

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Bedeutung des Geruchssinnes	1
1.2 Anatomie und Physiologie des Riechsystems	3
1.2.1 Die Nasenhöhle	3
1.2.1.1 Anatomie	3
1.2.1.2 Physiologie	5
1.2.2 Das trigeminale System	6
1.2.2.1 Anatomie	6
1.2.2.2 Physiologie	9
1.2.2.3 Trigeminale Rezeptoren	12
1.2.3 Das olfaktorische System	14
1.2.3.1 Anatomie	14
1.2.3.2 Physiologie	16
1.2.4 Olfaktorisch-trigeminale Einflüsse	16
1.2.5 Nasenklappenregion	21
1.4 Olfaktometrie	23
1.4.1 Psychophysische Testverfahren	23
1.4.2 Elektrophysiologische Testverfahren	26
1.5 Elektroencephalogramm und ereignis-korrelierte Potenziale	27
1.5.1 Elektroencephalogramm (EEG)	27
1.5.2 Ereignis-korrelierte Potenziale	28
1.5.3 Chemosensorisch ereignis-korrelierte Potenziale (CSEKP)	30
1.5.3.1 Olfaktorisch evozierte Potenziale (OEP)	30
1.5.3.2 Chemosomatosensorisch evozierte Potenziale (CSSEP)	33
1.6 Magnetresonanztomographie	35
2. Fragestellung und Hypothese	36
3. Material und Methoden	37
3.1 Probanden–Aufklärung und Einschlusskriterien	37
3.2 Bestimmung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin' Sticks“	39
3.2.1 Anwendung der „Sniffin' Sticks“	39
3.2.2 Schwellenbestimmung	40
3.2.3 Diskrimination	42
3.2.4 Identifikation	43
3.2.5 Beurteilung der Ergebnisse der „Sniffin' Sticks“	44
3.3 Aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR)	45
3.4 Das Olfaktometer	46
3.4.1 Aufbau des Olfaktometers	46
3.4.2 Reizstoffauswahl, Reizstoffaufbereitung und Reizabgabe	48
3.4.3 Artefaktfreie Reizdarbietung	49
3.4.4 Elektroencephalogramm und chemosensorisch evozierte Potenziale	49
3.4.5 Versuchsablauf	52
3.5 CO ₂ –Schwelle	53
3.6 Händigkeit	53
3.7 Bildgebende und bildverarbeitende Methoden	54
3.7.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	54
3.7.2 „DICOM Works“	54
3.7.3 Ausmessung mit „Adobe Photoshop 7.0“	55
3.7.4 Segmentmodell	55
3.8 Studiendesign und Versuchsablauf	59
3.8.1 Standort der Messungen	59
3.8.2 Zeitliche Abfolge der Untersuchungen	59
3.9 Statistische Methoden	60
4. Ergebnisse	61
4.1 Deskriptive Statistik der Nasenvolumina und Latenzen	61

4.2 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und trigeminaler Sensitivität.....	62
4.2.1 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und durch CO ₂ evozierte Potenziale.....	62
4.2.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und durch Menthol evozierte Potenzialen.....	63
4.2.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der CO ₂ -Schwelle.....	66
4.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und olfaktorischer Sensibilität.....	66
4.3.1 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und den evozierten Potenzialen durch Phenylethylalkohol.....	66
4.3.2 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und der subjektiven Olfaktometrie.....	68
4.3.2.1 Schwellenwert.....	68
4.3.2.2 Diskrimination.....	70
4.3.2.3 Identifikation.....	70
4.4 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und dem nasalen Luftfluss.....	71
5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	73
6. Diskussion.....	75
6.1 Segmentmodell zur Einteilung der Nasenhaupthöhle.....	75
6.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminaler Sensitivität.....	77
6.2.1 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminal evozierten Potenzialen durch CO ₂	77
6.2.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminal evozierten Potenzialen durch Menthol.....	80
6.2.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der CO ₂ -Schwelle.....	81
6.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und olfaktorischer Sensibilität.....	82
6.3.1 Korrelation zwischen intranasalen Volumina und evozierten Potenzialen nach Reizung mit Phenylethylalkohol.....	82
6.3.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der subjektiven Olfaktometrie.....	84
6.4 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und aktiver anteriorer Rhinomanometrie.....	87
6.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	90
6.6 Therapeutische Konsequenzen.....	92
7. Zusammenfassung und Ausblick.....	94
8. Literaturverzeichnis.....	97
9. Abbildungsverzeichnis.....	110
10. Tabellenverzeichnis.....	114
11. Anhang.....	115
Vorabveröffentlichungen.....	138
Lebenslauf Inga Gartz.....	139
Thesen.....	141
Dank.....	142
Eidesstattliche Erklärung.....	143

Abkürzungen

Abkürzung Bezeichnung

A A. Amplitude

AAR Aktive Anteriore Rhinomanometrie
ASIC Acid Sensing Ion Channel

B BMP-Datei Bitmap-Datei

bzw beziehungsweise

C cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat

CCCRC Connecticut Chemosensory Clinical Research Center's Odor Identification Test
ccm/s Kubikzentimeter/Sekunde
CC-SIT Cross-Cultural Smell Identification Test
CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide
CSEKP chemosensorisch ereignis korrelierte Potenziale
CSSEP chemo-somatosensorisch evozierte Potenziale
CT Computertomogramm

D d.h. das heißt

DICOM Digital Imaging and Communications in Medicine
DRASIC Dorsal Root Ganglion ASIC

E EEG Elektroencephalogramm

EKP ereignis korreliertes Potenzial
etc. et cetera = und weitere

F fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie

G G-Protein Guaninnukleotid-bindendes Protein

H HNO Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Hrsg. Herausgeber

M M. Morbus

Max. Maximum
MDE Mammalian Degenerin Rezeptor
min. Minute
Min. Minimum
mm³ Kubikmillimeter
ms/msec Millisekunde
MRT Magnetresonanztomogramm
MW Mittelwert

N N Anzahl der Probanden

N.; Nn. Nervus, Nervi
nAChR nicotinerger Acetylcholinrezeptor
NMP negatives Mukosapotenzial

O OCM Odorant Confusion Matrix

o.g. oben genannt
OEP olfaktorisch evoziertes Potenzial

P p Signifikanzniveau

Pa Pascal
PEA Phenylethylalkohol

R r Pearson'scher Korrelationskoeffizient

S s Sekunde

S. Seite

SD Standardabweichung

SDI-Wert Summenwert der Ergebnisse vom Schwellen-,
Diskriminations- und Identifikationstest

T TEP trigeminal evozierte Potenziale

TRP transienter Rezeptor-Potenzial-Kanal

TRPM8 transienter Rezeptor-Potenzial-Kanal, Subfamilie M,
Nummer 8

TRPV1 transienter Rezeptor-Potenzial-Kanal vom Vanilloid
Rezeptortyp Subtyp 1

U u.a unter anderem

UPSIT University of Pennsylvania Smell Identification Test

V v.a. vor allem

VAS Visuelle Analogskala

VR Vanilloidrezeptor

1. Einleitung

1.1 Die Bedeutung des Geruchssinnes

Die Nase ist der zentrale Teil des Gesichtes. Sie ist ein wesentliches Element der individuellen Physiognomie und gehört zu den unverwechselbaren Kennzeichen eines Menschen. Funktionell ermöglicht sie den Eintritt in die oberen und unteren Luftwege und hat neben Schutz- und Säuberungsfunktionen auch Riech- und Fühlfunktionen (Boeninghaus und Lenarz 2005).

Bis vor wenigen Jahren galt der menschliche Riechsinn traditionell als biologisch bedeutungsarm. Forschungen über das limbische System, das als sogenannter „Sitz der menschlichen Seele“ im vorrangigen Interesse der modernen Neurowissenschaften steht, zeigten jedoch, dass nicht etwa Farben oder Geräusche, sondern Düfte und Gerüche besonders tief und nachhaltig auf die Psyche einwirken (Delank 1998).

In den letzten Jahren konnten jedoch große Fortschritte im Gebiet der Riechforschung vollbracht werden. Einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der olfaktorischen Reizverarbeitung leisteten Buck und Axel, die im Jahr 1991 erstmalig bei Säugetieren Gene nachweisen konnten, welche die olfaktorischen Rezeptorproteine kodieren. Für ihre Forschungsergebnisse wurden die Molekularbiologen 2004 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Nach epidemiologischen Daten des National Institute of Health kommt es in den USA jährlich zu 200.000 Arztkonsultationen aufgrund von Riechstörungen (Public Health Service 1979, Hoffman et al. 1998). Insgesamt wird die Häufigkeit von Anosmikern, also Menschen mit vollständigem Verlust oder Fehlen des Geruchssinnes, in der Bevölkerung auf 5% geschätzt (Landis et al. 2005). Für den deutschsprachigen Raum gibt es bis heute wenig gesicherte epidemiologische Daten (Hüttenbrink 1997). Eine von den HNO Universitätskliniken Köln, Basel und Wien im Jahre 2000 durchgeführte Umfrage ergab jedoch, dass Erkrankungen des Riechsinn auch in den deutschsprachigen Ländern häufig sind. So werden allein in Deutschland pro Jahr ca. 79.000 Patienten mit Riechstörungen behandelt (Damm et al. 2004). Die häufigsten Ursachen dafür bilden sinunasale Erkrankungen, gefolgt von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen.

Auch wenn es sich bei Riechstörungen primär nicht um lebensbedrohliche Erkrankungen handelt, schränken sie die Lebensqualität in hohem Maße ein (Passali et al. 1999). Dabei beklagten Patienten insbesondere Schwierigkeiten beim Kochen, einen verminderten Appetit und die unbeabsichtigte Einnahme von verdorbenen Speisen (Temmel et al. 2002). Wenn man berücksichtigt, dass auch zwischenmenschliche Beziehungen und die Wahl eines Lebensgefährten durch den Riechsinn beeinflusst werden, wird die Relevanz von Riechstörungen noch deutlicher (Jacob et al. 2002, Hummel und Nordin 2005).

Die Therapiemöglichkeiten von Riechstörungen sind bisher noch begrenzt. Aktuell sind die Gabe von Steroiden und operative Maßnahmen vorrangige Behandlungsschemata bei sinusalen Erkrankungen (Wolfensberger und Hummel 2002, Damm et al. 2004). Operative Maßnahmen bestehen u.a. in der Entfernung von Nasenpolypen oder der Korrektur von Septumdeviationen. Dadurch ergeben sich Auswirkungen auf das intranasale Volumen und folglich auf den nasalen Luftfluss und das Riechvermögen.

Die Beziehung zwischen der olfaktorischen und trigeminalen Fähigkeit und dem intranasalen Volumen ist sehr komplex. Mit psychophysischen Testverfahren wurden bereits signifikante Einflüsse des Nasenvolumens auf die olfaktorische Sensibilität nachgewiesen (Leopold 1988, Hong et al. 1998, Damm et al. 2002, Hornung und Leopold 1999). Selbst kleinste Veränderungen der Nasenstruktur, auch bei Regionen, die weit von der Regio olfactoria entfernt sind, können große Effekte auf das Riechvermögen haben (Hornung und Leopold 1999). Die Einflüsse unterschiedlich großer Nasenvolumina auf das trigeminale System und auf die Elektrophysiologie wurden bisher jedoch nicht geprüft. Den Auswirkungen der Größe des intranasalen Volumens auf die trigeminale und olfaktorische Sensibilität soll auf den folgenden Seiten detailliert nachgegangen werden.

1.2 Anatomie und Physiologie des Riechsystems

1.2.1 Die Nasenhöhle

1.2.1.1 Anatomie

Die Form der äußeren Nase wird im kranialen Bereich durch das Os nasale und im mittleren und kaudalen Bereich durch die Dreiecks- und Flügelknorpel geprägt. Vor allem die Form und Stabilität der Nasenflügelknorpel, die einen medialen und lateralen Schenkel (Crus mediale und Crus laterale) besitzen, bestimmen das Aussehen der Nasenspitze und der Nasenlöcher (siehe Abbildung 1). Den Nasenhaupthöhlen ist beidseits das Vestibulum nasi vorgeschaltet, welches durch die innere Nasenklappe (Limn nasi), auf Höhe der Vorderkante des Dreieckknorpels, nach dorsal begrenzt ist.

Die vordere Öffnung der knöchernen Nase (Apertura piriformis) wird unten und seitlich vom Oberkieferknochen und im oberen Teil vom Nasenbein gebildet (Probst et al. 2004). Auf Höhe der Apertura piriformis befindet sich der geringste Querschnitt in der Nase, weshalb diese Stelle eine besondere Bedeutung für den nasalen Luftfluss hat (siehe Kapitel 1.2.5 Nasenklappenregion) (Haight und Cole 1983). Die Nasenhaupthöhle reicht vorne von der Nasenklappe bis hinten zu den Choanen (Boenninghaus und Lenarz 1996) und wird durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) in zwei Haupthöhlen geteilt. Formveränderungen der Nasenscheidewand, wie z.B. Septumdeviationen oder –perforationen sind eine häufige Ursache von behinderter Nasenatmung (Probst et al. 2004). Über die Choanen als dorsale Begrenzung der Nasenhaupthöhle gelangt man zum Nasenrachenraum (Nasopharynx).

Seitlich wird die Nasenhöhle durch die laterale Nasenwand begrenzt (siehe Abbildung 2). Ihre Oberfläche wird durch drei nach medial vorspringende dachförmige Nasenmuscheln (Conchae nasales) vergrößert. Sie sind von Nasenschleimhaut überkleidete Knochen, von denen die untere Nasenmuschel die größte ist. Jede Muschel überdacht einen zugehörigen Nasengang (Meatus nasalis) (von Skramlik 1926, Frick et al. 1992). In die Nasengänge enden auf unterschiedlicher Höhe die Ausführungsgänge der Nasennebenhöhlen und der Tränennasengang (Boenninghaus und Lenarz 1996). Die kraniale Begrenzung der Nasenhöhle wird von der Lamina cribrosa des Siebbeins gebildet. Dabei handelt es sich um eine dünne Knochenplatte, durch welche die Fila olfactoria treten, und die gleichzeitig die Grenze zur vorderen Schädelgrube bildet (Probst et al. 2004).

1.2.1.2 Physiologie

Bei der Inspiration trifft die Nasenluft von schräg unten auf den Naseneingang, das Nasenloch. In dieser Phase liegt die Luft als laminare Strömung vor. Im Bereich der Nasenklappe zwischen Vestibulum und Nasenhaupthöhle passiert die inspirierte Luft die Region des geringsten Querschnittes (siehe Kapitel 1.2.5 Nasenklappenregion). Direkt hinter der Nasenklappe wird der Querschnitt der Nasenhaupthöhle wieder größer, so dass die laminare Strömung der Atemluft in eine turbulente übergeht. Funktionell ist der Übergang von der laminaren zur turbulenten Strömung erwünscht, da diese spezielle Strömungscharakteristik eine Verlangsamung der Flussgeschwindigkeit der inspirierten Luft und damit einen intensiveren Kontakt mit der Nasenschleimhaut erlaubt (Probst et al. 2004). Auf diese Weise werden nicht nur Voraussetzungen für das Riechen sondern auch für weitere wichtige Funktionen der Nase wie Reinigung, Befeuchtung und Erwärmung geschaffen (Kelly et al. 2000, Probst et al. 2004, Zhao et al. 2004).

Der mit ca. 5-14% relativ geringe Luftflussanteil in der olfaktorischen Region im Vergleich zum Gesamtluftfluss wurde in vielen Studien gezeigt (Hahn et al. 1993, Kelly et al. 2000). Die niedrige Flussrate soll unnötige Partikel, die einen starken Luftstrom zum Transport benötigen, an der olfaktorischen Region vorbeileiten um die sensiblen olfaktorischen Nervenfasern zu schützen, wohingegen Duftstoffe weiterhin eine Diffusionsmöglichkeit haben (Kelly et al. 2000).

Durch das Geruchsorgan werden der Nase weitere Aufgaben zuteil wie die Differenzierung in gute oder verdorbene Speisen, die Hygieneüberwachung, die Übermittlung von sozialen Informationen und die Einflüsse auf das Sexualverhalten (Sibernagl und Despopoulos 1991). Mit ihren Filterfunktionen schützt sie die Lunge vor verschmutzten Partikeln und ihren möglichen schädlichen Auswirkungen (Kelly et al. 2000). Die Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sind als resonanzbildende Körper beteiligt an Sprache und Gesang.

1.2.2 Das trigeminale System

1.2.2.1 Anatomie

Der Nervus trigeminus hat sensible, sensorische und motorische Anteile (Doty 1995, Trepel 1999). Er besteht aus drei Hauptästen, welche die Augenpartie und den Nasenrücken (Ramus ophthalmicus, 1. Ast) sowie die Regionen um Oberkiefer und Nasenhöhlen (Ramus maxillaris, 2. Ast) und Unterkiefer (Ramus mandibularis, 3. Ast) versorgen (siehe Abbildung 3). Für die trigeminale Wahrnehmung in der Nasenhöhle sind der Ramus ophthalmicus und der Ramus maxillaris

zuständig. Der anteriore Part der Nasenhöhle wird bevorzugt durch die Nervi ethmoidales und den Nervus infraorbitalis des Ramus ophthalmicus versorgt. Der posteriore Part wird durch die Rami ganglionares und den Nervus nasopalatinus des Ramus maxillaris innerviert (Trepel 1999, Hummel und Livermore 2002, Damann 2006). Afferent vereinigen sich die drei Trigeminasäste im Ganglion trigeminale Gasseri, wo auch die Zellkerne des ersten Neurons liegen (Hummel und Livermore 2002) (siehe Abbildung 3).

Von hier aus ziehen die Fasern weiter in den Hirnstamm, wo sie in den drei sensiblen und dem motorischen Hirnnervenkern auf das zweite Neuron verschaltet werden (sensibel: Ncl. mesencephalicus, Ncl. principalis, Ncl. spinalis nervi trigemini; motorisch: Ncl. motorius nervi trigemini) (Trepel 1999). Die nozizeptiven Afferenzen und chemosensorischen Fasern aus der Nasenhöhle projizieren in den Nucleus spinalis nervi trigemini (Hummel und Livermore 2002). Die meisten Axone aus diesen Kerngebieten kreuzen hier auf die kontralaterale Seite und ziehen als Lemniscus medialis (trigeminalis) zum Thalamus, wo sie in somatotopischer Anordnung im Nucleus ventralis posterior thalami enden. Dort werden die Impulse auf das dritte Neuron umgeschaltet und durch den hinteren Schenkel der Capsula interna zum primären somatosensiblen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis projiziert, wo die Fasern wiederum in somatotopischer Anordnung enden (Trepel 1999, Hummel und Livermore 2002) (siehe Abbildung 4).

Auf dem Gyrus postcentralis ist die kontralaterale Körperhälfte komplett, allerdings verzerrt, abgebildet. Der Gesichtsbereich wird lateral, die untere Extremität medial auf dem Gyrus postcentralis widergespiegelt. Die Verzerrungen kommen durch eine unterschiedliche Innervationsdichte in der Peripherie zustande, d.h. je feiner differenziert das Wahrnehmungsorgan in der Peripherie ist, desto größer ist sein entsprechendes Feld im Gyrus postcentralis. Folglich hat das dicht innervierte Gesicht einen überproportional großen Anteil (siehe Abbildung 4) (Trepel 1999). Der sekundäre somatosensorische Kortex liegt dorsal des Gyrus postcentralis und an dessen basalem Ende (siehe Abbildung 5) (Trepel 1999).

In einer magnetenzephalographischen Studie wurde mittels nasaler Stimulation von CO₂ gezeigt, dass trigeminale Reize auch den sekundären somatosensorischen Kortex (SII) aktivieren, beziehungsweise einen Bereich zwischen dem lateralen Ende des Sulcus centralis und der Fissura lateralis (Huttunen et al. 1986). Während Hummel et al. mit funktionellen MRTs die Aktivierung der somatosensorischen Kortices mittels birhinalen CO₂-Reizen nicht zu verzeichnen war (Hummel et al. 2005), konnten Boyle et al. in einer Studie ähnlichen Aufbaus jedoch mit monorhinalen CO₂-Reizen eine solche Aktivierung feststellen (Boyle et al. 2007). Insgesamt fanden sich für die trigeminale Reizung zahlreiche Überschneidungen zwischen den genannten Studien, wie zum Beispiel eine Aktivierung des Cerebellum, des superioren temporalen Gyrus, der Insula, und des orbito-frontalen Kortex. In beiden Studien wurde zur vergleichenden Aktivierung der olfaktorisch relevanten Regionen PEA als Duftstoff benutzt. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bei trigeminaler Stimulation auch Regionen aktiviert werden, von denen bekannt ist, dass sie zur Verarbeitung olfaktorischer Reize von Bedeutung sind, wie zum Beispiel der anteriore orbito-frontale Kortex (Kareken et al. 2004).

1.2.2.2 Physiologie

Die Somatosensibilität des Gesichtes, der Kornea, der Konjunktiven und der Nasen- und Mundhöhle wird über den Nervus trigeminus vermittelt (Silver und Finger 1991). Über verschiedene rezeptive Strukturen ist er für das Empfinden von Berührung, Druck, Temperatur und Schmerz zuständig (Hummel und Livermore 2002).

