifizieren Duftqualitäten. Auch die absolute Konzentration eines Geruchspartikels und die damit verbundene Zahl der aktivierten Rezeptoren verändern die subjektive Qualitätseinschätzung. So riecht Ionon niedrig dosiert nach Veilchen, in höheren Konzentrationen dagegen eher holzartig. Es ist zudem von Umweltbedingungen wie Windstärke und Temperatur abhängig, wie Geruchsstoffe verteilt und in welchen Konzentrationen sie durch die Luft transportiert werden.

Quantitativ ist die Zahl möglicher Düfte aus der Umwelt kaum messbar. Hamazu (68) schätzte die Zahl der für den Menschen sich als Düfte präsentierenden Stoffgemische auf ungefähr 400.000. Nach seiner Aussage waren davon nur etwa 20 % als angenehm und wohltuend einzuschätzen, die verbleibenden 80 % dagegen als neutral oder eher unangenehm.

Damit es zur Interaktion eines Rezeptors mit einem Liganden kommt, muss Letzterer grundlegende physikalische und chemische Voraussetzungen erfüllen. Er sollte ein geringes Molekulargewicht aufweisen, leicht flüchtig sein, gut wasser- und fettlöslich und er muss spezifische funktionelle Gruppen besitzen (z.B. aliphatische, halogenierte, aromatische Kohlenwasserstoffe). Ausschlaggebend für den spezifischen Geruch eines Moleküls ist zudem dessen Konstitutions- und Stereoisomerie. Gerüche bestehen aus einer Vielzahl von Einzelkomponenten. Das Kaffeearoma setzt sich zum Beispiel aus etwa 800 geruchsaktiven Substanzen zusammen. 20 bis 30 dieser Einzelsubstanzen bestimmen in diesem Fall die für den Kaffee charakteristische Geruchsqualität (45). Während jedem Atemzug werden Duftpartikel aus der Umwelt entweder durch die Nase (orthonasal) oder über die Mundhöhle (retronasal) in die Nasenhöhlen transportiert. Die bei Inspiration an der Nasenöffnung laminar vorliegende Strömung des Luftgemisches

wird durch den Aufbau des Cavum nasi in eine turbulente Strömung umgewandelt. Dies bedeutet, dass es zu einer Verwirbelung der verschiedenen Luftschichten kommt mit einer daraus resultierenden Verlangsamung des Duftstromes. Eine verbesserte Präsentation der Duftmoleküle am Riechepithel wird somit möglich. Dies erscheint wichtig, da von dem nasal eingeatmeten Luftvolumen nur etwa 5 % in die Riechspalte gelangen, im unteren Nasengang sind es im Vergleich dazu etwa 80 %. Durch eine forcierte kurze Einatmung beim Schnuppen oder Schnüffeln kann der Anteil auf bis zu 20 % gesteigert werden. Für eine chemische Stimulation der Rezeptoren an den Riechhärchen ist es essentiell, dass der Geruchsstoff in Lösung vorliegt. Diese Löslichkeit ist zu Anteilen hydrophiler Art, um die Gel- und Solphase zu durchdringen, wie auch lipophiler Art, um eine transmembranöse Passage an den Sinnesnervenzellen zu ermöglichen (146).

Histologie

Die Grenzen zwischen dem respiratorischen und dem olfaktorischen Epithel verlaufen unregelmäßig. Das hochdifferenzierte Riechepithel befindet sich am Dach der Nasenhöhle und erstreckt sich von lateral nach medial von der oberen Nasenmuschel über den Nasendom bis an die oberen Septumbezirke. Dieser Bereich wird als Rima olfactoria oder Riechspalte bezeichnet. Sie nimmt beidseits eine Fläche von jeweils etwa 2,5 cm² ein. Anatomische Studien mittels olfaktorischer Markerproteine zeigten, dass die olfaktorischen Rezeptor-Neurone (ORN) bis in den Bereich der mittleren Nasenmuschel hineinreichten und hinsichtlich ihrer Verteilung eine beträchtliche interindividuelle Variabilität aufweisen konnten (134). Unterstützt wurden diese Daten durch elektrophysiologische Untersuchungen sowie durch Analysen bioptisch gewonnener Gewebeproben der Schleimhäute von Nasenmuscheln und tieferen Septumbereichen. Auch dort ließen sich funktionelle ORN nachweisen. Weiterhin fiel eine Versprengung der Riechschleimhautanteile und deren Durchsetzung mit respiratorischem Epithel auf. Bei Untersuchungen an Embryos erschien das Riechepithel als geschlossene Zellschicht. Für diese Rückbildung werden am ehesten der natürliche Alterungsprozess bzw. damit in Zusammenhang stehende Infektionen und eventuelle Toxin-Belastungen verantwortlich gemacht (116, 147).

Das Riechsinnesepithel kann sich nach Verletzung regenerieren. Anhand von Tiermodellen mit Ratten und Mäusen wies man in den ausgehenden achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts nach, dass die primären Riechsinneszellen einem Zyklus entsprechend eine mittlere Überlebenszeit von etwa einem Monat besitzen. In neueren Studien konnten teilweise auch langlebigere Zellen bestimmt werden (47).

Eine den Zellschichten direkt aufliegende seröse Schleimschicht wird produziert von Bowman-Drüsenzellen (Gll. olfactoriae). Sie befinden sich in der Lamina propria der Tunica mucosa. Ihre Ausführungsgänge reichen bis an die Epitheloberfläche.

Einen weiteren Zelltyp stellen die direkt auf der Basallamina (BL) aufliegenden Basalzellen (BC) dar. Sie erreichen nicht die Epitheloberfläche. Hinsichtlich ihres Erscheinungsbildes lassen sich 2 Gruppen differenzieren, horizontal angeordnete und globusförmige BC. Sie sind teilungsfähig und regenerieren sowohl das Stützzellgewebe als auch die bipolaren Riechzellen und gelten somit als deren Stammzellen (10). Bis in die Mitte der neunziger Jahre hinein vermutete man, es handele sich bei den BC ausschließlich um Vorläufer des Stützzellapparates (32), eine neuronale Neubildung erschien unwahrscheinlich.

In jüngerer Zeit wurde die in ihrer Funktion noch wenig verstandene Gruppe der Mikrovillarzellen entdeckt. Diese befinden sich an den Oberflächen sowohl des olfaktorischen wie auch des respiratorischen Epithels (3, 47). In Ersterem liegen sie in einem Verhältnis von 1:10 zu den Riechnervenzellen vor. Patch-clamp-Messungen an isolierten Mikrovillarzellen konnten zwar kein Ansprechen auf verschiedene Düfte beweisen, jedoch wird aufgrund nachgewiesener anatomischer Verknüpfungen eine Zuordnung zur olfaktorischen Signalvermittlung angenommen (8, 147).

Der Rezeptor

Olfaktorische Rezeptoren sind sich über 7 Domänen erstreckende transmembranöse Proteine (7-TD-Rezeptor), in der Struktur den adrenergen und verschiedenen anderen hormonellen Rezeptoren sowie dem Rhodopsin verwandt (siehe Bild 3). Jede der Domänen besitzt eine typische alpha-helikale Struktur, die besonders in den Domänen IV und V eine hohe Variabilität der AS-Sequenz aufweist. Damit wird ein hoher Grad der Selektivität der Rezeptoren deutlich (108).

Auch Kalziumionen üben direkten Einfluss auf den Sensitivitäts-Zustand der Membran, die Konfiguration der Ionenkanäle und die Aktivität verschiedener Enzyme, bspw. Calmodulin und AC III, aus (57, 98, 110).

Allen genannten Signalkaskaden gemeinsam ist der resultierende Anstieg des intrazellulären Kalziums und Natriums über die angesprochenen Rezeptor-abhängigen Kationenkanäle (51, 62). Verstärkt wird dieser Einstrom durch die zusätzliche Öffnung spannungsabhängiger Kationenkanäle (151). Der Kalzium-Influx bewirkt außerdem die Aktivierung von Cl-Kanälen, ein konzentrationsabhängiger Auswärtsstrom von Chloridionen und eine Potentialverstärkung ist die Folge. Dies scheint zur Ausprägung einer exzitatorischen Signalausbildung deshalb von besonderem Nutzen, da die Zilien der ORN nicht wie andere Zellen in Zellverbänden von Elektrolytbedingungen eines Interstitiums profitieren (56). Extrazelluläres Kalzium bildet die wesentliche Grundlage der Erzeugung elektrischer Aktivität in Form von Aktionspotentialen sowohl in den Zilien als auch im Zellsoma (148).

Neben der biochemischen Limitierung des Signals verlieren Duftstoffe ihre physikalische Wirkung durch die Abgabe der Partikel an die vorbeiströmende ausgeatmete Luft, durch metabolische Spaltung und bei der Aufnahme durch Stützzellen. Die Lösung der Geruchsmoleküle und der nach der Präsentation folgende Abtransport werden durch das von den Bowman-Drüsenzellen sezernierte Nasensekret realisiert.

Die olfaktorischen Projektionswege

Die Axone mehrerer bipolarer Nervenzellen verlaufen durch die BL des Riechepithels. Auf beiden Seiten der Siebbeinplatte ziehen sie durch jeweils etwa 20 Foramina als vorher unmyelinisierte, etwa 0,2 µm breite Faszikel hindurch, wobei sie in diesem Bereich von olfaktorischen Hüllzellen, den Schwann'schen Zellen ummantelt werden. In den etwa 1,2 cm langen Bulbi, welche beidseits in der vorderen Schädelgrube dem Frontalhirn an seiner Basis aufliegen, assoziieren die olfaktorischen Afferenzen als Nervenbündel in die etwa 1800 Glomeruli eines Bulbus. Die knäuelartigen Strukturen bilden die funktionellen Einheiten des OB. Bis zu 1000 Riechzellaxone werden hier auf eine Mitralzelle (MC) verschaltet. Ein Glomerulus empfängt die afferenten Impulse vieler Neuronen, aber nur eines bestimmten Rezeptortyps. Die Zahl der aktivierten Rezeptoren eines Typs bestimmt die Entladungsrate eines Glomerulus. Untersuchungen an Mäusen zeigten, dass die Afferenzen im Bulbus in topischer Verteilung münden. Zudem weist ein OB eine interne Symmetrie mit einer

N. maxillaris (V2). Der N. infraorbitalis enthält sensible versorgende Äste aus Sinus maxillaris und Vestibulum nasi. Sie münden ebenso im N. maxillaris. Nach Aktivierung der entsprechenden Rezeptoren bewegen sich die Aktionspotentiale in den peripheren Nerven zentripetal zu den höheren Zentren fort. An der Lateralseite der Pons, nach Passage des Ggl. trigeminale (Gasseri) in dem sich die Perikaryen der sensiblen Neurone befinden, treten die Neurone in den Hirnstamm ein und werden im Ncl. n. trigeminus erstmalig verschaltet (35).

Der gesamte Kernkomplex des Nervus trigeminus besteht aus mehreren Kernbereichen, die sich über den gesamten Hirnstamm bis ins verlängerte Rückenmark hinein erstrecken. Den kaudalen Pol bildet der Ncl. spinalis n. trigeminus. Er zeigt eine somatotopische Gliederung entsprechend der versorgten Gesichtspartien. Hier enden überwiegend Fasern der protopathischen Sensibilität, die Schmerz- und Temperaturempfindung sowie grobe Berührungswahrnehmung vermitteln. Die chemosensorischen Reize der Nasenhöhle projizieren dabei in die oberflächlichen Schichten vor allem der Subnucleuli caudalis und interpolaris (6). Die von hier ausgehenden zweiten Neurone senden ihre Fasern zum ventralen posteromedialen Thalamuskern. Ein Großteil der aufsteigenden Fasern kreuzt dabei auf die Gegenseite und zieht mit dem Lemniscus medialis kranialwärts, einige Faseranteile verlaufen ipsilateral (9). Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf die dritten Neurone und die Weiterleitung der Fasern über die Capsula interna in den primären somatosensorischen Cortex (SI), genauer den parietalen postzentralen Gyrus. Alle perioralen Afferenzen kommen hier in somatotopischer Ordnung zur Darstellung. Von den nach Brodmann eingeteilten Arealen 1, 2 und 3 führen Assoziationsfasern in den sekundär somatosensorischen Cortex (SII). Der klassische sekundäre somatosensorische Cortex (SII) befindet sich auf der Oberseite der Fissura Sylvii im fronto-parietalen Operkulum. (83, 84). Weiterhin fanden sich Projektionen zum orbitofrontalen Cortex, zum insulären Cortex, zum temporalen Gyrus, zum Ncl. caudatus und zum Cerebellum (71, 72). Einzelne Versuche zeigten dabei eine bilaterale Erregung trotz seitengetrennter Stimulation (22, 97). Ein Großteil dieser aktivierten Regionen stellt auch Projektionszentren des olfaktorischen Systems dar. Diese räumliche Nähe und die damit wahrscheinliche anatomische und funktionelle Verknüpfung ist Gegenstand zahlreicher aktueller Studien.

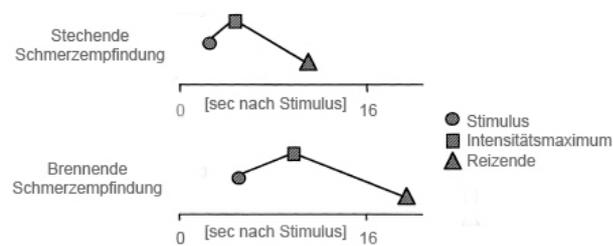


Bild 12: Intensitätseinschätzung nach Stimulation mit Nikotin, mod. nach Hummel, 2000

Diese kann sich verändern, wenn die Reizung in Konzentration oder zeitlicher Abfolge variiert. Wenn z.B. ein Reiz in kurzen Reizintervallen (ISI) von 3 Sekunden wiederholt präsentiert wird, kommt es zum Anstieg der brennenden Schmerzempfindung als Ausdruck einer dominierenden C-Faser-Aktivität. Man bezeichnet dies als „sensitization“. Reduziert man in einem Versuchsaufbau ein ISI schrittweise von über 20 auf unter 20 Sekunden nehmen stechende Schmerzereignisse ab (74) und es resultiert eine „desensitization“. Der zunehmende als dumpf und brennend beschriebene Schmerz bei ISI von weniger als 3 Sekunden erklärt sich über eine zentrale Summation der AP an den C-Fasern, welche als „Wind-up-Phänomen“ bezeichnet wird. Eine gesteigerte AP-Rate erscheint unwahrscheinlich da in C-Fasern die Fortleitungsgeschwindigkeit der Potentiale bei ISI unter 1 Sekunde nachweislich gegen null tendiert. Für A δ -Fasern wurde diese Summation nicht beschrieben wofür vermutlich periphere Adaptations- und zentrale Habituationsprozesse verantwortlich sind (170).

Verschiedene Duftstoffe erregen sowohl A δ -Fasern als auch C-Fasern. Beide Schmerzqualitäten werden dann wahrgenommen. Dies kann bspw. in Abhängigkeit von der Konzentration erfolgen wie bei Nikotin, welches in niedrigen Konzentrationen eher brennende, in höheren eher stechende Schmerzen verursacht (74, 81). Ein anderes, vor allem in psychophysischen Untersuchungen genutztes Agens zur Beschreibung der Prozesse von „sensitization“ und „desensitization“ ist das Capsaicin. Auch mit diesem Stoff veränderte sich die Schmerzwahrnehmung bei unterschiedlichem ISI (143).

Die Rezeptoren

Die Reizaufnahme erfolgt in der Nasenhöhle durch Thermo-, Mechano- und Chemorezeptoren. Letztere befinden sich meist an freien Nervenendigungen des N.trigeminus, welcher sich unter dem Niveau der Zwischenzellkontakte des respiratorischen Epithels befindet und somit nicht die Schleimhautoberfläche erreicht.

Wie beim olfaktorischen System ist eine Lipidlöslichkeit der Duftstoffe vorausgesetzt, um ein Durchdringen der Mukusschicht und ein Aktivieren der Nozizeptoren zu realisieren (39). Einige Rezeptortypen des Epithels der Nasenhöhle konnten bereits identifiziert werden. Dazu zählen beispielsweise Teile der Familie der ASICs (acid-induced ion channels), der säure-sensitiven Ionenkanäle. In verschiedenen Untersuchungen fanden sich durch Säurereize induzierbare Schmerzen und Potentialantworten (91).

Eine andere große Rezeptorenfamilie stellen die TRP-Kanäle (transient receptor potential channels) dar. Dies sind unspezifische Kationen-Kanäle mit Permeabilitätsunterschieden für die beteiligten Ionen ($\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+ \approx \text{K}^+$). Sie bilden 7 bisher bekannte Untergruppen, wobei klassische (TRPC), Vanilloid-Rezeptor-ähnliche (TRPV), Melastatinähnliche (TRPM) und ankyrin-repeat-TRP-Kanäle (TRPA) bisher am besten beschrieben wurden. Die Gemeinsamkeit aller Rezeptoren ist der Aufbau aus 6 Transmembranregionen und ein aus 4 Proteinuntereinheiten bestehendes und den Ionenkanal bildendes transmembranöses Protein. Die Funktionen der Rezeptoren dieser Gruppe sind zum großen Teil noch unbekannt, sie kommen zahlreich in verschiedenen Geweben des Körpers vor. Ein für die Sensibilität wichtiger Vertreter der TRPV-Gruppe ist der Vanilloid-Rezeptor (TRPV1 oder VR1). Einer seiner Agonisten ist das Capsaicin, ein Chilischoten-Extrakt. Anhand des TRPV1 wurde erstmals die Hitzeempfindlichkeit dieser Rezeptorengruppe charakterisiert, womit eine zweite Reizmodalität genannt ist. Außerdem können freie Protonen, hervorgerufen bspw. durch Entzündungsreaktionen in Geweben, eine Aktivierung der Rezeptoren bewirken. Besonders stark exprimiert wird dieser Rezeptortyp an den besagten freien Nervenendigungen der Riechschleimhaut, aber auch entlang neuronaler Zellsomata und an somatosensorischen Ganglien (36).

Menthol stellt einen Agonisten des TRPM8-Rezeptors dar. Die Nozizeptoren dieser Familie reagieren auf verschiedene chemische Stimuli (Capsaicin oder andere Vanilloide sowie Lipoxygenase-Produkte) wie auch auf Hitze- und Kältereize sowie auf Säureprotonen (160, 167). Sie weisen damit ebenso eine polymodale Sensitivität auf.

Neben den Gruppen der Purin(P2X)- und der nikotinischen Rezeptoren wie den nikotinisch-acetylcholinergen und mecamylamin-nikotinischen Rezeptoren (4, 112, 164) wurden GABA-sensitive Rezeptoren beschrieben (178). Auch CO_2 bewirkt über eine Veränderung der Kationen-Leitfähigkeit eine Sensibilisierung der Zelle (166). Durch Blockierung des Protonenaustausches konnte in einer Studie die CO_2 -Reizantwort signifikant gesenkt werden (104). Ein weiteres Erklärungsmodell beschreibt die

mögliche Reaktion des CO_2 mit H_2O zu H_2CO_3 und eine daraus resultierende Freisetzung von Protonen. Auch hierbei wird ein saures Gewebsumilieu gebildet und eine Reizung nozizeptiver Afferenzen ist die Folge. Verantwortliches Enzym ist hier die Carboanhydrase (29).

Finger et al. (54) wiesen mittels immunhistochemischer Methoden chemorezeptive Zellen der T2R-Klasse, auch Bitter-Rezeptoren genannt, im Septum und dem anterioren Teil der lateralen Nasenwand nach. Im Gegensatz zu anderen trigeminal-rezeptiven Zellen erreichten diese die Epitheloberfläche. Ein Anschluss an trigeminale Nervenfasern gilt als wahrscheinlich. Das die Erregung vermittelnde G-Protein ist α -Gustducin. Angenommen wird ein Einwirken der Rezeptoren auf die Regulation des Atemstroms und die Vermittlung von Schutzreflexen.

Neben der Aktionspotentialausbildung kommt es nach der Aktivierung der verschiedenartigen Rezeptoren auch zu einer Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und Glutamat. Sie nehmen Einfluss auf die Beweglichkeit des mukoziliaren Apparates und beschleunigen möglicherweise den Abtransport von Geruchsstoffen. Zudem bewirken sie mit Entzündungsprozessen vergleichbare lokale Schleimhautveränderungen durch Gefäßpermeabilitäts- und Sekretionssteigerung. In verschiedenen Versuchen an Tiermodellen wurde dargestellt, dass trigeminale Neurone möglicherweise über axonale Reflexe Neuropeptide freisetzen und damit Einfluss auf die Sensitivität nehmen können (20, 106).

Die Fortleitung der Impulse sowohl in A δ -Fasern wie auch in C-Fasern erfolgt über intrazelluläre Protonenströme durch Erhöhung der Membranleitfähigkeit für Kationen. Dadurch wird die Auslösung eines Aktionspotentials in der Zelle möglich (14, 15, 105).

Aktuelle Studien an Probanden wiesen unter Verwendung von NMP-Messungen als Ausdruck einer trigeminalen Aktivierung eine ungleichmäßige Verteilung von CO_2 -sensitiven Rezeptoren im respiratorischen Epithel nach. Scheibe et al. (155) zeigten, dass die Dichte der Rezeptoren im vorderen Nasenhöhlenbereich am größten war. Dies unterstreicht die Funktion des trigeminalen Systems als „Torwächter“ der Atemwege.

1.4 Die Bedeutung des Geruchssinns

„Mit dem Atem ging der Duft in die Menschen ein, sie konnten sich seiner nicht erwehren, wenn sie leben wollten. Und mitten in sie hinein ging der Duft, direkt ins Herz, und entschied dort kategorisch über Zuneigung und Verachtung, Ekel und Lust, Liebe und Hass.“ Patrick Süskind, „Das Parfüm“

1.4.1 Allgemeines

Die genannte kurze Textstelle lässt erahnen, welche elementare Rolle der Geruchssinn im Alltag unseres Lebens und Erlebens spielt. Er dient als Warnsystem der Erkennung z.B. von Brandgeruch oder der Beurteilung möglicherweise verdorbener Speisen. Er ermöglicht uns Orientierung und soziale Integration in gemeinsamen Lebensräumen und verhilft zu einer subjektiven und objektiven Einschätzung der die Menschen umgebenden Umweltprozesse. Wir werden anhand unseres Geruchs von unseren Mitmenschen beurteilt und schätzen selber anhand eines Körpergeruchs Sympathie und Apathie ein. Jeder Mensch besitzt seinen genetisch determinierten Eigengeruch und dieser ist mit den für die immunologische Identifikation wichtigen Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) assoziiert (115, 165). Darüber beeinflusst der Geruch entscheidend die Partnerwahl und nimmt bspw. durch eine „Inzestschranke“ Einfluss auf die Fehlgeburtenrate (107).

Gerüche wirken auch ohne bewusste Wahrnehmung. Werbestrategen und „Geruchsdesigner“ nutzen mit „Mood- und Environ-Aromen“ diesen Umstand, um Kunden in Verkaufsbereichen durch Wohlgeruch zu verlängerten und damit umsatzstärkeren Einkäufen zu animieren (17).

Die Riechleistung ist von physikalischen Umweltfaktoren wie Temperatur und Luftfeuchte abhängig. Sie führen zu einer Veränderung der Reizschwelle (16, 52). Auch gibt es eine große physiologische Schwankungsbreite des Geruchssinns. Die Variabilität gemessener Schwellenreize wird beispielsweise bedingt durch das Geschlecht und durch Nahrungsaufnahme und Hungerempfinden. In zahlreichen Studien waren mithilfe psychophysischer Messungen, Aufzeichnungen von evozierten Potentialen und bildgebenden Verfahren Abhängigkeiten der Riechleistung von Alter und Geschlecht nachweisbar. Mit höherem Lebensalter stieg die Rate des Auftretens von olfaktorischen Dysfunktionen, im Allgemeinen sank die Riechleistung. Frauen zeigten im Verhältnis zu

Männern bessere Ergebnisse bei der Testung der Geruchsleistung (25, 47, 73, 119).

Dem trigeminalen System wird bei der Vermittlung von Geruchsempfindungen nicht die selbe Bedeutung beigemessen wie dem olfaktorischen System, welches eng verbunden ist mit Identifikation und Diskriminierung, Emotionen und Gedächtnisfunktionen (24). Aus den im vorherigen Kapitel dargestellten Eigenschaften des trigeminalen Systems ergeben sich dennoch zahlreiche lebenswichtige Funktionen. Diese bestehen vorrangig aus gerichteten und ungerichteten Vermeidungs- oder Fluchtreaktionen bei noxischen Umwelteinflüssen. Beispielsweise kann bei Irritation der verschiedenen Rezeptorarten die Atmung, mit ihr der nasale Luftstrom und damit die Inhalation einer Noxe verhindert werden (162). Affektionen der Riechschleimhaut mit Stimulation der trigeminalen Nervenendigungen steigern die Nasenschleimproduktion und sie verändern die Schmerzwahrnehmung wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben.

1.4.2 Die Riechstörungen

Verminderte Riechleistungen beeinflussen die Lebensqualität von betroffenen Patienten signifikant und können zu großen psychischen Belastungen führen. Betroffen ist das orthonasale wie auch das retronasale Riechvermögen. Mit der eingeschränkten Wahrnehmung von Umwelteinflüssen werden damit auch aromatische Einschätzungen von Speisen eingeschränkt oder Selbstige geruchlich gar nicht mehr wahrgenommen. Als besonders störend wird die Einschränkung oder der Verlust olfaktorischer Schutzinstinkte empfunden. Zudem beschreiben Betroffene mitunter erhebliche Störungen der sozialen Interaktion (23, 79). Interessanterweise bewerteten Patienten mit höherem SDI einen möglichen vollständigen Riechverlust als schwerwiegenderen Einschnitt in die Lebensqualität als Hyposmiker und Anosmiker (111).

Die Erfassung epidemiologischer Daten von Riechstörungen erscheint im Vergleich zu Erhebungen von Störungen anderer Sinneswahrnehmungen bspw. Hör- oder Sehvermögen dennoch schwierig. Ein erheblicher Anteil der Betroffenen nimmt den Riechverlust entweder nicht wahr oder beurteilt die Beschwerden als nicht so behindernd, dass ihretwegen medizinischer Rat eingeholt oder gar ein Behandlungsversuch angestrebt werden müsste (111, 173).

Erste Erhebungen Mitte der achtziger Jahre offenbarten durch Befragung und einfach durchführbare Geruchsprüfungen eine Inzidenz der Riechstörungen von 1–3 % der Gesamtbevölkerung (177). Heute nimmt man an, dass bis zu 20 % der allgemeinen Population unter Riechstörungen leiden und bis zu 5 % von einer Anosmie betroffen

Alle anderen Ursachen werden unter dem Begriff nichtsinunasal zusammengefasst. Postvirale Schädigungen der Riechleimhaut, Störungen unklarer Ursache (idiopathisch) sowie Traumafolgen machen dabei den überwiegenden Anteil aus (44, 111).

Riechstörungen können mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sein. Bei 75–90 % der vom idiopathischen Parkinsonsyndrom betroffenen Patienten waren retrospektiv bis zu 2 Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Störungen Veränderungen oder ein Verlust des Riechvermögens nachweisbar. Auch Patienten mit Alzheimer-Erkrankung sind überdurchschnittlich häufig von Riechstörungen betroffen (129). Sowohl psychophysische Testungen als auch elektrophysiologische Messungen zeigten Einschränkungen der olfaktorischen Funktion im Vergleich zur Kontrollgruppe (142). Weiterhin genannt seien das Down-Syndrom, die Schizophrenie und die chronische Depression. Angenommen wird, dass zum einen eine veränderte Zell- und Rezeptorstruktur und zum anderen auch Störungen der Neurotransmitterfunktion im OB sowie Degenerationsvorgänge im limbischen System eine Störung der Chemorezeption bewirken.

Riechstörungen im Zusammenhang mit internistischen Erkrankungen sind heute noch nicht vollständig erklärbar. Hypothesen zur Hyposmie bei Diabetikern benennen degenerativ-ischämische Prozesse und durch Mikroangiopathie bedingte Schleimhautschäden als mögliche Ursachen. Aktuelle Studien mit normativen Daten konnten allerdings signifikante Einschränkungen des Riechvermögens im Vergleich zur Normalpopulation nicht bestätigen. Ebenso wenig fanden sich Zusammenhänge zu anderen diabetogenen Sekundärschäden wie Neuropathie oder Nephropathie (174). Ebenso bleibt die Pathogenese der Riechveränderungen bei Hypothyreose, Lebererkrankungen und nicht HNO-assoziierten Malignomen ungeklärt (111).

Bei den seltenen angeborenen Riechstörungen wurden meist, wie auch beim Kallmann-Syndrom oder der kongenital isolierten Anosmie (ICA), Hypo- oder Aplasien der Bulbi olfactorii beschrieben (60).

1.5 Die Einteilungskriterien und Klassifikationen von Gerüchen

Die Wahrnehmungsschwelle definiert die Menge Stoff, mit der ein Individuum die bloße Existenz eines Geruchs spürt, ohne ihn exakt benennen zu können. Weitere Geruchscharakteristika sind zum einen die Unterscheidungsschwelle, also der notwendige Konzentrationsunterschied, der vom Individuum diskriminiert werden kann

und die Identifikations- oder Erkennungsschwelle. Sie beschreibt letztlich die notwendige Konzentration, die für das Benennen bzw. Wiedererkennen eines Stoffes nötig ist, dafür bedarf es in der Regel das Dreifache an Geruchsmolekülen im Vergleich zur Wahrnehmungsschwelle. Neben der individuellen Geruchsleistung ist dieser Schwellwert auch von kognitiven Funktionen des Probanden abhängig (47, 75, 146).

Die Katalogisierung von Aroma-Qualitäten geht auf den niederländischen Physiologen Hans Zwaardemaker zurück, der die von Linné 1756 vorgenommene klassische Einteilung in ätherisch, aromatisch, balsamisch, übelriechend, moschus- und knoblauchartig zur Grundlage nahm. Zwaardemaker entwickelte zudem am Anfang des vorigen Jahrhunderts eine Apparatur, mit der eine Duftapplikation bestimmbarer Konzentration erfolgen konnte. Einen weiteren Katalogisierungsversuch wagte Henning 1915, seine 6 Geruchsgrundqualitäten aromatisch, faulig, ätherisch, harzig, würzig und verbrannt beschrieben die Form eines Prismas. Jede beliebige Geruchsempfindung sollte sich in diesem wiederfinden. In der heutigen Zeit findet die auf der stereochemischen Einheit beruhende Geruchsklasseneinteilung nach der Molekül-Rezeptor-Hypothese Amoore häufige Verwendung, obschon sie nicht mehr dem aktuellen Wissensstand über Wechselwirkungen von Molekülen und deren subjektiven Wirkungen entspricht.

| Grundgeruch | Geruchsstoff | Beispiel |
|-----------------|--------------------------------|-------------------------|
| Kampferähnlich | Kampfer | Mottengift |
| Moschusartig | Pentadecanolazeton | Engelwurz |
| Blumenduftartig | Phenylethylmethylethylkarbinol | Rosenduft |
| Mentholartig | Menthone | Minze |
| Ätherisch | Ethylendichlorid | Trockenreinigungsmittel |
| Beißend | Ameisensäure | Weinessig |
| Faul | Buthylmerkaptan | Faules Ei |

Tabelle 2: Geruchsklassifikation nach Amoore

Fälle angeborener Geruchsblindheit bieten eine weitere Möglichkeit der Duftklassifizierung. Zurückzuführen sind diese partiellen Anosmien vermutlich auf spezifische Defekte in Rezeptorproteinen der sensorischen Sinneszellen, wobei endgültig aufklärende Pathomechanismen bisher nicht gefunden wurden (146).

Eine Einteilung von trigeminalen Reizstoffen erfolgt anhand ihrer Rezeptorbeziehung. Eine Zugehörigkeit bestimmter Charaktereigenschaften kann daraus aber nicht abgeleitet werden. Trigeminaler Reize haben überwiegend irritative Eigenschaften.

Sensationen werden beschrieben als brennend, scharf, adstringierend, prickelnd, beißend, brenzelig, stechend, oder kühlend. Typische Vertreter sind CO₂ und Ammoniak (stechend), Menthol (kühl), Essigsäure und Capsaicin (brennend) sowie Piperin (scharf) (162).

1.6 Die Methoden subjektiver und objektiver Olfaktometrie

Aufgrund starker interindividueller Schwankungen des Riechvermögens und einer noch in der Entwicklung befindlichen Standardisierung von Prüfmethode ist es schwer, einheitliche Normwerte der Riechleistung zu definieren. Die Beurteilungen unterliegen Trainingseffekten und der kognitiven Leistungsfähigkeit des Einzelnen. So können Untrainierte durchschnittlich 20–30 verschiedene Duftqualitäten benennen, Parfümeure hingegen bis zu 3000.

Zur Ursachenforschung und bspw. der Begutachtung von Fällen berufsbedingter olfaktorischer Funktionsstörungen werden psychophysische und objektive Messungen der Geruchsschwelle mit hierfür entwickelten Olfaktometern zunehmend an Bedeutung. Mit orientierenden Tests können lediglich schwerwiegende, z.B. traumatisch bedingte oder durch größere Raumforderungen hervorgerufene Riechstörungen ausgeschlossen werden. Für die Bewertung von leicht- und mittelgradigen Hyposmien sind die angesprochenen quantitativen Überprüfungen erforderlich. Der apparative Aufwand, die eingeschränkte Praktikabilität und die damit verbundenen hohen Kosten behalten den Einsatz von intensivierten psychophysischen Messungen wie einer Riechschwellenbestimmung mittels der „Sniffin' Sticks“-Testsets oder olfaktometrische Schwellenmessungen immer noch größeren Krankenhäusern und spezialisierten Instituten vor.

Generell werden subjektive Testmethoden mit individuellen Bewertungen (Psychophysische Tests) von objektivierenden apparativen Methoden unterschieden. Die durch Letztere gewonnenen Informationen unterliegen weniger der Beeinflussbarkeit durch den Einzelnen (75).

1.6.1 Die psychophysischen Messungen

Viele subjektive Untersuchungsmethoden (psychophysische Messungen) wurden in den letzten Jahrzehnten erprobt, nur einige wenige davon haben sich in der klinischen Praxis durchgesetzt. Vorrangig werden dabei solche Riechtests verwendet, die die

orthonasale Geruchswahrnehmung prüfen. Retronasale Prüfungen mit Geschmackspulvern sind als nahezu gleichwertig anzusehen, werden aber aufgrund ihrer aufwendigeren Herstellung in der Praxis eher zu Forschungszwecken eingesetzt. Allen gemeinsam ist die Erfassung von Reizschwellen für minimale Konzentrationen (Wahrnehmungsschwelle), welche gerade einen Geruchseindruck bewirken. Sie basieren dabei auf Verdünnungsreihen mit zehnfachen Konzentrationsstufen (1; 0,1; 0,01 etc.). Nach dem Weber-Fechner'schen Gesetz der logarithmischen Steigerung der Empfindung resultiert daraus jeweils eine Verdopplung der subjektiven Wahrnehmung. In Europa findet die am weitesten verbreitete und von Kobal erstmals eingeführte „Sniffin' Sticks“-Testbatterie Anwendung. Sie besteht aus drei Untersuchungsbestandteilen, der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle, des Diskriminationsvermögens (wobei zwei gleichartige Gerüche gegen einen dritten präsentiert werden) und der Identifikationsleistung. Die Verrechnung der Ergebnisse ergibt den so genannten SDI-Wert, welcher der Summe der Ergebnisse aus der Schwellentestung und der Testung der Diskriminations- und Identifikationsleistung entspricht (75, 102).

1.6.2 Die objektiven Bestimmungsmethoden

Das Elektroolfaktogramm untersucht olfaktorische Aktivierungsmechanismen. Reizantworten auf einen olfaktorischen Stimulus entsprechen einem durch die olfaktorischen Riechnervenzellen generierten Summenpotential auf der Schleimhautoberfläche (63). Erste menschliche olfaktorische Potentiale auf peripherer Ebene leiteten Osterhammel et al. (137) ab. Die ausgeprägte lokale Schleimhautreizung durch die Positionierung der Elektroden an der Nasenhöhlenwand erschwerte die Aufgliederung der Potentialantworten in trigeminale und olfaktorische Komponenten. Die Einführung des Olfaktometers und die verbundene Standardisierung von Testeigenschaften der chemischen Stimuli (Konzentration, Dauer, Reiz -onset und -offset und Vermeidung von trigeminaler Mitreizung, Luftfeuchte und Temperatur) ermöglichte eine deutliche Verbesserung der Duft-Applikation. Endoskopische Positionierung der Elektroden, rechnergestützte Erfassung kleinster Potentiale sowie verbesserte Kenntnis spezifisch olfaktorischer Stimulantien lassen heute immer selektivere Aktivierungen und feinere Nachweismethoden der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) zu.

Neben den Potentialen des olfaktorischen Epithels finden sich auch im respiratorischen

Epithel ableitbare Reizantworten. Sie werden als NMP (negative mucosa potential) bezeichnet und einer trigeminalen Aktivierung zugeordnet. Dieses enge Nebeneinander von trigeminaler und olfaktorischer Innervation im Riechepithel und die ungleichmäßige Verteilung von ORN in der Nasenschleimhaut erklärt, wie kritisch mit den Ergebnissen der erhaltenen Potentiale bei der Interpretation umgegangen werden muss (99).

Andere Untersuchungsmethoden wurden durch die Entwicklung von bildgebenden Verfahren ermöglicht. Funktionelle MRT-Aufnahmen (fMRI) liefern heute nahezu in Echtzeit und in einem hohen räumlichen Auflösungsvermögen den sensitiven Nachweis von zerebralen Stoffwechselfvorgängen infolge gezielter Veränderung beeinflussender Variablen. Positronenemissionstomografische Messungen (PET) und die Magnetenzephalografie (MEG) bleiben weltweit wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten.

1.7 Die Interaktionen der sensorischen Systeme

Die Mehrzahl der Gerüche stimuliert beide sensorischen Systeme zeitgleich, nur wenige üben einen selektiven Einfluss aus (24, 47). Die Form der gegenseitigen Einflussnahme des olfaktorischen und des trigeminalen Systems war und ist Bestandteil zahlreicher Studien. Diese Studien stellen sich Fragen wie die, wo diese Wechselwirkungen stattfinden, welches Ausmaß sie haben und von welchen Bedingungen sie abhängig sind. Mehrere Möglichkeiten von Interaktionen, zentralen wie peripheren, werden nach heutigem Kenntnisstand in Betracht gezogen (162). Schaefer et al. konnten (154) anhand anatomischer Studien belegen, wie Faseranteile trigeminaler Ganglion-Zellen sowohl die Nasenschleimhaut wie auch bestimmte Zellschichten des Bulbus olfactorius innervierten. Die Mehrzahl entsprach dabei peptidergen trigeminalen Zellen mit typischerweise polymodalen Rezeptorendigungen. Einen möglichen Projektionspunkt beider sensorischer Systeme und damit eine Basis der Interaktion bilden Teile des Diencephalons. Im mediodorsalen Kern des Thalamus wie auch in den lateralen hypothalamischen Kerngebieten ließen sich Signale nach trigeminaler wie auch nach olfaktorischer Stimulation ableiten (86). Nach Blockade des Ganglion trigeminale resultierten dort verlängerte olfaktorische Potentialantworten. Kobal und Hummel (101) vermuteten anhand elektrophysiologischer Daten einen alternierenden Effekt des olfaktorischen Systems auf die trigeminale Aktivität. Bei einer Kombination von Vanillin mit CO₂ ergaben sich höhere Amplituden und kürzere Latenzen als bei alleiniger

Präsentation des jeweiligen Reizes. Weitere Studien gelangten mit ihren Beobachtungen zu der Vermutung, dass die Signalwege beider Systeme auf den genannten Ebenen konvergieren und dass die Aktivierung trigeminaler Afferenzen zur Modulation olfaktorischer Reizantworten speziell in diesem Kerngebiet führt. Beispielsweise fanden Cain und Murphy (33) heraus, dass konzentrationsabhängig eine Trigeminusaktivierung olfaktorisch vermittelte Sensationen supprimieren konnte.

Im Rattenmodell demonstrierten Silver et al. (161) eindrücklich, wie nach Denervation trigeminaler Neurone durch Capsaicin-Injektionen ein verbessertes Diskriminationsvermögen gegenüber bestimmten Gerüchen resultierte.

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien mit bildgebenden Verfahren wie der fMRI durchgeführt. Dabei wurden, wie schon im einleitenden Kapitel beschrieben, für die 2 sensorischen Systeme zahlreiche Überlappungen kortikaler Projektionsareale nachgewiesen.

Neben direkten anatomischen Verknüpfungen wird eine Interaktion möglicherweise durch das Vorhandensein von Neuropeptiden realisiert (bspw. Substanz P). Diese werden bei der Aktivierung von Nozizeptoren freigesetzt und verändern die Ionenleitfähigkeit der sie umgebenden Neurone. Zudem können sie durch ihre Stoffeigenschaften eine Modifikation der Rezeptorumgebung durch pH-Wert-Veränderung bewirken. Jacquot demonstrierte (88) durch psychophysische Messungen, dass die olfaktorische Sensitivität unabhängig von der Hedonik oder einem möglichen trigeminalen Reizanteil des Stimulus nach vorheriger nasaler Applikation von Isothiocyanat (ebenfalls ein trigeminaler Stimulus) anstieg. Eine Erklärung für diese Modulationsfähigkeit der olfaktorischen Reizschwelle durch trigeminale Reizung könnte die Freisetzung von Substanz P und anderen Neuropeptiden via lokal axonaler Reflexe sein (21, 106).

Abgesehen von den Formen molekularer oder zellulärer Interaktion spielt die physiologische Bedeutung der Trigeminus-Aktivierung eine entscheidende Rolle. Nozizeptive Stimuli versetzen uns in eine Art „Alarmbereitschaft“, daraus resultieren Veränderungen der Atmung, des nasalen Luftstroms und der Konsistenz von schleimhautbedeckenden Sekreten, damit findet letztendlich auch eine Beeinflussung der olfaktorischen Riechleistung statt (53).

1.8 ... und deren klinische Relevanz

Alter und Geschlecht üben einen Einfluss auf die olfaktorische Funktion aus (79). Im höheren Alter nimmt die olfaktorische Empfindlichkeit in der Regel ab. Gleichermäßen gilt dies für die Beurteilung trigeminaler Empfindungen. Bei der Beurteilung trigeminaler Sensitivität fanden sich altersabhängige Verminderungen der Schwellenwerte. Die zugleich festgestellte Einschränkung des Lateralisationsvermögens bei älteren Patienten im Vergleich zu Jüngeren stützt die Theorie einer mit zunehmendem Alter schwindenden trigeminalen Sensitivität (58, 73, 113). Ferner wiesen Hummel et al. (73) Verminderungen von ERP-Amplituden mit steigendem Alter nach.

Patienten mit Anosmie, dem Verlust der olfaktorischen Wahrnehmung, sind prinzipiell noch in der Lage, irritative Substanzen infolge trigeminaler Reizung wahrzunehmen. Das unterstützt die These eigenständiger Reizerkennungs- und Signalverarbeitungswege. In aktuelleren Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass diese Patienten ebenso von einer Einschränkung der trigeminalen Sensitivität betroffen sind (61). Auch im Falle pathologischer Riechverluste bei Patienten jüngerer Alters konnten psychophysische und elektrophysiologische Untersuchungen erniedrigte trigeminale Sensitivitäten nach Verlust der olfaktorischen Funktion aufzeigen (67, 73). Die Ursache des Riechverlustes schien dabei keine Rolle zu spielen. Interessanterweise zeigte sich bei vergleichenden Untersuchungen, dass sich dieses trigeminale Defizit mit der Dauer des olfaktorischen Riechverlustes zurückbildete.

Anhand einer elektrophysiologischen Studie mit Eucalyptol war nachweisbar, dass die Dauer des Riechverlustes unterschiedlicher Genese auch einen positiven Einfluss auf die trigeminale Empfindlichkeit in den tERP hatte. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in wiederholenden psychophysiologischen Tests an Patienten unmittelbar nach dem Riechverlust und nach einem längeren Zeitraum von etwa einem Jahr (100).

Eine Studie an einer Patientin mit einem linksseitigen Meningeom und ipsilateraler Hyposmie veröffentlichten Husner et al. (82). Sie beschrieben, dass auch auf die Einschränkung der trigeminalen Sensitivität eine Reduktion der olfaktorischen Empfindung folgte (TDI und ERPs linksseitig kleiner). Die verminderte trigeminale Empfindlichkeit wirkte dabei in erster Linie auf den Schwellenwert der olfaktorischen Wahrnehmung. Diskriminationsvermögen und Identifikation blieben unbeeinflusst.

Prozesse in der Praxis zu unterscheiden, kann man wesentliche Charaktereigenschaften beobachten. Die Habituation ist an einen spezifischen Reiz gebunden (Reizspezifität), d.h., die Veränderung der Antwortreaktion gilt nur für einen Reiz. Werden sich zwei Einzelreize zunehmend unähnlich, wird die Habituation aufgehoben. Bei der Adaptation dagegen kommt es zu einer allgemeinen Modifizierung der spezifischen Reizantwort auch bei verändertem Reizmuster. Ebenso charakteristisch für die Habituation ist eine Reaktionsspezifität, d.h., die auf den Reiz folgende spezifische Reaktion verändert sich, während andere auf den gleichen Reiz folgende Reaktionen unbeeinflusst bleiben. Dies verdeutlicht die höhere integrative Leistung der Habituation gegenüber der Adaptation.

2 Problemstellung und Hypothesen

Die zuvor aufgeführten Beobachtungen demonstrieren die Bedeutung des Zusammenspiels von trigeminalem und olfaktorischem Reizverarbeitungssystem und sie dokumentieren das Bemühen um ein besseres Verständnis von möglichen neurobiologischen und psychophysischen Wechselwirkungen.

Bisherige Arbeiten zur Interaktionsdarstellung und -bewertung bedienten sich bildgebender Verfahren, der Analyse von Intensitätseinschätzungen und Befragungen von Probanden und Patienten sowie der Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale. Zu deren Form und Entstehung folgt in Kapitel 3 eine genauere Darstellung.

Eine Vielzahl psychophysischer und elektrophysiologischer Studien stützte sich auf Untersuchungen der Wirkungen von a) Einzelstoffen, welche sowohl trigeminale wie auch olfaktorische Qualitäten in sich vereinigten und durch Konzentrationsdynamik eine veränderte Wahrnehmung hervorriefen, oder von b) Kombinationen aus nicht rein selektiven Reizstoffen. Unter Berücksichtigung der schwer einzuschätzenden Wirkung von gemischten Reizen auf beide sensorischen Systeme muss eine unzureichende Interpretierbarkeit der Ergebnisse angenommen werden (24, 80). Nur wenige Arbeiten nutzten eine Kombination aus fixen Konzentrationen selektiver Stimuli (118). Direkte Quantitätsabhängige Wechselwirkungen nach selektiver Reizung wurden bis zum heutigen Tag kaum untersucht. Darüber hinaus existieren in der Literatur nur wenige Analysen zur olfaktorischen Modulation trigeminaler Stimuli und deren elektrophysiologischer Korrelate.

Die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten mit Einzelstoffen gemischter Qualitäten und Kombinationen selektiver Stimuli ließen den Schluss zu, dass das Maß der gegenseitigen Wechselwirkungen sowohl durch den betreffenden Stoff als auch durch eine Veränderung seiner Konzentrationen und der Applikationsdauer bestimmt wird und diese die Wahrnehmung und die Form der ereigniskorrelierten Potentiale unterschiedlich stark modifizieren können (34, 80, 81, 101, 138, 168).

In den aktuellen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob bei Konzentrationsänderung eines selektiv olfaktorischen und eines trigeminalen Reizes Veränderungen des trigeminalen Potentials im Amplituden- und Latenzverhalten resultieren und sich damit Wechselwirkungen ableiten lassen. Es sollte geprüft werden, ob dieser Varianz der Untersuchungsergebnisse eine Systematik zugrunde liegt. Durch einen weiteren Versuchsaufbau wollten wir feststellen, wie sich ein olfaktorisches Adaptations- und Habitationsverhalten auf ein trigeminales Signal auswirkt. Im Gegensatz zu

olfaktorischen Potentialen, welche stärkeren psychogenen Schwankungen unterliegen, erwiesen sich trigeminale ERP („event-related“ oder ereigniskorrelierte Potentiale) als relativ unabhängig von subjektiven Einflüssen wie Vigilanz und Emotion. Zudem konnten trigeminale Potentiale mit ihren im Vergleich zu olfaktorischen Potentialen größeren Amplituden genauer beurteilt werden (78). Trigeminale Reizantworten scheinen damit eher physikalische Aspekte der Reizung widerzuspiegeln und ermöglichen die exaktere Interpretierbarkeit eines olfaktorischen oder endogen modifizierten olfaktorischen Einflusses. Ein zusätzliches Augenmerk richteten wir auf den Vergleich von chemosomatosensorischer zu mechanosensorischer Reizung. Wenn sich eine Wechselwirkung, wie wir sie für die chemosensorischen Reize annehmen, nachweisen lässt, bleibt die Frage offen, ob diese Interaktion auch andere Modalitäten des fünften Hirnnervs betrifft. Studien zum Vergleich der Projektionsareale nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation und deren mögliche Beeinflussbarkeit durch andere sensorische Qualitäten liegen bisher kaum vor. Wir wollten daher prüfen, ob ein reiner olfaktorischer Stimulus Einfluss auf ein taktil evoziertes Potential nehmen kann. Würde sich diese Wechselwirkung bestätigen, wäre dies ein weiterer Hinweis für eine zentrale intersensorische Integration.

Hypothesen

1. Unter der Voraussetzung einer konstanten Stimulusdauer und Verwendung gepulster Reize werden bei zunehmender Konzentration die Stoffe CO₂ und PEA als intensiver wahrgenommen. Werden diese Stoffe in binärer Kombination präsentiert, resultiert daraus ein weiterer Anstieg der subjektiven Intensitätsempfindung mit einem additiven Effekt. Was sich in psychophysischen Messungen nachweisen lässt, sollte sich erwartungsgemäß auch in den elektrophysiologischen Untersuchungen widerspiegeln, d.h., aus einer Kombination der selektiven Stimuli resultiert ein additiver Effekt in der Amplitudengröße.
2. Berücksichtigt man die allgegenwärtigen und oft dauerhaften Geruchseinflüsse die aus der Umwelt auf das Individuum einwirken, erscheint eine mögliche Veränderung der trigeminalen Sensitivität durch kontinuierliche olfaktorische Mitstimulation evolutionär betrachtet nicht sinnvoll. Um das trigeminale Schutzsystem aufrechtzuerhalten ist daher eine Habituation des olfaktorischen Systems notwendig. Wir vermuten, dass eine Testung mit kontinuierlicher olfaktorischer Reizung keinen Einfluss auf die trigeminale Empfindlichkeit ausübt. Unser Riechsystem ermöglicht damit eine ständige Neuanpassung an veränderte Umgebungsverhältnisse. Dies stellt ein Unterscheidungskriterium zwischen gepulster und kontinuierlicher chemosensorischer Stimulation dar.
3. Eine Integration von olfaktorischer Information in ein trigeminales Signal ist abhängig von der Modalität der trigeminalen Stimulation und von der Dauer der olfaktorischen Reizdarbietung. Bei gemischtensorischen und somatosensorischen ERP wird eine olfaktorische Information nicht ausschließlich in der Amplitudengröße codiert. Wir belegen dies sowohl an einem gemischten Reiz mit CO₂ und PEA als auch für einen taktilen Mischreiz mit Luftpuff und PEA. Darüber hinaus ist aufgrund der unterschiedlichen peripheren und zentralen Verarbeitungs- und Projektionswege davon auszugehen, dass die Ergebnisse zwischen mechanosensorischer und chemosomatosensorischer Reizung variieren.
4. Für chemosomatosensorische Reizantworten konnte eine Beeinflussbarkeit der Amplitude und der Latenz durch gepulste olfaktorische Reizung nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist ein pulsatile olfaktorischer Reiz auch in der Lage, durch taktile trigeminale Reize hervorgerufene Signale zu verändern.

3 Material und Methoden

3.1 Ethische Rahmenbedingungen der Studie

Alle an der Studie freiwillig teilnehmenden Probanden wurden schriftlich und mündlich über den Ablauf der Versuche und die verwendeten Apparaturen des Experimentes informiert. Die schriftliche Einwilligung des Untersuchten zur Versuchsdurchführung und zur wissenschaftlichen Auswertung des gewonnenen Datenmaterials war jederzeit widerrufbar. Darüber hinaus behielt sich der verantwortliche Untersucher das Recht vor, den Teilnehmer bei mangelnder Eignung aus dem Studienverlauf auszuschließen. Die Durchführung der Experimente erfolgte nach den Prinzipien der „World Medical Association’s Declaration of Helsinki (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects, 1989)“ und in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der „European Community Directive 91/507/EEC“.

3.2 Probanden

Für die vorliegende Studie suchten wir ein repräsentatives Probandenkollektiv. Alle Beteiligten wurden über Aushänge und persönliche Kontakte für das Vorhaben gewonnen. An der Untersuchung beteiligten sich insgesamt 31 Versuchspersonen (16 Frauen und 15 Männer).

Vier Probanden (3 Frauen und 1 Mann) mussten wegen ausgeprägter Artefakte in den ersten ERP-Messungen vorzeitig ausscheiden. Abschließend konnten somit 27 Personen in den Studienablauf integriert werden. Die Altersstruktur lag zwischen dem 23. und dem 30. Lebensjahr mit einem mittleren Alter bei 25,4 Jahren, in etwa geschlechtlich gleich verteilt (W:M – 24,5:26,4).

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden wesentliche konstitutionelle, medizinische und soziale Parameter erfasst, um Ein- und Ausschlusskriterien zu beurteilen (siehe Tabelle 3). Bei einer weiblichen Probandin und 5 männlichen erfolgten in der Vorgeschichte bereits chirurgische Interventionen wie Septumkorrektur, Adenoidektomie oder Tonsillektomie. Insgesamt gaben 11 Personen gelegentlich auftretende allergische Reaktionen in Form einer saisonalen allergischen Rhinitis an.

Eine HNO-ärztliche Untersuchung erfolgte mithilfe des Nasenspekulum und eines Endoskops mit 30°-Vorausblickoptik der Firma Storz® (Tuttlingen, Deutschland), soweit

es der Proband tolerierte ohne anästhetische Vorbehandlung. Es ergaben sich mit einer Ausnahme bestehende leicht- bis mittelgradige Septumdeviationen. Keiner der Probanden gab eine regelmäßige Medikamentenanamnese an. Bei keinem der Teilnehmer bestanden im Untersuchungszeitraum schwerwiegende konsumierende Erkrankungen. Den überwiegenden Anteil der zu Untersuchenden bildeten Studenten (n = 23), vier Probanden waren berufstätig.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|---|
| Alter zwischen 20 und 30 LJ BMI unter 25 kg/m ² Normosmie (> 9 nach 12-item-Ident-Test) normale psychosoziale und physische Allgemeinverfassung | Hyposmie, Anosmie schwerwiegende Allergische oder chronische Erkrankungen der oberen Luftwege Raumforderungen im Nasen-Rachenraumbereich, ausgeprägte Septumdeviation und Anomalien der Nasenmuscheln, Polypen Schwangerschaft chronische Grunderkrankungen, konsumierende Krankheiten Alkohol- und Drogenmissbrauch regelmäßige Medikamenteneinnahme |

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie

Neben dem Rauch- und Trinkverhalten wurde das subjektive Riechvermögen der Probanden erfragt. Alle Teilnehmer schätzten dieses als mindestens durchschnittlich ein. Subjektive Einschränkungen bei reiner Nasenatmung gaben 7 Testpersonen an, 3 Frauen und 4 Männer.

Test der olfaktorischen Funktion (psychophysische Messung)

Noch vor der HNO-ärztlichen Untersuchung wurde zur orientierenden Einschätzung der Riechfunktion aller beteiligten Probanden ein einfacher 12-item-„Sniffin’ Sticks“-Test durchgeführt. Der Test bestand aus 12 verschiedenen Geruchsstoffen, auch in der klinischen Praxis hat sich dieser Screeningtest zur Beurteilung der Riechleistung als effektiv und zeitgünstig einsetzbar erwiesen (78).

| Stiftnummer | Deskriptoren | | | |
|-------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 1 | • Orange | Brombeere | Erdbeere | Ananas |
| 2 | Rauch | Klebstoff | •Schuhleder | Gras |
| 3 | • Honig | Vanille | Schokolade | Zimt |
| 4 | Schnittlauch | • Pfefferminz | Fichte | Zwiebel |
| 5 | Kokos | • Banane | Walnuss | Kirsche |
| 6 | Pfirsich | Apfel | • Zitrone | Grapefruit |
| 7 | • Lakritz | Gummibärchen | Kaugummi | Keks |
| 8 | Zigarette | • Kaffee | Wein | Kerzenrauch |
| 9 | •Gewürznelke | Pfeffer | Zimt | Senf |
| 10 | Birne | Pflaume | Pfirsich | • Ananas |
| 11 | Kamille | Himbeere | Kirsche | • Rose |
| 12 | Brot | Käse | • Fisch | Schinken |

Tabelle 4: 12-item-Identifikationstest. Richtige Lösungen jeweils markiert.

Zur Randomisierung des Testablaufs nutzten wir ein rechnergeneriertes Zufallsprogramm (C. Hummel, Dresden). Die Geruchsprüfung erfolgte für beide Nasenlöcher getrennt wechselseitig, die nicht benutzte Seite wurde dabei durch den Untersuchten selbst sanft verdeckt, um eine mechanische Irritation der Schleimhäute oder durch Manipulation verursachte vermehrte Nasensekretbildung zu verhindern. Ein wiederholtes Riechen war nicht möglich. Unmittelbar nach der Demonstration wurden zur Entscheidung jeweils 4 Antwortmöglichkeiten in Schriftbild und verbal vorgegeben. Die Gerüche mussten identifiziert werden, der Proband entschloss sich für jeweils eine der Antwortmöglichkeiten, auch wenn er sich unsicher war oder den Geruch eventuell überhaupt nicht zuordnen konnte. Es ergaben sich für die untersuchten Gruppen (Nasenloch links/rechts, Geschlecht) durchschnittliche Werte zwischen 11,1 und 11,5 Punkten. Damit galten alle Teilnehmer als normosmisch (eine tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Anamnese-Daten ist in den Anhang gestellt).

3.3 Elektroenzephalographische Untersuchungen

3.3.1 Elektroenzephalogramm

Dem in Jena wirkenden Psychiater und Neurologen Hans Berger gelang Mitte der zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts erstmalig die Ableitung von Hirnoberflächenpotentialen am Menschen. Jahre später veröffentlichte er die Arbeiten zu seiner Methodik, damals noch als Elektroencephalographie bezeichnet (13).

Die Elektroenzephalographie registriert als Messmethode die Differenzen der vom Gehirn ausgehenden elektrischen Feldpotentiale, genauso genommen der Potentialschwankungen der dendritischen Synapsen von besonders oberflächennah gelegenen Neuronenverbänden (exzitatorische und inhibitorische Potentiale). Es ist eine für den Patienten oder Probanden schmerzlose und unschädliche Untersuchung, die beliebig oft wiederholt werden kann. Physiologische und pathologische Einflüsse auf die Potentialgenerierung führen zu Veränderungen in dem EEG. Unterschiedliche Wachheitsgrade ändern das typische Erscheinungsbild eines EEG, erkennbar in den veränderten Grundfrequenzmustern. Daneben können Muskelaktivität oder erhöhte Schweißbildung Artefakte und Überleitungsstörungen auslösen. Im klinischen Alltag spielen für EEG-Veränderungen beispielsweise Pharmaka, strukturelle Cortexveränderungen infolge von Raumforderungen oder entzündlichen Prozessen sowie veränderte Stoffwechselbedingungen und Intoxikationen eine ursächliche Rolle.