Die primäre Funktion des intranasalen trigeminalen Systems ist eine Wächterfunktion für die Atemwege. Es kann reflektorisch die Einatmung stoppen, um die Inhalation von potenziell lebensbedrohlichen Substanzen zu verhindern. Als Schutz vor schädigenden Substanzen kommt es beispielsweise zu einer Erhöhung der nasalen Schleimsekretion und des nasalen Strömungswiderstandes und somit zu einem Absinken der Atemfrequenz oder zum Niesen (Silver und Finger 1991). Zu weiteren Effektorfunktionen des Nervus trigeminus zählen die Beeinflussung der Schleimproduktion und das Anschwellen von erregbarem intranasalen Gewebe (Doty et al. 1978). Für die Übermittlung dieser Aufgaben werden Neurotransmitter wie „Substanz P“ und „CGRP“ abgegeben. Dies ist an wenigstens vier Lokalisationen am Nerv möglich: an der Stelle des

Stimulationsortes, an den peripheren Enden, an kollateralen Enden und am zentralen Ende (Silver und Finger 1991) (siehe Abbildung 6).

Die Reizaufnahme im trigeminalen System erfolgt über freie Nervenendigungen, die über die gesamte Nasenschleimhaut verteilt sind (Damann 2006). Die intraepithelialen trigeminalen Fasern verlaufen parallel zur Basalmembran und haben zahlreiche Fortsätze in Richtung Epitheloberfläche. Die Fortsätze enden als freie Nervenendigungen einige Mikrometer unterhalb der Oberfläche und haben keinen direkten Kontakt zur Außenwelt. Innerhalb des Epithels sind trigeminale Fasern direkt neben olfaktorischen Rezeptorneuronen, Stütz- und Basalzellen, aber auch nasalen Drüsen und Blutgefäßen lokalisiert (siehe Abbildung 6) (Finger et al. 1990, Finger et al. 1993). Zudem wurden auch trigeminale Nervenfasern im olfaktorischen Nerv und im Bulbus olfactorius gefunden (Finger et al. 1993, Schaefer et al. 2002). Dieses Innervationsmuster bietet die anatomische Grundlage für eine enge Interaktion zwischen dem trigeminalen und dem olfaktorischen System (siehe Kapitel 1.2.4 Olfaktorisch-trigeminaler Einflüsse).

Die trigeminalen Rezeptoren werden am ehesten zur Klasse der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) gerechnet (Silver und Finger 1991). In einer Studie von Damann et al., in der kutane trigeminale Neurone mit nasalen trigeminalen Neuronen verglichen wurden, konnten diese partielle Eigenschaften von Nozizeptoren für die nasalen trigeminalen Neurone feststellen (Damann et al. 2006). Im Vergleich zu den Nozizeptoren in der Haut sind die Nozizeptoren in der Nasenschleimhaut nicht von Plattenepithel bedeckt. Somit haben chemische Stimuli relativ direkten Zugang zu den freien Nervenendigungen (Hummel und Livermore 2002). Die dumpfbrennenden, schmerzhaften Empfindungen werden über unmyelinisierte C-Fasern vermittelt (Sinclair und Hinshaw 1950, Mackenzie et al. 1975), während Empfindungen wie „scharf“ und „stechend“ über myelinisierte A δ -Fasern laufen (Torebjörk und Hallin 1971, Mackenzie et al. 1975, Hummel et al. 1994). Diese beiden Fasertypen können unter anderem durch unterschiedliche Konzentrationen von Nikotin erregt werden. So kann Nikotin in einer geringen Dosis primär als Geruch wahrgenommen werden, während es mit steigender Konzentration zu einem brennenden Sinneseindruck führt und in hohen Konzentrationen eine stechende Empfindung auslöst.

Eine ähnliche Konzentrationsabhängigkeit der Erregung von verschiedenen Fasertypen wird im allgemeinen auch für andere chemische Reizstoffe gefunden. Diese verschiedenen Empfindungen haben darüber hinaus einen unterschiedlichen Zeitverlauf. Stechende Empfindungen beginnen in der Regel bereits Sekunden vor den brennenden, was verdeutlicht, dass verschiedene Fasern des Nervus trigeminus an der Vermittlung dieser Phänomene beteiligt sind (Hummel und Livermore 1992). In anderen Studien wurde festgestellt, dass ein stechender Eindruck bereits mit dem Beginn der Stimulation auftritt („erster Schmerz“ durch A δ -Fasern). Dieser erreicht bei fortgesetzter Reizung schneller ein Maximum als ein brennender Schmerz, der sich erst nach mehreren Sekunden ausbildet („zweiter Schmerz“ über C-Fasern). Bei einer wiederholten Reizung kommt es zwar zu einer generellen Erhöhung der allgemein empfundenen Intensität, diese scheint aber vornehmlich auf der Aktivität der C-Fasern zu beruhen, da häufig von einer Zunahme eines dumpfen, brennenden Schmerzes berichtet wird. Die Intensität der durch die A δ -Fasern vermittelten stechenden Qualität dagegen kann bei mehrfacher Stimulation abnehmen. Während die Erhöhung der Intensität des „zweiten Schmerzes“ auf eine zeitliche Summation zurückgeführt wird, lässt sich für den Rückgang der Intensität des „ersten Schmerzes“ das Zusammenwirken einer peripheren Adaptation sowie einer zentralnervös modulierten Habituation annehmen (Hummel et al. 1994, Hummel und Livermore 2002).

Hervorgerufen werden Aktivierungen des Nervus trigeminus u.a. durch Substanzen wie Pfefferminze, Eukalyptus, Menthol (kühlend), Salzsäure, Ammoniak, Chlor, CO₂ (beißend, stechend), Piperidin und Capsaicin (brennend, scharf) oder Nikotin (brennend, stechend) (Kobal und Hummel 1988, Hummel et al. 1992, Cliff und Green 1993, Caterina et al. 1997). Zahlreiche Untersuchungen zeigten, dass periphere trigeminale Neurone über eine Vielzahl von Chemorezeptoren verfügen. Die molekularen Mechanismen der Detektion chemischer Stimuli, vor allem die der Duftstoffe in den freien trigeminalen Nervenendigungen, sind bislang weitgehend unbekannt. Mit Hilfe elektrophysiologischer und immunhistochemischer Verfahren konnten jedoch beteiligte Rezeptorproteine identifiziert werden.

1.2.2.3 Trigeminaler Rezeptoren

Unter den trigeminalen Rezeptoren spielen die TRP-Rezeptoren (transienter Rezeptor-Potenzial-Kanal) eine wichtige Rolle. Der prominenteste Vertreter dieser Gruppe ist der Vanilloidrezeptor VR1

(auch TRPV1 genannt) (Geffrath 2006), dessen elektrophysiologische und pharmakologische Eigenschaften belegen, dass er dem nativen Capsaicin-Rezeptor nozizeptiver Neurone entspricht (Caterina et al. 1997). Capsaicin ist der scharfe Bestandteil in Chilischoten, welcher durch die selektive Aktivierung von sensorischen Neuronen einen Hitze- bzw. Schärferreiz hervorruft. Er wirkt besonders an den C- und A δ -Faser-Neuronen als exogene Aktivators substanz (Geffrath 2006). VR1 ist ein nicht-selektiver Kationenkanal, der neben Capsaicin durch den Anstieg von Hitze (>43°C) und Protonen aktiviert wird. Eine alleinige Aktivierung durch Protonen ist allerdings nur bei einem starken pH-Abfall möglich, wie zum Beispiel bei einer Entzündungsreaktion im Gewebe. Allerdings wird die Capsaicinwirkung durch einen pH-Abfall um ein Vielfaches verstärkt. In ihrer Studie zeigten Caterina et al., dass VR1 Rezeptoren besonders häufig auf trigeminalen Ganglien und in der Radix posterior exprimiert werden (Caterina et al. 1997; Caterina et al. 2000, Geffrath 2006).

Ein weiterer temperatur- und chemosensitiver TRP-Kanal, genannt TRPM8 (transienter Rezeptor-Potenzial-Kanal, Subfamilie M, Nummer 8), ist ebenfalls bekannt (Peier et al. 2002). Der TRPM8 Rezeptorkanal kann durch kühlende Wirkstoffe wie Menthol oder Eukalyptol und durch kalte Temperaturen (<22°C) aktiviert werden. TRPM8 wird auf schmerz- und temperaturführenden Neuronen exprimiert (Peier et al. 2002, Damann 2006, Geffrath 2006). Bisher konnte TRPM8 in Neuronen des trigeminalen Ganglions und in Zweigen des lingualen Nervs in den fungiformen Papillen der Zunge gefunden werden, indem der Rezeptor mittels eines Antikörper gegen TRPM8 sichtbar gemacht wurde (Abe et al. 2005). TRPM8 ist wie TRPV1 ein nicht selektiver Kationen-Kanal mit Präferenzen für Calcium (Peier et al. 2002, KemyMc 2005).

CO₂ scheint chemosensorische Afferenzen über die intrazelluläre Akkumulation von Protonen zu aktivieren (Hummel und Livermore 2002). Komai und Bryant untersuchten in einer Studie trigeminale Neurone des Nervus lingualis von Ratten und benutzten neben dem CO₂-Reiz Hitze, Kälte und NH₄Cl als Stimulanzien. Die Carboanhydraseaktivität wurde mittels Azetazolamid gehemmt. Sie fanden heraus, dass nur die Reizantworten von CO₂ signifikant bei Azetazolamidgabe gesenkt wurden und keine Beeinflussung der anderen Stimuli stattfand. Da durch die Carboanhydrasehemmung weniger H⁺-Ionen anfielen, wurde vermutet, dass die Erzeugung eines niedrigen pH-Wertes die Basis für die Übermittlung von CO₂-Reizen ist (Komai und Bryant 1993). Es wird angenommen, dass CO₂ nach Reaktion mit Wasser (H₂O) zu H₂CO₃ wird und in einem zweiten Reaktionsschritt, katalysiert durch das Enzym Carboanhydrase, zu HCO₃⁻ und einem Proton (H⁺) zerfällt. Durch diesen Reaktionsschritt kommt es zur pH-Wert-Verschiebung und folglich zur Erregung nozizeptiver Afferenzen (Coates et al. 1998, Bryant 2000, Taylor et al. 2003).

Hinsichtlich der pH-Wert-Verschiebungen im trigeminalen System scheinen ASIC-Ionenkanäle (Acid Sensing Ion Channel) von besonderer Bedeutung zu sein. ASICs sind sowohl im zentralen als auch peripheren Nervensystem zu finden (Kristhal 2003), wobei ASIC-beta besonders auf sensorischen Neuronen exprimiert wird (Chen et al. 1998). Durch verschiedene Knock-Out-Experimente wurde gezeigt, dass ASIC für die Nozizeption im peripheren Nervensystem zuständig ist (Kristhal 2003) und unter anderem im Bulbus olfactorius exprimiert wird (Waldmann et al. 1997). Da Protonen ein Schmerzgefühl auslösen können, wird angenommen, dass dieses bei niedrigem pH-Wert über den Protonen gesteuerten Kanal vermittelt wird (Waldmann et al. 1997, Chen et al. 1998). Neben ASIC gibt es eine Reihe verwandter Ionenkanäle, die alle pH-abhängig funktionieren. Die genaue Rolle der Kanäle MDEG1, MDEG2 (Mammalian Degenerin 1 und 2) und DRASIC in der Nozizeption ist nicht geklärt. Ihnen wird eine Warnfunktion für ischämische Zustände zugeordnet. Fest steht, dass ASIC im Vergleich zu den anderen Kanälen bereits bei geringeren pH-Schwankungen aktiviert wird und auch schneller wieder inaktiviert wird (Lingluelia et al. 1997).

Nicotin, das Hauptalkaloid der Tabakpflanze, ist ein sehr potenter Stimulus des trigeminalen Systems (Thürauf et al. 1999) und stimuliert den nicotinergeren Acetylcholinrezeptor (nAChR). Mittels Immunolokalisation konnte nAChR in Neuronen des trigeminalen Ganglions von Ratten identifiziert werden (Liu et al. 1993). Dabei konnten 10 verschiedene Untereinheiten des nAChR entdeckt werden (Flores et al. 1996, Liu et al. 1998). Alimohammadi und Silver konnten zudem im Jahr 2000 zeigen, dass die nAChR auch in der Nasenhöhle von Ratten und dort voraussichtlich auf den intraepithelialen Nervenendigungen des Nervus trigeminus lokalisiert sind (Alimohammadi und Silver 2000).

1.2.3 Das olfaktorische System

1.2.3.1 Anatomie

Die Nasenhöhle ist mit respiratorischem und olfaktorischem Epithel ausgestattet. Das Riechepithel (olfaktorisches Epithel) befindet sich am Dach der Nasenhöhle, in der Regio olfactoria (von Sramlik 1926, Schmidt und Thews 1995) (siehe Abbildung 2), und nimmt etwa 2x5cm² ein. Die Abgrenzung des Sinnesepithels gegenüber dem respiratorischem Epithel wird mit zunehmendem Alter unregelmäßiger (Hatt 1991).

Die Duftmoleküle, die mit dem nasalen Luftstrom zum Riechepithel geleitet werden, binden dort an die chemosensorischen Zilien der bipolaren Riechzellen, von denen es ca. 50 Mio. gibt. Diese wandeln die Informationen über die chemische Zusammensetzung des Duftstoffes in elektrische Signale um und leiten die Signale dem Gehirn zu. Das Epithel der Riechschleimhaut besteht neben den olfaktorischen Rezeptorzellen aus Stütz- und Basalzellen. Am basalen Ende der Riechzellen treten die langen Axone aus, die durch die Poren der Lamina cribrosa zum Riechkolben, dem Bulbus olfactorius, ziehen (Schmidt und Thews 1995). In den Glomeruli des Bulbus olfactorius bilden die Riechzellaxone Synapsen mit den Dendriten der nachgeschalteten Mitralzellen (Schiebler und Schmidt 2002). Etwa 100-1000 Riechzellen gleicher Duftstoffselektivität konvergieren auf je eine Mitralzelle. Die Axone von lediglich 50.000 Mitralzellen verlassen den Bulbus und ziehen als Tractus olfactorius zu den olfaktorischen Projektionsbezirken (siehe Abbildung 7) (Hatt 1991, Axel 1995).

Wenn man den Verlauf der Riechbahnen im Gehirn mit den Bahnen anderer Sinnesorgane vergleicht, ist eine unterschiedliche Verschaltung erkennbar. Die bei vielen Sinnesorganen offensichtliche Route „Sinnesorgan - Thalamus – Kortex“ scheint beim Riechen nur eine von mehreren möglichen zu sein. Detailliert führt diese Route vom Riechepithel über den Bulbus olfactorius durch den Tractus olfactorius zum primären olfaktorischen Kortex, der unter anderem aus dem präpiriformen Kortex, Teilen der Amygdala und dem Tuberculum olfactorium besteht. Von hier gehen die Informationen zu den sekundären olfaktorischen Zentren, wie dem Thalamus, dem Hypothalamus, der Insel und dem orbitofrontalen Kortex (Schmidt und Thews 1995, Draguhn 2005, Gottfried 2006). Davon gilt der orbitofrontale Kortex als verantwortlich für die bewusste Wahrnehmung und die Bewertung in angenehm oder unangenehm eines Geruches (Draguhn 2005, Gottfried 2006).

Neben diesem Weg zur bewussten Geruchswahrnehmung führen mehrere Geruchsbahnen in das limbische System. Zudem wirken über den Hypothalamus Geruchssignale direkt auf das endokrine System, der die Hypophyse kontrolliert und somit die Produktion und Freisetzung vieler Hormone steuert. Verschaltungen mit der Amygdala und dem Hippocampus sorgen für die Verknüpfung von Riechinformation mit emotionalen Inhalten, Erinnerungen und Motivation. Die vielfältigen Verbindungen mit dem limbischen System weisen darauf hin, daß die Geruchsinformation eine direkte bewußtseinsunabhängige Wirkung auf das Verhalten hat. Das Riechsystem projiziert also teilweise ohne vorherige Umschaltung im Thalamus zum Neokortex (Schmidt und Thews 1995, Draguhn 2005, Gottfried 2006) (siehe Abbildung 8).

1.2.3.2 Physiologie

Bei der Inspiration gelangen Duftmoleküle orthograd mit dem Luftstrom vom Naseneingang zur Regio olfactoria, während die Duftmoleküle beim Kauen und Schlucken retrograd die Regio olfactoria erreichen (Pierce und Halpern 1996). Die Riechmoleküle lösen sich im Schleim, der die Riechzellen des Riechepithels bedeckt. So gelangen sie zu den Poren der Zilien auf den bipolaren Neuronen. In den sich anschließenden Riechkölbchen sind spezifische Rezeptorproteine (Odor Binding Proteins) verankert. Über G-Proteine wird eine Adenylatzyklase zur Erzeugung des Second messenger cAMP aktiviert, welcher für die Öffnung von unspezifischen Kationenkanälen verantwortlich ist. Die Öffnung der Ionenkanäle führt zu einem depolarisierenden Rezeptorpotenzial. Bei Überschreiten eines bestimmten Schwellenwertes kommt es schließlich zur Auslösung eines Aktionspotenziales. Die Kanäle werden anschließend durch das einströmende Calcium verschlossen (Boenninghaus und Lenarz 2005, Draguhn 2005).

1.2.4 Olfaktorisch-trigemurale Einflüsse

Das trigeminale System ist unter anderem für die sensorische Innervation der Mund- und Nasenschleimhaut verantwortlich und wesentlich an der Wahrnehmung von Gerüchen beteiligt. Fast alle bekannten Duftstoffe (Skramlik 1926, Doty et al. 1978) bewirken zumindest in höheren Konzentrationen neben der olfaktorischen auch eine trigeminale Aktivierung (Kobal und Hummel 1988). Die psychophysische Testung des intranasalen trigeminalen Systems gestaltet sich oftmals komplexer als die olfaktorische Messung. Hintergrund ist die Tatsache, dass die olfaktorische Schwelle für eine Substanz in der Regel niedriger ist als die trigeminale (Dalton 2001) und demnach

olfaktorische Einflüsse bei der Testung der intranasalen trigeminalen Chemosensorik fast unvermeidbar sind (Hummel and Livermore 2002).

Das olfaktorische und trigeminale System sind eng miteinander verknüpft (Cain und Murphy 1980, Hummel und Livermore 2002). In einer Studie von Hummel et al. wurde gezeigt, dass bei niedrigen und mittelstarken Nikotinreizen die chemosensorisch evozierten Potenziale einem olfaktorischen Muster entsprachen, was bedeutet, dass die größten Amplituden über dem parietalen Kortex entstanden. Bei stärkeren Nikotinstimuli veränderte sich das EEG-Muster in ein trigeminale mit der größten Amplitude über dem Vertex. Bei den Intensitätsschätzungen wurde herausgefunden, dass von schwachen zu mittelstarken Reizen die olfaktorische Wahrnehmung stark anstieg, wohingegen sich brennende und stechende Komponenten kaum erhöhten. Bei den starken Nikotinreizen stiegen hingegen die brennenden und stechenden Bestandteile stark an, während die olfaktorische Komponente sogar abnahm. Diese Ergebnisse zeigten, dass eine Art Verdrängung und Unterdrückung der olfaktorischen Empfindung durch das trigeminale System stattfand (Hummel et al. 1992).

In einer weiteren Studie zur Untersuchung der Interaktion der zwei neuronalen Systeme wählten die Autoren einen rein trigeminalen Stimulus (CO_2), einen rein olfaktorischen (H_2S) und einen gemischt trigeminal-olfaktorischen (Carvon). Die Probanden mussten die Intensität aller drei Stimuli einschätzen, wenn sie alleine präsentiert wurden oder in einem Gemisch von je zwei Reizstoffen. Bei alleiniger Präsentation der Reizstoffe konnten keine Unterschiede in den Intensitätseinschätzungen gefunden werden. Für die gemischten Reizstoffe ergaben sich folgende Veränderungen: Die Intensitätsstärke des rein olfaktorischen Stoffes fiel nach kombinierter Gabe mit CO_2 und besonders nach kombinierter Gabe mit Carvon ab. Bei der Mischung von CO_2 mit Carvon nahm CO_2 an Intensität ab, während Carvon bei Zumischung von CO_2 an Intensität zunahm. Diese Ergebnisse belegen nicht nur eine Dominanz des trigeminalen Systems über das olfaktorische, sondern auch eine Dominanz gemischter Erregung von olfaktorischem und trigeminalem System über die einer einzelnen Aktivierung eines der beiden Systeme. Als weiteres konnte in der Studie gezeigt werden, dass bei Stimulation des olfaktorischen Systems die größten Amplituden über der Position Pz zu sehen waren, während sich bei Aktivierung des trigeminalen Systems die größten Amplituden über der Position Cz befanden (Livermore et al. 1992) (vgl. Abbildung 9).

Die Unterteilung in olfaktorisch oder trigeminal aktivierende Substanzen ist für viele Reizstoffe bis heute nicht vollständig geklärt. Zumal einige Reizstoffe in niedrigen Dosen zunächst das olfaktorische System und später in hohen Konzentrationen vorwiegend das trigeminale System aktivieren (Kobal und Hummel 1988, Hummel und Kobal 1992). In einer Studie von Kobal und Hummel untersuchten diese detailliert die Reizstoffe Vanillin, Phenylethylalkohol, Limone, Menthol, Anethol, Benzaldehyd, CO_2 und eine Mischung von Vanillin und CO_2 an 13 Probanden.

Übereinstimmend mit Doty et al. (1978) konnten sie feststellen, dass Anosmiker Vanillin und Phenylethylalkohol (0,51 mg/l) nicht oder nur vereinzelt wahrnehmen konnten und beide Substanzen somit hauptsächlich olfaktorisch aktivierende Reizstoffe sein mussten. CO_2 war unter diesen experimentellen Umständen die stärkste trigeminal stimulierende Komponente, wobei Menthol eine mittelstarke trigeminale Wirkung zeigte (Kobal und Hummel 1988). Die Kombination von CO_2 mit Vanillin ergab die höchsten Intensitätseinschätzungen (siehe Abbildung 10).

Ein weitere Annäherungsmöglichkeit zur Unterscheidung zwischen den sensorischen Komponenten von chemischen Substanzen liegt in der Lateralisierung. Bei der birhinalen Stimulationstechnik müssen die Probanden nach Reizabgabe sagen, in welches der beiden Nasenlöcher das Stimulanz appliziert wurde. Konnten normosmische Probanden das Stimulanz lateralisieren, so handelte es sich um Reizstoffe, die die chemosensitiven Nervenendigungen des trigeminalen Systems aktivierten. Bei olfaktorisch aktivierenden Substanzen war ihnen dies kaum möglich (Kobal und Hummel 1989). Im Gegensatz zur olfaktorischen Reizung kann der Ort trigeminaler Aktivierung folglich festgestellt werden (Hummel 2000). In einer weiteren Studie konnten Kobal et al. belegen, dass bei der Präsentation trigeminaler Reizstoffe, wie Menthol und CO_2 , die Probanden zu mehr als 96% richtig lateralisieren konnten, wohingegen dies bei olfaktorischen Substanzen kaum möglich war (Kobal et al. 1989).

Im Jahr 2003 prüften Hummel et al. weitergehend die Einflüsse des olfaktorischen Systems auf das trigeminale. Dafür untersuchten sie Anosmiker, Hyposmiker und eine gesunde normosmische Kontrollgruppe. Mittels Lateralisation von Benzaldehyd und Eukalyptol fanden sie heraus, dass Probanden mit Riechstörungen schlechter lateralisieren konnten als Probanden aus der gesunden

Kontrollgruppe. Dieses Defizit in der trigeminalen Sensibilität nahm jedoch mit der Dauer der olfaktorischen Dysfunktion ab, was auf adaptive Mechanismen hinweist (Hummel et al. 2003). Gudziol et al. stellten bei ihren Patienten mit Riechverlust nach Trauma oder durch sinunasale Erkrankung ebenfalls eine Schwächung der trigeminalen Sensibilität fest (2001). Diese abgeschwächte trigeminale Sensibilität war in beiden genannten Studien unabhängig von der Ursache der Riechstörung (Gudziol et al. 2001, Hummel et al. 2003).

Dagegen zeigten Frasnelli et al., dass sowohl Ätiologie als auch der Grad der olfaktorischen Dysfunktion einen Einfluss auf die trigeminale chemosensorische Schwelle haben. Dazu wurden 46 Probanden mit olfaktorischer Dysfunktion und 45 gesunde Kontrollen in Hinblick auf Unterschiede in der trigeminalen Schwelle bei chemosensorischen oder somatosensorischen Reizen untersucht. Bei chemosensorischer Stimulation ergaben sich höhere CO₂-Schwellenwerte für Dysosmiker als für Kontrollen und zudem höhere Schwellenwerte für Hyposmiker mit posttraumatischer als mit sinunasaler Riechstörung. Bei den Anosmikern wurden keine Unterschiede in den Schwellenwerten bei unterschiedlicher Ätiologie gefunden. Für die somatosensorische Stimulation konnte keine signifikante Verschlechterung der Schwellenwerte zwischen gesunden Probanden und dysosmischen Patienten unterschieden werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die verminderte trigeminale Sensitivität bei Patientin mit Dysosmien ausschließlich auf das chemosensorische Empfinden bezogen ist und dort unterschiedliche Einflüsse durch Ätiologie und Grad der Erkrankung vorhanden zu sein scheinen (Frasnelli et al. 2006).

Weitere Untersuchungen zur Interaktion des trigeminalen und olfaktorischen Systems lieferten Frasnelli et al. in einer Studie mit 21 Probanden mit isolierter angeborenen Anosmie. Bei diesen wurde die periphere und zentrale Aktivierung mittels NMPs und CSSEPs ermittelt und mit der Aktivierung bei einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei der zentralen Verarbeitung der CSSEPs keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit angeborener Anosmie und der normosmischen Kontrollgruppe bestanden. Die peripheren NMPs zeigten jedoch eine höhere Aktivierung bei Anosmikern als bei Normosmikern. Diese Entdeckung wurde wie in früheren Studien durch adaptive und kompensatorische Prozesse erklärt (Frasnelli et al. 2007a).

Im Vergleich dazu wurde in einer Studie mit erworbenen Anosmikern und einer normosmischen Kontrollgruppe eine deutlich geringere Aktivierung bei Patienten mit Anosmie bei der zentralen Verarbeitung gesehen. Die periphere Aktivierung über NMPs war allerdings bei Patienten mit erworbener Anosmie wie bei denen mit angeborener Anosmie den normosmischen Kontrollen signifikant überlegen (Frasnelli et al. 2007c). Die Ergebnisse der beiden Studien wurden durch das Vorhandensein gemischter sensorischer Adaption und Kompensation innerhalb der Interaktionen von trigeminalem und olfaktorischen System erklärt.

Folglich ist es vorstellbar, dass die trigeminale Aktivierung bei normosmischen Probanden auf zentraler Ebene verstärkt wird. Dahingegen wird bei Patienten mit Riechverlust die gesteigerte periphere Aktivität als Kompensationsmechanismus für die geringere zentrale Aktivierung gesehen (Frasnelli und Hummel 2007b).

Zusammenfassend können viele Studien bestätigen, dass das intranasale trigeminale und das olfaktorische System eng miteinander verbunden sind und die gegenseitigen Einflüsse der beiden Systeme auf peripherer und zentraler Ebene sehr komplex sind (zur Übersicht siehe: Frasnelli und Hummel 2007b).

1.2.5 Nasenklappenregion

Die Öffnung der knöchernen Nase ist die Apertura Piriformis. Sie setzt sich lateral aus dem Stirnfortsatz des Oberkiefers (Os maxillaris), kranial aus dem Nasenfortsatz des Stirnbeines (Os frontale) und medial aus dem Nasenbein (Os nasale) zusammen (Probst et al. 2004, Boenninghaus und Lenarz 2005) (siehe Abbildung 11).

In einer Studie konnten Haight und Cole (1983) eine Schlüsselfunktion der Apertura piriformis für den nasalen Luftfluss feststellen. Sie untersuchten 10 Probanden bezüglich ihres intranasalen Druckes und Widerstandes, was mittels eines Plastikkatheters realisiert wurde, der an der Spitze eine Öffnung zur Druckbestimmung hatte. Der Plastikkatheter wurde auf dem Nasenboden schrittweise tiefer in die Nase geschoben, wobei die Tiefe der Katheterspitze mittels Maßangaben auf dem Plastikkatheter bestimmt wurde. Sie fanden heraus, dass an der Apertura piriformis der größte Anteil des nasalen Widerstandes lokalisiert ist und sich weitere wichtige Anteile im

davorliegenden knorpeligen Abschnitt der Nase befinden (siehe Abbildung 12).

Da die Apertura piriformis ungefähr dem Beginn der unteren Nasenmuschel entspricht (siehe Abbildung 12), wurde ein koronarer Schnitt an genau dieser Stelle und einem weiteren Schnitt 2.5 mm vor dem Beginn der unteren Nasenmuschel ausgewählt, um die Flächengröße des zweiten wichtigen Abschnitts für den Luftfluss, unterhalb des Dreieckknorpels, ebenfalls in die Studie einzubeziehen. Eine Studie von Zhao et al. unterstützt die Annahme, dass Volumenveränderungen in der Nasenklappenregion für den Luftfluss von entscheidender Bedeutung sind (Zhao et al. 2004). Ebenso zeigten Hornung et al., dass bei Erweiterung der Nasenklappenregion mittels „Nasenpflaster“ die Luftflussrate und auch das Volumen beim Schnüffeln, also einem kurzen Atemzug, signifikant anstieg (Hornung et al. 2001). Die Nasenklappenregion ist in der Literatur von großem Interesse und daher wurde sie zur weiteren Erforschung auch in die hier vorliegende Studie integriert.

1.4 Olfaktometrie

Die Olfaktometrie ist ein diagnostisches Verfahren zur Leistungsprüfung des Riechsinnes (Hummel et al. 2000). In der Rhinologie wird zwischen „subjektiver“ und „objektiver“ Olfaktometrie unterschieden, wobei eine Unterteilung in psychophysische und elektrophysiologische Verfahren sinnvoller wäre. Dabei können sowohl die Wahrnehmungsschwellen für bestimmte Reizstoffe ermittelt werden als auch höhere Riechleistungen wie Identifikation und Diskrimination bestimmt werden. Die Bestimmung der Riechfunktion ist neben der HNO in der Neurologie von Bedeutung. So haben mehr als 90% der an M. Parkinson erkrankten Patienten einen nachweisbaren Riechverlust, was ein Frühsymptom für diese Erkrankung ist. Allerdings sind sich nur 28% dieser Patienten ihres Verlustes bewusst (Doty et al. 1996), weshalb dieses Frühsymptom oftmals unerkannt bleibt. Im Weiteren sind die verschiedenen psychophysischen und elektrophysiologischen Verfahren detailliert erklärt.

1.4.1 Psychophysische Testverfahren

Bei der „subjektiven“ Olfaktometrie gibt es eine große Auswahl an psychophysischen Testverfahren. Die Psychophysik versucht Beziehungen zwischen der Konzentration eines externen physikalischen Stimulus und der individuellen Wahrnehmung und Verarbeitung eines Menschen herzustellen (Dalton 2001). Zur Einteilung der psychophysischen Riechtestung ist es sinnvoll zwischen international verwendeten und spezifisch in Deutschland gebräuchlichen Tests unterscheiden.

In Deutschland gebräuchlich sind:

1. „Sniffin' Sticks“

Die „Sniffin' Sticks“ sind ein international anerkanntes und durch viele Publikationen gestütztes Testverfahren (Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000), das von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie für den deutschsprachigen Raum empfohlen wird (siehe Abbildung 13). Normwerte existieren allerdings z.B. auch für den englisch-, griechisch-, spanisch- und chinesischesprachigen Raum. Die „Sniffin' Sticks“ beinhalten eine Schwellenbestimmung und eine Diskriminations- und Identifikationsaufgabe (Hummel et al. 1997) (siehe Kapitel 3.2 Bestimmung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin' Sticks“), weshalb der Test relativ lange dauert. Dazu werden Duftstoffe in Filzstifte abgepackt und durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt. Der geöffnete Riechstift wird mit seiner Filzspitze im Abstand von 2 cm mittig vor das jeweils zu untersuchende Nasenloch gehalten, für ca. drei Sekunden präsentiert und danach wieder verschlossen. Dieses standardisierte Verfahren findet in vielen Kliniken Anwendung (Hummel et al. 2000). Vorteile des Tests bestehen in seiner guten Validierung, sowie der Erfassung verschiedener Riechfunktionen und ihrer Störungen (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Stand 2004). Die Stifte sind mindestens 6 Monate lang haltbar und wiederholt anwendbar. Allerdings muss der Test durch einen Untersucher durchgeführt werden, da der Proband mit einer Schlafmaske verblindet wird, um eine visuelle Identifikation der Riechstifte zu vermeiden (Hummel et al. 1997).



Abbildung 13: „Sniffin’ Sticks“-Testbox mit „Schlafmaske“ und Multiple-Choice-Vorlage für die Identifikation

2. Zürcher Riechtest

Der Zürcher Riechtest basiert auf der Darbietung von Gerüchen in acht sogenannten „Riechdisketten“. Diese müssen jeweils anhand einer Auswahl von drei Begriffen identifiziert werden. Der Test ist wiederverwendbar und kann vom Patienten selbst durchgeführt werden (Simmen et al. 1999). Er kann als Screeningverfahren eingesetzt werden, ist aber nicht ausreichend validiert (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Stand 2004).

3. Aachener Rhinotest

Der Aachener Rhinotest ist ein Identifikationstest, bei dem sechs gelöste Duftstoffe in den Mund gesprüht werden. Es handelt sich um eine gustatorische Riechprüfung (Kremer et al. 1998), bei der sieben verschiedene Olfaktorius- und Olfaktoriusmischreize auf die Zungenoberfläche gesprüht werden (Delank 1998). Er kann als Screeningverfahren genutzt werden, wobei er für Patienten mit Riechstörungen nicht hinreichend validiert ist. Diskrimination und Schwelle werden nicht betrachtet.

4. Rhinotest nach Güttlich

Beim gustatorischen Riechtest in der Technik nach Güttlich werden dem Patienten verschiedene Substanzen auf die Zunge getropft. Der Patient schluckt und gibt anschließend seine Wahrnehmung an. Es handelt sich also um einen retronasalen Riechtest. Die spontane Beschreibung von Aromastoffen fällt sowohl Hyposmikern als auch Normosmikern schwer, so dass der Test nur eine geringe Aussagekraft hat (Hummel et al. 1999). Er wurde in Deutschland nicht wirklich etabliert (Delank 1998).

International anerkannte Identifikationstests sind:

1. UPSIT

Im Jahr 1984 präsentierten Doty et al. erstmals den UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) als quantitativen Riechtest (Doty et al. 1984; Doty et al. 1984). Dazu muss der Proband mikroverkapselte Geruchsstoffe, die auf einer Pappkarte aufgetragen sind, durch Kratzen mit einem Stift freisetzen und daran riechen. Auf jeder Pappkarte befindet sich ein mikroverkapselter Duftstoff und vier Antwortmöglichkeiten. Der Duftstoff muss aus dieser Auswahl nach dem forced choice Prinzip ausgewählt werden. Insgesamt gibt es 40 Duftstoffe, also 40 Pappkarten. Die Anzahl korrekt identifizierter Geruchsstoffe lässt Rückschlüsse auf die Identifikationsleistung zu. Dieser Test hat sich heute in den USA als Standardtest durchgesetzt, da er viele verschiedene Gerüche beinhaltet und leicht handhabbar ist. Der Test kann per Post zum Patienten geschickt werden, dieser kann den Test selber durchführen und die Ergebnisse zurücksenden. Er muss demnach zur Riechtestung nicht in die Klinik kommen. (Doty et al. 1984; Delank 1998). Allerdings bezieht der Test keine Schwellen- und Diskriminationsbestimmung mit ein. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Test hinsichtlich der verwendeten Begriffe und Duftstoffe sehr auf den US-amerikanischen Sprachraum abgestimmt ist (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Stand 2004). Zudem sind die Kosten pro Test sehr hoch.

2. CC-SIT

Beim CC-SIT (Cross-Cultural Smell Identification Test) handelt es sich um die Kurzversion des

UPSIT. Dabei wurden zwölf Geruchsstoffe aus dem UPSIT herausgenommen, die für Nord- und Südamerikaner, Europäer und Asiaten vertraut sind. Die zwölf auf Pappe aufgebrachten, mikroverkapselten Duftstoffe werden wiederum durch Kratzen freigesetzt. Der Duftstoff muss ebenfalls aus einer Liste mit je vier Antwortmöglichkeiten identifiziert werden. Der große Vorteil dieses Riechtestes liegt in seiner Kürze (5 min.), der allgemeinen Bekanntheit der Duftstoffe und der eigenständigen Handhabung durch den Probanden oder Patienten. Allerdings ist er durch die limitierte Anzahl von Duftstoffen weniger sensitiv für feinere Veränderungen der Riechfunktion. Er kann eher als Screeningtest zur Überprüfung einer normalen oder abnormalen Riechfunktion gesehen werden (Doty et al. 1996).

3. CCCRC

Beim CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) kombinierten Cain und Rabin (1989) die Schwellenbestimmung mit der Identifikation. Die Schwellenbestimmung erfolgte mittels n-Butanol in eindrückbaren Plastikflaschen aus Polypropylen. Zur Identifikationsbestimmung wurden sogenannte Schnüffelflaschen aus Glas, im Aussehen ähnlich einer Art Salzstreuer, benutzt. Der Proband erhielt 8 verschiedene Geruchsstoffe. Diese musste er aus einer Liste von 16 Geruchsstoffen identifizieren, wobei die acht korrekten Antwortmöglichkeiten aus dem Test und acht weitere bekannte Geruchsstoffe auf der Liste zur Auswahl standen (Hummel et al. 1997). Ein Vorteil ist die Erfassung verschiedener Riechfunktionen. Nachteile sind die vergleichsweise schlechte Validierung, die Durchführung der Schwellenmessung im Modell der aszendierenden Konzentrationen, sowie die kleine Anzahl von Duftstoffen bei der Identifikation (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Stand 2004).

4. OCM

Bei der Odorant Confusion Matrix (OCM) handelt es sich um einen überschweligen Identifikationstest, bei dem zehn gebräuchliche Gerüche wie Rose, Ammoniak, Chlorbleiche, Süßholz, Mottenkugeln, Terpentin, Vanille, Pfefferminze, Essig und Vick Vaporub® angeboten werden. Darunter befinden sich sowohl rein olfaktorisch als auch überwiegend trigeminal stimulierende Substanzen. In Blöcken werden die Geruchsstoffe mehrfach und in unterschiedlicher Reihenfolge angeboten und der Proband muss sie aus einer Begriffsliste, welche die zehn Reizstoffe selber beinhaltet, identifizieren. Aufgrund der hohen Anzahl von Wiederholungen der Duftstoffe kann ein reliables Ergebnis erwartet werden. Limitierend wirkt dagegen die lange Durchführungszeit von 45 Minuten (Wright 1987, Leopold 1988).

1.4.2 Elektrophysiologische Testverfahren

Neben diesen psychophysischen Verfahren stehen zur objektivierenden Testung von Riechstörungen u.a. die Ableitung olfaktorisch oder trigeminal evozierter Potenziale zur Verfügung (Hummel et al. 2000) (siehe Kapitel 1.5.3 Chemosensorisch ereignis-korrelierte Potenziale (CSEKP)). Ein Vorteil der objektiven Olfaktometrie ist, dass sie von der Mitarbeit des Probanden relativ unabhängig ist und zudem quantifizierbare Resultate hervorbringt. Nachteile liegen im hohen technischen Aufwand und in der Dauer der Untersuchung (Delank 1998).

1.5 Elektroencephalogramm und ereignis-korrelierte Potenziale

1.5.1 Elektroencephalogramm (EEG)

Anfang des letzten Jahrhunderts wurden die ersten Forschungserfolge auf dem Gebiet der Elektroencephalographie erzielt. 1929 konnte Berger in seinen Experimenten das Vorhandensein von elektrischer Aktivität beim Menschen nachweisen, indem er eine Elektrode auf dem Schädel platzierte und die erhaltenen Signale verstärkte (Luck 2005). Seine Ergebnisse wurden sehr kritisch betrachtet und erst nachdem Adrian im Jahr 1934 (Adrian und Matthews 1934) und Gibbs, Davis und Lennox im Jahr 1935 ebenfalls elektrische Aktivität des Gehirnes nachweisen konnten, wurden Bergers Beobachtungen bestätigt (Luck 2005).

Das Elektroencephalogramm entsteht durch die elektrische Aktivität der Neurone im menschlichen Gehirn. Die Neuronen erzeugen und übertragen Aktionspotenziale, welche in exzitatorische postsynaptische Potenziale und inhibitorisch postsynaptische Potenziale unterschieden werden können. Diese postsynaptischen Potenziale erzeugen Summenpotenziale, die an der Kortexoberfläche gemessen werden können (Schlögl 2005). Als Spontanaktivität werden die ständig an der Schädeldecke registrierbaren, elektrischen Spannungsschwankungen bezeichnet. Wichtige

Parameter zur Beschreibung des EEG sind Amplitude und Frequenz (Davidson et al 2000). Die Elektrodenpositionen auf der Kopfhaut sind im Internationalen 10/20 System definiert. Als Fixpunkte beim Aufkleben der Elektroden werden die Nasenwurzel (Nasion), die Hinterhauptsschuppe (Inion) sowie die beiden äußeren Gehörgänge benutzt. Die Entfernungen zwischen diesen Punkten werden in 10%- bzw. 20%- Schritten unterteilt und ergeben die einzelnen Ableitungspunkte (Jasper 1958) (siehe Abbildung 14).

Von der Spontanaktivität abzugrenzen sind die ereignis-korrelierten Potenziale, die eine eigenständige hirnelektrische Erscheinung in Abhängigkeit von endogenen und exogenen Ereignissen sind (Fabiani et al. 2000).

1.5.2 Ereignis-korrelierte Potenziale

Ereignis-korrelierte Potenziale sind Reizantwortpotenziale, bei denen spezifische Antworten im EEG nach Reizung verschiedener Sinnesorgane auftreten. Sowohl das plötzliche Auftreten als auch das abrupte Aufhören eines Reizes (Ton, Bild, Licht etc.) können ein evoziertes Potential auslösen (Schlögl 2005). Die Änderungen der elektrischen Hirnaktivität sind als Spannungsänderungen nach chemischen, sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignissen messbar.