Für die am häufigsten verwendete Methode der EEG-Ableitung wird eine unipolare Referenzableitung mit in 10/20-Verteilung auf der Kopfhaut platzierten Oberflächenklebelektroden genutzt. Der Abstand benachbarter Elektrodenpunkte beträgt jeweils 10 oder 20 % der Gesamtlänge einer von Nasion zu Inion und zwischen beiden präaurikulären Punkten gedachten Linie (siehe Bild 14). Damit sind die jeweiligen Punktabstände von der individuellen Kopflänge abhängig. Die Positionen auf der Hirnoberfläche liefern die entsprechenden Bezeichnungen der Elektroden; frontopolar (Fp), frontal (F), temporal (T), zentral (C), parietal (P) und okzipital (O). Die entsprechenden Ohrläppchen-Elektroden (A1 und A2) dienen als Referenzpunkte der Ableitung – zwei Erdungselektroden, beidseitig am Mastoid angebracht – zur Vermeidung von Störbrummen. Linkshemisphärisch platzierte Elektroden werden ungerade, rechtshemisphärische gerade beziffert. Die sagittal-medianen Positionen erhalten ein „z“ (für „zero“) als Abkürzung. Eine Erdungselektrode wird mit „G“ für

Grundfrequenz der EEG-Hirnströme heraus nicht zuverlässig erkenn- und beurteilbar.

Das Verfahren der Mittelung (Averaging) mehrerer auf gleiche Ereignisse folgender Messwerte bietet die Möglichkeit der Extraktion reizspezifischer Antwortsignale. Diese Methode beruht auf dem Prinzip der Trennung einer EEG-Hintergrundaktivität von den spezifischen Stimuli entsprechenden Reizantworten. Um adäquate Ergebnisse und eine gute „signal-to-noise ratio“ zu erzielen, sollten die Antworten von mindestens 8–10 spezifischen Einzelreizen in die Mittelung einbezogen werden. Je höher die Anzahl gemittelter Werte ist, desto feinere Potentiale werden erkennbar und desto aussagekräftiger ist der Bezug des Reizes zum resultierenden Signal (19, 103).

In verschiedenen klinischen Fächern hat sich der diagnostische Gebrauch dieser Methode zur Beurteilung von pathologischen Zuständen und ihren Verläufen etabliert. So stellen die Ableitungen von VEP, AEP und SSEP in Neurologie und HNO-Heilkunde inzwischen einen festen Bestandteil der Routinediagnostik dar. Andere Formen wie CSERP bleiben in ihrer Verwendung noch experimenteller und klinischer Forschung größerer Zentren vorbehalten.

Zur Erzeugung chemosensorischer Potentiale ist die Wahl des auslösenden Agens/Reizes von entscheidender Wichtigkeit (78). Sie erlaubt eine Differenzierung und Interpretierbarkeit des erhaltenen Signals. Will man ein reines olfaktorisches Potential erhalten, muss ein rein gezielt das olfaktorische System stimulierender Stoff wie z.B. H₂S oder PEA verwendet werden (48). Das trigeminale System kann spezifisch mit CO₂ erregt werden (101). Die meisten Geruchssubstanzen wirken auf beide Systeme in einem aufgrund der komplexen Verarbeitung schwer einschätzbaren unterschiedlichen Ausmaß.

Chemosensorische Potentiale besitzen eine etwas unübersichtliche Nomenklatur. Die Bezeichnung „evoked potentials“ beruht auf der ursprünglichen Annahme, dass diese Stimulusabhängigen zerebralen Aktivitätsänderungen einzig die physikalischen Reizeigenschaften widerspiegeln. Seitdem sich die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass psychische Verfassung und Reiz-Erwartungshaltung als so genannte innere Komponenten die Potentialausbildung wesentlich beeinflussen können, wurde der Terminus im englischen Sprachgebrauch durch „event-related potentials“, zu deutsch „Ereigniskorrelierte Potentiale“, ersetzt (OERP für olfaktorische und CSSERP oder tERP für trigeminale ERP).

Die Einteilung von ERPs erfolgt nach zwei wesentlichen Gesichtspunkten. Zum einen ist dies die zeitliche Abfolge von negativen und positiven Amplitudenmaxima ausgehend

vom Reizzeitpunkt (stimulus onset), zum anderen die Entfernung der ableitenden Elektroden vom Ort des Generators. Man unterscheidet frühe, mittlere und späte Potentialkomponenten sowie Nahfeld- und Farfieldpotentials (133, 140). Frühe Anteile evozierter Potentiale (10–100 ms), unmittelbar nach dem Stimulusbeginn, spiegeln eher physikalische Eigenschaften wie Reizqualität, -Lautstärke und -Helligkeit wider. Sie können wie bei VEP und AEP teilweise anatomischen Strukturen zugeordnet werden und werden als „exogene“ oder obligatorische ERP-Anteile bezeichnet. Demgegenüber vermutet man bei den späteren ERP-Anteilen eine stärkere Beeinflussung durch Vigilanz und kognitive Prozesse wie Konzentration und Gedächtnisleistung. Sie werden „ereigniskorrelierte“ oder „endogene“ Potentialschwankungen genannt (140). Für eine exakte Darstellung der Potentialanteile muss die chemosensorische Reizpräsentation spezifische Kriterien erfüllen. Darauf soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden. Die Erzeugung chemosensorischer ERPs sollte möglichst artefaktfrei erfolgen. Eine begleitende Reizung mit Luftpuffs führt beispielsweise zur Mitaktivierung von Mechanorezeptoren. Diese trigeminalen Komponenten, ebenso auch thermische oder akustische Einflüsse, verändern durch Interaktionen die Generierung olfaktorischer Potentiale und überlagern sich mit ihren Antwortpotentialen in den enzephalographischen Ableitungen. CSERP unterliegen verschiedenen modulierenden Faktoren. Es bestehen Einflüsse auf Amplituden und Latenzen der Signale durch Stimulusqualität und -konzentration, Form des Luftstromes, Dauer des gewählten ISI, Wachheitsgrad und Kognition sowie Alter und Geschlecht des Teilnehmers. Zudem wies man einen Einfluss hormoneller Veränderungen während des menstruellen Zyklus der Frau nach (107).

3.4 Die Chemosensorische Reizung und das Olfaktometer

„How is it possible to produce chemical stimuli that have a rectangular shape with rapid onset, that are precisely controlled in terms of timing, duration and intensity and that do not simultaneously activate sensory systems other than olfaction?“

Diese Frage von Kobal und Plattig (103) war der Ursprung ihrer Bemühungen, um schließlich ein erstes diese Kriterien erfüllendes Gerät vorzustellen. Mit diesem „air-dilution“-Olfaktometer postulierten sie notwendige Prinzipien zur standardisierbaren Generierung chemosensorischer Reize. Dieses Hilfsmittel bot die Möglichkeit, einen sensorischen Stimulus in einen konstanten, angefeuchteten und temperierten Luftstrom einzubetten. Es wurde möglich, in Zeitfenstern von weniger als 20 ms einen Geruchsstoff anfluten und abfluten zu lassen. Ziel war es, den Wechsel zwischen einem geruchlosen und einem riechbaren Luftstrom zu realisieren, ohne dadurch Mechano- oder Thermorezeptoren der Riechschleimhaut zu aktivieren oder Habituationen oder Adaptationen bei zu geringer Anstiegssteilheit des Reizes auszulösen. Dies war der entscheidende Fortschritt in der Steuerbarkeit qualitativer und quantitativer Unterschiede von Reizen.

Um eine große Zahl von Rezeptoren synchron zu erregen und ein Untergehen des Potentials im Hintergrund-EEG zu vermeiden, bedeutet das praktisch, dass idealerweise einem Rechteckimpuls entsprechend in den 20 ms mindestens 66 % der Zielkonzentration des Duftes appliziert werden. Eine Reizdauer von etwa 200 ms eignet sich optimal zur suffizienten Präsentation und ist ausreichend, um die Abflutung eines Geruchs zu ermöglichen; zudem ist ein olfaktorischer Gewöhnungseffekt mit dieser Dauer minimal. Des Weiteren muss der Stimulus reproduzierbar sein, das heißt wiederholbar präsentiert werden können (temporäre und quantitative Kontrolle des Stimulus). Einerseits sollte ein ausreichend langes ISI gewählt werden, um einer Desensibilisierung (desensitization) vorzubeugen und andererseits moderate Zeitfenster der Einzelsitzungen, um ein eingeschränktes Vigilanzverhalten des Probanden zu vermeiden (78, 80). Als ideale Intervalle zwischen den Reizen haben sich ISI von 30 bis 45 Sekunden erwiesen (71, 76). Die Wahl des entsprechenden Intervalls wird bestimmt durch die Anforderungen des Experimentes an den zu Untersuchenden.

Der für die Präsentation notwendige Luftstrom sollte über eine Flussrate von 7–8 l/min verfügen und wegen der zu verhindernden begleitenden sensiblen Innervation und zur

besseren Standardisierbarkeit eine Luftfeuchte von 70–80 % und eine Temperatur von 36–38 °C aufweisen (75).



Bild 16: Olfaktometer OM6/b der Firma Burghart, Wedel

In der aktuellen Versuchsreihe wurde ein Olfaktometer vom Typ OM6/b der Firma Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH aus Wedel, Deutschland (siehe Bild 15) verwendet. Die Ziffer dieser Bezeichnung entspricht der Anzahl applizierbarer Geruchssubstanzen, der Buchstabe b steht für die Möglichkeit der birhinalen Stimulation. Die oben angegebenen Versuchsbedingungen wurden durch folgende Geräteeigenschaften realisiert:

Die Zufuhr frischer geruchloser Luft wird im Gerät durch einen Kompressor mit einem Druck von etwa 1,5 bar gewährleistet. Über einen Aktivkohlefilter und nachfolgend gut zu reinigende und im Bedarfsfall auswechselbare Teflon®-Schlauchsysteme verteilt sich diese Luft auf die die Flussstärke messenden Masse-Fluss-Regler einer Kontroll-Einheit (C-control; CR und CL), einer Einheit für die Geruchssubstanz (O – odorant; OR und OL 1–3) und einer den Riechstoff ergänzenden Verdünnungseinheit (D – dilution; DR und DL). Die Absaugung von verbrauchter Luft und von Geruchsüberhängen übernehmen im Normalfall eine externe und eine in das Gerät integrierte Vakuumpumpe. Für die Flusskontrolle dieser Ströme dienen ebenso Kontroll-Module (ME – main exhaust; CC – cross currency). Die Flussregler sind manuell wie auch digital ansteuerbar. Die in ihren Eigenschaften sich unterscheidenden Dichte- und Massewerte der Gase werden durch die Module nicht immer exakt erkannt. Eine abschließende Überprüfung der Flussraten muss daher immer mithilfe eines externen Kalibrierungssystems erfolgen. Wir

und Applikationsort ermöglicht eine optimale Diffusion des Geruchsstoffes im Trägergas. Im Nasenstück laufen die zugehenden ebenso wie die der Absaugung dienenden Tuben zusammen. Aufgrund der schweren Realisierbarkeit, eine so große Zahl von Zuflüssen und Umschaltvorgängen auf so geringem Raum zu vereinen, wurde dieses Nasenstück als ein nichtgeschlossenes System konzipiert. Alle Schlauchsysteme münden hier offen, das heißt ohne Ventile oder Klappen. Die Regulierung der jeweils aktiven Ströme erfolgt einzig durch die angesteuerten Masse-Fluss-Regler.

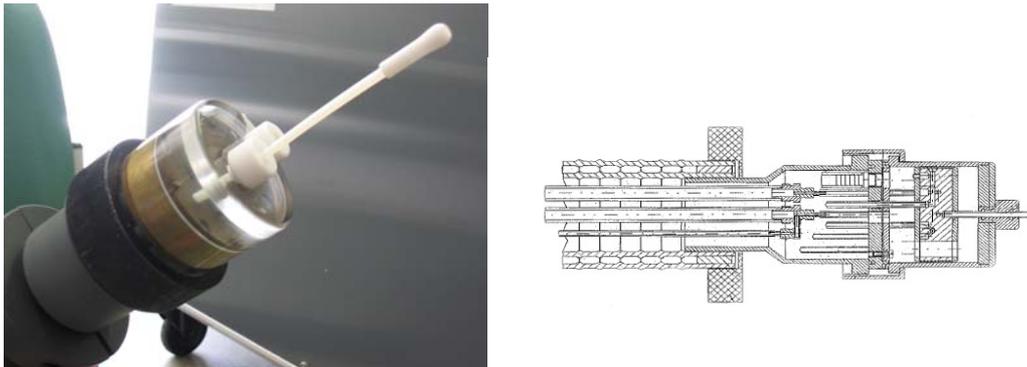


Bild 18: Nasenstück des Olfaktometers und Schnittbild des Schaltstückes (mit Genehmigung der Fa. Burghart, Wedel)

Den Ausgang am Nasenstück verlässt ein kontinuierlicher Luftstrom mit einer Flussgeschwindigkeit von etwa 8 l/min. Während des Interstimulusintervalls (ISI) erreicht den Ort der Applikation reine Frischluft (Control). Das parallel mit gleicher Flussrate fließende Dilution-Odor-Gemisch wird durch eines der Absaugmodule (ME1) am Einstrom ins Nasenstück gehindert. Kommt es zu einem Impuls, sorgen Magnetventile für die Absaugung des Kontrollflusses und die duftangereicherte Luft wird zur Nasenschleimhaut transportiert. Dabei ist auf folgende Verhältnisse zu achten:

$$iO + iD = iC$$

$$iME1 = iME2 \quad (\text{zur Absaugung von } C = ME2, \text{ von } D + O = ME1)$$

$$ME1 = iC + 0,2 \text{ l/min}$$

Eine Mehrfachkombination zur simultanen Reizung unterschiedlicher Reizstoffe kann am OM6/b mit bis zu in Reihe schaltbaren Modulen realisiert werden, neben der monorhinalen findet das Gerät auch bei der birhinalen Stimulation Verwendung. Die inaktiven Module werden von der Versorgung ausgeschlossen oder zur Erweiterung der Anzahl von Stimulusqualitäten verwendet.

Die Festlegung gewünschter Konzentrationen und Mischungsverhältnisse von Einzelsubstanzen erfolgt in der Impuls-Phase. Damit Geruchspartikel von Duftstoffen

nicht im System verbleiben und Geruchsüberhänge in den Dilutionsmodulen vermieden werden, sind zugehörige Absaugsysteme in das System eingebunden (cross-current). CCI kennzeichnet ein Cross-input mit 450 ml/min, CCo das Output, welches 500 ml/min betragen sollte, um eine effektive Wirkung zu erzielen (siehe Bild 18).

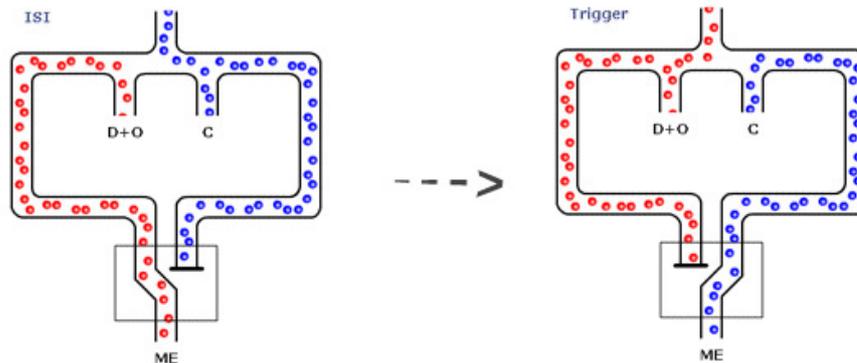


Bild 19: Flussregulationsmodell im ISI und während des Stimulus (ME – Main Exhaust, D – Dilution, O – Odor)

Zur Regulierung der Wassererwärmung dient ein Thermostat. Das in einem Wassertank befindliche Wasser wird durch den Start einer Umwälzpumpe in den Kreislauf befördert. Es zirkuliert in den Kammern der Aufbereitungsmodule (siehe Bild 16) und in dem sich anschließenden doppelwandigen, die Luftkanäle umschließenden Schlauchsystem bis zum Nasenstück. Dies dient der Erwärmung der die Module durchziehenden Gase und ein möglicher Temperaturverlust wird verhindert. Die Betriebstemperatur des Thermostates liegt mit 41,5 °C annähernd auf Körpertemperatur. Läge die Temperatur niedriger, könnte eine Reizung und trigeminale Mitreaktion in Form von Schmerzen, Schleimhautschwellungen und einer verstärkten Schleimsekretion resultieren (124). Im System wird destilliertes Wasser verwendet. Zur Vorbeugung vor Algenbewuchs und bakterieller Kontamination eignet sich der Einsatz eines nicht-toxischen bakteriziden Agens. Im Untersuchungsgerät kam neoLAB-BAD Stabil® zur Verwendung. Dieses besitzt den Vorteil eines durch Verunreinigungen auslösbaren Farbumschlags. Da toxische Substanzen über Lecks im Schlauchsystem in Kontakt mit Haut und Schleimhäuten des zu Untersuchenden gelangen können, ist die Verwendung des o.g. Agens obsolet.

Im Falle der Wiederbenutzung eines Aufbereitungsaggregates muss dieses ausgewechselt und vor erneutem Einsatz gründlich gereinigt werden. Schlauchsysteme werden dabei ausgewechselt. Das aus Teflon® bestehende Nasenstück wird nach

jedem Gebrauch aus hygienischen Gründen und aufgrund der Geruchskontamination gereinigt. Dies kann mit einem bakteriziden Reinigungsmittel wie Sterillium® erfolgen.

In den vorliegenden Experimenten wurden die Odorant-Module OR1 für PEA und OR3 für CO₂ genutzt. Das für PEA vorgesehene Modul wurde vor jeder Versuchssitzung mit 4 ml PEA befüllt und nach Beendigung wieder entleert. Die CO₂-Bereitstellung erfolgte von extern über in der Wand des Untersuchungsraums eingelassene Ventile.

Die Ansteuerung des gesamten Gerätes erfolgte über einen PC und eine speziell für diese Zwecke entwickelte Software, damit ließen sich verschiedene Konzentrationen und Stimuluszeiten sowie entsprechend gewünschte ISI in Reizklassen definieren und für die Anwendung auslesen. Der Rechner vereinte in seiner Funktion zusätzlich die Registrierung der durch die EEG-Verstärker-Einheiten erfassten Signale. Sie wurden auf dem Rechner abgespeichert und durch erweiterte Programme ausgewertet.

Eine Aufzeichnungseinheit beinhaltete eine Trigger-Periode von 500 ms vor Reizpräsentation sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von etwa 1500 ms nach erfolgter Reizung. Damit wurden zuverlässig die für die Auswertung olfaktorischer Potentiale relevanten frühen, mittleren und späten evozierten Potentiale erfasst. Die Abtastrate betrug 250 Hz. Einen EEG-Vorverstärker positionierten wir probandennah zur Verbindung mit den Oberflächen-Elektroden. Die Form der digitalen Signalerfassung wird nachfolgend näher erläutert.

Die Verwendeten Geruchssubstanzen

Phenylethylalkohol (2-Phenylethanol, C₈H₁₀O, PEA) ist eine farblose, flüssige und lichtempfindliche chemische Verbindung aus der Gruppe der Alkohole. Ihr natürliches Vorkommen findet sie in ätherischen Ölen von Hyazinthen, Pfingstrosen, Geranien und zahlreichen anderen Blumen. Synthetisch herstellbar, wird sie wiederum als Ausgangsstoff für „süße“ Blütendüfte verwendet.

In unseren Versuchsbauten nutzten wir PEA der Firma Sigma Adrich Chemie GmbH (Stauheim), 2 verschiedene Konzentrationsstufen zu 5 und 20 Vol.-% kamen zum Einsatz. Dieser Stoff gilt als einer der wenigen rein olfaktorisch stimulierenden Substanzen (101) und eignete sich daher für unsere Fragestellung besonders gut. Voraussetzung ist eine niedrig gewählte Konzentration; in höheren Konzentrationen zeigte sich auch bei diesem potentiell reizenden Stoff eine trigeminale Mitaktivierung (78). CO₂ (Kohlenstoffdioxid) ist eine chemische Verbindung aus Kohlenstoff und Sauerstoff. Es ist ein farb- und geruchloses Gas, welches nasal nachweislich eine

selektive Stimulation des trigeminalen Systems verursacht (71, 101). In unserem Versuchsaufbau verwendeten wir Konzentrationen von 40 und 60 Vol.-%.

3.5 Die Mechanosensorische Reizung

In einigen Telexperimenten verwendeten wir ein zusätzliches Modul, um einen trockenen, gezielt trigeminal wirkenden Luftpuff (eine weitere Rezeptormodalität des N. trigeminus) zu erzeugen. Dabei wurde ein Teflonschlauch (Querschnitt 4 mm, Lumen 2 mm) in etwa 10 cm Distanz zur linken Wange positioniert. Am Masse-Fluss-Regler des linken Controlmoduls (CL) legten wir manuell die Flussrate von 9 l/min fest. Auf die Verwendung des Aufbereitungsmoduls wurde verzichtet, damit entfielen die Erwärmung und die Anfeuchtung der Luft. Mittels eines rechnergenerierten und nach extern ableitbaren Signals erfolgte die Triggerung eines Ventils, welches den Luftstrom über den Schlauch synchron applizierte. Die Dauer dieses Impulses ließ sich genau wie die der anderen Impulse per Computer festlegen.

3.6 Die Versuchsbedingungen

Um eine Vergleichbarkeit klinischer Studien und Untersuchungen mithilfe der Olfaktometrie zu ermöglichen, ist eine Normierung ihrer Testbedingungen notwendig. Dafür ist es wichtig störende Einflussgrößen auf den Probanden zu minimieren und diese vor allem im Hinblick auf die Testwiederholungen an gleichen Probanden weitestgehend kontrollierbar zu machen. Es sollten annähernd gleiche Testbedingungen für alle Probanden geschaffen gelten. Generell gestaltet sich dies bei psychophysikalischen Messungen für jeden Teilnehmer unterschiedlich schwer. Beispielsweise sind die Probanden angehalten, über den Testzeitraum von bis zu eineinhalb Stunden bei einer möglichst gleich bleibenden Aufmerksamkeit mit einem an der Nase anliegenden Schlauch so ruhig wie möglich zu sitzen und zu atmen.

Unsere Versuche fanden in den Räumen des Forschungsbereichs „Riechen und Schmecken“ der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Dresden statt. Für die Versuchsanordnung stand über den gesamten Untersuchungszeitraum der gleiche Arbeitsbereich zur Verfügung. Diese Räume waren angemessen beleuchtet. Eine Klimatisierung war unumgänglich, um sowohl Bequemlichkeit für den Probanden und standardisierte Allgemeinbedingungen wie konstante Zimmertemperaturen zwischen 20

und 22 °C und adäquate Luftfeuchte zu garantieren, als auch Geruchsüberhänge von zeitnah ablaufenden Versuchen zu beseitigen.

Die Teilnehmer saßen in stabilen Stühlen mit Armlehnen, Kopfstütze und einem Fußbrett, die eine komfortable Haltung des Oberkörpers und Kopfes sowie der Arme und Beine ermöglichten.

Um sowohl den Allgemeinzustand der Teilnehmer zu überprüfen und körperliche Auffälligkeiten frühzeitig zu erkennen, als auch die Lokalisation des Nasenstücks zu kontrollieren, wurde eine Kamera installiert. Über den gesamten Zeitraum war somit dem Untersucher die Überwachung mittels eines zusätzlich aufgestellten Monitors möglich. Zur optischen Reizabschirmung und räumlichen Trennung diente ein zwischen Versuchapparat und Probanden angebrachter Vorhang. Zur Abschirmung vor akustischer Beeinflussung wie dem Klicken der Olfaktometer-Ventile während der Impulse oder Nebengeräuschen im Raum bekamen die Testpersonen über einen Kopfhörer ein so genanntes „weißes Rauschen“ mit einer Lautstärke von etwa 80 dB eingespielt.

Zur Stabilisierung der Vigilanz und des Wachheitsgrads der Teilnehmer über den Untersuchungszeitraum wurde ein von Kobal und Hummel entwickeltes leicht erlernbares Computerspiel eingesetzt. Auf dem für den Probanden sichtbaren Desktop erscheint ein sich zufällig bewegendes farbliches Rechteck. Der zu Untersuchende ist aufgefordert, einen durch einen Joystick angesteuerten Cursor in den Grenzen dieses Rechteckes zu halten. Der Monitor ist auf Augenhöhe und in einem Abstand von etwa 2 m zum sitzenden Probanden positioniert. Diese „Tracking task“-Einheit erfüllt mehrere Funktionen. Beschleunigte und plötzliche Augenbewegungen stellen die Hauptursache für Artefakte in den EEG-Ableitungen dar. Infolge der langsamen Bewegung des anvisierten Objektes wird sowohl ein Offenhalten der Augen als auch eine Blickstabilisierung erreicht. Die Aufmerksamkeit des Zuschauers wird durch Zuwendung zum Geschehen und einer notwendigen minimalen Beeinflussbarkeit des einfachen Spielablaufes normiert. Einer reduzierten Aufmerksamkeit folgt eine starke Reduktion der Potentialamplituden. Eine Einschätzung der Vigilanz des Probanden kann indirekt über die Aufzeichnung der so genannten „tracking scores“ ermittelt werden. Diese berechnet sich aus dem Zeitverhältnis der Cursorbewegungen innerhalb und außerhalb des sich bewegendes Rechteckes. Das Monitoring erweist sich vor allen Dingen bei länger als 45 Minuten andauernden Experimenten als vigilanzstabilisierend und vorteilhaft zur Minimierung psychophysischer und exogener Störfaktoren (78).

Ein weiteres Problem bei der Standardisierung der Reizdarbietung stellt der korrekte Zeitpunkt der Applikation dar. Ob ein nasaler Stimulus während der Expiration oder während der Inspiration präsentiert wird, kann zu sehr unterschiedlichen subjektiven und objektiven Ergebnissen führen. Einmal folgt ein vorschnelles Ausatmen des Duftes, ein andermal, in diesem Fall ungewollt, verstärkte Inhalation. Um die Reizkonzentrationen intra- und interindividuell einheitlich darzustellen, wurden die Teilnehmer zu einer besonderen Form der Atmung angeleitet, der Velopharyngeal-Atmung. Aktives Einatmen über die Nase sollte insbesondere während der Impulse vermieden werden. Der Nasenraum wird dabei über das Gaumensegel verschlossen, die aktive Atmung beschränkt sich auf den Mund. Das Erlernen der Technik ist mithilfe einfacher Bio-Feedback-Modelle wie z.B. einem unter die Nase gehaltenen Spiegel, der eine Kondensation von Luft der nasalen Atmung anzeigt oder mithilfe eines Thermistors möglich. Mit einem Oszilloskop wird ein nasaler Strom des Probanden visualisiert. Mit diesen einfachen Techniken lernen nahezu 95 % der Personen innerhalb von nur 5 Minuten die korrekte Atemtechnik (78).

Die Alternative einer Duftapplikation unter versucht synchroner Inspiration erwies sich in zurückliegenden Versuchen als weniger zweckmäßig. Hierbei traten mit hoher Wahrscheinlichkeit Erwartungsfehler der zeitlichen Abstimmung auf. Es baute sich eine so genannte kontingente negative Variation, im englischen Sprachgebrauch auch als „expectancy wave“ bezeichnete Welle auf. Sie repräsentiert a.e. eine Negativierung der Hirnoberfläche als Konsequenz der Erwartung eines olfaktorischen Stimulus (78, 140). Abgesehen von diesem nicht zu beurteilenden Fehler vermutet man außerdem, dass sich die olfaktorische Informationsverarbeitung zwischen den Phasen des respiratorischen Zyklus unterscheidet. Um zu verhindern, dass der Proband die ihm dargebotenen Reize zeitlich abschätzt, sollten die Interstimulusintervalle (ISI) randomisiert werden. Wir erachteten ein ISI von etwa 30 Sekunden für alle Messungen als ausreichend (175). Die Dauer einiger Versuche mit einer Reizquantität von bis 90 Einzelreizen wurde so für den Versuchsteilnehmer tolerabler. Krauel et al. (107) verglichen ISI von 15 Sekunden und von 30 Sekunden und bestätigten, dass Intervalle von 30 Sekunden ausreichen, um keine negativen Potentialauslenkungen als Zeichen eines negativen Mismatches auszulösen. Im Rahmen der Randomisierung aller Teilversuche ergaben sich unter Verwendung einer Excel-Datenbearbeitung Intervalle zwischen 25 und 35 Sekunden. Auch die verschiedenen Reizklassen randomisierten wir in ihrer zeitlichen Folge.

Trotz all dieser Maßnahmen zur Standardisierung der Testbedingungen stand die Umsetzung einer für den Probanden akzeptablen und bequemen Test-Situation an erster Stelle. Nur so konnten durch den Versuch provozierte psychogene Stressfaktoren mit negativem Einfluss auf die Potentialantworten vermieden werden. In einer Eingangsuntersuchung wurde ein ERP-Probelauf durchgeführt, in welchem der Proband sich mit den an ihn gerichteten Anforderungen vertraut machen und auftretende Fragen vor Beginn der Versuchsreihe stellen konnte.

Voraussetzung für die Interpretation der Ergebnisse über den gesamten Versuchsablauf ist eine wiederholbare und technisch optimierte Darbietung der Reize. Diese wurde durch das Olfaktometer selbst und durch die regelmäßige Kontrolle der Applikationsbedingungen seitens der Labormitarbeiter gewährleistet. Es erfolgte vor jeder Einzelsitzung eine Aufwärmphase mit Einschalten des Gerätes, damit dieses eine Betriebstemperatur von mindestens 36 °C erreichte, sowie eine Prüfung der Reizqualitäten und -quantitäten. Bei jeder Nutzung des Olfaktometers wurde während der Aufwärmphase das Aufbereitungsmodul für den entsprechenden Versuch mit PEA gefüllt. Die Zuführung des trigeminalen Stimulus (CO₂) in das Olfaktometer erfolgte aus einem externen und im Raum zugänglichen Versorgungsstrang.

3.7 Das Studiendesign

Die verschiedenen Untersuchungen wurden auf 5 Sitzungen an unterschiedlichen Tagen verteilt. Grund dafür war die notwendige zeitliche Begrenzung eines Versuches auf unter 1½ Stunden, um störende Einflussgrößen wie die Ermüdung des Probanden und eine Geruchsadaptation zu verringern und damit die Situation für den Teilnehmer so akzeptabel wie möglich zu gestalten (78). Zwischen den Einzelsitzungen sollte ein Abstand von mindestens einem Kalendertag eingehalten werden. Der erste Tag diente der Voruntersuchung, der Aufklärung und einem Eingewöhnungsprobelauf. Die an den anderen Tagen folgenden Versuche unterschieden sich hinsichtlich ihrer Dauer, Durchführung und Fragestellung voneinander und werden nachfolgend im Einzelnen eingehend erläutert.

3.8 Der allgemeine Versuchsablauf

Ein Untersuchungstag begann mit einer kurzen Befragung über Allgemeinbefinden und eventuell bestehende akute Erkrankungen. Waren alle Voraussetzungen erfüllt, nahm der Versuchsteilnehmer Platz. Armlehnen und Kopfstützen wurden in eine bequeme Position gebracht.

In unserer Untersuchung genügte einer praktikablen Arbeitsweise wegen für die elektroenzephalographische Potentialregistrierung eine vereinfachte 6-kanalige Ableitung von den Punkten Fz, Cz, Pz, C3, C4 und einer Messelektrode Fp2 zur Erfassung von Blinzlerartefakten (76). Als unipolare Referenzpunkte waren hier Elektroden an den Ohrläppchen, sowie beiderseitig am Mastoid die Erdungselektroden vorgesehen. Die Positionen der Ableitelektroden ermittelten wir über die Ausmessung des Nasion-Inion-Abstandes und der Verwendung eines der jeweiligen Kopflänge entsprechend vorgefertigten Maßbandes. An den entsprechenden Punkten waren Löcher eingeprägt, die der Markierung der Ableitpositionen auf der Kopfhaut dienten. Damit sich die Leitungsfähigkeit zwischen den Grenzschichten Elektrode und Kopfhautoberfläche verbesserte, wurde die Haut an den vorgesehenen Stellen von Fett- und Schmutzpartikeln gesäubert und mit einer elektrolythaltigen Paste und einem Wattetupfer eingerieben. Nachfolgend konnten die ebenfalls mit der Paste versehenen Elektroden auf der Kopfhaut aufgeklebt werden. Dadurch gelang es, die normalerweise vorliegenden Übergangswiderstände von mehreren hundert auf bis auf 5 k Ω zu senken (133). Die Klinkenstecker der Elektroden verband man nun mit einem dem Probanden zuvor umgehängten Vorverstärker. Anschließend wurde das Nasenstück (ein Teflonschlauch mit Plastikkappe und einem Durchmesser von 2 mm) so ausgerichtet, dass einerseits noch eine geringe Restbeweglichkeit und eine freie Sicht auf den Spiel- und Bewertungsmonitor möglich, andererseits eine sichere Applikation des Duftimpulses ins Vestibulum nasi gewährleistet war. Das Nasenstück sollte sich etwa 1,5 cm im Vestibulum befinden. Der Kopfhörer diente der bereits angesprochenen Geräuschabschirmung. Nach einigen nicht bewerteten Probereizen begannen wir die Aufzeichnung der Potentiale (EP) und die subjektive Intensitätseinschätzung. Nach jedem Stimulus durch das Olfaktometer wurde das Computerspiel kurz unterbrochen und dem Probanden eine über den Spielmonitor eingeblendete nichtnominale Skala präsentiert. Die Personen waren aufgefordert, jeden Reiz hinsichtlich der subjektiv empfundenen Stärke bzw. Intensität ohne Berücksichtigung der Qualität auf der Skala

von „nicht wahrgenommenen“ (0 %) am linken Balkenrand bis hin zu „sehr stark“ (100 %) am rechten Balkenrand einzuschätzen. Die dabei erhobenen Daten eines jeden Probanden wurden aufgezeichnet und für jede Reizklasse getrennt gemittelt. Neben diesen Daten zeichnete das Computerspiel die Trackingzeit vor jedem Impuls auf.

Die Auswertung der aufgenommenen Potentiale führten wir mithilfe einer durch Prof. G. Kobal (Erlangen) entwickelten Auswertungssoftware „EPEvaluate“ durch. Die Verwendung eines Lowpass-Filters bei 15 Hz erwies sich aufbauend auf den bisherigen Erfahrungen mit der CSERP-Diagnostik als geeignet, um orientierend nichtrelevante Frequenzspektren auszuschließen. Alle Einzelaufnahmen wurden zeitnah nach jeder Sitzung auf Elektroden-, Bewegungs-, Zwinkerartefakte und Einstreuungen von Störfrequenzen überprüft und bei mangelnder Verwertbarkeit verworfen. Alle interpretierbaren EPs (optimal je 15 Einzelreize zu jeder Reizklasse) wurden daraufhin dem Mittelungs-Verfahren (averaging) unterzogen. Dies ermöglichte die Zuordnung eines spezifischen Signals zu jeder Reizklasse. An jedem Potentialverlauf maßen wir wesentliche für die Auswertung relevante Punkte aus (siehe Schema). Zur Mittelung mindestens notwendig waren 8 zu jeder Reizklasse gehörende Einzelpotentiale.

Es resultierte eine Kurve mit spezifischen positiven und negativen Maxima (siehe Bild 19). Entsprechend der EEG-Konvention erfolgte die Benennung der Polarität mit N für einen nach oben gerichteten und mit P für einen nach unten gerichteten Kurvenauschlag. Hinsichtlich ihrer Amplituden und ihrer Latenz vom Zeitpunkt der Stimulation ausgehend wurden die Punkte P1 (vor dem negativen Maximum), die N1-Komponente und die in der Nomenklatur der CSERP als P2 bezeichnete zweite maximale positive Kurvenauslenkung ausgemessen. In OERP sollte P1 sich etwa 200 bis 250 ms, N1 in einem Zeitfenster von 200 bis 700 ms und P2 zwischen 300 und 800 ms nach Reizbeginn darstellen. Bei durch trigeminale Reizung provozierten tERP liegen diese Zeiten etwa 50 ms linksverschoben auf der Zeitachse (78, 140).

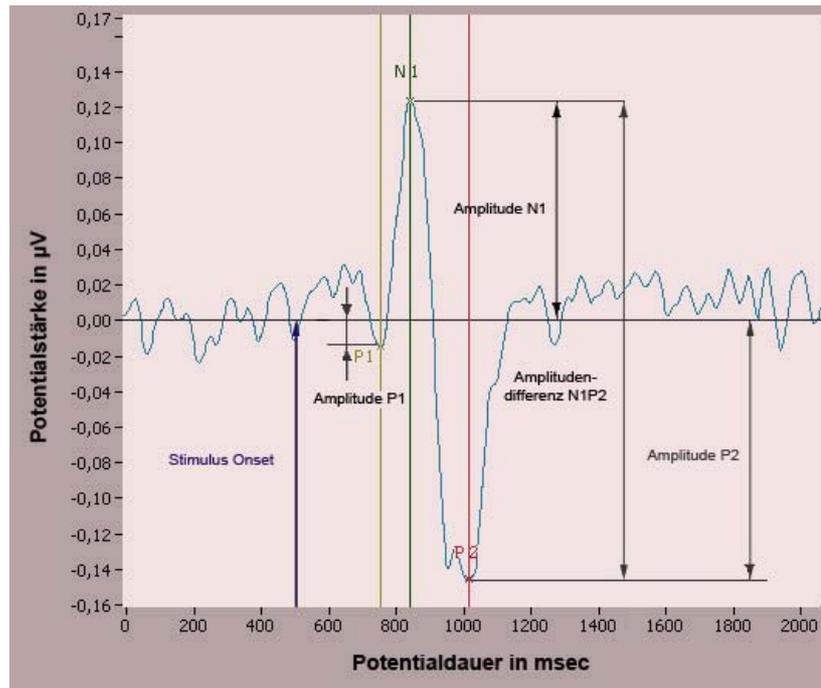


Bild 20: Darstellung eines chemosensorisch evozierten Potentials, Stimulus onset-Zeitpunkt der Reizapplikation, dargestellt sind die relevanten Messpunkte

Konnten gehäuft Potentiale von einzelnen Probanden, mitunter auch nur in einzelnen Ableitungen, nicht eindeutig aus den Hintergrundaktivitäten des Ruhe-EEG herausgelöst werden, wurden sie aus der Messreihe ausgeschlossen. Das erklärt die verminderte Probandenzahl bei einem Teil der Versuchsauswertung.

3.8.1 Der Vorbereitungstag

Der erste Untersuchungstag bestand aus einem Einführungsgespräch, der Prüfung der Riechleistung mittels eines 12-item-„Sniffin’ Sticks“-Testsets, einer klinischen Untersuchung und einer kleinen Testphase am Olfaktometer, um die Teilnehmer mit dem Ablauf und den Eigenheiten der Versuchsanordnung vertraut zu machen. Das Ziel war, eine verbesserte Auswertbarkeit der evozierten Potentiale von Anbeginn der Messungen zu erreichen. In vorausgegangenen Studien ließen sich dadurch deutlich weniger Ableitungsartefakte der Probanden nachweisen. Es erfolgte die Einführung in das Computerspiel und die Erläuterung der für den Versuch anzuwendenden Atemtechnik. Für die erste Sitzung wurde ein Zeitaufwand von $\frac{3}{4}$ bis 1 Stunde benötigt. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, an den Tagen vor und während der Messungen auf Alkohol- und Nikotinkonsum zu verzichten. Ebenso durfte etwa 1–2

Stunden vor jedem Termin nichts gegessen oder getrunken, bzw. musste im Bedarfsfall Wasser bevorzugt werden. Besonders auf stark gewürzte Speisen sollte verzichtet, Parfüm oder Deodorant gemieden und die Körperhygiene mit einer milden nicht parfümierten Seife durchgeführt werden.

Das Eingangsgespräch

In diesem ersten Kontakt wurden den Probanden Inhalt und wissenschaftlicher Zweck der Untersuchungsreihe mündlich erläutert. Zudem erhielten sie eine Kurzbeschreibung über den Gesamtablauf der Untersuchungen. Es erfolgte eine Aufklärung über eventuelle Risiken und den zu jeder Zeit möglichen Abbruch durch den Teilnehmer. Der Proband musste die Aufklärung in einer schriftlichen Einverständniserklärung bestätigen. Der Untersucher erfasste die Stammdaten und eine Anamnese. Darin enthalten waren neben Fragen zu eventuellen allgemeinen und rhinologischen Erkrankungen auch Selbsteinschätzungen zu Atmung und Riechvermögen des Probanden, welche dieser anhand einer Skala von sehr gut bis sehr schlecht bewerten sollte. Es wurden der angesprochene orientierende Riechtest und eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt.

Die Testphase

Nach den Vorbereitungen folgte die genaue Einführung in die Velopharyngeale Atemtechnik mithilfe eines Thermistors. Alle Probanden erlernten diese Technik problemlos. Das Erlernen des Computerspiels bereitete keinem der zu Untersuchenden Schwierigkeiten. Es wurden keine Potentiale abgeleitet, daher konnte auf eine zeitaufwendige Elektrodenpositionierung von 20 min Dauer verzichtet werden. Den Probanden wurde zur Abschirmung äußerer Störgeräusche ein Rauschen über einen Kopfhörer eingespielt. Für 10 bis 15 Minuten folgte ein Probelauf mit einigen zufällig ausgewählten Reizen verschiedener Qualitäten und Quantitäten. Abschließend wurde ein zeitnaher Termin für den ersten Versuch vereinbart.

3.8.2 Die erste Versuchsreihe

Die Ergebnisse der ersten Untersuchung sollten Aufschluss über Wechselwirkungen der trigeminalen und olfaktorischen Verarbeitung unter der Stimulation durch gepulste Reize geben. Zwei jeweils für die sensorischen Systeme spezifische Agenzien wurden in verschiedenen Konzentrationen miteinander kombiniert. CO₂ diente als rein trigeminaler

und PEA (Phenylethylalkohol) als rein olfaktorischer Reiz (50). Diese Kombinationen wurden in 6 verschiedenen Reizklassen definiert (siehe Tabelle 5)

| Reizklasse | CO ₂ | PEA |
|------------|-----------------|----------|
| 1 | 40 % v/v | 0 % v/v |
| 2 | 40 % v/v | 5 % v/v |
| 3 | 40 % v/v | 20 % v/v |
| 4 | 60 % v/v | 0 % v/v |
| 5 | 60 % v/v | 5 % v/v |
| 6 | 60 % v/v | 20 % v/v |

Tabelle 5: Reizklassen der ersten Versuchsreihe

Insgesamt wurde für jede Reizklasse eine 15-malige Wiederholung der jeweiligen Stimuli angestrebt (78). Nur in wenigen Fällen beendeten wir die Erfassung vorzeitig, nie wurden weniger als 12 Einzelreize aufgezeichnet, um eine aussagefähige Mittelung und Auswertbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Insgesamt umfasste eine Sitzung damit 90 Einzelreize, die Dauer der ERP-Aufzeichnung ungefähr 45 Minuten. Der gesamte Untersuchungsvorgang mit Einführungsgespräch und Aufkleben der Elektroden dauerte etwa 1,5 Stunden.

Das Computerprogramm „EPEvaluate“ zeichnete die reizbedingten ERP auf. Nach der Speicherung erfolgte die Auswertung der Datensätze. Die trigeminalen Signale konnten als am deutlichsten Erkennbare ausgelesen und der Einfluss unterschiedlicher PEA-Konzentrationen durch Amplituden- und Latenzveränderungen der Messpunkte beurteilt werden. Die ISI betragen im Mittel 30 Sekunden (± 5 Sekunden).

3.8.3 Die zweite Versuchsreihe

Als Gegenüberstellung zur ersten Untersuchung folgte nun im zweiten experimentellen Ansatz die Kombination o.g. Reizqualitäten unter Verwendung einer kontinuierlichen Stimulation mit PEA. Dazu waren zwei an unterschiedlichen Tagen stattfindende Sitzungen notwendig, einmal ohne Hintergrundreizung und einmal mit. Als trigeminale Stimuli dienten zwei unterschiedliche Konzentrationen CO₂ sowie ein durch mechanische Reizung hervorgerufener trigeminal-somatosensorischer Stimulus. Wie im ersten Versuch wurden auf die gleiche Weise die CO₂-Konzentrationen über das DR-

und OR3-Modul generiert. Für die Erzeugung eines mechanischen Luftpuffs als taktilem Reiz nutzten wir den Control-Strom der linken Seite über ein Ventil. Die Flussrate betrug 9 l/min. Der Durchmesser des Teflonschlauches zur Luftpufferzeugung entsprach dem der nasalen Reizung (\varnothing 2 mm).

Während einer der beiden Sitzungen wurde ein zusätzliches Aufbereitungsmodul mit PEA befüllt (Konzentration 5 % im Gemisch) und an den Control-Luftstrom des rechten Schaltstückes angebunden (siehe Kombinationsmöglichkeit mehrerer Düfte, Kapitel 2., „Chemosensorische Reizung“). Die absolute Flussrate wurde nicht beeinflusst, d.h. aus dem Nasenstück strömten 8 l/min. Bei der Untersuchung ohne olfaktorische Hintergrundstimulation wurde das zusätzlich genutzte Aufbereitungsmodul lediglich wieder abgeschaltet und das resultierende Flussdefizit durch das rechte Control-Modul ausgeglichen. Die absolute Flussrate am Nasenstück betrug 8 l/min.

| Reizklasse | Trig.-Stim. | PEA | Reizklasse | Trig.-Stim. | PEA |
|------------|--------------------------|---------|------------|--------------------------|---------|
| 1-o | Luftpuff | 0 % v/v | 1-m | Luftpuff | 5 % v/v |
| 2-o | CO ₂ 40 % v/v | 0 % v/v | 2-m | CO ₂ 40 % v/v | 5 % v/v |
| 3-o | CO ₂ 60 % v/v | 0 % v/v | 3-m | CO ₂ 60 % v/v | 5 % v/v |

Tabelle 6: Reizklassen der zweiten Versuchsreihe (Trig.-Stim. – Trigeminale Stimulationsform)

Wie auch im vorherigen Versuch sollten möglichst bis zu 15 Einzelreize einer jeden Klasse erfasst werden. Insgesamt wurden damit bei jeder Sitzung 45 Reizantworten aufgezeichnet. Die Interstimulusintervalle betragen im Mittel 30 Sekunden (\pm 5 Sekunden), so dass sich die Gesamtdauer einer Untersuchung mit Einführungsgespräch und Elektrodenpositionierung auf eine Stunde beschränkte. Auch in diesem Versuch erfolgte die Beurteilung der trigeminalen Antworten und die Beurteilung des olfaktorischen Einflusses auf das trigeminale Potential.

3.8.4 Die dritte Versuchsreihe

Im abschließenden Versuch beschäftigten wir uns mit der Frage der Wirkung eines gepulsten olfaktorischen Reizes unterschiedlicher Quantität auf ein mittels Luftpuff auf der nasalen Schleimhaut evoziertes trigeminale Signal. Äquivalent zum vorherigen Versuch verwendeten wir für die Generierung des Luftimpulses den Control-Strom der linken Schalteinheit des Olfaktometers. Die Flussrate wurde entsprechend der

technischen Umsetzbarkeit dem vorigen Versuch angepasst. Durch die völlige Trennung von mechanischer und olfaktorischer Stimulation im System konnten Störeinflüsse wie Flussverschiebungen bei Ventilöffnungen deutlich minimiert werden. Steckverbindungen an den Schlauchsystemen wurden auf ihre Dichtheit überprüft. Regelmäßige Kontrollen zur Gewährleistung eines konstanten Luftstrom-Profiles führten wir mit einem Flowmeter durch. Die absolute Flussrate des Luftpuffs betrug 8 l/min. Die 3 verschiedenen Reizklassen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

| Reizklasse | Trig.-Stim. | PEA |
|------------|-------------|----------|
| 1 | Luftpuff | 0 % v/v |
| 2 | Luftpuff | 5 % v/v |
| 3 | Luftpuff | 20 % v/v |

Tabelle 7: Reizklassen der dritten Versuchsreihe (Trig.-Stim. – Trigeminale Stimulationsform)

15 Einzelreize jeder Klasse wurden in einer Sitzung mit einem wechselnden ISI von 30 (± 5 Sekunden) randomisiert dargeboten. Das Ergebnis von im Idealfall 45 Einzelreizen wurde im Anschluss an die Sitzung ebenso wie die erfassten subjektiven Intensitätsbeurteilungen ausgewertet.

3.9 Statistische Ergebnisauswertung, verwendete Datenerfassungs- und Bildbearbeitungsprogramme

Die Datenerfassung erfolgte mit den Programmen EPevalute und BOMPE 3.0, entwickelt durch Prof. G. Kobal, Erlangen. Zur statistischen Beurteilung und Auswertung führten wir bei allem Intensitäts- und Potentialmessungen „Multivariate Datenanalysen“ mithilfe des Programms SPSS® 12.0 (SPSS Inc.) für Windows® durch. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Es kam die Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser zur Anwendung. Weiterhin nutzten wir den „T-Test für verbundene Stichproben“ und grafische Darstellungen des Korrelationskoeffizienten mit Streudiagrammen zur Signifikanz-Beurteilung relevanter Wertpaare. Die Datensicherung und Weiterverarbeitung erfolgte mit Microsoft Excel.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die deskriptive Statistik der psychophysischen Messungen und der evozierten Potentiale dargestellt. Tabellarische Zusammenfassungen der jeweiligen Unterkapitel finden sich im Tabellenanhang.

4.1 Die gepulste gemischtchemosensorische Stimulation

Die Vorüberlegung zum ersten Versuch war, verschiedene chemosensorische Reizqualitäten in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen miteinander zu kombinieren. Wir gingen davon aus, dass olfaktorische Stimuli zur Veränderung eines trigeminalen Signals führen und darüber hinaus dieser Einfluss nicht linear verlaufen muss.

Dafür wurden die Reizstoffe Phenylethylalkohol (PEA) für das olfaktorische und Kohlenstoffdioxid (CO₂) für das trigeminale System verwendet. Eingebettet in einen geruchlosen Trägerluftstrom wurden pulsatorische Reize durch Kombination von CO₂ in 2 Reizstufen und PEA in 3 Reizstufen appliziert.

4.1.1 Die psychophysischen Messungen

Die jeweiligen Stoffkonzentrationen der einzelnen Reizklassen und die Untersuchungsergebnisse (Deskriptive Statistik) sind tabellarisch im Anhang benannt und vergleichend aufgeführt.

Intensitätsangaben

Zur Auswertung dieses Versuchs dienten die Angaben von 31 Probanden. Unterschieden werden sollte die Intensität der Einzelreize aller verwendeten Reizklassen in einer Sitzung. Beurteilt werden sollte lediglich die allgemein empfundene Intensität des Reizes unabhängig möglicher begleitender Geruchswahrnehmung.

Der Einfluss von CO₂

Erwartungsgemäß bestätigte sich eine Abhängigkeit der Reizintensität von der CO₂-Konzentration. Eine höhere Konzentration wurde als deutlich intensiver bewertet. Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation. Die T-Tests für die relevanten Wertpaare zeigten signifikante Ergebnisse (siehe Bild 21 und Tabelle 8).

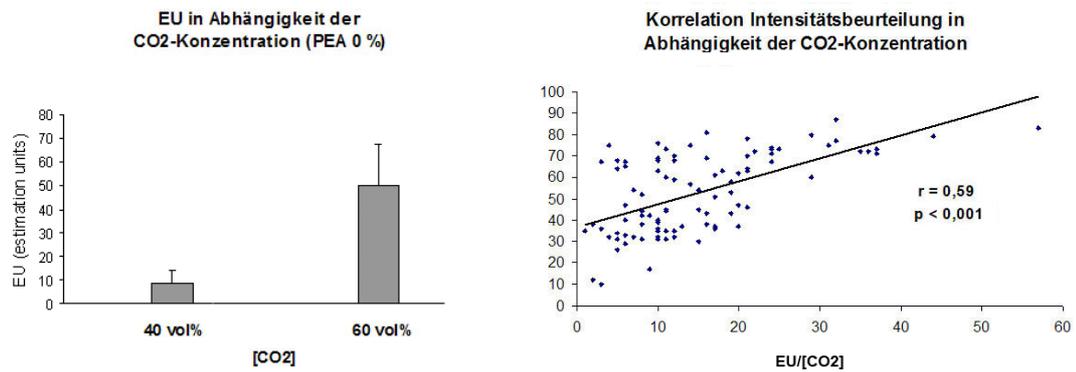


Bild 21: 2 Reizklassen, rechts die Korrelation der Intensitäten (EU – estimation units)

| CO ₂ | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | -15,14 | 30 | 0,000 |
| 40% : 60% | 5% | -14,31 | 30 | 0,000 |
| 40% : 60% | 20% | -13,85 | 30 | 0,000 |

Tabelle 8: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Der Einfluss von PEA

Auch für PEA war ein deutlicher Anstieg der Intensitätsbewertungen bei einer Zunahme der Konzentration zu verzeichnen. Auch hier zeigte der T-Test in den Paarvergleichen fast ausnahmslos signifikante Beziehungen.

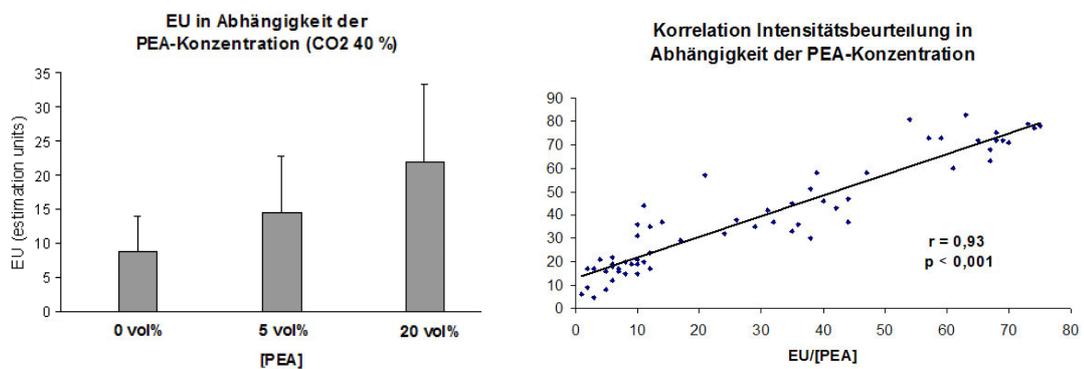


Bild 22: 3 Reizklassen, rechts die Korrelation der Intensitäten (EU – estimation units)

| CO ₂ | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------------|----------|--------|----|-----------------|
| 40% | 0% : 5% | -6,69 | 30 | 0,000 |
| 40% | 0% : 20% | -9,08 | 30 | 0,000 |
| 40% | 5% : 20% | -9,02 | 30 | 0,000 |
| 60% | 0% : 5% | -1,23 | 30 | 0,230 |
| 60% | 0% : 20% | -4,39 | 30 | 0,000 |
| 60% | 5% : 20% | -4,57 | 30 | 0,000 |

Tabelle 9: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der grafisch dargestellten Mittelwerte (siehe Bild 16) entsprechender Duftstoffgemische zeigte sich deutlich die Abhängigkeit der Ergebnisse von beiden an der Stimulation beteiligten Faktoren PEA und CO₂. Diese Änderungen spiegelten sich auch in der statistischen Analyse der relevanten Wertpaare mit signifikanten Ergebnissen wider. Sowohl unter ansteigendem CO₂ als auch unter ansteigendem PEA kam es zu einer Verstärkung der subjektiven Empfindung.

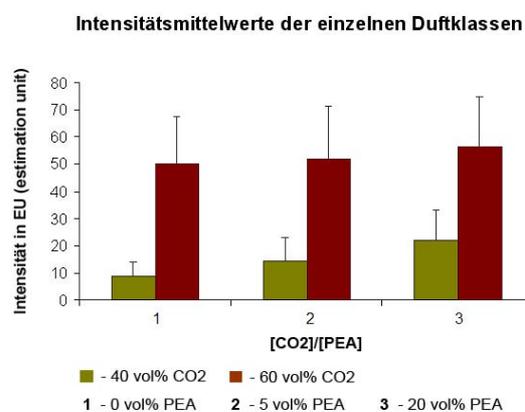


Bild 23: Intensität aller Klassen (in EU – estimation unit)

Als mögliche Folge einer Wechselwirkung der verschiedenen Reizverarbeitungswege ließ sich aus den Beobachtungen ableiten, dass die Zunahme der Intensitätsbewertung bei niedrigerer CO₂-Konzentration steiler verlief als unter stärkerer CO₂-Stimulation. Die Veränderungen dieser Interaktion erreichten in der statistischen Auswertung durch MANOVA mit $F_{(2,47)} = 11,8$ und $p < 0,001$ Signifikanzniveau.

4.1.2 Die elektrophysiologischen Messungen

In der folgenden Grafik wurden die gemittelten Daten der Abtastpunkte aller Ableitungen und aller Probanden dargestellt (grand means).

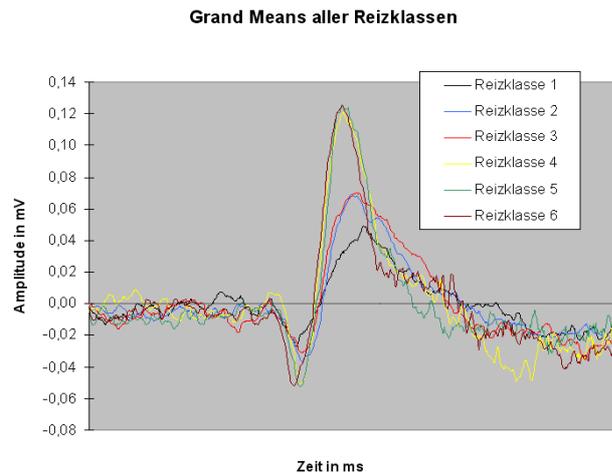


Bild 24: Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 1, x-Achse ohne Skalierung mit einem erfassten Zeitfenster von etwa 1 Sekunde

Die Zusammenhänge zwischen Potentialverlauf und CO₂-Konzentration

Der Einfluss auf die Amplituden

Für die Amplituden **P1** ergaben sich keine signifikanten Unterschiede oder nachvollziehbare Trends unter dem Einfluss der CO₂-Stimulation.

Die Zunahme der Amplitude **N1** bei Betrachtung der zwei CO₂-Konzentrationen konnte mit $F_{(3,47)} = 7,68$ und $p < 0,001$ durch eine deutliche Signifikanz der Werte untermauert werden. Im Paar-Vergleich ließen sich zwischen den relevanten Kombinationen signifikante Beziehungen bei sehr guten Variablenkorrelationen bestätigen.