Da evozierte Potentiale in der Regel eine geringere Amplitude als das spontane EEG aufweisen, müssen zu ihrer Darstellung wiederholte und zum Reiz synchrone Messungen gemittelt werden (Fabiani et al. 2000). Dieses Mittelungsverfahren ist sinnvoll, um die ereignis-korrelierten Spannungsschwankungen vom Rauschen der Spontanaktivität des Gehirnes zu trennen. Da das Rauschen in keiner festen Zeitbeziehung zum Reiz steht und in positiver und negativer Richtung schwankt, heben sich diese Schwankungen bei der Mittelung mehrerer reizkorrelierter EEG-Abschnitte gegenseitig auf, während die in relativ stabiler Abfolge zum Reiz auftretenden ereignis-korrelierten Potenziale sich überlagern und erhalten bleiben (Fabiani et al. 2000). Das ereignis-korrelierte Potenzial repräsentiert die synchrone Aktivierung einer großen Anzahl von Neuronen (Fabiani et al. 2000), wobei die mit dem EEG gemessenen Spannungsschwankungen auf summierte, exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale zurückzuführen sind (Schrader 2005).

Je nach Reizung des entsprechenden Sinnessystems weisen die evozierten Potentiale eine typische Form, Latenz und Amplitude auf. Nach Stimulation des visuellen Systems entstehen "visuell evozierte Potentiale", nach Reizung des akustischen Systems "akustisch evozierte Potentiale", nach Reizung des olfaktorischen Systems „olfaktorisch evozierte Potentiale“ und nach Reizung eines peripheren Nervs können "somatosensorisch evozierte Potentiale“ abgeleitet werden.

Beim Auswerten der EKPs sind die Latenzzeit, die Spitze-Spitze-Amplitude und die Basis-Spitze-Amplitude von großem Interesse (siehe Abbildung 15).

1.5.3 Chemosensorisch ereignis-korrelierte Potenziale (CSEKP)

Die Bezeichnung „Chemosensorisch ereignis-korreliertes Potenzial“ ist ein Überbegriff für evozierte Potenziale durch chemische Stimuli. Zur Differenzierung in olfaktorische und trigeminale Aktivierung wurden den Potenzialen unterschiedliche Namen zugeordnet. Bei Verwendung von Substanzen, die rein olfaktorisch sind und dementsprechend nicht von Anosmikern wahrgenommen werden, handelt es sich um olfaktorisch evozierte Potentiale. Bei trigeminaler Aktivierung wird von chemosomatosensorisch oder trigeminal evozierten Potenzialen gesprochen (Kobal und Hummel 1991, Rombaux et al. 2006).

1.5.3.1 Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP)

Olfaktorisch evozierte Potentiale sind elektrische Antworten der Hirnrinde auf Riechreize (Delank 1998). Die erste Registrierung olfaktorisch evozierter Potentiale erfolgte im Jahr 1965 durch Finkenzeller (Finkenzeller 1965). Das von ihm verwendete Olfaktometer basierte auf Vorarbeiten von Elsberg aus dem Jahr 1935 und von Fortunato und Niccolini aus dem Jahr 1949. Es war in der Lage direkte Reize mit der Pulsmethode oder Reize nach Injektion in einen angefeuchteten, temperierten Luftstrom mit der Puls-Flussmethode in die Nase zu leiten (Kobal 1981). Nachdem bereits

Untersuchungen zu akustisch, optisch und vibratorisch evozierten Potenzialen gemacht worden waren, wollte Finkenzeller herausfinden, ob diese auch durch Geruchsreize ausgelöst werden können. Insgesamt wurden 75 Stimulationen an drei Versuchspersonen durchgeführt. Finkenzeller konnte olfaktorisch evozierte Potenziale im Zeitraum von 500-1000ms nach Präsentation eines Geruchreizes feststellen (Finkenzeller 1965).

Kurz nach Finkenzellers Veröffentlichung (1966) beschrieben Allison und Goff im Jahre 1967 eine eigene, unabhängig entwickelte Flussmethode, um OEPs auszulösen (Allison und Goff 1967). Sie benutzten eine reine Flussmethode, indem sie angefeuchtete Luft über ein Y-Magnetventil entweder durch eine mit Wasser oder durch eine mit Duftstoff gefüllte Flasche leiteten. Mit ähnlichen methodischen Ansätzen wurden erste klinische Messungen von Smith et al. (1971) durchgeführt. Für die klinische Anwendung konstruierten Giesen und Mrowinski ein „Impuls-Olfaktometer“, welches in Anlehnung an die Flussmethode von Allison und Goff den Duftstoff stoßfrei in einen reizfreien Trägerstrom einbettete (Giesen und Mrowinski 1970).

Der große Durchbruch zur intensiveren Untersuchung olfaktorischer Potenziale mit stark verringerter Mitterregung des Nervus trigeminus gelang Kobal und Plattig mit ihrem Olfaktometer im Jahr 1976 (Kobal und Plattig 1976). Im selben Jahr hatten sie das dazugehörige Schaltprinzip (siehe Abbildung 20) bereits veröffentlicht und 1978 genau beschrieben (Kobal und Plattig 1978). Vorteil des neuen Schaltprinzips war, dass die Reizstoffe eingebettet in einen ständig fließenden Luftstrom mit konstanter Stromstärke angeboten wurden, die sich auch bei Reizabgabe nicht veränderte. Durch die Konstanz der Stromstärke und die alleinige Änderung der molekularen Zusammensetzung während des Stimulus wurde eine mechanische Reizung an der Nasenschleimhaut verhindert (siehe Kapitel 3.4.1 Aufbau des Olfaktometers). Als weiteres wurde der Luftstrom angewärmt und angefeuchtet, um die thermalen Bedingungen an der Mukosa nicht zu verändern. In seiner Habilitationsschrift von 1981 untersuchte Kobal folgende Einflüsse auf das olfaktorisch evozierte Potenzial:

1. Einfluss zeitlicher Parameter auf das OEP
2. Einfluss der Reizmenge auf das OEP
3. Einfluss verschiedener Duftstoffe auf das OEP

Dazu benutzte er hauptsächlich die Reizstoffe Eukalyptol, Isoamylacetat, Linalool, CO₂ und registrierte insgesamt etwa 1700 OEPs, bei deren Auswertung er zu folgenden Ergebnissen kam:

1. Eine Verlängerung der Reizdauer über 100ms hat keinen sichtbaren Einfluss auf Form und Amplitude des OEPs
2. Bei einem Reizintervall unter 32s erfolgt eine erhebliche Amplitudenabnahme
3. Olfaktorische Potenziale können von trigeminalen Potenzialen anhand der Amplitudengröße und Latenz unterschieden werden
4. Für Eukalyptol und Linalool sind eine Abhängigkeit von Stromstärke und Konzentration des Duftstoffes nachweisbar

Zahlreiche Forschungszentren haben später verschiedene Einflüsse auf das OEP untersucht, wie z.B. Alter (Murphy et al. 1994; Evans et al. 1995), Menstruationszyklus (Hummel et al. 1991) und Erkältungen, wie akute Rhinitis (Hummel et al. 1998). Die OEPs finden auch in der Klinik ihre Anwendung (Kobal und Hummel 1990). Sie werden unter anderem zur Früherkennung von Morbus Parkinson (Hummel 1999) oder Morbus Alzheimer (Peters et al. 2003) und zur genaueren Untersuchung von Krankheiten wie z.B. dem Kallmann-Syndrom (Hummel et al. 1991) benutzt.

Bezüglich der Einflüsse des **Geschlechtes** sind die Ergebnisse teilweise uneinheitlich. Während einige Forschungsgruppen signifikant größere Amplituden bei Frauen im Vergleich zu den Männern fanden (Becker et al. 1993, Struck et al. 2006), konnte Lundström in seiner Studie mit OEPs keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Amplitudengröße finden (Lundström et al. 2005). Wenn jedoch Geschlechtsunterschiede in Studien gefunden wurden, folgten sie alle dem Trend, dass bei Frauen die Amplituden größer und die Latenzen kürzer waren.

1.5.3.2 Chemosomatosensorisch evozierte Potenziale (CSSEP)

Die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale beim Menschen gelang als erstem Dawson im Jahr 1947. Dieser stimulierte periphere Nerven mit einem elektrischen Schock und konnte über der

kontralateralen Schädelhälfte die Potenziale ableiten (Dawson 1947). Eine genauere Analyse der Reizantworten war jedoch erst nach Einführung elektronischer Mittelungsverfahren möglich (Dawson 1953). Der somatosensorische N. trigeminus vermittelt dazu Empfindungen wie Brennen, Stechen etc (siehe Kapitel 1.2.2.2 Physiologie), welche als trigeminale bzw. chemosomatosensorisch evozierte Potenziale bezeichnet werden.

Bei den CSSEPs handelt es sich um sogenannte „late nearfield event related potentials“, die in einem Zeitbereich von ungefähr 120-350 ms nach Reizabgabe aufzufinden sind. Der Begriff „near-field“ Potentiale wird verwendet, da sich die Generatoren der CSSEPs im Kortex befinden. Bei den sogenannten „far-field“ Potenzialen liegen die Generatoren subkortikal, also weiter von der ableitenden Elektrode entfernt. Als „late“ werden sie bezeichnet, da sie später als die „early-potentials“, die in einem Zeitbereich von 20-60 ms beginnen, und die „intermediate-potentials“, die zwischen 50-120 ms beginnen, auftreten (Kobal und Hummel 1991).

Die Generation der trigeminal evozierten Potenziale wurde im Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) lokalisiert (Huttunen et al. 1986) (siehe Abbildung 5). Hari et al. konnten diese Erkenntnisse bestätigen und fanden zudem eine Dominanz der rechten Hemisphäre heraus (Hari et al. 1997). In einer Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie wurde weiterhin gezeigt, dass dieses Gebiet in die Verarbeitung von intranasal applizierten trigeminalen Stimuli involviert ist (Hummel et al. 2005).

Chemosomatosensorisch evozierte Potenziale lassen wie die olfaktorisch evozierten Potenziale eine frühere Negativität (N1) und eine spätere Positivität (P2) erkennen (Kobal und Hummel 1991). Die Amplituden und Latenzzeiten der CSSEPs korrelieren sowohl mit der verwendeten Reizintensität als auch mit der subjektiven Schmerzhaftigkeit des Reizes (Hummel 2000). Insgesamt erwiesen sich CSSEPs als sensibles, objektives Messinstrument.

Klinisch können sie zur Diagnostik von neurologischen Erkrankungen wie den demyelinisierenden Erkrankungen verwendet werden (Pablos und Agirre 2006).

Ferner bieten trigeminal und olfaktorisch evozierte Potenziale die Möglichkeit simulierte Anosmien aufzudecken. Bei Personen, die eine Anosmie z.B. nach einem Verkehrsunfall vortäuschen oder aggravieren, kann so möglicherweise ein Restriechvermögen nachgewiesen werden (Rombaux et al. 2006).

Wie in zahlreichen Studien beschrieben, sind trigeminal evozierte Potenziale auch ein gutes Messverfahren zur Testung von Analgetika (Kobal et al. 1990, Hummel et al. 1990). Durch Nutzung der nozizeptiven Eigenschaften des trigeminalen Systems konnte u.a. gezeigt werden, dass sich bei intravenöser Gabe von Fentanyl, einem Opioid, die Amplituden des CSSEPs verkleinern und die Latenzen vergrößern (Kobal und Hummel 1991).

Zur weiteren Charakterisierung des trigeminalen Systems wurden Einflussfaktoren, wie z.B. das Alter der Versuchsperson, untersucht (Murphy 1983, Hummel et al. 2003). Stevens et al. (1982) fanden u.a. eine alterbezogene Abnahme der CO₂-Intensitätseinschätzungen, während Hummel et al. (2003) ergänzend eine Abnahme der Fähigkeit zur Lateralisierung trigeminaler Reizstoffe im Alter entdeckten. Diese altersbezogene Abnahme der trigeminalen Funktion wurde ebenfalls in einer Studie mit trigeminal evozierten Potenzialen nachgewiesen. Dabei konnte mit steigendem Alter ein Abfall der Amplitudenhöhe von der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 und der Basis-Spitze-Amplitude P2 festgestellt werden, ebenso wie eine verlängerte Latenz von N1 (Hummel et al. 1998).

Weiterhin hat das Geschlecht einen Einfluss auf die Amplituden und Latenzen der trigeminal evozierten Potenziale. In einer Studie von Lundström et al. wurden 28 Probanden, davon 16 Frauen, untersucht. Nach Testung mit starken CO₂-Reizen fanden sie heraus, dass Frauen generell höhere Amplituden und kürzere Latenzen als Männer hatten (Lundström et al. 2005).

1.6 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspin-Tomographie genannt, ist eine diagnostische Technik zur Darstellung der inneren Organe und Gewebe mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen. Das technische Prinzip wurde 1946 von Bloch und Purcell unabhängig voneinander entdeckt und bald in Physik und Chemie angewandt. 1952 erhielten die beiden Wissenschaftler den Nobelpreis für ihre Entdeckung. Die Weiterentwicklung zu einer Technik in der Medizin wurde im Wesentlichen durch Lauterbur und Mansfield im Jahr 1973 vorangetrieben, die dafür 2003 ebenfalls den Nobelpreis bekamen.

Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren, das im Gegensatz zur Computertomographie (CT) nicht mit Röntgenstrahlen sondern mit Magnetfeldern und Radiowellen arbeitet. Der Proband wird in ein starkes Magnetfeld gebracht und es werden elektromagnetische Wellen einer geeigneten

Frequenz eingeschaltet. Bestimmte Atomkerne (Wasserstoffatome) werden hierdurch angeregt, so dass sie nach Abschalten des Hochfrequenzfeldes selber Hochfrequenzwellen abstrahlen. Dadurch ergeben sich u.a. Informationen über die Dichte und Konzentration der Wasserstoffe. Ein Computer berechnet aus den Signalen ein Schnittbild durch den Körper. Im Gegensatz zur Computertomographie können beim MRT neben horizontalen Schichtebenen auch noch andere Schnittebenen dargestellt werden, ohne die Lage des Patienten zu verändern (Lassere und Blohm 2003). Der Bildkontrast, also der Helligkeitsunterschied verschiedener Gewebe, hängt von den Gewebeparametern (z.B. dem Wassergehalt), den Sequenzparametern und dem Sequenztyp ab. Der für den Kontrast ausschlaggebende Gewebeparameter bestimmt die Gewichtung und damit den Bildcharakter der Sequenz:

Eine T1-gewichtete Sequenz ist durch eine kurze Repetitions- und Echozeit charakterisiert. Gewebe mit einer kurzen T1, wie z.B. die weiße Hirnsubstanz und Fett, erscheinen hell. Eine T2-gewichtete Sequenz zeichnet sich durch eine längere Repetitions- und Echozeit aus. Hier erscheinen Gewebe mit einer langen T2, wie z.B. Wasser, hell (Reiser et al. 2004). Da luftgefüllte Räume keine Wasserstoffatome beinhalten, sind sie signallos und werden schwarz dargestellt.

2. Fragestellung und Hypothese

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob es Zusammenhänge zwischen der Nasenanatomie und der chemosensorischen Sensitivität gibt. Als Weiteres wurde getestet, inwiefern die Nasenanatomie das Riechvermögen und den nasalen Luftstrom beeinflusst.

Dazu wurde im Näheren untersucht,

- ob Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und den trigeminal evozierten Potenzialen bestehen
- inwiefern Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und der CO₂-Schwelle vorhanden sind
- ob es Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und den olfaktorisch evozierten Potenzialen gibt
- welche intranasalen Volumina das psychophysisch gemessene Riechvermögen beeinflussen
- ob eine Beziehung zwischen den intranasalen Volumina und dem nasalen Luftfluss besteht
- inwiefern es einen Einfluss der intranasalen Volumina auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Olfaktometrie gibt

Die Hypothese lautete: Menschen mit einem kleineren Nasenvolumen sind sensibler für trigeminale und olfaktorische Reize.

3. Material und Methoden

3.1 Probanden–Aufklärung und Einschlusskriterien

Vor Beginn der Studie wurden alle Probanden über den Ablauf und mögliche Risiken aufgeklärt. Es wurde mündlich und schriftlich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt und diese ohne Angabe von Gründen zu jeder Zeit beendet werden kann. Die Probanden erklärten ihr schriftliches Einverständnis zur wissenschaftlichen Auswertung des gewonnenen Datenmaterials. Die vorliegende Studie wurde gemäß der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki „Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt.

Die Auswahl der Probanden sowie die durchgeführten Untersuchungen erfolgten in einem Zeitraum von 6 Monaten. Zu Beginn der Studie wurden die Einschlusskriterien für die Probanden festgelegt. Es wurden 80 Probanden in die Studie eingeschlossen (41 Frauen, 39 Männer), von denen 10 Frauen und 4 Männer bei der Auswertung der Ergebnisse

wieder ausgeschlossen werden mussten. Bei acht Probanden waren die Elektroencephalogramme aufgrund eines hohen Artefaktanteils nicht verwertbar. Vier Probanden, von denen ein Teil der Untersuchungen bereits gemacht worden war, erschienen nicht zum geplanten MRT-Termin. Nach Erhebung des HNO-Status mussten zwei Probanden wegen Nasenpolypen ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden demnach die Resultate von 31 Frauen und 35 Männern analysiert. Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass einerseits die olfaktorische (Cain und Gent 1991, Murphy et al. 1994, Hummel et al. 1998) aber auch die trigeminale Sensitivität (Frasnelli und Hummel 2003, Hummel et al. 2003) mit dem Alter abnimmt. Das mittlere Alter der ausgewerteten Probanden betrug 24,4 Jahre, bei einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 32 Jahren.

Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme war die Normosmie aller Probanden, die mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“ (siehe Kapitel 3.2 Bestimmung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“) festgestellt wurde. Im Vorfeld der Untersuchungen wurde durch die Beantwortung eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang 3: Anamnesebogen der Probanden) ein Überblick über konstitutionelle, soziale und medizinische Anamnesepunkte gewonnen und dieser durch eine HNO-ärztliche Untersuchung ergänzt, um besondere anatomische Gegebenheiten (Septumperforation, Stenosen, Polypen etc) zu erkennen und eventuell die Probanden auszuschließen (Hüttenbrink 1996). Dafür wurden Werte wie Geschlecht (Evans et al. 1995, Shusterman und Balmes 1997, Olofsson und Nordin 2004, Lundstrom et al. 2005), Alter (Murphy et al. 1994; Evans et al. 1995; Hummel et al. 1998, Brämerson et al. 2004), Körpergröße, Körpergewicht, Ausbildungsstand und derzeitige Tätigkeit erfasst. Im Fragebogen wurden vorrangig Krankheitsbilder abgefragt, die potenzielle Auswirkungen auf die Riechleistung haben können. Hierzu zählen Krankheiten aus dem Kopf-Hals Bereich infektiöser, chronischer oder allergischer Genese (Moll et al. 1998, Klimek et al. 1998), aus der Neurologie (Müller et al. 2002, Abele et al. 2003, Westermann et al. 2007) oder aus dem internistischen Fachgebiet, wie zum Beispiel dem Diabetes mellitus (Le Floch et al. 1993) oder Leberfunktionsstörungen (Temmel et al. 2005).

Ferner wurden Auskünfte über stattgefundene Operationen oder Verletzungen im Kopfbereich (Levin et al. 1985, Green et al. 2003) und das Rauch- (Doty et al. 1984) und Trinkverhalten (Rupp et al. 2003, Rupp et al. 2004) abgefragt. Zuletzt stand die subjektive Einschätzung des Riechvermögens sowie der Nasenatmung auf einer Skala von sehr schlecht bis sehr gut an. Probanden mit schweren gesundheitlichen Einschränkungen wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Bestimmung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“

Bei dem psychophysischen Testverfahren der „Sniffin’ Sticks“ werden dem Probanden in „Riechstifte“ verpackte Gerüche angeboten. Der Aufbau eines „Riechstiftes“ entspricht im Wesentlichen dem eines Filzstiftes. Die Testbatterie der erweiterten „Sniffin’ Sticks“ enthält insgesamt 112 dieser Stifte mit je einer Länge von 14 cm und einem Durchmesser von 1,3 cm (Kobal et al. 1996). In diesen befindet sich jeweils ein Filztampon mit einer Filzspitze, der entweder mit 4 ml des entsprechenden Geruchsstoffes oder mit der gleichen Menge in Propylenglykol gelöster Geruchssubstanz getränkt ist. (Kobal et al. 1996, Hummel et al. 1997). Das Ende des Filzstiftes ist auf der einen Seite fest, auf der anderen Seite mit einer abnehmbaren Kappe verschlossen. Eine Haltbarkeit von sechs Monaten wird von der Herstellerfirma Burghart Medizintechnik, Wedel angegeben (www.burghart.net).

3.2.1 Anwendung der „Sniffin’ Sticks“

Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, durften die Patienten wenigstens fünfzehn Minuten vor Beginn der Messung nichts anderes als Wasser zu sich nehmen. Ebenso musste vorher auf den Genuss von Kaugummis oder Zigaretten verzichtet werden. Die Testung selbst erfolgte in einem ruhigen, gut belüfteten Raum. Nach ausführlicher Erklärung der bevorstehenden

Riechtestung wurden dem Probanden mittels einer schwarzen „Schlafmaske“ die Augen verbunden, um eine visuelle Identifikation der Riechstifte zu vermeiden (Hummel et al. 1997). Während der anschließenden Riechtestung wurde immer nur die Kappe des jeweils zu benutzenden Stiftes entfernt. Die Kappe wurde unmittelbar nach der Geruchsdarbietung wieder auf den Riechstift gesetzt. Der geöffnete Riechstift wurde mit seiner Filzspitze im Abstand von 2 cm mittig vor das jeweils zu untersuchende Nasenloch gehalten, wobei der Patient dann durch das Wort „Jetzt!“ zum Riechen aufgefordert wurde. Das Nasenloch, das gerade nicht getestet werden sollte, wurde mit geruchsneutralem Pflaster (3MTM MicrofoamTM, 3M Canada Company, London, Ontario, Canada) abgeklebt. Jeder Stift wurde für etwa drei Sekunden angeboten. Das Intervall zwischen der Präsentation der einzelnen Stifte eines Triplets betrug ebenfalls drei Sekunden. Nach der „Triple-forced-choice“-Technik musste der Proband nach jedem Triplett eine Entscheidung treffen, auch wenn er sich nicht sicher war (Hummel et al. 1997). Zwischen der Darbietung des ersten Stiftes in einem Triplett bis zur Darbietung des ersten Stiftes im nächsten Triplett lag ein Abstand von 30 Sekunden um der olfaktorischen Desensibilisierung vorzubeugen (Kobal et al. 1996, Hummel et al. 1997).

In einem randomisierten Verfahren wurde die Riechtestung abwechselnd zuerst linksseitig (L) oder rechtsseitig (R) vorgenommen. Während der Untersuchung erhielten die Probanden keinen Hinweis auf die Richtigkeit ihrer Aussagen. Ebenso gab der Untersucher dem Probanden keinen Hinweis auf die Korrektheit seiner Entscheidungen. Die Riechstifte durften bei der Geruchsdarbietung die Haut des Patienten nicht berühren.



Abbildung 17: Riechtestung mittels „Sniffin’ Sticks“ mit abgeklebtem Nasenloch auf der passiven Nasenhälfte

3.2.2 Schwellenbestimmung

Bei der Schwellenbestimmung wird getestet, ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen werden kann. Dazu wurde ein Verfahren mit randomisierten aufeinanderfolgenden Duftreizen (Lötsch et al. 2004) benutzt. Der Schwellentest bestand aus 16 Triplets, also 16 x 3 Stiften. In jedem Triplett befanden sich ein Filzstift mit verdünntem Phenylethylalkohol und zwei weitere Filzstifte mit geruchlosem Propylenglykol. Die Probanden mussten den Filzstift benennen, in dem sie am ehesten den Phenylethylalkohol-Duft identifizieren konnten. Die Verdünnung des Phenylethylalkohols wurde im Verhältnis 1:2 durchgeführt, beginnend mit einer maximalen Konzentration von 4% (Lötsch et al. 2004). Die unterschiedlichen Verdünnungsstufen wurden dem Probanden in randomisierter Reihenfolge einmalig präsentiert, was eine gute zeitliche Abschätzung zuließ (Lötsch et al. 2004). Die Randomisierung erfolgte mit dem Programm „Random“ (Jörn Lötsch, Frankfurt (unveröffentlicht)). Die Ergebnisse, richtig = 1 oder falsch = 0, wurden dann im Protokollblatt eingetragen und die Schwelle später mittels logistischer Regression ausgerechnet (Linschoten et al. 2001).

Hintergrund der Formelberechnung ist die Tatsache, dass bei der „triple-forced-choice“-Technik eine Wahrscheinlichkeit von 0,33 vorhanden ist, dass die Probanden den richtigen Riechstift einfach erraten. Bei einer Wahrscheinlichkeit von 1,00 wäre eine 100%ig richtige Wahrnehmung

des Duftreizes gewährleistet. Wenn die Wahrscheinlichkeit von 0.66 überschritten wird, bezeichnet dies den Beginn des Bereiches, ab dem der Proband sicher den Geruch identifizieren kann (siehe Abbildung 18). Weil aber kein Riechstimulus exakt mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,66 erkannt werden kann, muss der Wert durch entsprechende statistische Auswertungsverfahren geschätzt werden. Zur Berechnung dieses Wertes wird eine Funktion so über die Daten gelegt, dass diese die größtmögliche Übereinstimmung mit den Daten hat (maximum-likelihood curve fitting technique) (Harvey 1986, Harvey 1997, Treutwein und Strasburger 1999, Linschoten et al. 2001). Die Funktion ist gegeben als:

$$P_{(x)} = y + (1 - y) \times \left(\frac{1}{1 + (x/\alpha)^{-\beta}} \right)$$

Gleichung 1: Gleichung zur Riechschwellenberechnung für die Methode konstanter randomisierter Reize mit der Maximum-Likelihood-Technik (x=Verdünnungsstufen (1 ≤ x ≤ 16); y=Zufallswahrscheinlichkeit der richtige Identifizierung des Riechstiftes (0,33 bei Dreifachauswahl); α=Verdünnungsstufe an der Riechschwelle entsprechend einer Wahrscheinlichkeit für eine richtige Lösung von 0,66; β=Anstieg der Funktion (aus: Linschoten et al. 2001))

3.2.3 Diskrimination

Beim Diskriminationstest geht es um die Frage, wie gut Gerüche unterschieden werden können. Dieser Subtest besteht wie der Schwellentest aus 16 Triplets. In jedem Triplet riechen zwei der drei Stifte gleich, der dritte enthält einen anderen Riechstoff (Kobal et al. 1992). Der wiederum mit einer „Schlafmaske“ versehene Proband musste diesen anders riechenden Stift eines Triplets benennen. Da der Untersucher wusste, dass der anders riechende Stift durch die grüne Kappe gekennzeichnet war, lag es an ihm, diesen an wechselnder Stelle innerhalb des Triplets zu präsentieren. Wie beim Schwellentest wurden die Stifte eines Triplets nur einmal jeweils in einem zeitlichen Abstand von ungefähr drei Sekunden präsentiert (triple-forced-choice-Technik). Die Farbe der Kappe (rot, grün oder blau) des vom Patienten als anders riechend bezeichneten Stifts wurde an der entsprechenden Stelle im beiliegenden Protokollblatt angekreuzt (siehe Tabelle 1) und am Ende der Testung ausgewertet. Da die Untersuchung für jedes Nasenloch separat durchgeführt wurde, gab es eine Tabelle für die linke und eine für die rechte Nasenhälfte.

T

als 75% korrekt erkannt worden waren und die sich in ihrer Intensität ähnlich waren (Hummel et al. 1997).

1	Blau	Grün	Rot	
2	Blau	Grün	Rot	
3	Blau	Grün	Rot	
4	Blau	Grün	Rot	
5	Blau	Grün	Rot	
6	Blau	Grün	Rot	
7	Blau	Grün	Rot	
8	Blau	Grün	Rot	
9	Blau	Grün	Rot	
10	Blau	Grün	Rot	
11	Blau	Grün	Rot	
12	Blau	Grün	Rot	
13	Blau	Grün	Rot	
14	Blau	Grün	Rot	Gesamt-
15	Blau	Grün	Rot	Punktzahl
16	Blau	Grün	Rot	

3.2.4 Identifikation

Beim letzten Subtest geht es um eine Identifikationsleistung, bei welcher der Fragestellung nachgegangen wird, wie gut Gerüche erkannt werden. Den Patienten wurden insgesamt 16 Stifte angeboten. Dazu erhielt der Proband eine Multiple-Choice-Vorlage, auf der für jeden Riechstift vier Antwortmöglichkeiten aufgelistet waren. Aufgabe des Patienten war es, die Antwort herauszusuchen, die am besten den dargebotenen Duftstoff beschrieb. Der Proband durfte so oft

an dem Stift riechen, bis er eine der vier Antwortmöglichkeiten auswählen konnte (Hummel et al. 1997). Bei den Duftstoffen handelte es sich um vertraute und allgemein bekannte Gerüche (Hummel et al. 1997). Die 16 Stifte wurden in nummerierter Reihenfolge im Abstand von etwa 30 Sekunden angeboten. Im Falle der Identifikation wurde kein Nasenloch verschlossen, sondern der Stift mittig vor beide Nasenlöcher gehalten. Der Proband musste sich in jedem Falle für eine der vier Möglichkeiten entscheiden. Der vom Probanden angegebene Begriff wurde dann im beiliegenden Protokollblatt gekennzeichnet (siehe Tabelle 2).

T

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

3.2.5 Beurteilung der Ergebnisse der „Sniffin' Sticks“

Der **SDI**-Wert ergibt sich aus Summation der Einzelwerte von **Schwelle**, **Diskrimination** und **Identifikation** und hat einen Wertebereich von 1-48 (Hummel et al. 1997). Der SDI-Wert gibt dem Untersucher einen Hinweis auf das quantitative Riechvermögen des Probanden und macht es möglich diesen bei unterschiedlichen Probanden zu vergleichen. In einer großen multizentrischen Studie legten Kobal et al. anhand von 966 gesunden Probanden Normwerte für bestimmte Altersgruppen und deren jeweiligen SDI fest, der die Abgrenzung von Normosmie zu Hyposmie bis auf wenige Ausnahmen festlegte. Der Minimalwert für die Altersgruppe von 16-35 Jahren betrug 30,3 Punkte (Kobal et al. 2000). Die Probanden dieser Studie mussten demnach einen SDI-Wert von mindestens 30,3 Punkten erreichen.

3.3 Aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR)

Bei jedem Probanden wurde der nasale Luftfluss mittels Rhinomanometrie bestimmt. Dazu wurde ein computerunterstütztes Rhinomanometer (Firma G. Heinemann Medizintechnik GmbH, Grützmlhlenweg 44, Hamburg) mit der Softwareversion „3.1 Rhinodat K“ benutzt. Der Begriff Rhinomanometrie bezeichnet die synchrone Messung des nasalen Volumenflusses und des Differenzdruckes zwischen Choanae und äußerem Nasenloch. Die aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR) wird als eine sehr zuverlässige Methode zur Bestimmung der Nasendurchgängigkeit und des Nasenflusses gesehen (Clement 1984, Unno et al. 1986, Cole 1989). Bei dieser Methode wird jeweils an der freien Nasenseite der Volumenfluss gemessen, die verschlossene Nasenseite dient zur Abnahme des Choanaldruckes (siehe Abbildung 19). Die Werte für den geflossenen Luftstrom (ccm/s) bei 150Pa wurden in einer Tabelle festgehalten und getrennt für Inspiration und Expiration aufgeschrieben wie auch für die rechte oder linke Nasenhöhle. Da die Rhinomanometrie unmittelbar vor der objektiven Olfaktometrie stattfand, gab sie einen objektiven Aufschluss über den nasalen Schwellungszustand (Hummel et al. 1997) während der nachfolgenden Untersuchung.

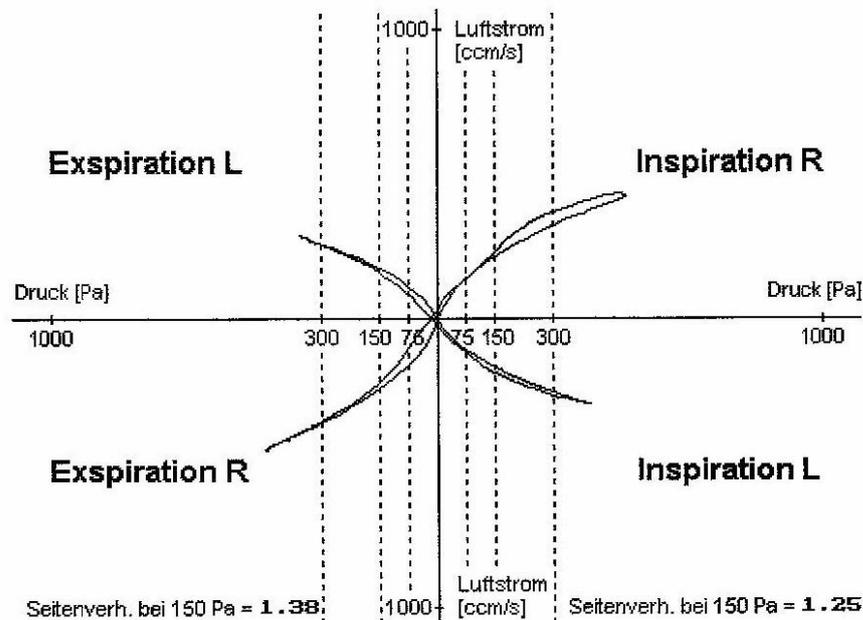


Abbildung 19: Beispielhafte Abbildung der Luftstrom-Druck-Kurve bei der aktiven anterioren Rhinomanometrie für Inspiration und Expiration

3.4 Das Olfaktometer

3.4.1 Aufbau des Olfaktometers

Das Olfaktometer ist ein komplexes Gerät zur Erzeugung von definierten reproduzierbaren Geruchs- oder Schmerzreizen in der Nase. Es ist ein non-invasives Verfahren, das die Darbietung chemosensorischer Stimuli zur Aufzeichnung ereignis-korrelierter Potenziale ermöglicht (Kobal 1985). In der vorliegenden Studie wurde das Olfaktometer vom Typ OM 6/b der Firma Burghart, Wedel, benutzt. In diesem Olfaktometer werden zwei Luftströme parallel zum Ausgang geleitet. Beide Luftströme besitzen dieselbe Stromstärke, Feuchte und Temperatur (7,8 l/min, ca. 80% relative Luftfeuchtigkeit, 36°C). Bei dem einen Luftstrom handelt es sich um eine geruchsfreie Kontrollluft (**C** – Control). Der andere Luftstrom setzt sich aus einem geruchsfreien Verdünnungsluftstrom (**D** – Dilution) und einem duftstoff- beziehungsweise reizstoffhaltigen Luftstrom zusammen (**O** – Odorant). Da am Ende nur einer der beiden Luftströme in der Nase des Probanden ankommen soll, findet ein Schaltvorgang unmittelbar am Ausgang des Olfaktometers, dem Schaltstück, statt (siehe Abbildung 21), welches nach dem Schaltprinzip von Kobal (Kobal 1981) funktioniert (siehe Abbildung 20).

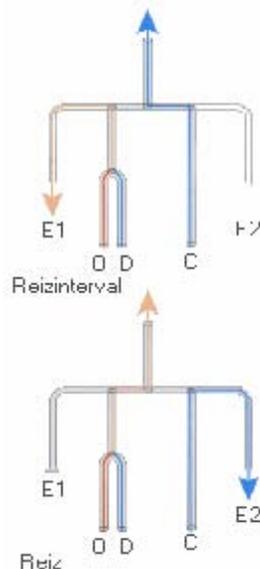
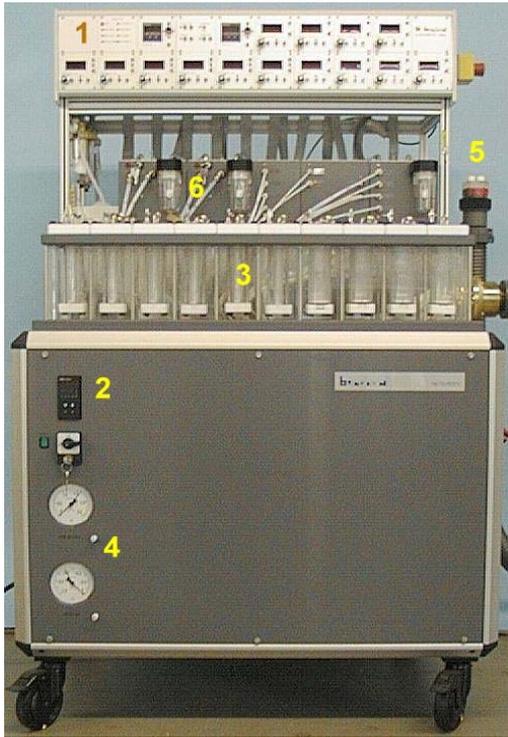


Abbildung 20: Schaltprinzip nach Kobal

Aufbau während des Reizintervalles: Der gasförmige Reizstoff (Leitung O) wird verdünnt (Leitung D) und im Reizintervall komplett vom Main Exhaust E1 (siehe Abbildung 3.5. -> 6) abgesaugt. Saubere Luft aus der

Leitung C (Control) wird zur Nase geleitet

Aufbau während der Reizabgabe: Während der Reizung wird die Luft aus der Leitung C über den Main Exhaust E2 abgesaugt und statt dessen der verdünnte Reizstoff (O + D) zur Nase geleitet. (Kobal 1981), (aus: www.burghart.net)



Dank des Schaltprinzips ist es möglich, dass die Reizstoffe eingebettet in einen ständig fließenden Luftstrom (7,8 l/min) angeboten werden, was eine mechanische Reizung während der Stimulusabgabe verhindert (Kobal 1981, Kobal 1985, Livermore und Hummel, 2004). Ebenso sorgt der konstante Luftstrom dafür, dass die Probanden die Umschaltung von duftloser zu duftgeladener Luft nicht als Luftpuff realisieren (Rombaux et al. 2006). Die Kalibrierung aller Luftströme erfolgte mittels eines widerstandsfreien Flussmessers Gilibrator 2TM (Firma Sensidyne in Clearwater, Florida, USA).

Das Anfeuchten der Luftströme fand in den Anreicherungsmodulen (siehe Abbildung 21) statt. Der geregelte Zuluftstrom strömte in das Frittenrohr und durchsprudelte die dort vorhandene Flüssigkeit. Im Falle des Duftluftstromes (Odorant) befand sich in den Anreicherungsmodulen PEA oder Menthol, durch welches das Trägergas sprudelte und so mit Duftmolekülen gesättigt wurde (Kobal 1981). Während dort bei Kontroll- oder Verdünnungsluftfluss destilliertes Wasser war, was den Luftstrom mit Wasserdampf sättigte. Die angereicherte Luft wurde dann in Teflonschläuchen zum Schaltstück weitergeleitet. Sowohl die Teflonschläuche als auch die Anreicherungsmodule wurden permanent von einem 40°C warmen Wasserbad umspült, um die durchströmende Luft auf ungefähr 36°C am Olfaktometerausgang zu erwärmen. Durch diese Verfahren wurde versucht die Auslösung einer somatosensorischen und mechanischen Stimulation durch den ständig fließenden Luftstrom zu verhindern (Mohammadian et al. 1997, Lötsch et al. 1998).

Abbildung 21: Aufbau des Olfaktometers

1. Anzeigen der Massenflussregler
2. Temperaturanzeige
3. Anreicherungsmodul (Fritte), Erwärmungskammer und Befeuchtung
4. Druck- und Vakuumanzeige
5. Schaltstück
6. MainExhaust (Absaugung)

3.4.2 Reizstoffauswahl, Reizstoffaufbereitung und Reizabgabe

Viele Studien haben sich bereits mit dem Thema beschäftigt, welche Irritanzien das olfaktorische und welche das trigeminale System stimulieren (Kobal und Hummel 1988; Kobal et al. 1992). In der hier vorliegenden Studie wurde als Riechstoff Phenylethylalkohol (2-Phenylethanol, Sigma Adrich Chemie GmbH, Riedstraße 2, Stauheim) in einer Konzentration von 25% v/v verwendet. In dieser Konzentration hat er hauptsächlich olfaktorisch und kaum trigeminal aktivierende Komponenten (Kobal und Hummel 1988, Rombaux et al. 2006).

Als Reizstoffe für den Nervus trigeminus wurde 25% v/v Menthol (Menthol gelöst in 1,2-Propandiol ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$) der Firma Sigma Adrich Chemie GmbH, Riedstraße 2, Stauheim verwendet und als weiteres CO_2 in einer Konzentration von 58% v/v. Von diesen beiden besitzt Menthol sowohl trigeminale als auch olfaktorisch aktivierende Komponenten (Kobal und Hummel 1988), während das geruchlose CO_2 (Kobal 1985, Kobal und Hummel 1988) fast ausschließlich eine trigeminale Aktivierung aufweist (Kobal 1985, Kobal und Hummel 1988, Steen et al. 1992, Rombaux et al. 2006). In einer Studie von Kobal und Hummel beschrieben die Probanden CO_2 als rein schmerzhaften Reiz, wohingegen Menthol als schmerzhaft oder angenehm kühlend wahrgenommen wurde (Kobal et al. 1992) (zur Übersicht siehe Kapitel 1.2.4). Als CO_2 -Reservoir diente eine Gasflasche mit 100%igem CO_2 . Durch Beimengen von Verdünnungsluft wurde eine Konzentration von 58% v/v erreicht, die mittels Ultramat 23, Siemens, Erlangen, bestimmt wurde. Die Reizabgabe erfolgte computerkontrolliert. Insgesamt erhielt jeder Proband 90 Stimuli, 45 für die linke und 45 für die rechte Nasenhälfte. Somit wurden auf jeder Seite 15 Reize der drei verschiedenen Reizstoffe verwendet, welche in randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden. Die Auswahl der Startseite (linkes oder rechtes Nasenloch) wurde zu Beginn der Untersuchung randomisiert vorgenommen und nach 45 Stimuli wurde die Nasensonde in das jeweils andere Nasenloch positioniert. Jeder Stimulus dauerte 250ms. Das Interstimulusintervall betrug alternierend 30-40 Sekunden. Die Anstiegssteilheit des einzelnen Reizes lag unter 20 ms. Die Reizdarbietung der hier vorliegenden Studie entsprach somit den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Standardisierung von Riech- und Schmeckprüfungen“ (Hummel et al. 2000).

3.4.3 Artefaktfreie Reizdarbietung

Eine wesentliche Voraussetzung zur Ableitung chemosensorisch evozierter Potenziale ist die artefaktfreie Reizdarbietung (Kobal 1981). Ziel war eine chemische oder mechanische Reizung (je nach Reizstoff) ohne gleichzeitige akustische und thermische Reizung. Zur Abschirmung gegenüber extremen akustischen Reizen während der Messung bekam der Proband über Kopfhörer ein Rauschen eingespielt (siehe Abbildung 22). Dieses Rauschen war zudem notwendig, um reizbegleitende Geräusche, wie zum Beispiel das Klicken eines Ventils, abzuschirmen. Thermische Reizung wurde durch Anwärmen der Luft auf 36°C verhindert (siehe Kapitel 3.4.1).