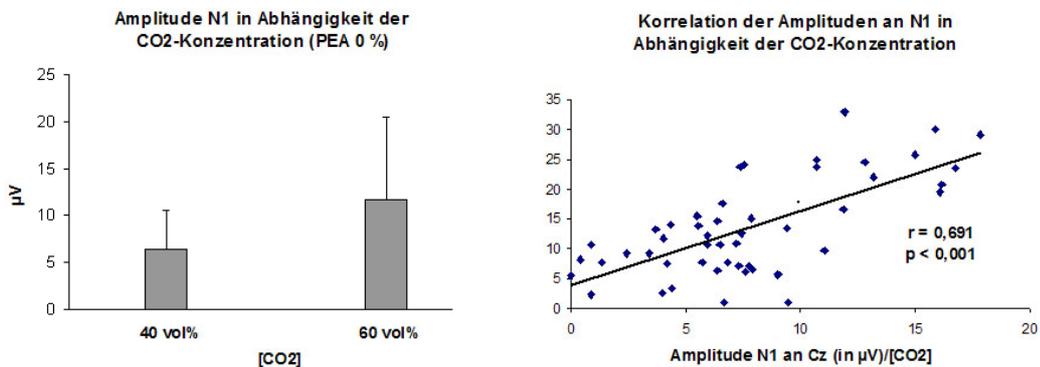


Bild 25: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | -3,43 | 23 | 0,002 |
| 40% : 60% | 5% | -4,60 | 25 | 0,000 |
| 40% : 60% | 20% | -4,88 | 24 | 0,000 |

Tabelle 10: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Für die Amplitude **P2** konnten für die das CO₂ betreffenden Klassenunterschiede ebenso signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. Die MANOVA zeigte bezüglich der CO₂-Konzentration in der Gesamtheit aller Ableitungen eine Signifikanz von $F_{(1,16)} = 70,55$ und $p < 0,001$. Allerdings erwies sich die Korrelation der gesammelten Messdaten als unzureichend, die relevanten Klassenvergleiche ergaben im T-Test keine signifikanten Beziehungen.

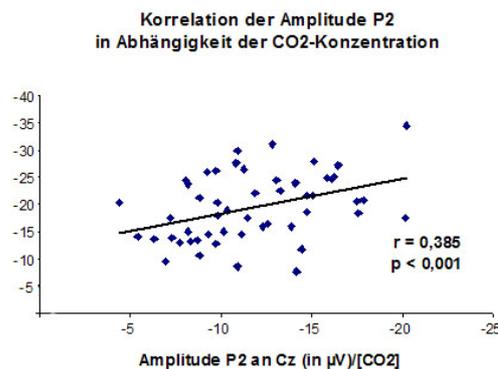


Bild 26: Korrelation der relevanten Reizklassen

Die **Amplitudendifferenz N1P2** stellt das Spitze-zu-Spitze-Verhältnis der Potentiale dar. Bei sehr guten Korrelationen der Einzelwerte aller beobachteten Wertpaare ergaben sich bis auf wenige Ausnahmen zweiseitig signifikante Beziehungen. Im Innersubjektfaktorentest zeigte sich für die CO₂-Unterschiede eine Signifikanz mit $F_{(1,16)} = 105,2$ und $p < 0,001$. Damit bestätigte sich auch hier eine Zunahme der Amplitude unter höherer CO₂-Stimulation.

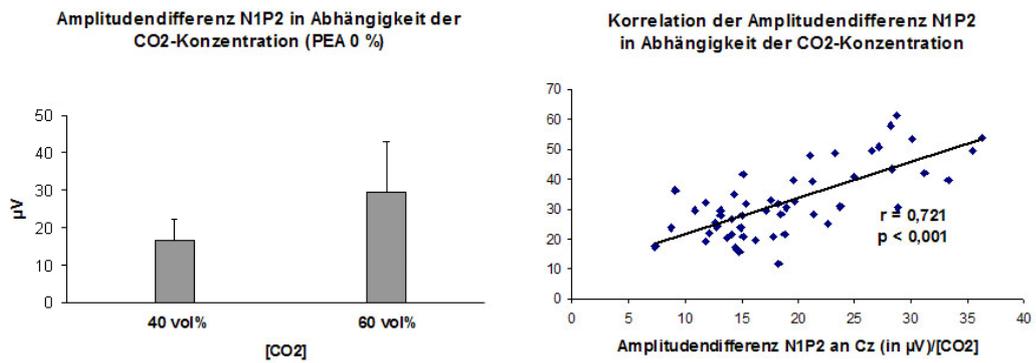


Bild 27: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| CO ₂ | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | -6,02 | 23 | 0,000 |
| 40% : 60% | 5% | -9,16 | 25 | 0,000 |
| 40% : 60% | 20% | -7,84 | 24 | 0,000 |

Tabelle 11: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Der Einfluss auf die Latenzen

Für die Latenzen sowohl von **N1** als auch von **P2** erbrachten einzelne Paarvergleiche an Wertpaaren mit sich unterscheidender CO₂-Konzentration 2-seitig signifikante Ergebnisse. Danach ließ sich eine Reduktion der Latenz bei höherer CO₂-Stimulation nachweisen. Sowohl für N1 als auch für P2 konnten jedoch diese Einzelbetrachtungen durch die Varianzanalyse mit $F_{(1,16)} = 2,98$ und $p = 0,1$ sowie mit $F_{(1,16)} = 3,71$ und $p = 0,072$ lediglich als statistischer Trend bestätigt werden. Bezüglich eines olfaktorischen Einflusses ergab sich keine statistisch relevante Veränderung der Latenzen.

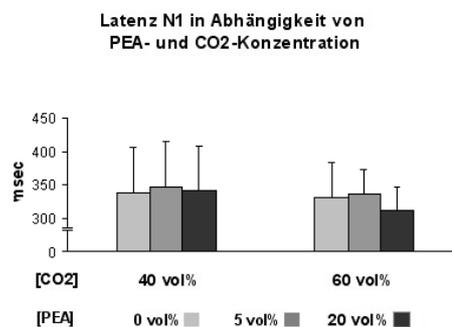


Bild 28: Grafische Darstellung der Latenz aller Reizklassen

Zusammenhänge zwischen Potentialverlauf und PEA-Konzentration

Der Einfluss auf die Amplituden

Für den Gipfel **P1** ließ sich aus den erhobenen Daten keine Veränderung und für **N1** nur eine leichte Zunahme der Potentialstärke als Folge einer steigenden PEA-Konzentration erkennen. Weder in direkten Vergleichen der relevanten Wertpaare noch in der multifaktoriellen Analyse der Messdaten waren signifikante Amplitudenveränderungen nachweisbar. An **P2** konnte hinsichtlich der verschiedenen PEA-Konzentrationen, unabhängig vom Grad der jeweiligen CO₂-Stufe, nur ein statistischer Trend mit $F_{(2,30)} = 3,08$ und $p = 0,06$ bestätigt werden. Relevante Wertpaare zeigten bei guten Korrelationen nur vereinzelt 2-seitige Signifikanz.

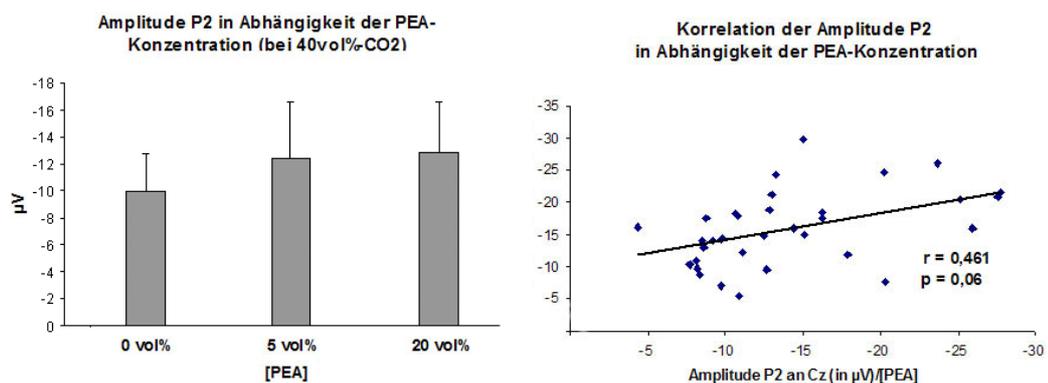


Bild 29: Grafische Darstellung der 3 Reizklassen der deren Korrelation

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----|----------|--------|----|-----------------|
| 40% | 0% : 5% | 2,71 | 23 | 0,012 |
| 40% | 0% : 20% | 3,36 | 21 | 0,003 |
| 40% | 5% : 20% | 0,55 | 24 | 0,587 |
| 60% | 0% : 5% | 2,33 | 25 | 0,028 |
| 60% | 0% : 20% | 0,38 | 26 | 0,709 |
| 60% | 5% : 20% | -0,95 | 25 | 0,350 |

Tabelle 12: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Für die Unterschiede der **Amplitudendifferenz N1P2**, hervorgerufen durch einen Anstieg der PEA-Konzentration, ergaben sich mit $F_{(2,31)} = 4,33$ und $p = 0,02$ signifikante Klassenunterschiede. Auch die Paarvergleiche durch T-Test konnten diese Beobachtungen teilweise bekräftigen. Die Zunahme der PEA-Konzentration führte somit auch in diesem Fall zu einem Amplitudenanstieg.

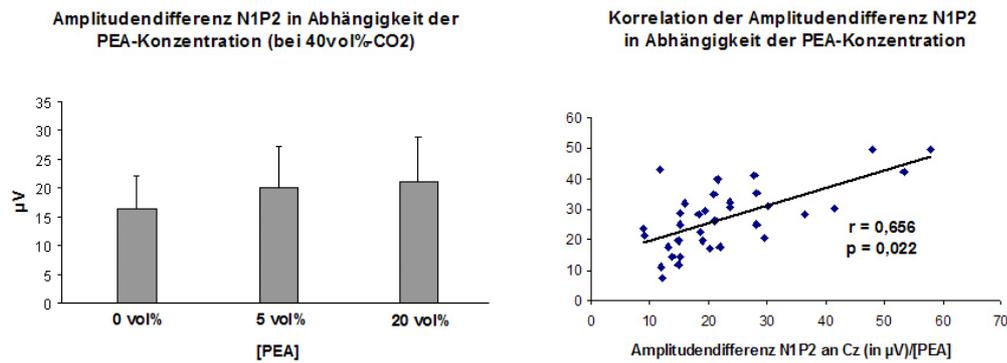


Bild 30: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| CO ₂ | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------------|----------|--------|----|-----------------|
| 40% | 0% : 5% | -3,25 | 23 | 0,004 |
| 40% | 0% : 20% | -3,73 | 21 | 0,001 |
| 40% | 5% : 20% | -1,13 | 24 | 0,270 |
| 60% | 0% : 5% | -2,43 | 25 | 0,023 |
| 60% | 0% : 20% | -0,91 | 26 | 0,372 |
| 60% | 5% : 20% | 0,62 | 25 | 0,540 |

Tabelle 13: T-Test der relevanten Paarvergleiche

Der Einfluss auf die Latenzen

Ein Vergleich der PEA-Konzentrationsstufen wies für alle Ableitungspunkte keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Reiz-Qualitäten

In der zusammenfassenden Betrachtung möglicher Interaktionen fiel auf, dass bei niedriger CO₂-Konzentration eine stetige Zunahme der Amplitude resultierte. Dies traf sowohl für die Amplituden N1 und P2 wie auch für deren Amplitudendifferenz zu. Im Falle der höheren CO₂-Konzentration konnte dies nur für N1 nachgewiesen werden. Für P2 und die resultierende Amplitudendifferenz N1P2 ergab sich bei Kombination mit PEA primär eine scheinbare Summation der Reizantworten. Unter einer weiteren Verstärkung des olfaktorischen Reizes verringerte sich jedoch die Amplitude wieder.

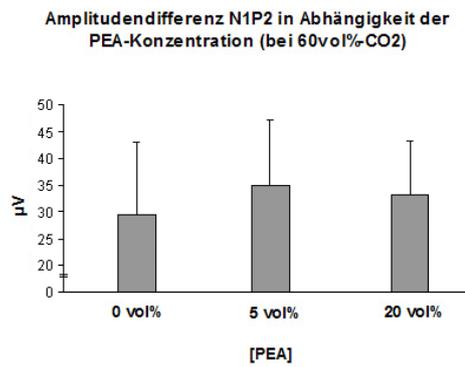


Bild 31: Grafische Darstellung des Spitze-zu-Spitze-Verhältnisses N1P2 mit Abnahme der Amplitude durch zunehmende PEA-Konzentration (bei CO₂ – 60 vol%)

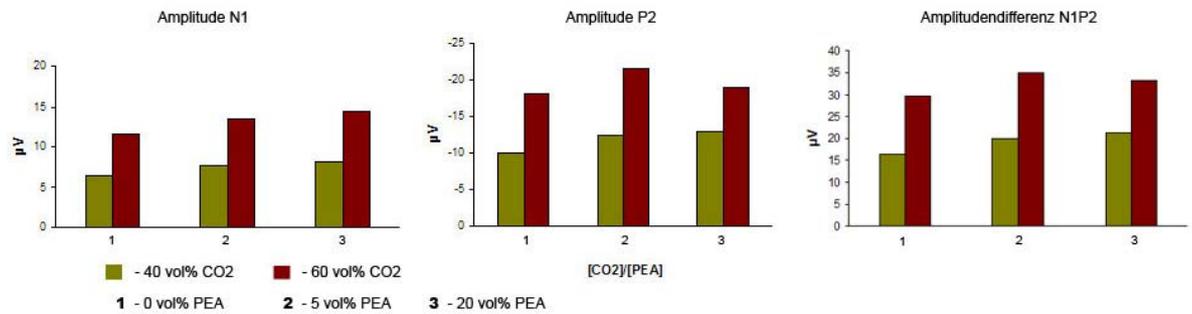


Bild 32: Hier werden alle Ableitungspunkte nochmals grafisch verglichen. Auffällig ist das unterschiedliche Amplitudenverhalten P2 und N1P2 in Abhängigkeit der CO₂-Stärke.

4.2 Der Einfluss eines kontinuierlichen olfaktorischen Stimulus auf trigeminale Signale unterschiedlicher Modalität

Im zweiten Versuch untersuchten wir den Einfluss einer Duftstoffanreicherung des Trägergases durch PEA auf die Ausbildung chemosomatosensorisch evozierter Potentiale. Wir verglichen diese mit Potentialveränderungen ohne olfaktorischen Einfluss, welche in einer extra Sitzung erfasst wurden.

4.2.1 Die psychophysischen Messungen

Wie auch im Vorversuch sind die Ergebnisse tabellarisch im Anhang zusammengefasst.

Intensitätsangaben

Zur Auswertung dieses Versuchs dienten die Angaben von 26 Probanden. Unterschieden werden sollte die Intensität der trigeminalen Einzelreize in zwei vergleichenden Sitzungen, einerseits ohne und zum anderen mit einer kontinuierlichen olfaktorischen Hintergrundreizung. Auch in diesem Versuch wurde als olfaktorischer Stimulus PEA (Rosenduft) verwendet.

Hinsichtlich der besagten Hintergrundstimulation konnten im Vergleich der Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in den Intensitätsempfindungen beobachtet werden. Grafisch sind diese Ergebnisse in der folgenden Grafik dargestellt. Statistisch waren bei sehr guten Korrelationen zwischen den Einzelsitzungen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. In der Varianzanalyse ergab sich $F_{(1,25)} = 0,24$ und $p = 0,628$. (Ergebnisse der T-Tests für relevante Wertepaare in Tabelle 14).

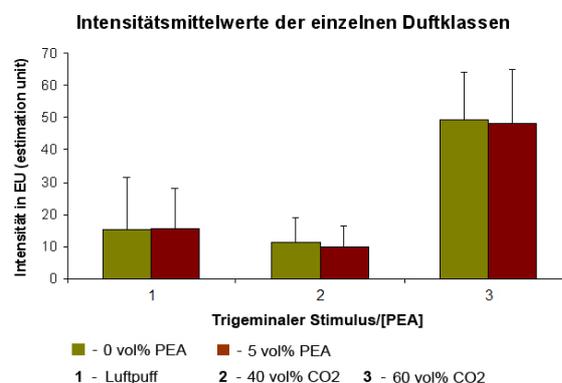


Bild 33: Grafische Darstellung der Intensität (in EU – estimation unit)

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -0,15 | 25 | 0,881 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | 1,13 | 25 | 0,269 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | 0,50 | 25 | 0,621 |

Tabelle 14: T-Test relevanter Paarvergleiche

Veränderte Intensitätsempfindungen ergaben sich dagegen bei Betrachtung der verschiedenen trigeminalen Stimulationsmodalitäten und -quantitäten. Erwartungsgemäß spiegelte sich eine erhöhte CO₂-Konzentration in einer verstärkten subjektiven Wahrnehmung wider. Die mechanisch–trigeminal Reizung wurde als verhältnismäßig gering intensiv bewertet und ordnete sich zwischen die Reizangaben der chemosensorischen Stimulation ein. Signifikante Zusammenhänge dieser Verhältnisse wurden durch die Varianzanalyse mit $F_{(2,50)} = 117$ und $p < 0,001$ bestätigt.

4.2.2 Die elektrophysiologischen Messungen

Bei der Beurteilung elektrophysiologischer Messergebnisse an der Ableitung Cz ergaben sich wenige signifikante Beziehungen zwischen den trigeminalen Reizen im Vergleich der 2 Versuchsarten.

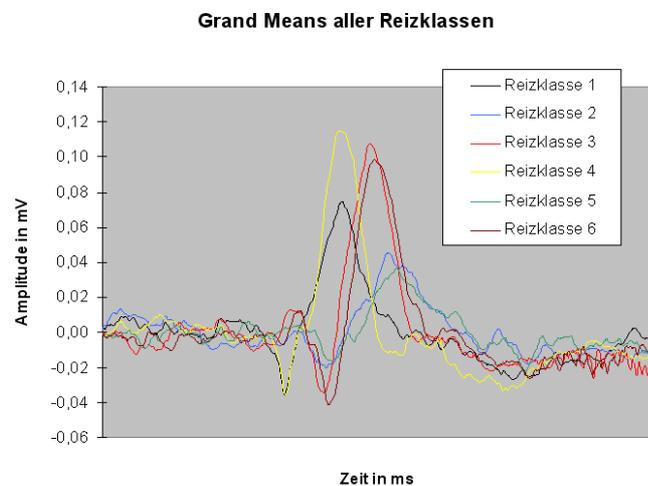


Bild 34: Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 1, x-Achse ohne Skalierung mit einem erfassten Zeitfenster von etwa 1 Sekunde

Zusammenhänge zwischen dem Potentialverlauf und einer kontinuierlichen olfaktorischen Hintergrundstimulation

Der Einfluss auf die Amplituden

Bei Datenbetrachtung der **Amplitude N1** ergaben sich mit $F_{(1,13)} = 0,66$ und $p = 0,43$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Reizklassen bezüglich einer olfaktorischen Hintergrundreizung.

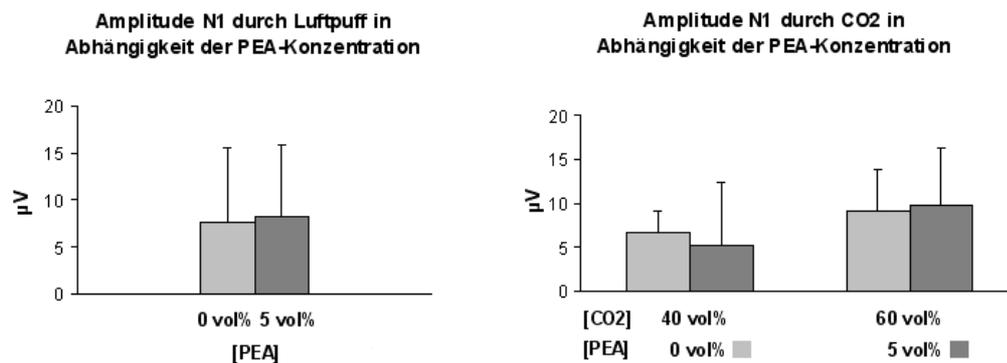


Bild 35: Grafische Darstellung der Reizklassen

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | 1,56 | 19 | 0,135 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | -1,34 | 20 | 0,194 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | -2,62 | 23 | 0,015 |

Tabelle 15: T-Test relevanter Paarvergleiche

In der Ergebnisanalyse der trigeminalen Stimulationsformen konnten an N1 vereinzelt signifikante Unterschiede beobachtet werden. Erwartungsgemäß zeigte sich dies in den Gruppenvergleichen mit T-Test für den Vergleich von 40 % zu 60 % CO₂. Die MANOVA bestätigte allerdings mit $F_{(2,20)} = 1,29$ und $p = 0,29$ keinen signifikanten Zusammenhang.

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | -2,85 | 23 | 0,009 |
| 40% : 60% | 5% | -2,79 | 20 | 0,011 |

Tabelle 16: T-Test relevanter Paarvergleiche

Hinsichtlich chemosomatosensorischer Stimulation wurden für **P2** die signifikanten Unterschiede zwischen niedriger und hoher CO₂-Konzentration durch Gruppenvergleiche mittels T-Test und durch die Varianzanalyse mit $F_{(2,23)} = 35$ und $p < 0,001$ bestätigt.

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | 6,13 | 23 | 0,000 |
| 40% : 60% | 5% | 5,83 | 20 | 0,000 |

Tabelle 17: T-Test relevanter Paarvergleiche

Eine olfaktorische Mitreizung nahm keinen Einfluss auf die Amplitude dieser Signale. Die Paarvergleiche zeigten hierzu keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 18).

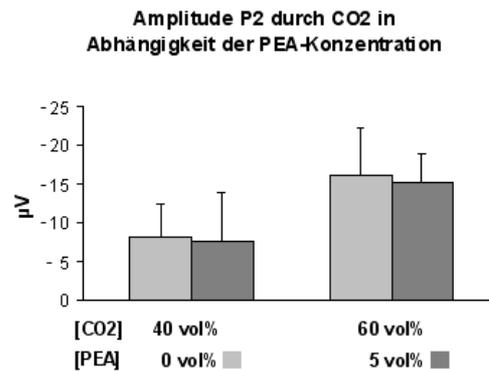


Bild 36: Grafische Darstellung der Reizklassen

Bei mechanischer Reizung fiel eine Amplitudenzunahme bei Hintergrundreizung mit PEA auf. Die Paarvergleiche des T-Tests waren signifikant. In der MANOVA verfehlte der Vergleich mit $F_{(1,13)} = 3,97$ und $p = 0,068$ das Signifikanzniveau.

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | 2,86 | 19 | 0,010 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | -0,46 | 20 | 0,650 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | -0,74 | 23 | 0,468 |

Tabelle 18: T-Test relevanter Paarvergleiche

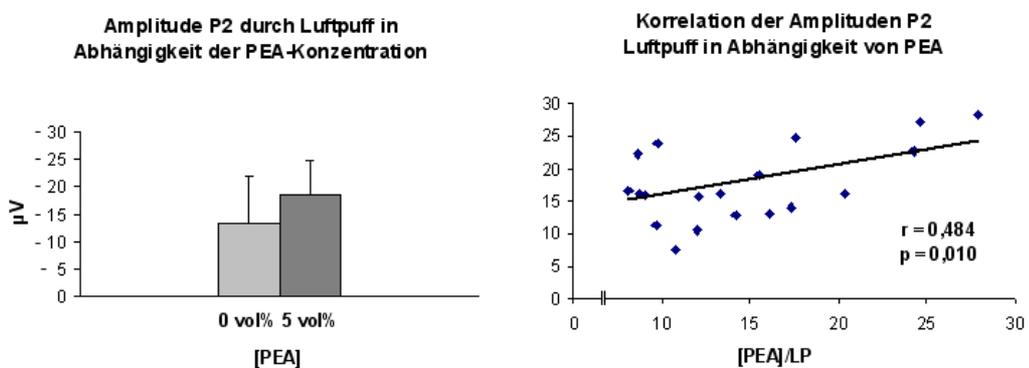


Bild 37: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

Für die Amplitudendifferenz **N1P2** erwies sich in den Gruppenvergleichen durch T-Test nur der Vergleich der mechanosensorischen Stimulationen als signifikant. Erkennbar war wie schon bei Betrachtung von P2 eine Zunahme der Amplitude bei gleichzeitiger PEA-Stimulation.

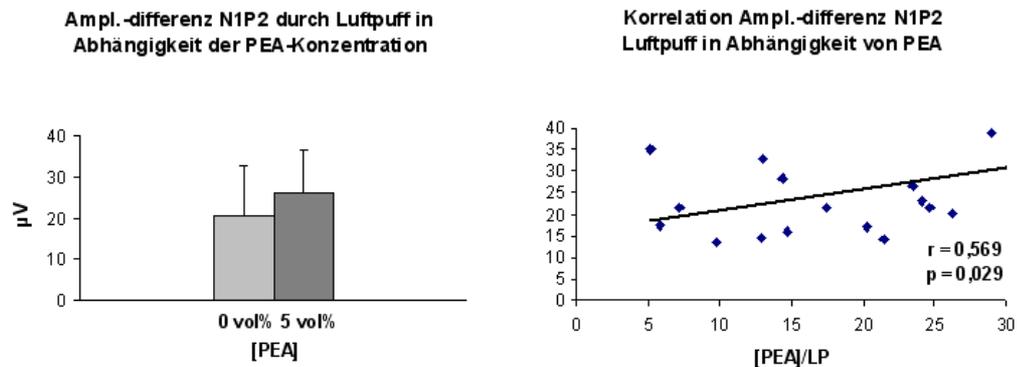


Bild 38: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

In der Varianzanalyse durch Messwertwiederholung ließ sich im Vergleich der unterschiedlichen Klassen bezüglich einer Hintergrundreizung mit PEA mit $F_{(2,24)} = 2,25$ und $p = 0,13$ nur ein statistischer Trend nachweisen. Die Paarvergleiche der chemosensorischen Messdaten blieben ohne signifikante Ergebnisse.

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -2,36 | 19 | 0,029 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | 1,20 | 20 | 0,246 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | 0,69 | 23 | 0,497 |

Tabelle 19: T-Test relevanter Paarvergleiche

In der Auswertung der unterschiedlichen chemosensorischen Reizstärken zeigte die MANOVA mit $F_{(2,24)} = 17,21$ und $p < 0,000$ eine deutliche Signifikanz hinsichtlich der Abhängigkeit von der CO₂-Konzentration. Aus einer höheren Konzentration resultierten größere Amplitudendifferenzen. Unabhängig von einer begleitenden olfaktorischen Mitreizung konnten die Paarvergleiche diese Signifikanz bestätigen.

**Ampl.-differenz N1P2 durch CO2 in
Abhängigkeit der PEA-Konzentration**

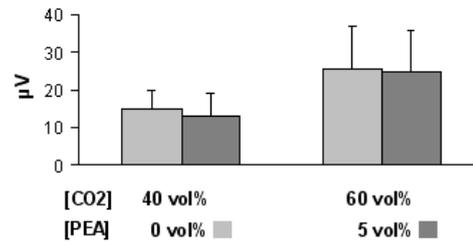


Bild 39: Grafische Darstellung der Reizklassen

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | -6,58 | 23 | 0,000 |
| 40% : 60% | 5% | -5,30 | 20 | 0,000 |

Tabelle 20: T-Test relevanter Paarvergleiche

Der Einfluss auf die Latenzen

Für N1 ergaben sich im Vergleich der Stimulationsklassen in der MANOVA mit $F_{(2,24)} = 4,38$ und $p = 0,026$ Signifikanzen, welche eine Signal-Abhängigkeit von der Reizstärke verdeutlichten. Die kürzesten Latenzen wurden bei taktiler Reizung festgestellt. Es zeigte sich mit Ausnahme jener mechanosensorischen Reizung (Luftpuff) eine Latenzzunahme im Falle einer zeitgleichen kontinuierlichen PEA-Reizung.

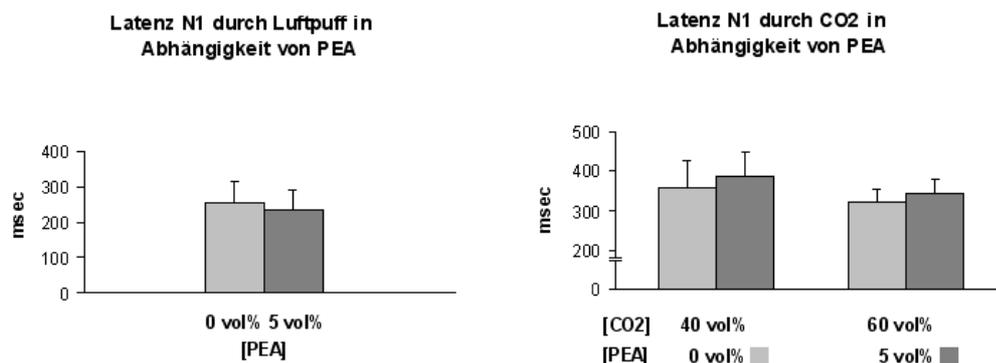


Bild 40: Grafische Darstellung der Reizklassen

Die Ergebnisse der Paarvergleiche bestätigten nur teilweise die Varianzanalyse. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur im Fall der hohen CO₂-Konzentration.

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | 1,56 | 19 | 0,135 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | -1,34 | 20 | 0,194 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | -2,62 | 23 | 0,015 |

Tabelle 21: T-Test relevanter Paarvergleiche

Eine höhere CO₂-Konzentration bewirkte eine Latenzverkürzung des Signals. Dies wurde statistisch bestätigt durch direkte Paarwertvergleiche im T-Test wie auch durch die Varianzanalyse mit $F_{(1,18)} = 36$ und $p < 0,001$.

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | 3,58 | 23 | 0,002 |
| 40% : 60% | 5% | 2,51 | 20 | 0,021 |

Tabelle 22: T-Test relevanter Paarvergleiche

Mit $F_{(2,23)} = 3,6$ und $p = 0,04$ konnte auch an P2 ein Anstieg der Latenz unter PEA bei chemosensorischer Reizung durch CO₂ beobachtet werden. Im T-Test der relevanten Wertpaare zeigte sich ebenso wie bei der Latenz N1 nur unter der höheren CO₂-Konzentration eine signifikante Veränderung nach kontinuierlicher PEA-Stimulation. Bei mechanosensorischer Reizung blieben die Latenzwerte nahezu konstant. Generell fanden sich auch hier bei mechanischer Reizung die kürzesten Latenzen.

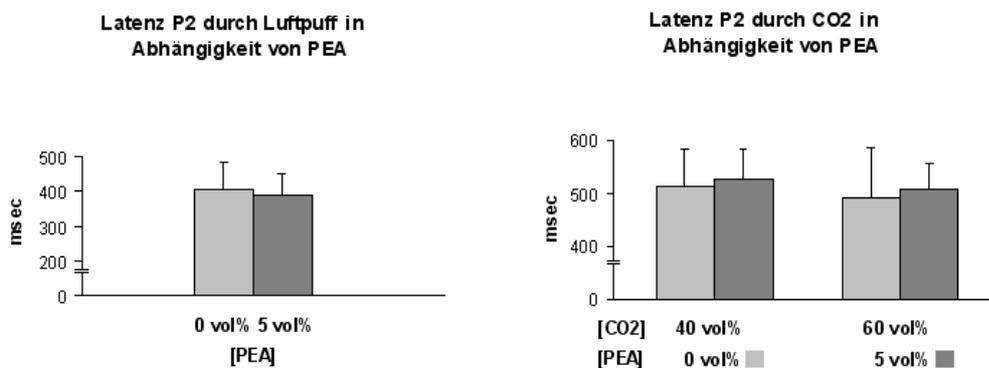


Bild 41: Grafische Darstellung der Reizklassen

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|---------|---------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | 1,0066 | 19 | 0,3268 |
| 40% CO2 | 0% : 5% | -0,6550 | 20 | 0,5199 |
| 60%CO2 | 0% : 5% | -2,6336 | 23 | 0,0148 |

Tabelle 23: T-Test relevanter Paarvergleiche

Nur teilweise ergaben sich in den Vergleichen der chemosensorischen Reizklassen signifikante Beziehungen. In der MANOVA waren bezüglich dieses

Unterscheidungsmerkmals $F_{(2,22)} = 21$ und $p = 0 < 0,001$. Die Paarvergleiche bestätigten dies nur für den Versuch ohne olfaktorische Begleitreizung.

| CO2 | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|-----------|-----|--------|----|-----------------|
| 40% : 60% | 0% | 3,75 | 23 | 0,001 |
| 40% : 60% | 5% | 1,58 | 20 | 0,130 |

Tabelle 24: T-Test relevanter Paarvergleiche

4.3 Ein somatosensorisches Signal unter olfaktorischem Einfluss

Bei dem letzten Versuch war es unser Anliegen, den Einfluss eines olfaktorischen Reizes (PEA) unterschiedlicher Konzentration auf ein mechanisch trigeminales Signal darzustellen. Dieses somatosensorisch evozierte Potential resultierte aus einem unveränderlichen pulsatilen Luftstrom, welcher dem Probanden simultan mit dem olfaktorischen Reiz präsentiert wurde. Wir applizierten den Luftpuff am linken Wangenbereich im Innervationsgebiet des Ramus mandibularis (V_3) des N.trigeminus.

4.3.1 Die psychophysischen Messungen

Die Ergebnisse sind tabellarisch im Anhang zusammengefasst.

Intensitätsangaben

Bei der Angabe der subjektiven Reizstärke zeigte die statistische Auswertung durch MANOVA eine deutliche Signifikanz der unterschiedlichen PEA-Stufen unter einem konstanten mechanischen Trigger. Mit $F_{(2,54)} = 60$ und $p < 0,001$ erbrachten die Paarvergleiche eine zweiseitige Signifikanz.

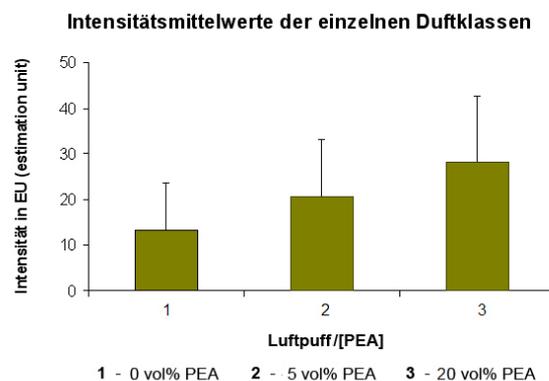


Bild 42: Grafische Darstellung der Intensität (in EU – estimation unit)

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|----------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -6,70 | 27 | 0,000 |
| Luftpuff | 0% : 20% | -8,47 | 27 | 0,000 |
| Luftpuff | 5% : 20% | -6,72 | 27 | 0,000 |

Tabelle 25: T-Test relevanter Paarvergleiche

4.3.2 Die elektrophysiologischen Messungen

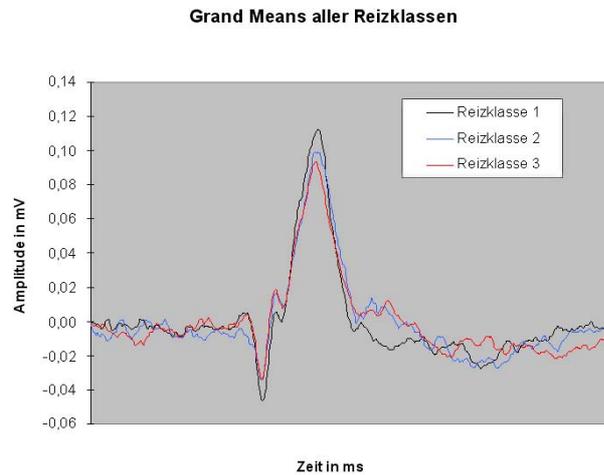


Bild 43: Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 1, x-Achse ohne Skalierung mit einem erfassten Zeitfenster von etwa 1 Sekunde

Der Einfluss auf die Amplituden

Für die Amplitude **P2** konnte, wenn die PEA-Konzentration anstieg, eine stetige Abnahme der Potentialstärke beobachtet werden. Sowohl die Analyse durch Messwertwiederholung mit $F_{(2,46)} = 4,5$ und $p = 0,016$ als auch direkte Paarvergleiche ergaben konzentrationsabhängig signifikante Ergebnisse.

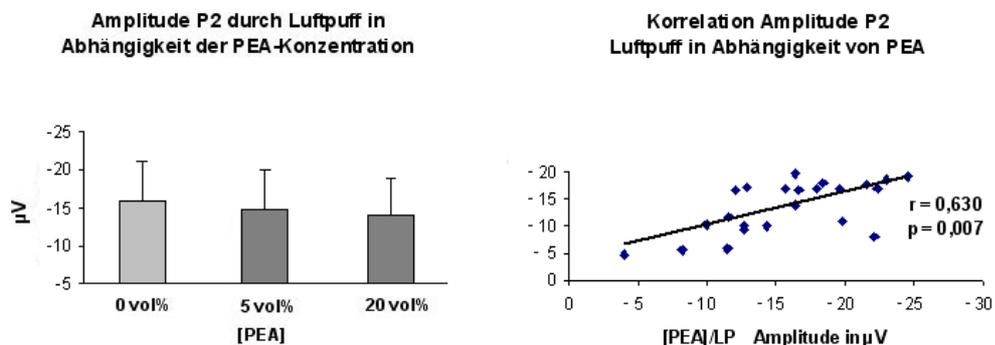


Bild 44: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|----------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | 1,77 | 25 | 0,088 |
| Luftpuff | 0% : 20% | 2,98 | 24 | 0,007 |
| Luftpuff | 5% : 20% | 1,42 | 23 | 0,170 |

Tabelle 26: T-Test relevanter Paarvergleiche

Gleiches war in der Auswertung der Amplitudendifferenz **N1P2** festzustellen, in der MANOVA waren die Wertunterschiede mit $F_{(2,41)} = 7,2$ und $p = 0,003$ signifikant. Direkte Paarvergleiche wiesen auch hier nur bei Betrachtung ohne und mit maximaler PEA-Konzentration signifikante Unterschiede auf.

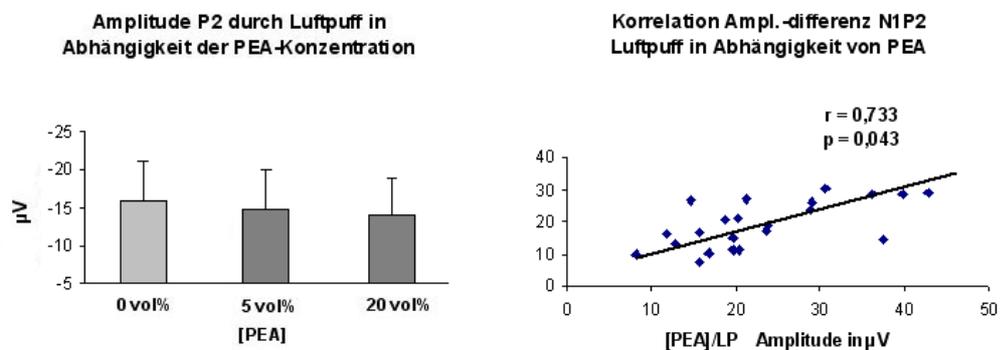


Bild 45: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|----------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -1,01 | 25 | 0,322 |
| Luftpuff | 0% : 20% | -2,13 | 24 | 0,043 |
| Luftpuff | 5% : 20% | -1,44 | 23 | 0,163 |

Tabelle 27: T-Test relevanter Paarvergleiche

Der Einfluss auf die Latenzen

An **P1** nahm die Latenz unter steigender olfaktorischer Stimulation zu. Dieser Zusammenhang ergab mit $F_{(1,34)} = 4$ und $p = 0,038$ eine Signifikanz. Die Paarwertvergleiche bestätigten beim Vergleich niedrigster zu höchster olfaktorischer Reizstufe die signifikante Beziehung und Konzentrationsabhängigkeit des Einflusses.

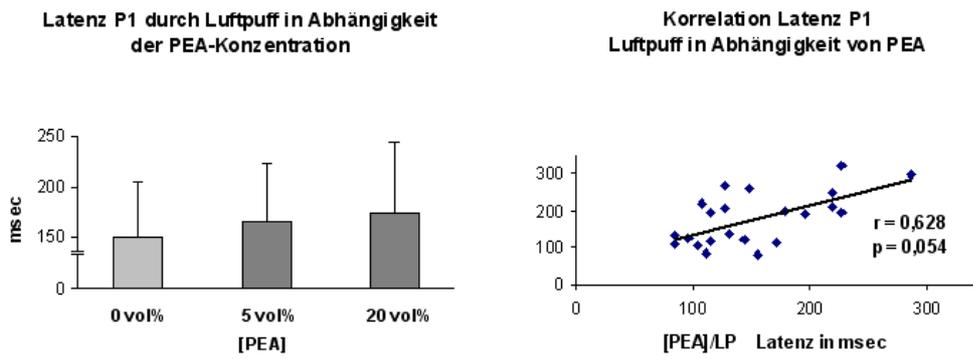


Bild 46: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|----------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -1,08 | 25 | 0,289 |
| Luftpuff | 0% : 20% | -2,02 | 24 | 0,054 |
| Luftpuff | 5% : 20% | -0,72 | 23 | 0,477 |

Tabelle 28: T-Test relevanter Paarvergleiche

Die oben gemachten Schlussfolgerungen konnten auch aus den Ergebnissen für die Latenz N1 gezogen werden. Die Statistik wies mit $F_{(2;45)} = 3,95$ und $p = 0,028$ eine signifikante Veränderung auf. Paarvergleiche belegten wie schon zuvor für die Maximalbedingungen signifikante Ergebnisse.

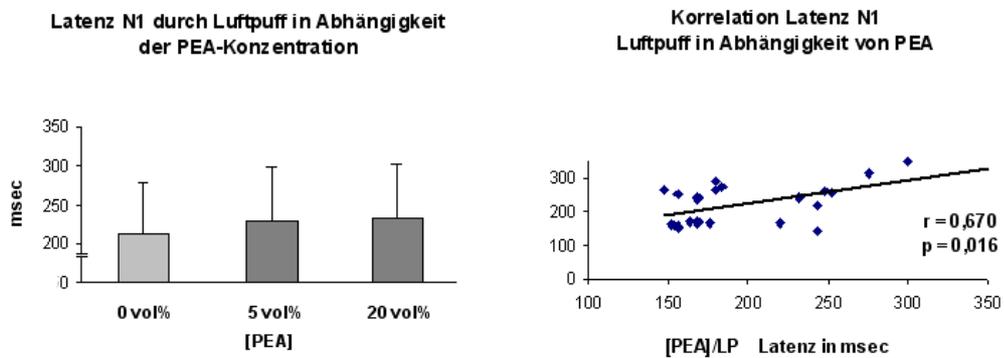


Bild 47: Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation

| Trig.-Reiz | PEA | T-Wert | df | 2-seitige Sign. |
|------------|----------|--------|----|-----------------|
| Luftpuff | 0% : 5% | -1,02 | 25 | 0,317 |
| Luftpuff | 0% : 20% | -2,58 | 24 | 0,016 |
| Luftpuff | 5% : 20% | -0,92 | 23 | 0,369 |

Tabelle 29: T-Test relevanter Paarvergleiche

Die Analyse der Ableitpositionen

Die messbaren Potentiale an den Ableitelektroden und die sich daraus ergebenden räumlichen Verteilungsmuster zeigten in der statistischen Auswertung unabhängig von der jeweiligen Reizklasse klar signifikante Beziehungen. Dies traf für den Amplitudenpunkt N1 mit $F_{(2,48)} = 7,95$ und $p = 0,001$ zu, ebenso für P2 mit $F_{(3,59)} = 23,7$ und $p < 0,000$ und für die Amplitudendifferenz mit $F_{(3,66)} = 21,57$ und $p < 0,000$.

So ließen sich am Amplitudenpunkt N1 grafisch die durchschnittlich stärksten Potentiale über dem Punkt Cz darstellen. Parietale Potentiale (Pz) waren am schwächsten.

An nahezu allen Ableitungspunkten war mit zunehmender PEA-Konzentration eine Verringerung des trigeminalen Potentials zu verzeichnen.

Am Amplitudenpunkt P2 wurde eine Abweichung von den zuvor gemachten Beobachtungen deutlich. Die stärksten Potentiale fanden sich hier über Pz. Auch hier galt, dass es in allen Potentialen unter steigendem PEA-Einfluss zu einer kontinuierlichen Potentialverkleinerung kam.

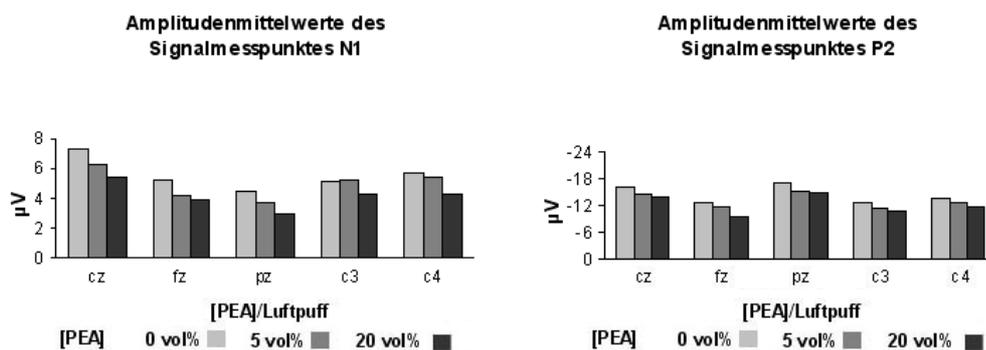


Bild 48: Grafische Darstellung der Reizklassen über den Ableitpositionen

Bei genauer Betrachtung der Latenzen am Signalpunkt P1 erschienen diese in Cz am kürzesten. Eine große Verzögerung des Signals offenbarte sich in der frontalen Ableitung. Auffallend war der Unterschied von C3 zu C4. Das rechtsseitige Signal trat früher auf als das linksseitige. Nach Analyse durch Messwertwiederholung ergab sich mit $F_{(4,82)} = 3,14$ und $p = 0,023$ eine signifikante Beziehung aus dieser räumlichen Latenz-Verteilung über der Hirnoberfläche. Insgesamt war an allen Ableitungspunkten eine Zunahme der Latenz mit ansteigender PEA-Konzentration feststellbar.

Ein gänzlich anderes Bild bezüglich der Latenz-Verteilung abgeleiteter Potentiale und der Veränderungen bei zeitgleicher olfaktorischer Mitreizung resultierte am Latenzpunkt P2. Während unter rein trigeminaler Stimulation die zerebrale Aktivierung noch relativ

homogen an der Hirnoberfläche verteilt erschien, änderte sich dies unter Einfluss von PEA vollständig. In der MANOVA wurde für $F_{(3;61)} = 4,57$ ein $p = 0,008$ ermittelt.

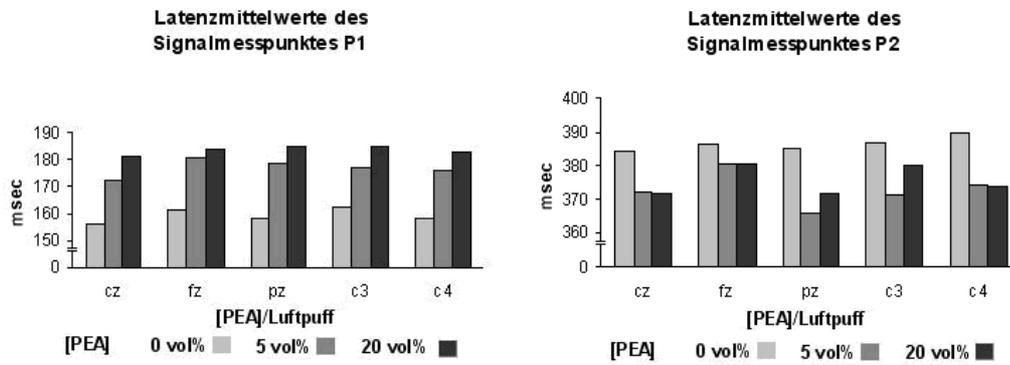


Bild 49: Grafische Darstellung der Reizklassen über den Ableitpositionen

5 Diskussion

Olfaktorische und trigeminale Sinnesempfindungen interagieren miteinander. Dies wies bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts der schottische Philosoph Alexander Bain mittels Probandenbefragungen nach. Er applizierte den Probanden verschiedene Gerüche, bettete diese in das geruchslose Gas CO₂ ein und stellte fest, dass sich nach einer Änderung von Reizkonditionen des CO₂ auch die subjektiven Geruchseindrücke veränderten. In seinen Versuchen fiel auf, dass bei Zunahme der Kohlenstoffdioxidkonzentration das während der Inhalation empfundene Schmerzgefühl sich verstärkte, gleichzeitig die Geruchswahrnehmung aber abnahm. Katz und Talbert (95) bestätigten diese Beobachtungen Anfang des 20. Jahrhunderts durch Stimulation mit Stoffen, welche trigeminale und olfaktorische Geruchseigenschaften vereinten. Mit Konzentrationszunahme konnte der irritative Charakter den gewohnten Eigengeruch des Stoffes maskieren. Ähnliche Beobachtungen ergaben sich auch aus aktuelleren Forschungsarbeiten. Unter Verwendung der subjektiven Qualitäts- und Intensitätsbeurteilung für die Beschreibung eines Geruchszustands bzw. einer -dynamik unter veränderten Reizkonditionen postulierten Cain und Murphy 1976, dass bei Applikation des Mischreizes Butanol der typisch trigeminale irritative Charakter mit ansteigender Konzentration zu-, dagegen die Wahrnehmung des Duftes abnahm. In niedrigen Konzentrationen war der Geruch stärker (34).

Zahlreiche Studien analysierten in psychophysischen Messungen und elektrophysiologischen Untersuchungen Einflüsse auf die olfaktorische Komponente des Geruchs bei einzelnen Gemischtreizen oder beim Zusammenwirken zweier selektiver Stimuli. Nur wenige berichteten über eine olfaktorische Modulation von trigeminalen, insbesondere chemosomatosensorischen Reizen. In einer 1980 veröffentlichten Studie untersuchten Cain und Murphy intersensorische Wechselwirkungen nach Präsentation des gemischten Reizes n-Amylbutyrat mit CO₂ in 16 binären Kombinationen (33). Es zeigte sich bei der Beurteilung der jeweiligen Intensitätsstärke (Geruch und irritative Komponente), dass n-Amylbutyrat durch CO₂ supprimiert wurde und eine Duftwahrnehmung unterdrückte. andererseits verringerte sich aber auch der durch das CO₂ verursachte Schmerzindruck bei höherer Amylbutyrat-Konzentration. Ähnliches traf bei den 1992 von Livermore et al. veröffentlichten Untersuchungen zu. In dieser Studie kamen die Substanzen CO₂ und H₂S als reine Agonisten und Carvon als Gemischtreiz in binären Kombinationen zur Anwendung. Die Schmerzintensität von CO₂ nahm ab, wenn der olfaktorische Reiz ergänzt wurde. Ebenso verminderte sich aber

auch der schwefelige Riecheindruck von H₂S durch die trigeminale Koinnervation (118). Kongruente Feststellungen machten die gleichen Forscher bei Experimenten im Jahr 2004. In jenem Fall wurde wieder CO₂ als trigeminaler, H₂S als olfaktorischer und dazu Linalool als gemischter Reiz genutzt. Letzteres führte sowohl beim Kohlenstoffdioxid als auch beim Schwefelwasserstoff zu einer Reduktion der Intensitäts-Empfindung, obwohl der Eigengeruch des Linalool weit weniger intensiv als der der reinen Agonisten beurteilt wurde (117). Gegensätzliches beobachteten Kobal und Hummel 1988, als sie die Wirkung des Zusammenspiels von CO₂ und Vanillin untersuchten. Einerseits verstärkte sich durch das Stoffgemisch der Gesamteindruck der Intensität bei abnehmender Wahrnehmung des Vanillins. Andererseits belegten auch die elektrophysiologischen Messungen, dass durch den Stimulus-Mix Amplituden zu- und Latenzen abnahmen (101). Verschiedene weitere Studien an normosmischen Probanden unter Verwendung von Vanillin und H₂S als rein olfaktorische Agonisten und CO₂ als rein trigeminalem Agonist (153) konnten diese Beobachtungen sowohl durch psychophysische als auch elektrophysiologische Messungen bestätigen.

Anhand des einzelnen gemischten Reizstoffes Nikotin wiesen Hummel et al. (81) eine Konzentrationsabhängigkeit des Einflusses beider sensorischer Systeme bei einem einzelnen Stoff nach. Niedrig konzentriert dominierte auch hier der Geruchseindruck, in höherer Konzentration überwog der irritative Charakter. Zeitgleich erfolgte auch in diesem Versuchsaufbau die Aufzeichnung von ERP, welche das Ergebnis der subjektiven Bewertungen mit einem für das entsprechende sensorische System typischen kortikalen Aktivierungsmuster bekräftigten.

Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen wurde durch Untersuchungen an Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion deutlich, die zeitgleich eine reduzierte trigeminale Sensitivität aufwiesen. Das legte den Schluss nahe, dass an einer normalen Funktion des trigeminalen Systems das Olfaktorische maßgeblich mitbeteiligt ist (12, 67, 77, 82). Sowohl subjektive Bewertungen mit Lateralisationsversuchen als auch elektrophysiologische Messdaten wiesen höhere trigeminale Reizschwellen und damit verminderte Sensitivitäten bei diesen Patienten nach, die im Verlauf ihres Lebens den Verlust des olfaktorischen Riechvermögens beklagen mussten.

Bei den oben genannten, in ihren Ergebnissen mitunter widersprüchlichen Studienerfahrungen bleibt zu bedenken, dass gemischte chemosensorische Reize aufgrund ihrer eigenen bimodalen Charaktereigenschaften einen schwer einschätzbaren Effekt auf das zu beurteilende sensorische System besitzen. Die subjektive Empfindung

oder reizresultierende elektrophysiologische Korrelate in einer spezifischen Konzentration als Maß für die generelle Aktivierung eines Systems mit einem daraus resultierenden Einflusspotential zu nehmen, erscheint daher gewagt. Zudem muss erwähnt werden, dass in den Studien Patienten oder Probanden gebeten wurden, die jeweiligen klassischen olfaktorischen und trigeminalen Charaktereigenschaften der Düfte getrennt zu beurteilen. Für diese Charakterisierung war zweifellos eine vergleichsweise hohe Kognitionsleistung mit einer stärkeren zentralen Integration und psychodynamischen Modulation der Information erforderlich. Wenn wir also die Wirkung von Geruchsstoffen auf die Ausbildung von CSERP und in erster Linie den Einfluss spezifischer physikalischer Größen auf sensorische Organe des Menschen beurteilen wollen, sollten mit dem Ziel der möglichst kognitionsfreien Repräsentation trigeminaler und olfaktorischer Reizverarbeitung einfachere Versuchsaufbauten verwendet werden (140).

Die gepulste gemischtchemosensorische Stimulation

Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte war die Vorüberlegung zum ersten Versuch, verschiedene selektive chemosensorische Reizqualitäten in unterschiedlichen Konzentrationen miteinander zu kombinieren, um die Wechselwirkung als solche und ihre mögliche Konzentrationsabhängigkeit zu erkennen und interpretieren zu können. Primär galt es, ein allgemeingültiges Maß zur subjektiven Einschätzung der Reizquantität zu finden. In den Untersuchungen wurde die olfaktorische Komponente überwiegend nicht wahrgenommen. Die qualitative und quantitative Bewertung des Geruchs entzog sich damit einer statistischen Auswertbarkeit. Aufgrund der starken trigeminalen CO₂-Ausgangskonzentration bot sich die Einschätzung der trigeminalen Intensität, also des schmerzhaft brennenden/stechenden Reizcharakters als Parameter einer allgemeinen Reizintensität an. Ebenso nutzten wir trigeminale Potentiale zur ERP-Auswertung. Wir gingen von der Annahme aus, dass olfaktorische Stimuli trigeminale Signale verändern können. Diese sind zentral besser erfassbar und dadurch leichter zu interpretieren (140). Thürauf et al. konnten 1994 in pharmakologischen Untersuchungen feststellen, dass sich trigeminale Signale bei Applikation des Sedativums Diazepam kaum veränderten und daher physikalische Einflüsse auf Empfindung und Wahrnehmung unabhängiger darstellten als Olfaktorische (169).

Aus den Daten der psychophysischen Messungen unseres Versuches ergaben sich durch die Kombination eines selektiven olfaktorischen Stimulus mit einem rein

trigeminalen Reiz signifikante Zunahmen der Intensitätsstärken. Diese waren kontinuierlich und abhängig von der PEA- und der CO₂-Konzentration sowohl als Stoffgemisch als auch bei Berücksichtigung der Einzelkomponenten. Steigende Konzentrationen des additiv wirkenden olfaktorischen Stimulus riefen einen kontinuierlichen Anstieg der subjektiv wahrgenommenen Reizstärke hervor. Diese Beobachtungen trafen für beide untersuchten CO₂-Konzentrationsstufen zu. Damit untermauern unsere Daten die der zurückliegenden Untersuchungen von Kobal und Hummel 1988 sowie von Roscher et al. 1997 und von Livermore et al. 1992, die zu Beginn des Kapitels erläutert wurden (101, 118, 153). Die in den psychophysischen Messungen gemachten Beobachtungen wurden durch die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen teilweise bekräftigt. Die Amplitude P2 nahm bei ansteigender PEA-Konzentration kontinuierlich zu, wenn auch nicht signifikant. Die Zunahme der Amplitudendifferenz N1P2 dagegen erwies sich als signifikant. Ebenso signifikant waren erwartungsgemäß die Unterschiede der Amplituden für die zwei trigeminalen Reizstufen. Die Abhängigkeit der Amplitudenstärke von der Konzentration des trigeminalen Reizes wurde damit bestätigt.

Anhand dieser Resultate ist von einer additiven Wirkung beider sensorischen Systeme auszugehen. Es ist zu vermuten, dass die Aktivierung olfaktorischer Neurone eine Art Priming zur Ausbildung einer trigeminalen Reizantwort darstellt. Darüber hinaus legen die beobachteten Effekte den Schluss nahe, dass die Wechselwirkung und zentrale Integration der olfaktorischen Information konzentrationsabhängig ist – je aktiver das olfaktorische System, desto ausgeprägter imponieren die trigeminalen Potentiale.

Interessanterweise alternierten die durch PEA an der Amplitude P2 hervorgerufenen Effekte zu denen an N1. Bei geringerer CO₂-Konzentration nahm unter PEA-Einfluss die Amplitude kontinuierlich zu, auf der höheren trigeminalen Reizstufe bestätigte sich dieser Effekt jedoch nur für die Kombination mit 5 %igem PEA. Stieg die PEA-Konzentration weiter an, blieben die trigeminalen Amplituden unverändert oder verringerten sich sogar wieder. Die resultierenden Amplitudendifferenzen N1P2 entsprachen dabei dem Verhalten von P2. Ob diese Beobachtung an P2 und N1P2 versuchsbedingt der geringen Anzahl der Probanden zuzuschreiben ist oder eine repräsentative Charakteristik darstellt, kann nicht abschließend beurteilt werden. Eine mögliche Erklärung lieferten Pause und Krauel (140): Sie beschrieben in einer Analyse der CSERP-Komponenten auf der Grundlage mehrerer Einzelstudien, dass die Ausprägung der spätpositiven ERP-Anteile stark von der Identifizierbarkeit und

Signaldetektion durch den zu Untersuchenden abhängt. Sie vermuteten, dass bei einer Zunahme von störenden Umwelteinflüssen oder einer erschwerten Extrahierbarkeit der relevanten nahschwelligen Informationen für den Teilnehmer eine Verminderung der P3-Amplitude resultierte, die in unseren Versuchen P2 entsprach. Dies unterstreicht die vermeintliche Assoziation mit kognitiven Prozessen (138). Bezogen auf unseren Versuchsaufbau könnte dies bedeuten, dass bei hohen CO₂-Reizstufen und trigeminaler Dominanz der konkurrierende Reiz – in diesem Fall PEA – seine integrative Wirkung mit ansteigender Konzentration einbüßte. Aber auch ein Einfluss durch den trigeminalen Axonreflex und die dadurch freigesetzten Neurotransmitter (Substanz P und CGRP – calcitonin-gene-related peptide), die für eine Hemmung der olfaktorischen Informationsintegration verantwortlich zu sein scheinen, ist vorstellbar.