3.4.4 Elektroencephalogramm und chemosensorisch evozierte Potenziale

Die Messung der elektrischen Hirnaktivität mit dem Elektroencephalogramm stellt eine nicht-invasive Methode zur direkten Beurteilung der Gehirntätigkeit dar (Davidson et al. 2000). Spannungsschwankungen, welche in Reaktion auf olfaktorische und trigeminale Stimuli in der

Nase von der intakten Kopfhaut aufgezeichnet werden können, werden als chemosensorisch ereignis-korreliertes Potenzial (CSEKP) bezeichnet (Kobal und Hummel 1988, Evans et al. 1993, Hummel und Kobal 1998) (siehe Kapitel 1.5). Das EEG wurde von 9 Standardpositionen nach dem internationalen 10/20 System (Fz, Cz, Pz, F3, F4, C3, C4, P3 und P4) mit Elektroden monopolar gegen die Referenzelektroden A1 und A2 abgeleitet. Augenzwinkern, welches einen entscheidenden Einfluss auf die Auswertung der CSSEP hat (Kobal und Hummel 1988, Evans et al. 1993), wurde über die Elektrode Fp2 kontrolliert (siehe Abbildung 22).

Die Abtastfrequenz betrug 250 Hz. Reizkontrollierte EEG-Abschnitte wurden für 2048ms mit einer Pre-Triggerperiode von 500ms (Bandbreite 0,2 - 30Hz) aufgezeichnet. Diese Daten wurden auf dem Computer gespeichert und später zusätzlich off-line gefiltert (Tiefpass 15Hz). Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte mittels EPEvaluate (Kobal, Erlangen). Nachdem artefaktreiche Aufnahmen (zum Beispiel durch Zwinkern) ausgeschlossen wurden (Kobal und Hummel 1988), konnten die verbliebenen Aufnahmen gemittelt werden, wenn nach Artefaktauschluss noch mindestens 6 Einzelaufnahmen übrig waren. Bei den ereignis-korrelierten Potenzialen wurden daraufhin nach standardisiertem Verfahren (Evans et al. 1993) die Amplituden ausgemessen.



Abbildung 22: Proband während der Versuchsdurchführung: im linken Vestibulum nasi liegt das Nasenstück des Olfaktometersausganges. Die Elektroden sind nach dem internationalen 10/20 System aufgeklebt. Kopfhörer mit „weißem Rauschen“.

Olfaktorisch evozierte Potenziale sind späte Hirnrindenpotenziale (Rombaux et al. 2006). Sie lassen sich erst etwa 300-400ms nach der Reizauslösung elektroenzephalographisch registrieren (Delank 1998). Der erste positive Ausschlag wurde entsprechend den Vorschlägen von Hummel et al. 2000 P1 genannt und trat je nach olfaktorisch oder trigeminaler Reizung mit einer Latenz von 200 - 400ms auf (siehe Anhang 9), was den Daten aus der Literatur entspricht. Dort ergab sich ein Mittelwert von 226ms für P1 bei einem 58%igen CO₂-Reiz an Cz bei gemessenen Latenzzeiten an 20 Probanden (Kobal und Hummel 1991). Der auf P1 folgende negative Ausschlag wird mit N1 bezeichnet. Dieser tritt gewöhnlich mit einer Latenz von 320 bis 450ms nach der Reizapplikation auf (Rombaux et al. 2006), was mit den Daten aus der hier vorliegenden Studie übereinstimmt. Kobal und Hummel konnten feststellen, dass sich bei Reizung mit ansteigenden CO₂-Konzentrationen höhere Amplituden und kürzere Latenzen ergeben (Kobal und Hummel 1991). Auf N1 folgen der zweite und dritte positive Ausschlag, die als P2 und P3 bezeichnet wurden (siehe Abbildung 23). Sowohl die Latenzzeiten und die Basis-Spitze-Amplituden von P1, N1, P2 und P3 wurden analysiert, als auch die Spitze-Spitze-Amplituden (P1-N1, N1-P2, N1-P3) (siehe Anhang 9).

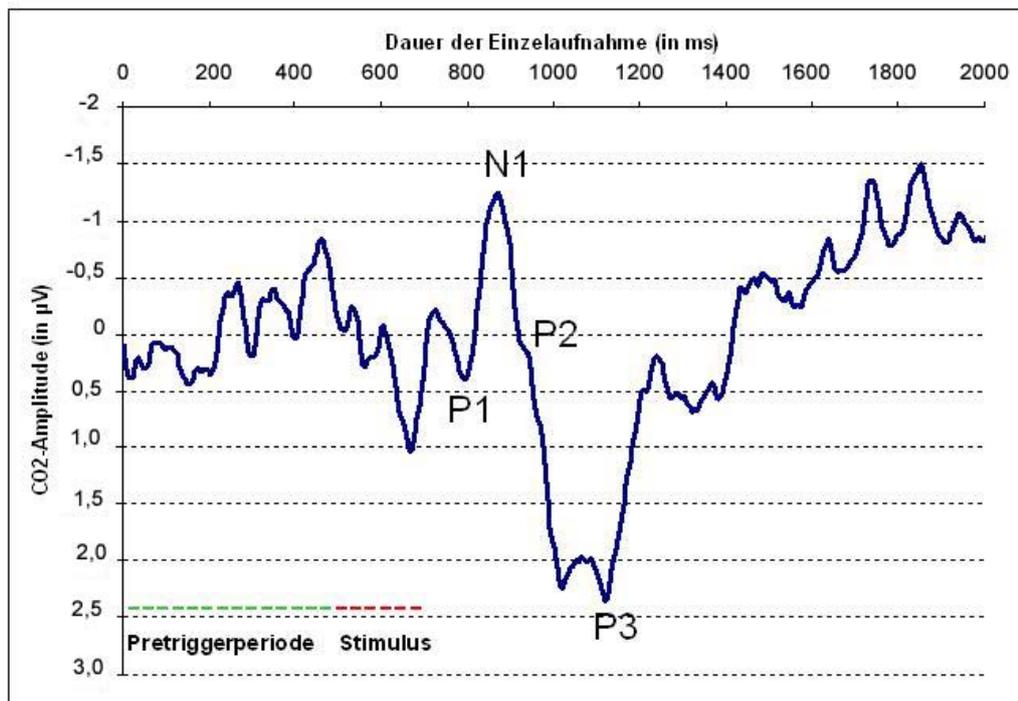


Abbildung 23: Exemplarisches Beispiel dieser Studie für ein evoziertes Potenzial bei CO₂-Stimulus. Die Gesamtdauer der Einzelaufnahme beträgt 2048 ms, mit einer Pretriggerperiode von 500ms und einer Stimulusdauer von 200ms

3.4.5 Versuchsablauf

Die Untersuchung mit dem Olfaktometer dauerte ungefähr eine Stunde. Vor der Untersuchung mussten alle Probanden die velopharyngeale Atmung mit einem Anemometer von Heinecke, Seewiesen üben (Kobal und Hummel 1989). Besonderheit dieser speziellen Atemtechnik ist, dass dabei die Verbindung zwischen dem Meso- und Epipharynx mittels des Gaumensegels geschlossen wird (Kobal 1981, Pause und Ferstl 1996) und somit ein respiratorischer Luftstrom in der Nasenhöhle während der Stimulusabgabe vermieden wird (Kobal und Hummel 1989). Nach dieser Übung wurden die Probanden in einem gut belüfteten und akustisch abgeschirmten Raum auf einen gemütlichen Stuhl gesetzt, dem ein Bildschirm gegenüberstand. Auf diesem lief ein einfaches Computerspiel, bei dem die Probanden mittels Joystick versuchen mussten ein kleines Quadrat in einem größeren, sich kontinuierlich und unvorhersagbar bewegenden Quadrat zu halten (Kobal et al. 1990, Hummel et al. 1998). Dieses Spiel hat den Zweck, die Vigilanz des Probanden über die Dauer der Untersuchung aufrecht zu erhalten (Hummel et al. 2000), welche nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die ereignis-korrelierten Potenziale hat (Hummel und Kobal 1999).

Zur richtigen Platzierung der Elektroden nach dem internationalen 10/20 System, wurde der Kopf mit einem Massband vom Nasion bis zum Inion ausgemessen. Danach wurde für die passende Länge ein vorgefertigtes Maßband genommen, welches Löcher gemäß den Elektrodenpositionen des internationalen 10/20 System hatte. Durch diese Löcher konnten die entscheidenden Stellen mit einem roten Lidstift markiert werden. Anschließend wurden mittels Reinigungspaste (Skinpure, Nihon Kohden Europe GmbH, Bad Homburg) diese Hautareale gesäubert, um eine möglichst geringe Impedanz zu erhalten, und abschließend die Elektroden mit einer speziellen Elektrodencreme darauf befestigt (EC2-Elektroden-Creme, Grass Product Group, Astro-Med. Inc., West Warwick, Rhode Island, USA).

Nachdem alle Vorbereitungen getroffen waren, wurde randomisiert das Nasenstück mit dem linken oder rechten Nasenloch verbunden. Dies geschah über einen 10cm langen Teflonschlauch an dessen Ende sich ein Nasenstück aus Teflon befand, welches 3-5mm tief in das Vestibulum nasi eingeführt wurde (siehe Abbildung 22). Während der Untersuchung musste der Proband nach jeder Reizgabe mittels einer visuellen Analogskala auf dem Bildschirm (linker Rand = nicht wahrgenommen (0), rechter Rand = extrem stark (+++)) die Intensität des Reizes einschätzen

(Kobal and Hummel 1988). Nach der Intensitätsbewertung startete automatisch wieder das Vigilanzspiel.

3.5 CO₂-Schwelle

Die CO₂-Schwelle wurde durch Präsentation von CO₂-Verdünnungsreihen mit dem Olfaktometer OM6b (Luftfluss: 7,8l/min., Stimulusdauer 250ms) ermittelt. Es gab 10 Verdünnungsstufen, die von 15% startend in 2,5%-Stufen auf maximal 37,5% gesteigert werden konnten, wenn dies erforderlich war. Es wurde immer mit der 15%igen Verdünnungsstufe begonnen. Die Konzentration, ab welcher der Proband den CO₂-Reiz wahrnahm, wurde als Schwelle festgelegt.

Zur Sicherung der Korrektheit der Schwelle wurde dem Probanden die nächst höhere und noch einmal die niedrigere Verdünnungsstufe präsentiert.

3.6 Händigkeit

Ein Händigkeitsfragebogen wurde eingesetzt um festzustellen, ob es sich bei den Probanden um Links- oder Rechtshänder handelt. Dazu wurde das „Edinburgh Handedness Inventory“ von Oldfield benutzt (Oldfield 1971). In dem Fragebogen wird der Händigkeit bei bestimmten Tätigkeiten nachgegangen (Schreiben, Ball werfen, Tennisschläger halten, Papier schneiden, Garn einfädeln, Zähneputzen und weitere). Insgesamt gab es zwölf Fragen, bei denen je eine der fünf Antwortmöglichkeiten (immer links, meistens links, weder noch, meistens rechts oder immer rechts) ausgewählt werden musste (siehe Anhang 4). Für die verschiedenen Antwortmöglichkeiten wurden Punkte vergeben, die am Ende einen Wert ergaben, der Aufschluss über die Händigkeit schaffte. Da Hummel et al. bereits gezeigt haben, dass die Händigkeit einen Einfluss auf die Lateralisation bei der Diskriminationsbestimmung hat (Hummel et al. 1998), wurden eventuelle Einflüsse der Händigkeit in der hier vorliegenden Studie ebenfalls untersucht.

3.7 Bildgebende und bildverarbeitende Methoden

3.7.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomogramme wurde an einem 1,5 Tesla Gerät durchgeführt. (Siemens Conata®, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Es wurden T1-gewichtete koronare und sagitale Turbo-Spin-Echo-Sequenzen angefertigt bei einer Repetitionszeit von 1900ms und einer Echozeit von 4,38 ms. Die Aquisitionszeit für die 80 Schichten im Block betrug 5 Minuten, bei einer Schichtdicke von 1,25 mm. Bei einem Voxel von 1,4 x 1,0 x 1,25 wurde das Gesichtsfeld auf 87,5 festgelegt mit einer Gesichtsfeldauslese von 280mm. Zur genauen Planung der 80 Schichten wurde vorher ein Scan gefahren, der nur wenige Sekunden in Anspruch nahm.

Die Magnetresonanztomogramme wurden auf intrakranielle Pathologien untersucht. Die erhaltenen Schichtaufnahmen wurden als DICOM-Dateien auf Compact Discs gebrannt und später ausgewertet (siehe Kapitel 3.7.2 und 3.7.3).

3.7.2 „DICOM Works“

„DICOM“ steht für „Digital Imaging and Communications in Medicine“ und ist ein international anerkanntes Dateiformat für Magnetresonanztomogramme. (Philippe Puech, Loic Bussel, <http://dicom.online.fr>). DICOM-Dateien haben eine sehr hohe Auflösung und können gut transferiert werden. Um die Magnetresonanztomogramme mit „Adobe Photoshop“ ausmessen zu können, mussten die DICOM-Dateien zuerst in BMP-Dateien umgewandelt werden. Dies erfolgte mittels der Software „DICOM Works v 1.3.5“. (© National Electrical Manufacturers Association, Virginia, USA). Dazu wurden die Bilder eingelesen und die 80 Schnitte aufgerufen. Zur besseren Darstellung wurden alle Schnitte gefenstert (Default-Fensterung). In dieser Einstellung wurden die fünf relevanten Schnitte anhand anatomischer Strukturen herausgesucht (siehe 3.5.4), als Bilddatei exportiert und als BMP-Datei abgespeichert.

3.7.3 Ausmessung mit „Adobe Photoshop 7.0“

Die als BMP-Dateien abgespeicherten Bilddaten wurden aufgerufen und zur Ausmessung auf 300% vergrößert. Für eine bessere Kontrastierung der Luft- Schleimhautgrenzen wurde eine Helligkeitseinstellung von -10 und eine Kontrasteinstellung von +50 vorgenommen. Der zu messende Bereich der Nasenhaupthöhle wurde mit Hilfe des Tools „Lasso“ markiert und die Fläche anschließend mit weißer Farbe gefüllt (Deckkraft 100%). Über den Menüpunkt Bild > Histogramm wurde die Pixelanzahl der markierten Fläche angegeben (Kanal: Luminanz, Mittelwert: 255, Zentralwert: 255). Die Pixelanzahl gab eine abstrakte Größe der Nasenhöhle an, die als Referenzwert genommen wurde. Im folgenden wird die Pixelanzahl synonym mit dem Begriff Volumen verwendet.

3.7.4 Segmentmodell

Für das Segmentmodell erfolgte eine Orientierung an anatomisch relevanten Strukturen. Von jedem Probanden wurden fünf der achtzig koronaren Schnitte von folgenden Stellen genommen:

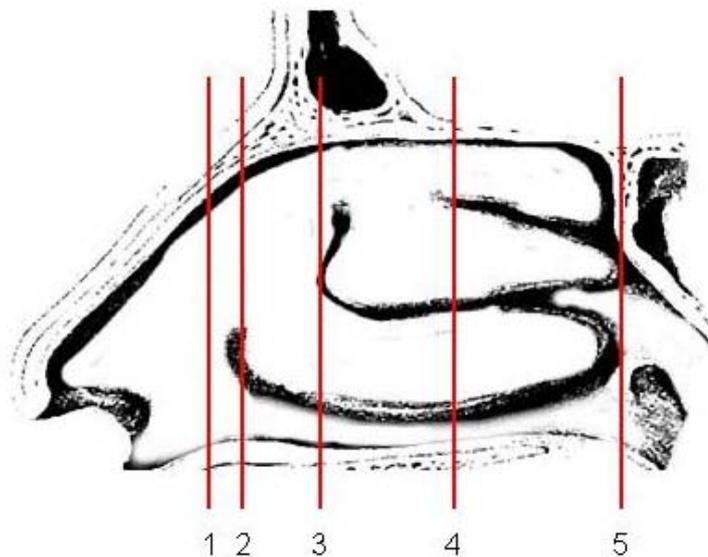


Abbildung 24: Sagittale Ansicht auf die fünf Schnitte des Segmentmodelles

1. Nasenklappenregion (Schnitt 1)
2. Beginn der unteren Nasenmuschel (Schnitt 2)
3. Beginn der mittleren Nasenmuschel (Schnitt 3)
4. Mitte (ausgerechnete Mitte zwischen Nasenklappenregion und Ende der unteren Nasenmuschel) (Schnitt 4)
5. Ende der mittleren oder unteren Nasenmuschel (Schnitt 5)

In jedem der fünf ausgewählten Schnitte wurde die Nasenhaupthöhle in vier Bereiche eingeteilt:

1. rechter oberer Quadrant
2. rechter unterer Quadrant
3. linker oberer Quadrant
4. linker unterer Quadrant

Die Einteilung von oberem und unterem Quadranten einer Nasenhälfte erfolgte mittels der Cursorfunktion in „Adobe Photoshop 7.0“. Dazu wurde bei gleichbleibender X-Koordinate das obere und untere Ende der Nasenhaupthöhle auf der Y-Koordinate ermittelt. So konnte die Mitte der Nasenhaupthöhle für eine Nasenhälfte bestimmt werden (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26).

Die Erstellung des hier vorliegenden Nasensegmentmodelles beruhte auf der individuellen Nasenanatomie. Bei starren in mm-Einheiten festgelegten Grenzen würden die Breite und Höhe der Nasenhaupthöhle und der Nasenmuscheln nicht adäquat berücksichtigt werden. Da allerdings nur koronare Schnitte in die Berechnung der Nasenhaupthöhle mit einbezogen wurden, blieb in der hier vorliegenden Untersuchung die Länge der Nasenhaupthöhle unbeachtet.

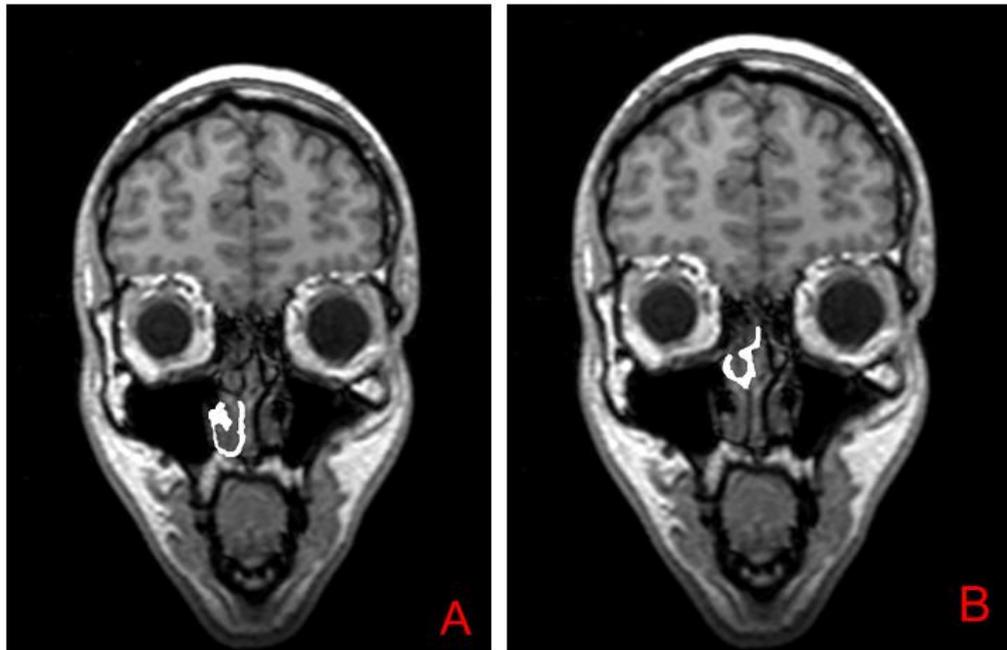


Abbildung 25: A: Mitte, rechter oberer Quadrant
B: Mitte rechter unterer Quadrant

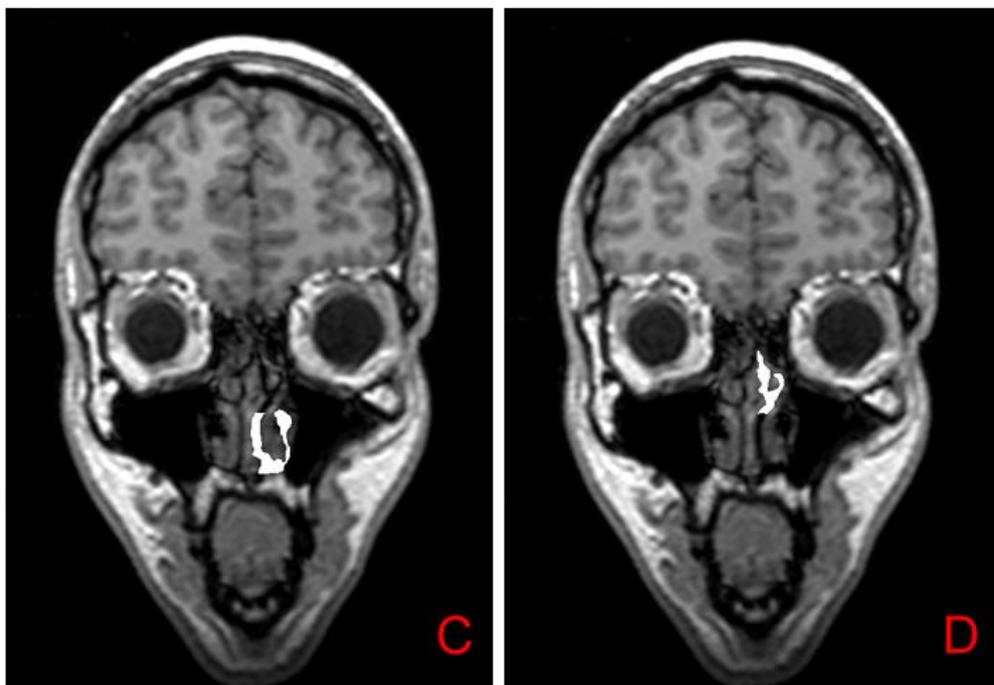


Abbildung 26: C: Mitte linker oberer Quadrant
D: Mitte, linker unterer Quadrant

Erstellen von Regionen:

Bei der komplexen Anatomie der Nasenhöhle ist zu vermuten, dass insbesondere die Gesamtheit der Nasenhöhle einen Einfluss auf die trigeminale und olfaktorische Sensitivität hat. Hornung und Leopold entwickelten in ihrer Studie aus den einzelnen Segmenten neue Regionen um zu sehen, ob es vielleicht ganze Regionen und nicht nur kleine Segmente sind, die einen Einfluss auf das Riechvermögen haben (Hornung und Leopold 1999). Die einzelnen Nasensegmentvolumina der hier vorliegenden Studie wurden zu acht Regionen zusammengefasst

und folgendermaßen benannt: „Oben Rechts, Oben Links, Unten Rechts, Unten Links, Vorne Rechts, Vorne Links, Hinten Rechts, Hinten Links“.

Für die Region „Vorne“ wurden die Pixelzahlen der ersten drei Schnitte des Segmentmodells („Nasenklappenregion“, „Beginn der unteren Nasenmuschel“ und „Beginn der mittleren Nasenmuschel“) zusammenaddiert und jeweils für rechts und links getrennt berechnet. Die Region „Hinten“ setzt sich aus den beiden hinteren koronaren Schnitten („Mitte“ und „Ende der unteren oder oberen Nasenmuschel“) der jeweiligen Nasenhälften zusammen (siehe Abbildung 27).

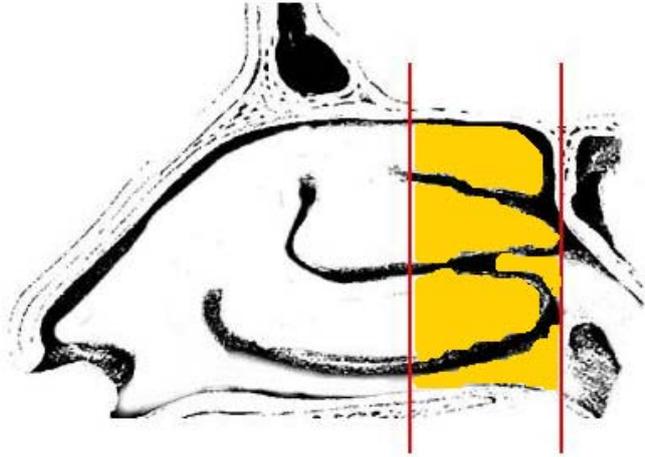


Abbildung 27: Schematische Darstellung der Region „Hinten“ als gelb hinterlegtes Feld, die roten Balken stellen die koronaren Schnitte „Mitte“ und „Ende der unteren oder oberen Nasenmuschel“ dar

Die Addition der fünf unteren Nasenquadranten aus allen fünf Schnitten ergab die Region „Unten“, während die Addition der kongruenten fünf oberen Nasenquadranten die Region „Oben“ ergab. Diese Regionen wurden ebenfalls für die rechte und linke Nasenhälfte getrennt berechnet (siehe Tabelle 3). In der vorliegenden Studie wurde demnach die gesamte innere Nasenhaupthöhle mit allen funktionell wichtigen Regionen einbezogen und zur Berechnung in Segmente und Regionen unterteilt.

3.8 Studiendesign und Versuchsablauf

3.8.1 Standort der Messungen

Die experimentelle Prüfung umfasste pro Proband insgesamt zwei Sitzungen an zwei verschiedenen Tagen. Da das MRT im Universitätsklinikum Dresden nur an drei ausgewählten Wochenenden benutzt werden konnte, wurde von fast allen Probanden zuerst das MRT angefertigt und an einem weiteren Termin die Untersuchungen in der Hals-Nasen-Ohrenklinik (HNO) der Universitätsklinik Dresden abgehalten.

3.8.2 Zeitliche Abfolge der Untersuchungen

Die Reihenfolge der Messungen am Sitzungstermin in der Hals-Nasen-Ohren Klinik ist im folgenden chronologisch aufgeführt:

1. Aufklärung/Einverständnis über die Sitzung/ Adaption 5 min
2. Ausfüllen des Anamnese- und Händigkeitsbogens 15 min
3. „Sniffin' Sticks“ – Test 30 min
4. HNO-Status 10 min
5. Rhinomanometrie 10 min
6. Üben der velopharyngealen Atmung 5 min
7. Olfaktometeruntersuchungen mittels OM6b 60 min
8. Subjektive Bewertung der Intensität und Abschlussgespräch 5 min

Die Gesamtdauer des Untersuchungstages in der HNO belief sich somit auf 2,5 bis 3 Stunden. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Uhrzeit keinen wesentlichen systematischen

Einfluss auf die olfaktorische und trigeminale Schwelle hat (Lötsch et al. 1997; Nordin et al. 1998). Ebenso wenig wird das nasale Luftvolumen signifikant von der Tageszeit beeinträchtigt (Nordin et al. 1998). Da der nasale Zyklus in seiner Länge zwischen 0,8-7,3 Stunden schwankt (Gilbert und Rosenwasser 1987), erschien es kaum möglich, die Untersuchungen dem individuellen Nasenzyklus anzupassen. So fanden die Messungen zwischen 09.00 und 16.00 Uhr statt und mittels Rhinomanometrie wurde zumindest der aktuelle Obstruktionszustand gemessen.

3.9 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde SPSS®12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) verwendet. Mit der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde überprüft, ob es Zusammenhänge zwischen der chemosensorischen Sensitivität und den intranasalen Volumina gibt. Als weiteres wurde kontrolliert, inwiefern die Nasenanatomie einen Einfluss auf das Riechvermögen und den nasalen Luftstrom hat. Dazu wurden jeweils die Daten der evozierten Potenziale, der „Sniffin' Sticks“ und der Rhinomanometrie (x-Werte) mit den Volumina der einzelnen Nasensegmente (y-Wert) in Zusammenhang gebracht. Da die Merkmale metrisch skaliert und stetig sind und die einzelnen Beobachtungspaare unabhängig voneinander waren, waren die Voraussetzungen für die Korrelationsanalyse erfüllt.

Zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhanges stellt der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r ein normiertes Maß dar. Er ist dimensionslos und kann nur Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Ein gleichsinniger Zusammenhang wird durch ein positives Vorzeichen dargestellt, wohingegen ein negatives Vorzeichen einen gegensinnigen Zusammenhang bedeutet. Folgende Bedeutung wird dem Wert r zugeordnet: je näher r bei 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang und desto weiter ist die Punktwolke um eine Regressionsgerade gestreut. Liegt r in der Nähe von 1 , so ist der Zusammenhang sehr stark ausgeprägt und die Punkte der Punktwolke liegen dicht um die Regressionsgerade oder auf derselben. Der Korrelationskoeffizient ist jedoch kein Indiz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen.

Die Korrelationsanalysen wurden getrennt für die rechte und linke Nasenhälfte durchgeführt. Für die Auswertung der Korrelationen zwischen Nasensegmentvolumina und chemosensorisch evozierten Potenziale wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (zweiseitig) gewählt, um zufällig positive Ergebnisse weitestgehend zu vermeiden. Für alle weiteren Korrelationen mit den Nasensegmentvolumina wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik der Nasenvolumina und Latenzen

Die deskriptive Statistik der Nasensegmentvolumina von 65 Probanden ($N=65$) ist in Anhang 6 für beide Geschlechter und in Anhang 7 und 8 getrennt für die Geschlechter und die Nasenhälften dargestellt. Die größten Volumina fanden sich bei Männern und Frauen in den unteren Segmentregionen. Die Volumina der Frauen waren insgesamt kleiner als die der Männer. Für sechs Segmente konnten signifikant kleinere Volumina bei den Frauen gefunden werden (siehe Anhang 7). In Tabelle 3 sind die Volumina der zusammengefassten Nasenregionen dargestellt. Die Mittelwerte für die rechte und linke Nasenhälfte liegen sehr nahe beieinander. In Anhang 9 ist die deskriptive Statistik der Latenzzeiten von PEA, Menthol und CO_2 zu sehen. Die Latenzen der CO_2 -Potenziale unterschieden sich kaum von den Menthol-Latenzen, wohingegen die Latenzen der evozierten Potenziale bei PEA länger waren. Insgesamt waren die Latenzen der rechten Seite bei CO_2 - und Menthol-Stimuli kürzer, bei PEA die Latenzen für die linke Seite.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Volumina von den zusammengefassten Regionen (in Pixel)

Regionen	Rechte Nasenhälfte		Linke Nasenhälfte	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
	Unten	6636.6	1349.7	6856.6
Oben	4688	976	4670.6	937
Vorne	3941.4	879.9	3902.9	854.5
Hinten	3280.1	638.9	3266	643

4.2 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und trigeminaler Sensitivität

4.2.1 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und durch CO₂ evozierte Potenziale

Bei Reizapplikation in das linke Nasenloch korrelierte das Volumen im linken oberen Nasenklappensegment ($r=0,35$, $p=0,004$) und im linken gesamten Nasenklappensegment ($r=0,34$, $p=0,005$) signifikant mit der Höhe der CO₂-Amplitude P3 an Pz (siehe Abbildung 28 und 29). Das bedeutet: je größer das Volumen an den beiden Nasenklappensegmenten war, desto größer war die Basis-Spitze-Amplitude P3 an Pz. Ebenso korrelierte die Spitze-Spitze-Amplitude von N1/P3 positiv mit dem linken oberen Nasenklappensegment ($r=0,39$, $p=0,001$, $N=65$). Für die Latenzzeiten von N1 und P2 wurden negative Korrelationen mit den beiden Endsegmenten beobachtet. Die Latenzen waren umso kürzer, je größer die Segmente „Ende, Links Unten“ (N1: $r=-0,38$, $p=0,002$) und „Ende, Links Gesamt“ (N1: $r=-0,36$, $p=0,003$ und P2: $r=-0,34$, $p=0,006$) waren ($N=65$). Zusammenfassend fanden sich für die CO₂-Reize bei größeren Nasenvolumina größere Amplituden und kürzere Latenzen.

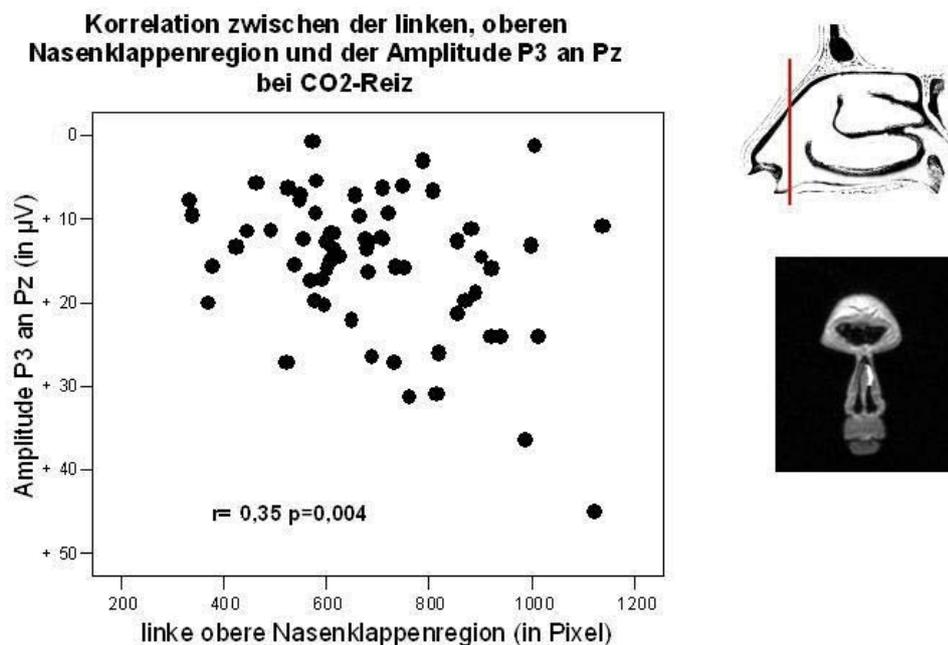


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen der linken oberen Nasenklappenregion (in Pixel) und der Amplitude P3 an Pz bei CO₂-Reiz (in µV), ($N=65$)

Korrelation zwischen Amplitude P3 an Pz bei CO₂-Reiz und linker gesamter Nasenklappenregion

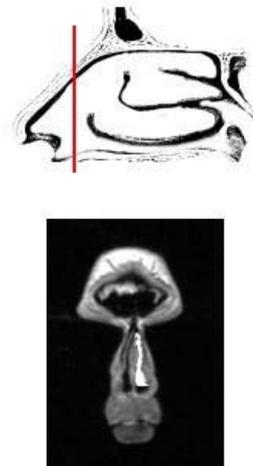
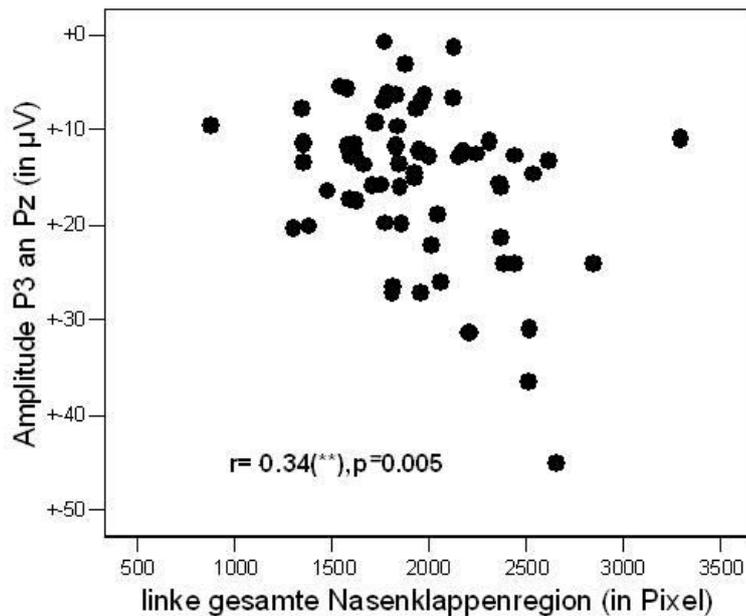


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen der linken gesamten Nasenklappenregion (in Pixel) und der Amplitude P3 an Pz bei CO₂-Reiz (in µV), (N=65), (**) die Korrelation ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

4.2.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und durch Menthol evozierte Potenzialen

Bei Mentholapplikation in das rechte Nasenloch ergaben sich folgende Korrelationen: Die Regionen „Oben Rechts“ ($r=0,37$) und „Hinten Rechts“ ($r=0,37$) korrelierten signifikant ($p=0,003$) mit den Spitze-Spitze-Amplituden N1/P2 an Pz. Das bedeutet, je größer die Regionen „Oben Rechts“ und „Hinten Rechts“ ausfielen, desto größer waren die Spitze-Spitze-Amplituden N1/P2 (siehe Abbildung 30 und 31).

Im detaillierten Segmentmodell wurden diese Korrelationen ebenfalls gefunden. Entsprechend gab es signifikante Zusammenhänge zwischen den Segmenten „Beginn der mittleren Nasenmuschel, Rechts Oben“ ($r=0,43$, $p=0,001$) und „Ende, Rechts Oben“ ($r=0,32$, $p=0,010$) mit der Spitze-Spitze-Amplitude P1/N1 an Cz. In der linken Nasenhälfte korrelierte die Amplitude N1/P2 an Cz signifikant mit dem Segment „Mitte, Links Oben“ ($r=0,34$, $p=0,006$). Das heißt,

je größer das Segmentvolumen „Mitte, Links Oben“ war, desto größer war auch die Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 an Cz (siehe Abbildung 32).

Für die Latenzen ergaben sich keine Korrelationen.

Zusammenfassend fanden sich bei Mentholreizen höhere Amplituden bei größeren Nasenvolumina.

Korrelation zwischen der Amplitude N1/P2 an Pz bei Menthol-Reiz und der Region "Oben Rechts"

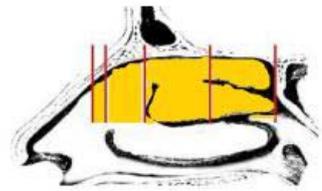
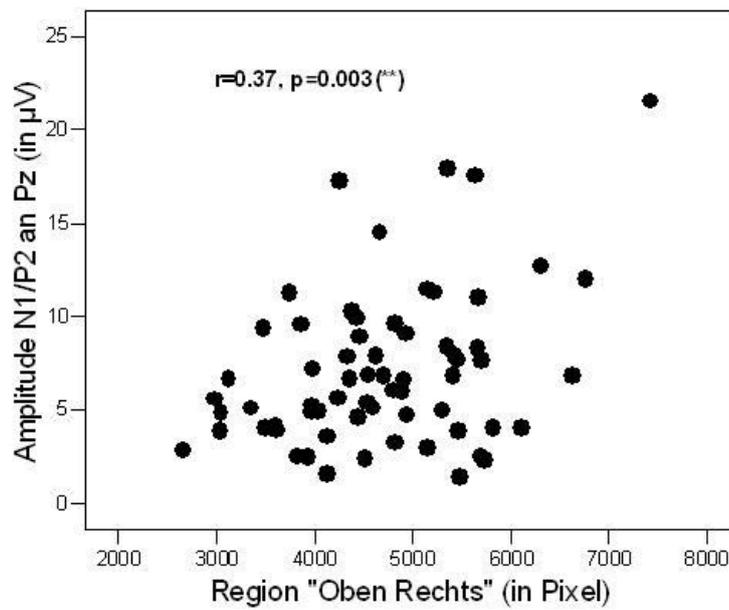


Abbildung 30: Korrelation zwischen der Menthol-Amplitude an Pz (in μV) und der Region „Oben Rechts“ (in Pixel) bei Männern und Frauen (N=65), (**) die Korrelation ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Korrelation zwischen Amplitude N1/P2 an Pz bei Menthol-Reiz und Region "Hinten Rechts"

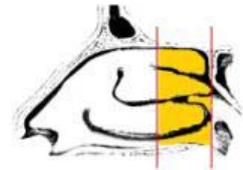
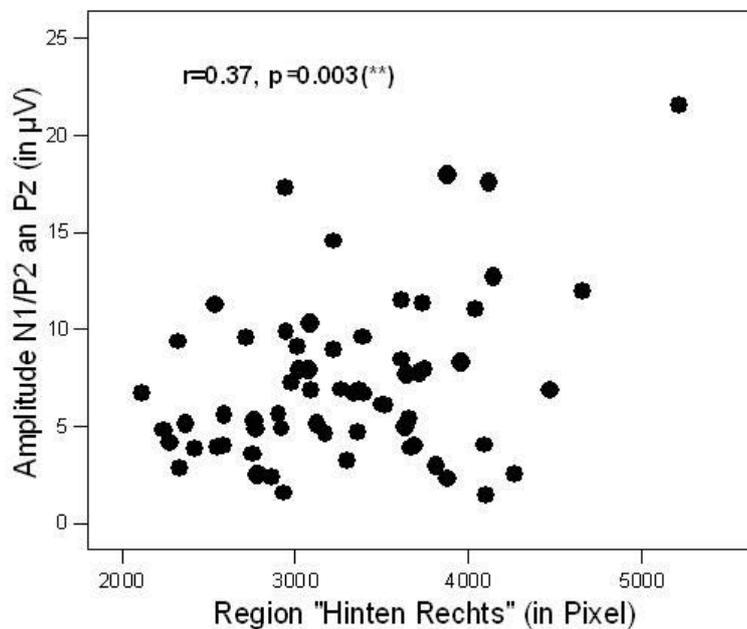


Abbildung 31: Korrelation zwischen der Region „Hinten Rechts“ und der Spitze-Spitze Amplitude N1/P2 an Pz (in μV) bei Menthol-Reiz, (N=65)

Korrelation zwischen dem Segment "Mitte, Links Oben" und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 bei Menthol-Reiz

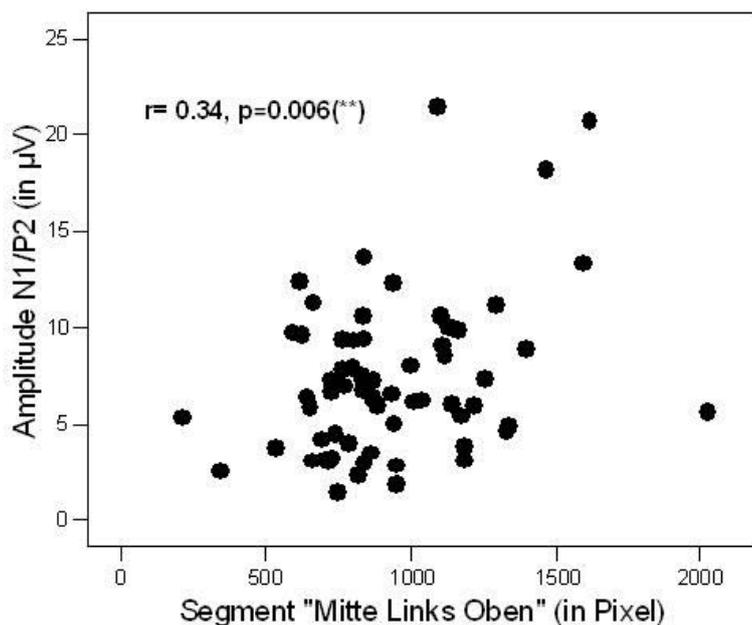


Abbildung 32: Korrelation zwischen dem Segment „Mitte Links Oben“ (in Pixel) und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 (in µV) bei Mentholreiz, (N=65), (**) die Korrelation ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

4.2.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der CO₂-Schwelle

Es wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den intranasalen Volumina und den CO₂-Schwellen gefunden. Dies galt für beide Nasenseiten und für beide Geschlechter getrennt und zusammen berechnet (siehe Anhang 10 und 11).