Durch unsere Studienergebnisse zur additiven intersensorischen Modulation konnte außerdem gezeigt werden, dass die oben angesprochenen Beobachtungen von Roscher et al. (153), welche mit H₂S einen als überwiegend unangenehm empfundenen Geruch als Versuchsgrundlage nutzten, auch für als positiv bewertete Gerüche gelten, wie in unserer Studie mit PEA, und daher als von der Hedonik unabhängig angesehen werden können.

Bezüglich der untersuchten Latenzen in unserem Versuch fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Reizkombinationen. Insbesondere war kein Einfluss durch eine Zunahme der PEA-Konzentration erkennbar. Dies steht im Gegensatz zur Studie von Livermore et al. von 1992 (118), in der sich Latenzverkürzungen bei Kombination von CO₂ sowohl mit Carvon als auch mit H₂S nachweisen ließen. Die Annahme Livermores, die veränderte Latenz sei als Ausdruck der Interaktion beider sensorischer Systeme zu werten, konnten wir damit nicht bestätigen. Nachweisen ließ sich in unserer Studie lediglich ein statistischer Trend unter CO₂-Einfluss. In höherer Konzentration kam es ungeachtet der jeweiligen olfaktorischen Mitinnervation zur Latenzverkürzung. Dies bestätigt zurückliegende Studien von Müller, von Kobal, und von Pause et al., obgleich auch in diesen Studien der latenzreduzierende Effekt durch ansteigende trigeminale Reizung neben der Amplitudenverstärkung der Potentiale als eher untergeordnet bewertet wurde (100, 130, 139).

Fraglich bleibt, ob auch bei Versuchen mit subjektiv wahrnehmbarer überschwelliger olfaktorischer Stimulation ähnliche Beobachtungen resultieren. Dies zu prüfen kann Inhalt zukünftiger Studien sein. Ebenso könnte versucht werden, mit niedrigeren CO₂-

Ausgangskonzentrationen in den Stoffgemischen eine trigeminale Maskierung der eigentlichen Geruchsstoffe zu vermeiden. Die erwähnte scheinbare Unabhängigkeit der Messergebnisse von der Hedonik des olfaktorischen Stoffes kann in folgenden Untersuchungen mit fMRI geprüft werden. Rolls beschrieb 2004, dass sich die verschiedenen zentralen Projektionen taktiler trigeminaler Reize, wenn sie abweichend emotional bewertet wurden, in Stärke und Ausrichtung unterschieden. Angenehmere Reize projizierten mehr in der orbitofrontalen Kortex und neutrale taktile Stimuli in den sekundären somatosensorischen Kortex. Möglicherweise finden sich solche Unterschiede auch bei chemosomatosensorischen Stimuli und zeigen eine Beeinflussbarkeit durch die Hedonik eines olfaktorischen Reizes (152).

Der Einfluss eines kontinuierlichen olfaktorischen Stimulus auf trigeminale Signale unterschiedlicher Modalität

Vor dem zweiten Versuch stellten wir uns die Frage, ob die vorangehend nachgewiesenen Veränderungen der subjektiven Wahrnehmung und des Amplituden- und Latenzverhaltens nach trigeminaler Reizung auch dann feststellbar wären, wenn den Probanden PEA kontinuierlich präsentiert würde.

Die überwiegende Zahl experimenteller Analysen zum olfaktorischen Adaptationsverhalten nutzten vergleichsweise kurz andauernde Duftexpositionszeitfenster, welche für jeden nachvollziehbar unsere reelle Geruchsumwelt nur partiell repräsentieren (43). Im allgemeinen wissenschaftlichen Konsens wird heute angenommen, dass eine wiederholte oder verlängerte Geruchsexposition zu einer veränderten stimuluspezifischen olfaktorischen Sensitivität, genauer zu einem verminderten Ansprechen auf überschwellige Reize und damit zu einer notwendigen Erhöhung der Schwellenkonzentration führt (41, 42). Dalton und Wysocki fanden 1996 heraus, dass bei Personen, welche zwei Wochen lang wiederholt einen von zwei Geruchsstoffen einatmeten, eine geruchsspezifisch verminderte Sensitivität und Intensitätseinschätzung in Bezug auf den jeweiligen Stimulus resultierte, die Wahrnehmung des zweiten Geruchs blieb unbeeinflusst. In einer anderen, von Livermore und Hummel im Jahr 2004 veröffentlichten Studie beschrieben diese die Wechselwirkungen beider sensorischer Systeme unter Verwendung von Linalool, H₂S und CO₂. Nach einwöchigem intensivem Training mit Linalool schätzten die Probanden sowohl die Einzelreize Linalool und H₂S als auch deren binären Mix im Vergleich zur Voruntersuchung als weniger intensiv ein. Im Gegensatz dazu blieb die Beurteilung der

CO₂-Reizung mit oder ohne Linalool-Mix unverändert – wie auch die Wahrnehmung der Intensität bei Verwendung des Vergleichsgeruchsstoffs Champagnol (117). Die Autoren begründeten dies in jenem Fall mit einer möglichen Kreuzhabituation beider olfaktorischer Stoffe. Durch wiederholte gemeinsame Präsentation der Geruchsstoffe in den Vorversuchen (H₂S und Linalool) kam es danach zu einer stärkeren Assoziation und schließlich zu einer subjektiv eingeschätzten Vereinigung der beiden Einzelkomponenten, gleich einem assoziativen Lernen. Ein weiterer Erklärungsansatz war die Theorie des „präferierten Lernens“ mit der Annahme, dass sich bestimmte Einzelstimuli leichter assoziieren als andere und daher zur Habituation neigen. Dies geschehe eher bei innersystemischer Reizverknüpfung als bei intersensorischer und insbesondere im Fall von in der Hedonik sich verstärkenden Reizen. Dalton et al. stellten zudem fest, dass das Habituationsverhalten auf spezifische Duftreize stärker war, wenn die Probanden vorher von der Ungefährlichkeit informiert wurden bzw. ein positiver Eindruck suggeriert wurde. Negative Riecheindrücke bewirkten eine geringere Habituation. Generell zählen wie im o.g. Versuchsaufbau olfaktorische mehr als trigeminale Substanzen zu die Hedonik verstärkenden. Ammoniak, CO₂ und Capsaicin sind nur einige Beispiele trigeminaler Stoffe, welche per se unangenehmere Reizeigenschaften besetzen. Zur anatomisch-physiologischen Erklärung schlugen Buonviso und Chaput 2000 ein so genanntes Overlap-Modell des assoziativen Lernens vor, in dem eine bei Kostimulation von Gerüchen resultierende Überlappung der olfaktorischen Information vermutet wurde (31). Dieses overlapping lokalisierten sie im Bulbus olfactorius. Dass der trigeminale Einfluss zum OB zumindest quantitativ gering erschien, zeigte die minimale elektrophysiologische Aktivität nach isolierter CO₂-Reizung, was wiederum die unveränderte Empfindlichkeit auf CO₂ trotz Training mit Linalool erklärte.

Diese scheinbare Unabhängigkeit der trigeminalen Sensitivität wirkt schlüssig vor dem Hintergrund ihrer besagten Warnfunktion, die evolutionär betrachtet natürlich keine Anpassung im Sinne einer nachlassenden Sensitivität zulassen kann. Eine mögliche physiologische Ursache der fehlenden Beeinflussbarkeit und Habituation chemosomatosensorischer Reize wurde durch die zwischen beiden sensorischen Systemen sich unterscheidende short-term-habituation begründet. Auch waren die Autoren der Ansicht, dass in ihrer Versuchsanordnung die Konzentration bzw. der trigeminale Anteil des Mischreizes Linalool zu niedrig gewesen sein könnte, um eine suffiziente Aktivierung des N. trigeminus zu realisieren und eine Aussage über dessen

Habituationsverhalten treffen zu können (117). Adaptations- oder Habituationsprozesse des trigeminalen Systems werden in der Literatur in erster Linie im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Leitungseigenschaften der beteiligten Fasertypen erklärt. A_{δ} -Fasern und C-Fasern weisen in Abhängigkeit einer repetitiven Aktivierung unterschiedliche Reaktionen auf. Stimuluswiederholungen mit ISI < 3 Sekunden bewirken bspw. bei C-Fasern eine zentrale Summation mit Verstärkung der empfundenen brennenden Reizintensität, obgleich die Leitungsgeschwindigkeit der C-Fasern abnimmt und bei einem ISI von < 1 Sekunde sogar zum Stillstand kommt (149, 170). Durch A_{δ} -Fasern-vermittelte stechende Schmerzempfindungen hingegen verringern sich bei ISI unter 20 Sekunden (69, 74, 123). Die genauen sich auf peripherer oder auf zentraler Ebene vollziehenden Veränderungen sind allerdings nicht abschließend geklärt (144).

Den Gedanken, ein trigeminales Signal könnte möglicherweise durch einen olfaktorischen Dauerreiz nicht beeinflussbar sein, wollten wir anhand psychophysischer und elektrophysiologischer Messungen mit einer effektiven trigeminalen Reizung und einer sicheren und reproduzierbaren olfaktorischen Habituation in einer halbstündigen Dauerstimulation mit PEA prüfen. Die resultierende gegenseitige Beeinflussung der beiden sensorischen Systeme des Geruchs unter kontinuierlicher olfaktorischer Stimulation wurde bislang offenbar nicht gesondert untersucht bzw. liegt derzeit noch keine Literatur vor.

Die psychophysischen Messungen unserer Studie belegten, dass die kontinuierliche olfaktorische Reizung in der vergleichenden Sitzung die trigeminale Wahrnehmung nicht veränderte. PEA als olfaktorischer Hintergrundreiz schien somit keinen Einfluss auf die subjektive Einschätzung der Intensität zu nehmen. Dies traf sowohl für die verwendeten chemosomato- wie auch für die somatosensorischen Reize zu.

In der Analyse der elektrophysiologischen Daten konnten bei den Amplituden der untersuchten chemosensorischen Potentiale keine durch die Hintergrundreizung bedingten signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Im Falle der taktilen Reizung war eine Zunahme der Amplitude bei zeitgleicher olfaktorischer Mitstimulation erkennbar. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. In der Darstellung der Latenzen fiel dagegen eine signifikante Zunahme bei zeitgleicher Präsentation eines chemosomatosensorischen und eines olfaktorischen Reizes auf. Sowohl für den niedrig- wie auch für den hochkonzentrierten CO_2 -Reiz traf dies zu.

Anhand dieser Daten wiesen wir nach, dass die kontinuierliche PEA-Reizung im Gegensatz zur gepulsten Stimulation keinen Einfluss auf die Amplitudengröße der trigeminalen Reize hatte. Dies galt vor allen Dingen für die chemosensorisch konkurrierenden Reize. Auch eine von Livermore und Hummel in ihrer Studie 2004 nachgewiesene Amplitudenreduktion nach Training mit einem gemischtsensorischen Stoff ließ sich in unserem Versuch nicht nachweisen. Es schien jedoch der unterschwellige olfaktorische Reiz eine Verlängerung der Latenz und damit eine Verzögerung der zentralnervösen Verarbeitung und kortikalen Präsentation zu verursachen. Die Latenzzunahme zeigte damit am ehesten die Involvierung zusätzlicher zerebraler Verarbeitungszentren und eine stärkere Informationsmodulation an. Diese letzteren Beobachtungen trafen interessanterweise nur für die simultanen chemosensorischen Stimulationen zu, in den gemischt olfaktorisch-somatosensorischen Reizungen mit Luftpuff waren keine Latenzunterschiede feststellbar. Die Dauer eines beeinflussenden olfaktorischen Reizes wird so nach den aktuellen Ergebnissen am ehesten durch eine Latenzverschiebung verschlüsselt. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen. Kobal beschrieb bspw. 1981 anhand von Reihenuntersuchungen mit unterschiedlichen Reizdauern, dass die Probanden bei Zunahme die Intensität stärker bewerteten, ein Einfluss auf die ERP aber nicht nachweisbar war (100). In Bezug auf unsere Arbeit müssten die beobachteten Veränderungen daher auf eine Interaktion beider Systeme zurückgeführt werden. Zusammenfassend konnten demnach speziell bei den nasal vermittelten Reizen keine Veränderungen der Sensitivität des trigeminalen Signals gefunden werden, es war keine intersensorische Habituation durch einen olfaktorischen Einfluss nachweisbar. Andererseits schien das ZNS im Rahmen der zentralen Informationsintegration die olfaktorische Information zu erkennen und sie in einer Latenzverschiebung zu codieren. Die nicht signifikante aber dennoch auffällige Zunahme der Amplitude bei Reizkombination mit taktiler Stimulation kann aufgrund der verschiedenen peripheren Verarbeitungswege am ehesten als Folge einer zentralen Summation bei sich überschneidenden zerebralen Projektionswegen bewertet werden. Da diese Veränderungen der ERP-Amplituden nur im Falle der taktilen Reizung feststellbar waren, untermauert die Theorie der unterschiedlichen Integration olfaktorischer Reize bei beiden trigeminalen Stimulationsformen. Dass es bei chemosomatosensorischer Reizung unter Berücksichtigung konstanter Stofflichkeiten, Konzentrationen und ISI von CO₂ und PEA zu keiner Amplitudenveränderung wie bei gepulster Stimulation kam, ist

auf den Habituationvorgang des olfaktorischen Systems zurückzuführen. Damit wird die Fähigkeit zur Diskriminierung der für das Individuum relevanten Umwelteinflüsse und zur Orientierung deutlich. Eine Reaktion der chemosomatosensorischen Warnung besteht aber ohne Beeinflussung fort.

Kritisch muss in unserem Versuchsaufbau die Konzentration des olfaktorischen Reizes bewertet werden. Wir nutzten mit einem PEA von 5 % einen Schwellenbereich, bei dem der Proband vor der Messung gerade noch einen Riecheindruck wahrnahm. Während der Untersuchung war dieser durch die Studienteilnehmer nicht mehr wahrnehmbar und damit als unterschwellig zu betrachten. Schwartz und Robbins beschrieben 1995, dass sich die Reaktion auf eine olfaktorische Dauerexposition konzentrationsabhängig unterschied. Intensive Stimuli konnten durch die Versuchsteilnehmer klarer diskriminiert werden und bewirkten auch verstärkte zentral ableitbare Potentiale (157). Weniger intensive Stimuli tendierten zur Habituation. Inhalt weiterführender Studien kann daher die Frage sein, ob die Nutzung einer deutlich überschwelligen Konzentration des olfaktorischen Reizes ähnliche Habituationvorgänge und den gleichen Effekt auf den subjektiven Eindruck und die ableitbaren Potentiale während der Untersuchungen ausübt, oder ob – wie theoretisch vermutet – ein länger anhaltendes Dufttraining zu einem durch Emotion oder Motivation bedingten Lerneffekt und Enhancement der zerebralen Geruchsrepräsentation führt.

Weiterhin konnten mit unseren Beobachtungen zurückliegende Arbeiten zum Amplituden- und Latenzverhalten von chemosensorischen Signalen neu bewertet werden. Tateyama et al. formulierten in einer Studie zu OERPs, dass Konzentrationsänderungen eines olfaktorischen Reizes sich vor allem in der Veränderung der Latenz ausdrückten. Sie stellten bei Konzentrationsanstieg des Vanillin fest, dass sich die OERP - Latenzen stärker verkürzten als dass die Amplituden an Größe zunahmen (168). Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse, dass auch trigeminale Reize, so sie isoliert präsentiert wurden, unter Konzentrationszunahme eine Latenzverkürzung hervorriefen. Weiterhin wurde aber auch deutlich, dass bei zusätzlicher Applikation eines unterschwelligen kontinuierlichen Duftreizes die Latenz in allen Fällen signifikant zunahm. In den Messergebnissen des ersten Versuchs mit gepulster Stimulation ließen sich diese Veränderungen nicht nachweisen. Aus dieser Datenlage wird in erster Linie eine Interaktion beider sensorischer Systeme ersichtlich. Darüber hinaus scheint diese Form der Interaktion auf die länger andauernde Stimulation des olfaktorischen Systems angewiesen.

Ein somatosensorisches Signal unter olfaktorischem Einfluss

Im dritten Versuch untersuchten wir, ob sich ein mechanisch evoziertes trigeminales Potential durch eine simultane olfaktorische Mitreizung verändert. Ansätze zur Beschreibung dieser Form der Interaktion beider sensorischer Systeme finden sich in der Literatur erst in jüngster Zeit. Iannilli et al. veröffentlichten 2008 Studienergebnisse von fMRI-Untersuchungen, in welchen die zentralen Projektionen verschiedener trigeminaler Modalitäten mit olfaktorischen kortikalen Zentren verglichen wurden (85).

Die Wege der gemeinsamen Signalverarbeitung von taktiler und olfaktorischer Reizverarbeitung beschränken sich aller Wahrscheinlichkeit nach auf zentrale Ebenen. Periphere Verknüpfungen, wie sie bei chemosensorischen Neuronen zuletzt beschrieben wurden, lassen sich hier neuroanatomisch nicht nachweisen. Frasnelli et al. veröffentlichten 2006 eine Studie, in der Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion einer normosmischen Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden. Die Schwellen von trigeminalen chemosensorischen und von somatosensorischen Reizen wurden verglichen. Bei chemosensorischer Reizung fanden sich höhere CO₂-Schwellen für Patienten mit erworbener Dysosmie als für Normosmiker, demgegenüber waren bei somatosensorischer Reizung keine Schwellenunterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellbar. Damit scheint die taktile Informationsverarbeitung unbeeinflusst von der olfaktorischen Riechleistung zu sein (61).

Die Daten aus den psychophysischen Messungen unserer aktuellen Studie demonstrierten eine lineare Abhängigkeit des subjektiv empfundenen Intensitätseindrucks von der Konzentration des PEA. Die Datenanalysen zeigten durchgehend signifikante Ergebnisse. In diesem Fall ging es um die Intensitätseinschätzung des allgemeinen Riecheindrucks, also dem des PEA. Daher waren die Ergebnisse verständlicherweise der Konzentrationszunahme des olfaktorischen Reizes zuzuordnen.

In den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen beobachteten wir überraschenderweise ebenso signifikante Veränderungen sowohl für die Amplituden als auch für die Latenzen des trigeminalen Potentials. Es ließ sich ein Rückgang der trigeminalen Signalstärke bei zunehmender PEA-Konzentration und zeitgleich eine Zunahme der Latenz darstellen. Es war eine Konzentrationsabhängigkeit des olfaktorischen Reizes erkennbar. Bei geringer olfaktorischer Mitstimulation war lediglich eine statistische Tendenz der Potentialveränderung nachweisbar. Deutlich signifikant waren die Unterschiede bei hoher PEA-Konzentration. Damit scheint eine gegenseitige

Beeinflussung der beiden sensorischen Systeme auch für die mechanisch (somatosensorisch) evozierten Potentiale wahrscheinlich. Ausgehend davon, dass eine periphere Beeinflussung der Systeme aufgrund der unterschiedlichen Verarbeitungswege unwahrscheinlich ist, müssen die Interaktionsprozesse im Thalamus und in höher gelegenen Zentren stattfinden. Es konnte somit demonstriert werden, dass eine zeitgleiche olfaktorische Reizung in Abhängigkeit ihrer Konzentration eine mechanische trigeminale Aktivierung in ihrer Potentialausbildung hemmt und die Latenz verzögert.

Die Ergebnisse der Intensitätseinschätzung müssen kritisch hinterfragt werden. Die Konzentration des PEA war so gewählt, dass vorrangig eine Einschätzung des Geruchs erfolgte. Ein Vergleich mit den Daten der elektrophysiologischen Messungen ist daher methodisch nicht korrekt. Zukünftige Messungen könnten daher durch Verwendung unterschwelliger Konzentrationen die Objektivität der olfaktorischen Beeinflussbarkeit auf die Intensitätsbeurteilung prüfen.

Weiterführende vergleichende elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen sind notwendig und ggf. in der Lage, die unterschiedliche Charakteristik der Reizverarbeitung gemischter chemosensorischer und gemischter chemosomatosensorischer Reize näher zu beschreiben.

6 Literaturangaben

1. **Ache BW und Young JM.** Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron* 48: 417-430, 2005.
2. **Adrian ED und Matthews BH.** The interpretation of potential waves in the cortex. *Journal of physiology* 81: 440-471, 1934.
3. **Albrecht J und Wiesmann M.** The human olfactory system. Anatomy and physiology. *Der Nervenarzt* 77: 931-939, 2006.
4. **Alimohammadi H und Silver WL.** Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat. *Chem senses* 25: 61-66, 2000.
5. **Allison T und Goff WR.** Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 23: 78, 1967.
6. **Anton F und Peppel P.** Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neurosci* 41: 617-628, 1991.
7. **Araneda RC, Kini AD und Firestein S.** The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature neuroscience* 3: 1248-1255, 2000.
8. **Asan E.** Geruchssystem. In: *Anatomie Band 2*, edited by Benninghoff A, and Drenckhahn D. München: Elsevier, 2004, p. 746–760.
9. **Barnett EM, Evans GD, Sun N, Perlman S und Cassell MD.** Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 15: 2972-2984, 1995.
10. **Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE und Calof AL.** Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Experimental cell research* 306: 309-316, 2005.
11. **Belluscio L und Katz LC.** Symmetry, stereotypy, and topography of odorant representations in mouse olfactory bulbs. *J Neurosci* 21: 2113-2122, 2001.
12. **Bensafi M, Frasnelli J, Reden J und Hummel T.** The neural representation of odor is modulated by the presence of a trigeminal stimulus during odor encoding. *Clin Neurophysiol* 118: 696-701, 2007.
13. **Berger H.** Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 40: 160-179, 1929.
14. **Bevan S, Forbes CA und Winter J.** Protons and capsaicin activate the same ion channels in rat isolated dorsal root ganglion neurones. *J Physiol* 459: 401, 1993.

15. **Bevan S und Yeats J.** Protons activate a cation conductance in a subpopulation of rat dorsal root ganglion neurones. *J Physiol* 433: 145-161, 1991.
16. **Bocca E und Battiston MN.** Odour Perception and Environment Conditions. *Acta Oto-Laryngologica* 57: 391-400, 1964.
17. **Bochat S.** Olfaktorik.de [Interview mit Prof.G.Kobal, D. von Kempfski, W.Stimmel].
18. **Boekhoff I und Breer H.** Termination of second messenger signaling in olfaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 471-474, 1992.
19. **Boesveldt S, Haehner A, Berendse HW und Hummel T.** Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 118: 690-695, 2007.
20. **Bouvet J, Delaleu J und Holley A.** The activity of olfactory receptor cells is affected by acetylcholine and substance P. *Neurosci res* 5: 214-223, 1988.
21. **Bouvet JF, Delaleu JC und Holley A.** Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neurosci lett* 77: 181-186, 1987.
22. **Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J und Hummel T.** Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem senses* 32: 343-353, 2007.
23. **Bramerson A, Nordin S und Bende M.** Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Oto-Laryngologica* 127: 167-174, 2007.
24. **Brand G.** Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci biobehav rev* 30: 908-917, 2006.
25. **Brand G und Millot JL.** Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *The Quarterly journal of experimental psychology* 54: 259-270, 2001.
26. **Breer H und Shepherd GM.** Implications of the NO/cGMP system for olfaction. *Trends in neurosciences* 16: 5-9, 1993.
27. **Broillet MC und Firestein S.** Direct activation of the olfactory cyclic nucleotide-gated channel through modification of sulfhydryl groups by NO compounds. *Neuron* 16: 377-385, 1996.
28. **Broillet MC und Firestein S.** Gaseous second messengers in vertebrate olfaction. *Journal of neurobiology* 30: 49-57, 1996.
29. **Bryant BP.** The roles of carbonic anhydrase in gustation, olfaction and chemical

- irritation. *EXS* 90: 365-374, 2000.
30. **Buck L und Axel R.** A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187, 1991.
 31. **Buonviso N und Chaput M.** Olfactory experience decreases responsiveness of the olfactory bulb in the adult rat. *Neurosci* 95: 325-332, 2000.
 32. **Caggiano AO und Brunjes PC.** Microglia and the developing olfactory bulb. *Neurosci* 52: 717-724, 1993.
 33. **Cain W und Murphy C.** Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284: 255-257, 1980.
 34. **Cain WS.** Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sensory processes* 1: 57-67, 1976.
 35. **Capra NF und Dessem D.** Central connections of trigeminal primary afferent neurons: topographical and functional considerations. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 1-52, 1992.
 36. **Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD und Julius D.** The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824, 1997.
 37. **Classen C, Howes D und Synnot A.** *Aroma. The cultural history of smell.* London/New York: Routledge, 1994, p. 248.
 38. **Cleland TA und Linster C.** Central olfactory processing. In: *Handbook of olfaction and gustation*, edited by Doty R. New York: Marcel Dekker, 2003, p. 165-180.
 39. **Cometto-Muniz JE und Cain WS.** Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int Arch Occ Env Health* 71: 105-110, 1998.
 40. **Corbin A.** Le miasma et la Jonquille. L'odorant et l'imaginaire social XVIII-XIX siècle. Paris: Editions Aubier Montaigne, 1982.
 41. **Dalton P.** Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chem senses* 25: 487-492, 2000.
 42. **Dalton P, Doolittle N, Nagata H und Breslin PA.** The merging of the senses: integration of subthreshold taste and smell. *Nature neuroscience* 3: 431-432, 2000.
 43. **Dalton P und Wysocki CJ.** The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys* 58: 781-792, 1996.

44. **Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, Gudziol H, Huttenbrink KB und Hummel T.** Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *Hno* 52: 112-120, 2004.
45. **Deibler KD, Acree TE und Lavin EH.** Aroma analysis of coffee brew by gas chromatography-olfactometry. In: *Food flavors: formation, analysis and packaging influences*, edited by Contis ET, Ho CT, and Mussinan CJ. Amsterdam: Elsevier Science, 1998, p. 69-78.
46. **Dellacorte C, Restrepo D, Menco BP, Andreini I und Kalinoski DL.** G alpha 9/G alpha 11: immunolocalization in the olfactory epithelium of the rat (*Rattus rattus*) and the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Neurosci* 74: 261-273, 1996.
47. **Doty R.** Olfaction. *Annual review of psychology* 52: 423-452, 2001.
48. **Doty R, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ und Lowry LD.** Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol behav* 20: 175-185, 1978.
49. **Doty R, Shaman P, Applebaum S, Giberson R, Siksorski L und Rosenberg L.** Smell identification ability: changes with age. *Science (New York, NY)* 226: 1441-1443, 1984.
50. **Doty RL.** A review of olfactory dysfunctions in man. *Am J Otolaryngol* 1: 57-79, 1979.
51. **Dzeja C, Hagen V, Kaupp UB und Frings S.** Ca²⁺ permeation in cyclic nucleotide-gated channels. *The EMBO journal* 18: 131-144, 1999.
52. **Eichholz S.** Objektive Riechprüfung mit kognitiven Potentialen durch Aufzeichnung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) und der kontingenten negativen Variation (CNV). *Dissertation der Medizinischen Fakultät Charité Berlin* 2004.
53. **Finger T, Getchell M, Getchell T und Kinnamon J.** Afferent and efferent functions of peptidergic innervation of the nasal cavity. In: *Chemical Senses: Irritation*, edited by B.G. Green JRM, and M.R. Kare. New York: Marcel Dekker, 1990, p. p.1-20.
54. **Finger TE, Bottger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H und Silver WL.** Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 8981-8986, 2003.

55. **Finkenzeller P.** Average EEG potentials in olfactory stimulation. *Pflugers Archiv fur die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 292: 76-80, 1966.
56. **Firestein S.** How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413: 211-218, 2001.
57. **Firestein S und Zufall F.** Membrane currents and mechanisms of olfactory transduction. *Ciba Foundation symposium* 179: 115-126; discussion 126-130, 147-119, 1993.
58. **Frasnelli J und Hummel T.** Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain res* 987: 201-206, 2003.
59. **Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Huttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA und Hummel T.** Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261: 411-415, 2004.
60. **Frasnelli J, Schuster B und Hummel T.** Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cereb Cortex* 17: 370-377, 2007.
61. **Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T und Hummel T.** Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neurosci* 142: 541-546, 2006.
62. **Frings S, Lynch JW und Lindemann B.** Properties of cyclic nucleotide-gated channels mediating olfactory transduction. Activation, selectivity, and blockage. *The Journal of general physiology* 100: 45-67, 1992.
63. **Getchell TV.** Electrogenic sources of slow voltage transients recorded from frog olfactory epithelium. *J Neurophysiol* 37: 1115-1130, 1974.
64. **Gilad Y, Bustamante CD, Lancet D und Paabo S.** Natural selection on the olfactory receptor gene family in humans and chimpanzees. *American journal of human genetics* 73: 489-501, 2003.
65. **Gilad Y, Man O, Paabo S und Lancet D.** Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 3324-3327, 2003.
66. **Gomez G, Rawson NE, Cowart B, Lowry LD, Pribitkin EA und Restrepo D.** Modulation of odor-induced increases in $[Ca^{2+}]_i$ by inhibitors of protein kinases A and C in rat and human olfactory receptor neurons. *Neurosci* 98: 181-189, 2000.

67. **Gudziol H, Schubert M und Hummel T.** Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63: 72-75, 2001.
68. **Hamauzu Y.** Odor Perception Measurement by the Use of Odorless Room. *Sangyo Kogai (Industrial Public Nuisance)* 5: 718–723, 1969.
69. **Handwerker HO, Iggo A und Zimmermann M.** Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1: 147-165, 1975.
70. **Holbrook EH, Leopold DA und Schwob JE.** Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 115: 2144-2154, 2005.
71. **Hummel T.** Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36: 147-155, 2000.
72. **Hummel T, Doty RL und Yousem DM.** Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem senses* 30 Suppl 1: i205-206, 2005.
73. **Hummel T, Futschik T, Frasnelli J und Huttenbrink KB.** Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* 140-141: 273-280, 2003.
74. **Hummel T, Gruber M, Pauli E und Kobal G.** Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92: 426-432, 1994.
75. **Hummel T, Hahner A, Witt M und Landis BN.** Examination of the sense of smell. *Hno* 55: 827-837; quiz 838, 2007.
76. **Hummel T, Klimek L, Welge-Lussen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B und Kobal G.** Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders. *Hno* 48: 481-485, 2000.
77. **Hummel T, Knecht M und Kobal G.** Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain res* 717: 160-164, 1996.
78. **Hummel T und Kobal G.** Olfactory event-related potentials. In: *Methods in chemosensory research*, edited by Simon SA, and Nicolelis MAL. Boca Raton: CRC Press, 2001, p. 429-464.
79. **Hummel T, Kobal G, Gudziol H und Mackay-Sim A.** Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.

- Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 237-243, 2007.
80. **Hummel T und Livermore A** Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occ Env Health* 75: 305-313, 2002.
 81. **Hummel T, Livermore A, Hummel C und Kobal G**. Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84: 192-195, 1992.
 82. **Husner A, Frasnelli J, Welge-Lussen A, Reiss G, Zahnert T und Hummel T**. Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function. *Laryngoscope* 116: 1520-1522, 2006.
 83. **Huttunen J, Kobal G, Kaukoranta E und Hari R**. Cortical responses to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa; a magnetoencephalographic study in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64: 347-349, 1986.
 84. **Iannetti GD, Porro CA, Pantano P, Romanelli PL, Galeotti F und Cruccu G**. Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex. *NeuroImage* 19: 906-912, 2003.
 85. **Iannilli E, Del Gratta C, Gerber JC, Romani GL und Hummel T**. Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain* 139: 376-388, 2008.
 86. **Inokuchi A, Kimmelman CP und Snow JB, Jr**. Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 473-477, 1993.
 87. **Isaacson JS und Strowbridge BW**. Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS. *Neuron* 20: 749-761, 1998.
 88. **Jacquot L, Monnin J und Brand G**. Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *C R Biol* 327: 305-311, 2004.
 89. **Jones-Gotman M und Zatorre RJ**. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26: 387-400, 1988.
 90. **Jones DT und Reed RR**. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science (New York, NY)* 244: 790-795, 1989.
 91. **Jones NG, Slater R, Cadiou H, McNaughton P und McMahon SB**. Acid-induced pain and its modulation in humans. *J Neurosci* 24: 10974-10979, 2004.
 92. **Junqueira LCU, Carneiro J und Kelley RO**. *Histologie*. Berlin: Springer, 2005, p. 479.

93. **Jütte R.** Geschichte der Sinne. Von der Antike bis zum Cyber-Space. München: Beck, 2000, p. 416.
94. **Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, Haga T, Kataoka H und Touhara K.** Molecular bases of odor discrimination: Reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *J Neurosci* 21: 6018-6025, 2001.
95. **Katz SH und Talbert EJ.** Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammable and poisonous gases. US Department of Commerce, Bureau of Mines, 1930, p. 37.
96. **Kelly P und Dodd J.** Anatomical organization of the nervous system. In: *Principles of Neural Science*, edited by Eric R. Kandel JHSaTMJE. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1991, p. Ch. 19, pp. 273-282.
97. **Kettenmann B, Hummel C, Stefan H und Kobal G.** Multichannel magnetoencephalographical recordings: separation of cortical responses to different chemical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 46: 271-274, 1996.
98. **Kleene SJ.** Block by external calcium and magnesium of the cyclic-nucleotide-activated current in olfactory cilia. *Neurosci* 66: 1001-1008, 1995.
99. **Knecht M und Hummel T.** Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol behav* 83: 13-19, 2004.
100. **Kobal G.** Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. Stuttgart: Thieme Verlag, 1981.
101. **Kobal G und Hummel C.** Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71: 241-250, 1988.
102. **Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S und Wolf S.** "Sniffin' Sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222-226, 1996.
103. **Kobal G und Plattig KH.** Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 9: 135-145, 1978.
104. **Komai M und Bryant BP.** Acetazolamide specifically inhibits lingual trigeminal nerve responses to carbon dioxide. *Brain research* 612: 122-129, 1993.
105. **Konnerth A.** Proton induced transformation of calcium channels in chick dorsal root ganglion cells. *Journal of Physiology* 386: 603-633, 1987.

106. **Kratskin I, Hummel T, Hastings L und Doty R.** 3-Methylindole alters both olfactory and trigeminal nasal mucosal potentials in rats. *Neuroreport* 11: 2195-2197, 2000.
107. **Krauel K, Pause BM, Sojka B, Schott P und Ferstl R.** Attentional modulation of central odor processing. *Chem senses* 23: 423-432, 1998.
108. **Krautwurst D, Yau KW und Reed RR.** Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. *Cell* 95: 917-926, 1998.
109. **Kunsch K und Kunsch S.** *Der Mensch in Zahlen / Eine Datensammlung in Tabellen mit über 20.000 Einzelwerten.* München, Heidelberg: Elsevier, Spektrum-Akademischer Verlag, 2007, p. 399.
110. **Kurahashi T und Menini A.** Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. *Nature* 385: 725-729, 1997.
111. **Landis BN, Konnerth CG und Hummel T.** A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114: 1764-1769, 2004.
112. **Lang PM, Burgstahler R, Sippel W, Irnich D, Schlotter-Weigel B und Grafe P.** Characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the membrane of unmyelinated human C-fiber axons by in vitro studies. *J Neurophysiol* 90: 3295-3303, 2003.
113. **Laska M.** Perception of trigeminal chemosensory qualities in the elderly. *Chem senses* 26: 681-689, 2001.
114. **Laska M und Teubner P.** Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic alcohols and aldehydes. *Chem senses* 24: 263-270, 1999.
115. **Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, S PC, Maul-Pavicic A, Jager M, Li XH, Breer H, Zufall F und Boehm T.** MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science (New York, NY)* 306: 1033-1037, 2004.
116. **Leopold D, Hummel T, Schwob J, Hong S, Knecht M und Kobal G.** Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 110: 417-421, 2000.
117. **Livermore A und Hummel T.** The influence of training on chemosensory event-related potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. *Chem senses* 29: 41-51, 2004.
118. **Livermore A, Hummel T und Kobal G.** Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83: 201-210, 1992.

119. **Lotsch J und Hummel T.** The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behavioural brain research* 170: 78-83, 2006.
120. **Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF und Lethlean AK.** Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 38: 865-873, 1975.
121. **Malnic B, Hirono J, Sato T und Buck LB.** Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96: 713-723, 1999.
122. **Menashe I, Man O, Lancet D und Gilad Y.** Different noses for different people. *Nature genetics* 34: 143-144, 2003.
123. **Mendell LM und Wall PD.** Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 206: 97-99, 1965.
124. **Mohammadian P, Schaefer D, Hummel T und Kobal G.** Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology* 37: 175-178, 1999.
125. **Mombaerts P.** Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Current opinion in neurobiology* 14: 31-36, 2004.
126. **Mori K.** Grouping of odorant receptors: odour maps in the mammalian olfactory bulb. *Biochemical Society Transactions* 31: 134-136, 2003.
127. **Mori K, Nagao H und Yoshihara Y.** The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science (New York, NY)* 286: 711-715, 1999.
128. **Morrison EE und Costanzo RM.** Morphology of the human olfactory epithelium. *The Journal of comparative neurology* 297: 1-13, 1990.
129. **Müller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R und Hummel T.** Reduced olfactory bulb volume in posttraumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16: 475-478, 2005.
130. **Müller G.** Schmerzkorrelierte evozierte Potentiale nach Stimulation der menschlichen Nasenschleimhaut mit verschiedenen Kohlendioxid-Konzentrationen. Med. Diss. Erlangen: 1988.
131. **Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R und Nondahl DM.** Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 288: 2307-2312, 2002.
132. **Nagao H, Yamaguchi M, Takahash Y und Mori K.** Grouping and representation of odorant receptors in domains of the olfactory bulb sensory map. *Microscopy research and technique* 58: 168-175, 2002.

133. **Neundörfer B.** *EEG-Fibel - Das EEG in der ärztlichen Praxis.* Elsevier Urban und Fischer, 5.Aufl., 2002, p. 278.
134. **Nibu K, Li G, Zhang X, Rawson NE, Restrepo D, Kaga K, Lowry LD, Keane WM und Rothstein JL.** Olfactory neuron-specific expression of NeuroD in mouse and human nasal mucosa. *Cell and tissue research* 298: 405-414, 1999.
135. **Noe J und Breer H.** Functional and molecular characterization of individual olfactory neurons. *Journal of neurochemistry* 71: 2286-2293, 1998.
136. **Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA und Ellison DW** Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope* 106: 739-744, 1996.
137. **Osterhammel P, Terkildsen K und Zilstorff K.** Electro-olfactograms in man. *The Journal of laryngology and otology* 83: 731-733, 1969.
138. **Pause B, Sojka B und Ferstl R.** Central processing of odor concentration is a temporal phenomenon as revealed by chemosensory event-related potentials (CSERP). *Chem senses* 22: 9-26, 1997.
139. **Pause B, Sojka B, Krauel K und Ferstl R.** The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology* 33: 376-384, 1996.
140. **Pause BM und Krauel K.** Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *Int J Psychophysiol* 36: 105-122, 2000.
141. **Peppel K, Boekhoff I, McDonald P, Breer H, Caron MG und Lefkowitz RJ.** G protein-coupled receptor kinase 3 (GRK3) gene disruption leads to loss of odorant receptor desensitization. *J biologic chemistry* 272: 25425-25428, 1997.
142. **Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lotsch J, Skarke C und Frolich L.** Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *American journal of psychiatry* 160: 1995-2002, 2003.
143. **Prescott J.** The generalizability of capsaicin sensitization and desensitization. *Physiol behav* 66: 741-749, 1999.
144. **Price DD, Hu JW, Dubner R und Gacely RH.** Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3: 57-68, 1977.
145. **Price JL.** Olfactory system. In: *The human nervous system*, edited by Paxinos G. New York: Academic Press, 1990, p. 979-998.

146. **Probst R, Grevers G und Iro H.** *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. Thieme, 2.Aufl., 2008.
147. **Rawson N, Gomez G, Cowart B, Brand J, Lowry L, Pribitkin E und Restrepo D.** Selectivity and response characteristics of human olfactory neurons. *Journal of neurophysiology* 77: 1606-1613, 1997.
148. **Rawson NE und Gomez G.** Cell and molecular biology of human olfaction. *Microscopy research and technique* 58: 142-151, 2002.
149. **Raymond SA, Thalhammer JG, Popitz-Bergez F und Strichartz GR.** Changes in axonal impulse conduction correlate with sensory modality in primary afferent fibers in the rat. *Brain research* 526: 318-321, 1990.
150. **Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T und Hummel T.** A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 139-144, 2006.
151. **Restrepo D, Okada Y, Teeter JH, Lowry LD, Cowart B und Brand JG.** Human olfactory neurons respond to odor stimuli with an increase in cytoplasmic Ca²⁺. *Biophysical journal* 64: 1961-1966, 1993.
152. **Rolls E.** Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec* 281 A: 1212-1225, 2004.
153. **Roscher S, Mohammadian P, Schneider A, Wendler J, Hummel T und Kobal G.** Olfactory input facilitates trigeminal chemosensitivity. In: *Twelfth Congress of European Chemoreception Research Organisation (ECRO XII)*. Zurich, Switzerland: 1997.
154. **Schaefer ML, Bottger B, Silver WL und Finger TE.** Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444: 221-226, 2002.
155. **Scheibe M, Zahnert T und Hummel T.** Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport* 17: 1417-1420, 2006.
156. **Schild D und Restrepo D.** Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiological reviews* 78: 429-466, 1998.
157. **Schwartz B und Robbins S.** *Psychology of learning and behavior*. WW Norton & Co, 1995, p. 440.
158. **Sekizawa SI und Tsubone H.** Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respiration physiology* 96: 37-48, 1994.

159. **Serizawa S, Miyamichi K und Sakano, H.** One neuron-one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends in Genetics* 20: 648–653, 2004.
160. **Silver W, Clapp T, Stone L und Kinnamon S.** TRPV1 receptors and nasal trigeminal chemesthesis. *Chem senses* 31: 807-812, 2006.
161. **Silver W, Mason J, Marshall D und Maruniak J.** Rat trigeminal, olfactory and taste responses after capsaicin desensitization. *Brain research* 333: 45-54, 1985.
162. **Silver WL.** Physiological factors in nasal trigeminal chemoreception. In: *Chemical Senses, vol 2, Irritation*, edited by Green BG MJ, Kare MR. New York: Marcel Dekker, 1991, p. pp 21-37.
163. **Sosinsky A, Glusman G und Lancet D.** The genomic structure of human olfactory receptor genes. *Genomics* 70: 49-61, 2000.
164. **Spehr J, Spehr M, Hatt H und Wetzell CH.** Subunit-specific P2X-receptor expression defines chemosensory properties of trigeminal neurons. *The European journal of neuroscience* 19: 2497-2510, 2004.
165. **Spehr M, Kelliher KR, Li XH, Boehm T, Leinders-Zufall T und Zufall F.** Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. *J Neurosci* 26: 1961-1970, 2006.
166. **Steen KH, Reeh PW, Anton F und Handwerker HO.** Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci* 12: 86-95, 1992.
167. **Szallasi A und Blumberg PM.** Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological reviews* 51: 159-212, 1999.
168. **Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H und Kobal G.** Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 449-455, 1998.
169. **Thürauf N, Gjuric M, Kobal G und Hatt H.** Cyclic nucleotide-gated channels in identified human olfactory receptor neurons. *The European journal of neuroscience* 8: 2080-2089, 1996.
170. **Torebjork HE und Hallin RG.** C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Ups* 75: 81-84, 1970.
171. **Touhara K.** Odor discrimination by G protein-coupled olfactory receptors. *Microscopy research and technique* 58: 135-141, 2002.
172. **Trombley PQ und Shepherd GM.** Synaptic transmission and modulation in the olfactory bulb. *Current opinion in neurobiology* 3: 540-547, 1993.

173. **Vennemann MM, Hummel T und Berger K.** The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology* 255: 1121-1126, 2008.
174. **Weinstock RS, Wright HN und Smith DU.** Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol behav* 53: 17-21, 1993.
175. **Welge-Lussen A.** Chemosensory evoked potentials. Applications and significance in routine clinical practice. *Hno* 47: 453-455, 1999.
176. **Wundt W.** *Beiträge zur Theorie der Sinneswahrnehmung.* Leipzig: C.F. Winter'sche Verlagshandlung, 1862, p. 451.
177. **Wysocki C und Gilbert A.** National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Annals of the New York Academy of Sciences* 561: 12-28, 1989.
178. **Xiang Y, Li Y, Zhang Z, Cui K, Wang S, Yuan XB, Wu CP, Poo MM und Duan S.** Nerve growth cone guidance mediated by G protein-coupled receptors. *Nature neuroscience* 5: 843-848, 2002.
179. **Zou Z, Li F und Buck LB.** Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 7724-7729, 2005.
180. **Zozulya S, Echeverri F und Nguyen T.** The human olfactory receptor repertoire. *Genome biology* 2: RESEARCH 0018, 2001.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Ergänzende Tabellen

Tabelle A – Anamnestische Daten der Untersuchungsteilnehmer (aus n = 27)

| | | FRAUEN (13) | MÄNNER (14) | |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|
| Alter in Jahren | min-max | 23-30 | 25-29 | |
| | Durchschnitt | 24,46 | 26,36 | |
| Ausbildungsstand | berufstätig | 1 | 3 | |
| | Studium | 12 | 11 | |
| Körpergröße | Durchschnitt in cm | 170,4 | 185 | |
| Körpergewicht | Durchschnitt in kg | 61,7 | 77,6 | |
| BMI | Durchschnitt | 21,2 | 22,7 | |
| Allergien | | 4 | 7 | |
| Alkoholkonsum | Nicht | 1 | 1 | |
| | gelegentlich | 12 | 13 | |
| | regelmäßig | 0 | 0 | |
| Rauchen | keine Anamnese | 10 | 10 | |
| | Ja | 3 | 4 | |
| subjektives Riechvermögen | sehr gut | 0 | 1 | |
| | Gut | 7 | 8 | |
| | durchschnittlich | 6 | 5 | |
| | schlechter | 0 | 0 | |
| | sehr schlecht | 0 | 0 | |
| 12-item Sniffin' Sticks | Rechts | 11,3 | 11,1 | |
| | Links | 11,5 | 11,3 | |
| Atmung subjektiv | Sehr gut | seitengleich | 2 | 2 |
| | Normal | seitengleich | 5 | 6 |
| | Schlechter | seitengleich | 2 | 2 |
| | Behindert | Rechts > Links | 2 | 3 |
| | | Rechts < Links | 1 | 1 |
| Septumdeviation | Rechts | 7 | 3 | |
| | Links | 4 | 9 | |
| | = | 0 | 1 | |
| Operationen | Septumkorrektur | 0 | 1 | |
| | PE/AT/TE | 1 | 4 | |
| | Keine | 12 | 9 | |

12-item Sniffin' Sticks: Bewertung nach Anzahl der richtigen Antworten auf einer Skala von 1-12; *PE/AT/TE*: Polypektomie/Adenotomie/Tonsillektomie

Tabelle B – Deskriptive Statistik des Versuchsaufbaus 1

| Deskriptive Statistik olfaktorischer und trigeminaler ERP an Position Cz und die Intensitätsangaben vom Versuch 1 | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|-------|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|--|
| Parameter | CO ₂ 40% PEA 0% | | CO ₂ 40% PEA 5% | | CO ₂ 40% PEA 20% | | CO ₂ 60% PEA 0% | | CO ₂ 60% PEA 5% | | CO ₂ 60% PEA 20% | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | |
| Amplitude P1 | -1,81 | 2,29 | -2,69 | 1,95 | -2,51 | 2,71 | -5,12 | 3,43 | -3,42 | 4,37 | -3,60 | 3,13 | |
| Amplitude N1 | 6,43 | 4,10 | 7,68 | 4,23 | 8,24 | 5,46 | 11,60 | 8,84 | 13,36 | 8,25 | 14,43 | 7,80 | |
| Amplitude P2 | -9,98 | 2,79 | -12,38 | 4,22 | -12,89 | 3,71 | -17,95 | 6,19 | -21,62 | 6,15 | -18,79 | 5,92 | |
| Latenz P1 | 255,53 | 68,73 | 221,88 | 89,12 | 226,82 | 67,64 | 227,76 | 50,3 | 223,29 | 53,20 | 219,76 | 46,72 | |
| Latenz N1 | 346,82 | 59,06 | 336,47 | 71,36 | 334,35 | 64,51 | 322,59 | 51,09 | 328,94 | 33,39 | 307,53 | 36,44 | |
| Latenz P2 | 511,29 | 79,05 | 499,53 | 74,81 | 504,24 | 68,04 | 469,65 | 48,11 | 480,24 | 48,51 | 483,53 | 74,26 | |
| Intensität | 8,77 | 5,27 | 14,42 | 8,37 | 21,97 | 11,32 | 50,26 | 17,15 | 51,90 | 19,14 | 56,45 | 18,49 | |

Legende: Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), n=17/31, Amplituden in μ V, Latenzen in ms ec, Intensität in EU (estimation units)
 v/v – Volumenprozent, CO₂ – Kohlendioxid, PEA – Phenylethylalkohol

Tabelle C – Deskriptive Statistik des Versuchsaufbaus 2

| Deskriptive Statistik olfaktorischer und trigeminaler ERP an Position Cz und die Intensitätsangaben vom Versuch 2 | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|--------|------------------------------|-------|------------------------------|--------|------------------|--------|-----------------------------|-------|-----------------------------|---------|--|
| Parameter | Luftpuff ohne PEA | | CO ₂ 40% ohne PEA | | CO ₂ 60% ohne PEA | | Luftpuff mit PEA | | CO ₂ 40% mit PEA | | CO ₂ 60% mit PEA | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | |
| Amplitude P1 | -1,05 | 4,11 | -1,22 | 3,55 | -4,13 | 3,90 | -1,41 | 4,26 | -2,52 | 3,43 | -5,09 | 4,13 | |
| Amplitude N1 | 7,36 | 8,38 | 6,95 | 2,61 | 10,33 | 7,04 | 7,47 | 8,13 | 4,76 | 4,73 | 10,69 | 7,84 | |
| Amplitude P2 | -13,98 | 6,05 | -7,07 | 3,10 | -16,41 | 5,45 | -18,78 | 6,69 | -7,91 | 4,35 | -16,70 | 6,97 | |
| Latenz P1 | 182,57 | 61,66 | 255,71 | 59,98 | 229,71 | 38,52 | 183,14 | 49,69 | 310,86 | 66,39 | 252,57 | 47,30 | |
| Latenz N1 | 248 | 71,52 | 331,43 | 54,53 | 316,29 | 32,82 | 233,14 | 52,12 | 364,57 | 66,23 | 344,29 | 30,80 | |
| Latenz P2 | 409,71 | 82,06 | 491,43 | 58,26 | 466,86 | 34,10 | 394,86 | 47,29 | 524,57 | 66,67 | 499,43 | 39,69 | |
| Intensität | 15,5 | 15,804 | 11,12 | 7,794 | 49,38 | 14,743 | 15,798 | 12,389 | 10,02 | 6,191 | 48,241 | 16,5727 | |

Legende: Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), n=17/31, Amplituden in µV, Latenzen in msec, Intensität in EU (estimation units)
v/v – Volumenprozent, CO₂ – Kohlenstoffdioxid, PEA – Phenylethylalkohol

Tabelle D – Deskriptive Statistik des Versuchsaufbaus 3

| Deskriptive Statistik olfaktorischer und trigeminaler ERP an Position Cz und die Intensitätsangaben vom Versuch 3 | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Parameter | Luftpuff und PEA 0% v/v | | Luftpuff und PEA 5% v/v | | Luftpuff und PEA 20% v/v | |
| | M | SD | M | SD | M | SD |
| Amplitude P1 | -2,33 | 4,50 | -2,94 | 4,63 | -3,25 | 5,47 |
| Amplitude N1 | 7,75 | 7,87 | 6,64 | 6,40 | 5,65 | 7,79 |
| Amplitude P2 | -15,91 | 5,08 | -14,71 | 5,25 | -13,87 | 4,93 |
| Latenz P1 | 151 | 54,20 | 165,67 | 57,95 | 174,67 | 69,55 |
| Latenz N1 | 211,67 | 65,64 | 229,33 | 68,53 | 234,33 | 67,97 |
| Latenz P2 | 388 | 81,60 | 374,17 | 92,42 | 374 | 94,70 |
| Intensität | 13,21 | 10,42 | 20,75 | 12,189 | 28,25 | 14,52 |

Legende: Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), n=17/31, Amplituden in μV , Latenzen in msec, Intensität in EU (estimation units)
 v/v – Volumenprozent, CO₂ – Kohlenstoffdioxid, PEA – Phenylethylalkohol

Tabellen aus dem Textverlauf:

| | | |
|----------------|--|--------|
| Tabelle 1: | Bekannte partielle Anosmien und ihre Häufigkeiten (Schmidt 1998)..... | 32 |
| Tabelle 2: | Geruchsklassifikation nach Amoore | 35 |
| Tabelle 3: | Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie | 47 |
| Tabelle 4: | 12-item-Identifikationstest. Richtige Lösungen jeweils markiert. | 48 |
| Tabelle 5: | Reizklassen der ersten Versuchsreihe | 67 |
| Tabelle 6: | Reizklassen der zweiten Versuchsreihe | 68 |
| Tabelle 7: | Reizklassen der dritten Versuchsreihe | 69 |
| Tabellen 8-29: | T-Test der relevanten Paarvergleiche | 71 ff. |

7.2 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| Bild 1: | S-Carvon (Kümmel); R-Carvon (Minze)..... | 12 |
| Bild 2: | Die olfaktorische Zelle schematisch (Riechepithel nach Prof. Krstic, Lausanne, aus: „Illustrated Encyclopedia of Human Histology“, Springer 1984) und rasterelektronenmikroskopisch betrachtet (aus: Sonderheft Neurowissenschaften der Ruhr-Universität Düsseldorf Neurorubin 2003, Hatt H.) | 14 |
| Bild 3: | Domänenstruktur eines olfaktorischen Rezeptors (aus: Sonderheft Neurowissenschaften der Ruhr-Universität Düsseldorf Neurorubin 2003, Hatt H.) | 16 |
| Bild 4: | Modell der Ligand-Rezeptor-Beziehung und der Repräsentation im OB (aus: Nature 413, 2001, Firestein). | 17 |
| Bild 5: | Olfaktorische Signaltransduktion (aus: „Der Nervenarzt“ 2006, Albrecht et al.; mod. nach Berg et al.2002)..... | 18 |
| Bild 6: | Visualisierung von P2-Geruchsrezeptoren am Rattenmodell, Projektion in den OB (aus: „Der Nervenarzt“ 2006, Albrecht et al.; mod. nach Mombaerts et al. 1996), Signalvermittlung verschiedener ORN auf ein Glomerulus (mod. nach nobelprize.org/medicine von Buck und Axel) | 20 |
| Bild 7: | Neuronale Verschaltung im OB (mod. aus „Biol. unserer Zeit“ 2005, Waldeck und Frings)..... | 21 |
| Bild 8: | Olfaktorische Integration und deren zentralnervöse Verarbeitung (aus: „Der Nervenarzt“ 2006, Albrecht et al., mod. nach Zou et al. 2001) | 23 |
| Bild 9: | Olfaktorische kortikale Verknüpfungen (aus: Neuron 2005, Zolano et al.) 22 | |

| | | |
|----------|---|----|
| Bild 10: | Innervationsbereich des N.trigeminus (aus: „Anatomie des Menschen“ 2006, Netter)..... | 24 |
| Bild 11: | Gliederung somatosensorischer Areale im Großhirn, Frontalschnitt im Bereich des Gyrus praecentralis, mod. aus www.sinnesphysiologie.de , zitiert Jan 2009 | 26 |
| Bild 12: | Intensitätseinschätzung nach Stimulation mit Nikotin (mod. nach Hummel, 2000)..... | 27 |
| Bild 13: | Prozentuale Verteilung der Ursachen von Riechstörungen, OLW – obere Luftwege (mod. aus „HNO“ 2004 nach Damm et al.) | 33 |
| Bild 14: | Adaptationverhalten sensorischer Systeme, oben Form der Reizdarbietung und unten resultierende Empfindung (aus: wissenschaft-online.de) | 41 |
| Bild 15: | EEG-Ableitungsschema nach dem 10-20-Modell (mod. nach Medizintechnik GmbH Schreiber und Tholen, Stade)..... | 50 |
| Bild 16: | Olfaktometer OM6/b der Firma Burghart, Wedel | 54 |
| Bild 17: | Schnittbild des Aufbereitungsmoduls zur Luftanfeuchtung und -erwärmung (mit Genehmigung der Fa. Burghart, Wedel)..... | 55 |
| Bild 18: | Nasenstück des Olfaktometers und Schnittbild des Schaltstückes (mit Genehmigung der Fa. Burghart, Wedel)..... | 56 |
| Bild 19: | Flussregulationsmodell im ISI und während des Stimulus (ME – Main Exhaust, D – Dilution, O – Odor) | 57 |
| Bild 20: | Darstellung eines chemosensorisch evozierten Potentials, Stimulus onset-Zeitpunkt der Reizapplikation, dargestellt die relevanten Messpunkte | 65 |
| Bild 21: | 2 Reizklassen, rechts die Korrelation der Intensitäten (EU – estimation units) | 71 |
| Bild 22: | 3 Reizklassen, rechts die Korrelation der Intensitäten (EU – estimation units) | 71 |
| Bild 23: | Intensität aller Klassen (in EU – estimation unit) | 72 |
| Bild 24: | Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 1 | 73 |
| Bild 25: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 73 |
| Bild 26: | Korrelation der relevanten Reizklassen | 74 |
| Bild 27: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 75 |
| Bild 28: | Grafische Darstellung der Latenz aller Reizklassen | 75 |
| Bild 29: | Grafische Darstellung der 3 Reizklassen der deren Korrelation | 76 |
| Bild 30: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 77 |

| | | |
|----------|---|----|
| Bild 31: | Grafische Darstellung des Spitze-zu-Spitze-Verhältnisses N1P2 mit Abnahme der Amplitude durch zunehmende PEA-Konzentration (bei CO ₂ – 60 vol%)..... | 78 |
| Bild 32: | Nochmaliger grafischer Vergleich aller Ableitungspunkte.. | 78 |
| Bild 33: | Grafische Darstellung der Intensität (in EU – estimation unit)..... | 79 |
| Bild 34: | Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 2 | 80 |
| Bild 35: | Grafische Darstellung der Reizklassen..... | 81 |
| Bild 36: | Grafische Darstellung der Reizklassen..... | 82 |
| Bild 37: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 82 |
| Bild 38: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 83 |
| Bild 39: | Grafische Darstellung der Reizklassen..... | 84 |
| Bild 40: | Grafische Darstellung der Reizklassen..... | 84 |
| Bild 41: | Grafische Darstellung der Reizklassen..... | 85 |
| Bild 42: | Grafische Darstellung der Intensität (in EU – estimation unit)..... | 86 |
| Bild 43: | Grand means aller ERP-Messpunkte aus Versuch 3 | 87 |
| Bild 44: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 87 |
| Bild 45: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 88 |
| Bild 46: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 89 |
| Bild 47: | Grafische Darstellung der Reizklassen und deren Korrelation | 89 |
| Bild 48: | Grafische Darstellung der Reizklassen über den Ableitpositionen | 90 |
| Bild 49: | Grafische Darstellung der Reizklassen über den Ableitpositionen | 91 |