4.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und olfaktorischer Sensibilität

4.3.1 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und den evozierten Potenzialen durch Phenylethylalkohol

Für die evozierten Potenziale mit Phenylethylalkohol konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zu den Segmenten und den Regionen gefunden werden. Dieser Befund traf sowohl für die rechte als auch linke Nasenhälfte zu (siehe Anhang 12). Es ergaben sich jedoch Tendenzen für verschiedene Segmente und Regionen auf einem Signifikanzniveau von 0,05 (2-seitig). Die Regionen „Oben Rechts“ ($r=0,26$) und „Hinten Rechts“ ($r=0,29$) korrelierten positiv mit der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2. Das heißt, je größer die Regionen waren, desto größer waren auch die Amplituden (siehe Anhang 12). Dies bestätigten auch zahlreiche Ergebnisse der Segmente auf der linken Nasenseite. Dort ergaben sich positive Korrelationen zwischen den Segmenten „Beginn der unteren Nasenmuschel, Rechts Unten“ ($r=0,25, p=0,04$) und „Ende, Links Unten“ ($r=0,25, p=0,04$) und der Basis-Spitze-Amplitude P3. Als weiteres gab es eine positive Korrelation zwischen dem Segment „Mitte, Rechts Oben“ und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 ($r=0,27, p=0,03$). Das bedeutet, je größer das Volumen war, umso höher war die Amplitude (siehe Tabelle 4). Eine weitere positive Korrelation fand sich zwischen dem Segment „Beginn der mittleren Nasenmuschel, Links Oben“ und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2 ($r=0,26, p=0,04$) an Cz (N=65). Auch für dieses Segment gilt, dass bei größeren Volumina eine höhere Amplitude aufgezeichnet wurde. Für die Latenzzeiten von P2 wurden negative Korrelationen mit den Segmenten „Beginn der

mittleren Nasenmuschel, Links Unten“ ($r=-0,26$, $p=0,04$) und „Mitte,

Links Unten“ ($r=-0,27$, $p=0,03$) beobachtet. Dies bedeutet, dass sich bei größeren Nasenvolumina kürzere Latenzzeiten ergaben (siehe Tabelle 4).

Zusammenfassend ist für die PEA- Reize festzuhalten, dass bei größeren Nasenvolumina steigende Amplituden und verkürzte Latenzzeiten aufgezeichnet wurden.

Tabelle 4: Blau hinterlegt: Positive Korrelation der Segmente „Beginn der unteren Nasenmuschel, Rechts Unten“ und „Ende, Links Unten“ mit der Basis-Spitze-Amplitude P3. Positive Korrelation des Segmentes „Mitte, Rechts Oben“ und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2. Korrelation der Latenzen von P2 mit den Segmenten „Beginn der mittleren Nasenmuschel, Links Unten“ und „Mitte, Links Unten“ bei PEA-Reiz (N=65) (*) Tendenzen auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

		Amplituden bei PEA-Reiz					
		P3		N1/P2		Latenz P2	
		r	p	r	p	r	p
Segmente	Beginn der unteren Nasenmuschel, Rechts Unten	0.25	0.04	-0.07	0.59	-0.09	0.49
	Beginn der mittleren Nasenmuschel, Links Unten	-0.03	0.83	-0.16	0.22	-0.26	0.04
	Mitte, Rechts Oben	0.15	0.23	0.27	0.03	0.02	0.91
	Mitte, Links Unten	0.04	0.77	-0.03	0.80	-0.27	0.03
	Ende, Links Unten	0.25	0.04	0.24	0.06	-0.03	0.79

4.3.2 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und der subjektiven Olfaktometrie

Bei der subjektiven Olfaktometrie stellte sich das Riechvermögen innerhalb der Normwerte dar. Für den Identifikationstest ergab sich ein Durchschnittswert von 14,4 Punkten, wobei 26 Probanden mit der linken und 40 mit der rechten Nasenhälfte getestet wurden. Die Durchschnittswerte für den rechten Schwellenwert lagen bei 6,6 Punkten, für den linken Schwellenwert bei 6,2 Punkten, für den rechten Diskriminationswert bei 13,1 Punkten und für den linken Diskriminationswert ebenfalls bei 13,1 Punkten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Schwellenwerte, der Diskriminations- und Identifikationswerte, getrennt für die rechte und linke Nasenseite (N=66), SD= Standardabweichung

4.3.2.1 Schwellenwert

Die Regionen „Oben Rechts“ ($r=0,27$, $p=0,032$) und „Hinten Rechts“ ($r=0,26$, $p=0,036$) korrelierten positiv und signifikant mit den durch „Sniffin' Sticks“ gemessenen Schwellenwerten für PEA (siehe Abbildung 33 und 34). Das bedeutet, dass bei einem größeren intranasalen Volumen dieser Regionen auch das Riechvermögen für PEA verbessert ist. Dieser Trend war auch im detaillierten Segmentmodell wiederzufinden. Bei den Männern korrelierte das Segment „Mitte, Gesamt“ der linken Nasenhälfte ($r=0,38$, $p=0,024$) positiv mit der linksseitigen Riechschwelle für PEA. Für die rechtsseitige Riechschwelle zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit den Segmenten „Mitte, Oben“ ($r=0,42$, $p=0,012$), „Mitte, Gesamt“ ($r=0,41$, $p=0,014$) und „Beginn der unteren Nasenmuschel, Oben“ ($r=0,40$, $p=0,017$) der rechten Nasenhälfte bei den Männern (N=35). Für die Frauen konnten im detaillierten Segmentmodell keine Korrelationen gefunden werden (siehe Anhang 13 und 14).

	Nasenhälfte	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Schwelle	rechts	66	1.4	16	6.6	2.5
	links	66	2.4	16	6.2	2.4
Diskrimination	rechts	66	9	16	13.1	1.6
	links	66	8	16	13.1	1.8
Identifikation	rechts	40	10	16	14.2	1.6
	links	26	12	16	14.7	1.1
SDI-Gesamt		66	16.4	44	34.3	4.4

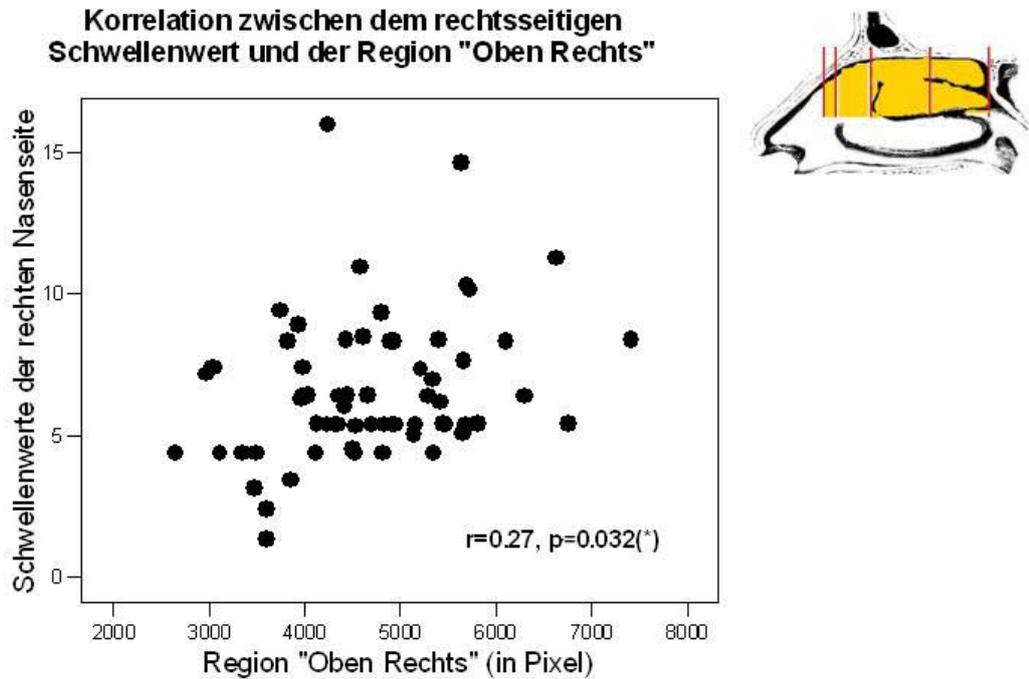


Abbildung 33: Korrelation zwischen rechter PEA Schwelle und dem intranasalen Volumen „Oben Rechts“ ($r=0.27, p=0,032$), ($N=65$), (*) Korrelation auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

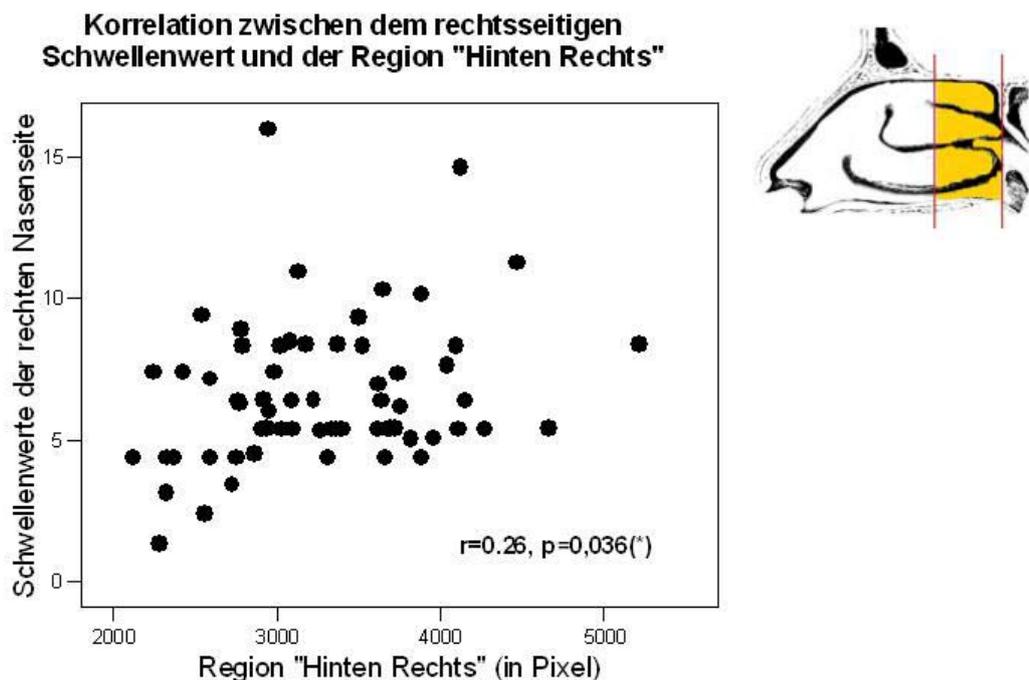


Abbildung 34: Korrelation zwischen rechter PEA Schwelle und dem intranasalen Volumen „Hinten Rechts“ ($r=0,26$, $p=0,036$), ($N=65$), (*) Korrelation auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

4.3.2.2 Diskrimination

Für die Diskrimination wurden signifikante Korrelationen mit den Segmenten „Ende, Links Unten“ ($r=0,28$, $p=0,025$) und „Ende, Links Gesamt“ ($r=0,26$, $p=0,038$) gefunden (siehe Abbildung 35). Das bedeutet, je größer das linke Endsegment war, desto besser war die Diskriminationleistung für die linke Nasenhälfte.

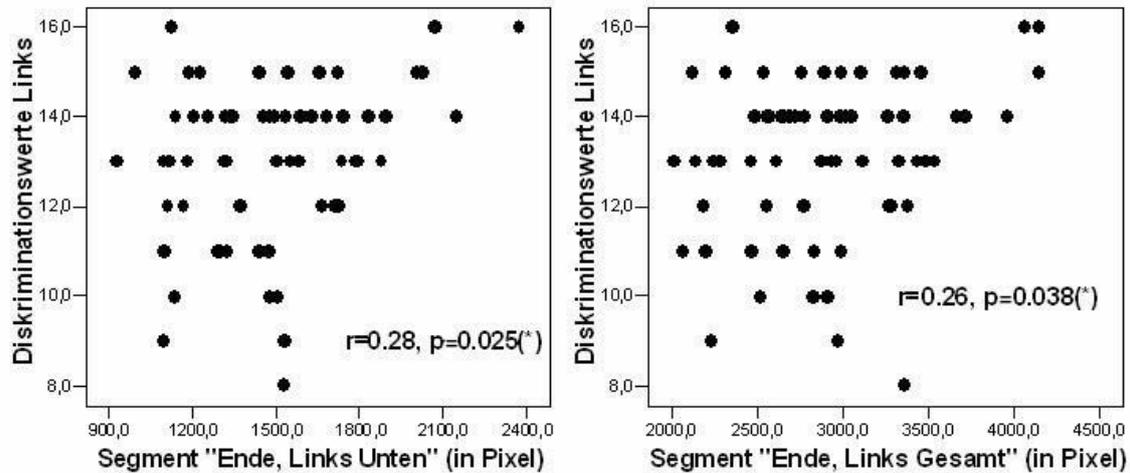


Abbildung 35: Korrelation der Segmente „Ende, Links Unten“ ($r=0,28$, $p=0,025$) und „Ende, Links Gesamt“ ($r=0,26$, $p=0,038$) mit den Diskriminationswerten der linken Seite für alle Probanden ($N=65$), (*) Korrelation auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

4.3.2.3 Identifikation

Für die Geruchsidentifikation konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den intranasalen Volumina des Segment- und Regionenmodells gefunden werden (siehe Anhang 15).

4.4 Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und dem nasalen Luftfluss

In der aktiven AAR betrug der inspiratorische Luftfluss bei 150Pa durchschnittlich 196,0 ccm/s für die rechte Nasenseite und 213,2 ccm/s für die linke Nasenseite (siehe Tabelle 6). Für den inspiratorischen Luftfluss der linken Nasenseite wurde folgende Korrelation beobachtet: je größer das linke untere Nasenklappensegment war, desto besser war der Luftfluss auf der linken Seite ($r=0,28$, $p=0,028$) (siehe Abbildung 36).

Bei den Frauen gab es zudem einen signifikanten Zusammenhang mit den Regionen „Unten Links“ ($r=0,43$, $p=0,021$) und „Vorne Links“ ($r=0,43$, $p=0,021$). Je größer das Volumen in diesen Regionen war, desto besser war der Luftfluss (siehe Tabelle 7). Weiterhin fanden sich für die linke Nasenhälfte bei den Frauen vier korrelierende Segmente namens „Nasenklappenregion, Unten und Gesamt“ ($r=0,48$, $p=0,009$ und $r=0,37$, $p=0,047$) und „Beginn der unteren Nasenmuschel, Unten und Gesamt“ ($r=0,55$, $p=0,002$ und $r=0,44$, $p=0,017$), wohingegen sich bei den Männern keine signifikanten Zusammenhänge für diese Nasenhälfte ergaben (siehe Anhang 17). Bei den Männern zeigte sich dagegen für die rechte Nasenhälfte, dass ein größeres Volumen jeweils im rechten oberen Segment des Schnittes „Nasenklappenregion“ ($r=0,35$, $p=0,049$), des Schnittes „Beginn der unteren Nasenmuschel“ ($r=0,37$, $p=0,039$) und des Schnittes „Mitte“ ($r=0,37$, $p=0,039$) eine positive Korrelation mit dem nasalen Luftfluss aufweist. Das bedeutet, je größer das Volumen in diesen Segmenten war, desto besser war der Luftfluss. Bei den Frauen konnten keine Korrelationen für die Volumina der rechten Nasenhälfte mit dem detaillierten Segmentmodell gefunden werden (siehe Anhang 16). Bezüglich der Leistungen aus dem „Sniffin’ Sticks“-Test ergaben sich keine Zusammenhänge mit der AAR (siehe Anhang 18).

Zusammenfassend wurde beobachtet, dass bei größeren Segmenten oder Regionen in der Nasenhöhle ein besserer Luftfluss vorhanden.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Aktiven Anterioren Rhinomanometrie (AAR), Mittelwerte für den inspiratorischen Fluss in ccm/s bei 150 Pa

AAR	Inspiration	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
	Rechts	62	196	17	592	124.9
	Links	63	213	19	827	140.2

Korrelation zwischen der Größe des linken unteren Nasenklappensegmentes und der inspiratorischen AAR

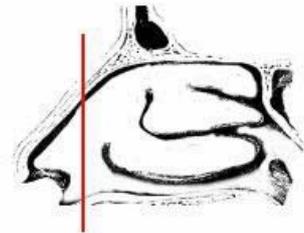
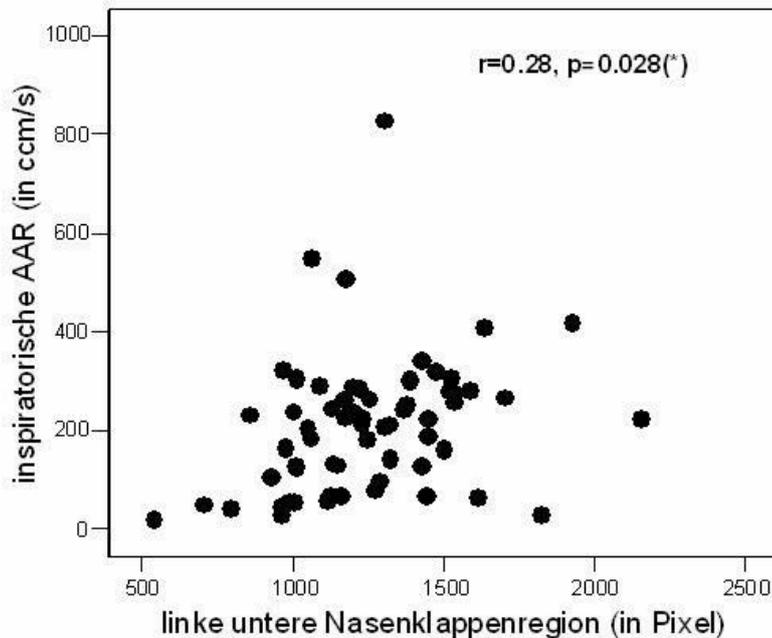


Abbildung 36: Korrelation zwischen der Größe des linken unteren Nasenklappensegmentes und der inspiratorischen, linksseitigen AAR ($r=0,28, p=0,028$) für alle Probanden ($N=62$), (*)=Korrelation auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

Tabelle 7: Die farbig hervorgehobenen Felder zeigen die Korrelationen zwischen den Regionen „Unten Links“ ($r=0,43, p=0,021$) und „Vorne Links“ ($r=0,43, p=0,021$) mit der inspiratorischen AAR links für Frauen ($N=29$), (*) Korrelationen auf einem Niveau von $p<0,05$ (zweiseitig) signifikant, für die Männer ergaben sich keine signifikanten Korrelationen

		Rhinomanometrie, links		
			Frauen	Männer
Regionen, links	Oben	r	0.24	0.12
		p	0.206	0.492
	Unten	r	0.43	0.15
		p	0.021(*)	0.405
	Vorne	r	0.43	0.1
		p	0.021(*)	0.56
	Hinten	r	0.27	0.13
		p	0.157	0.474

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Größe der Nasenhöhle und der trigeminalen und olfaktorischen Sensitivität sowie einer möglichen Korrelation der Nasenvolumina mit dem Riechvermögen und dem nasalen Luftfluss. Zur besseren

Übersicht werden im folgenden die Resultate zusammengefasst:

Statistisch signifikante Zusammenhänge fanden sich zwischen den intranasalen Volumina und den trigeminal evozierten Potenzialen für CO_2 . Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen den Variablen, so dass größere Nasenvolumina auf eine höhere trigeminale Sensitivität hinwiesen. Zudem wurden bei den CO_2 -Reizen kürzere Latenzzeiten bei größeren Nasenvolumina gesehen. Bezüglich der CO_2 -Schwelle konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Nasenvolumina gefunden werden.

Positive Korrelationen mit dem intranasalen Volumen ergaben sich ebenfalls für die trigeminal evozierten Potenziale nach Reizung mit **Menthol**. Für die Latenzzeiten wurden jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit den Nasenvolumina beobachtet.

Für die olfaktorisch evozierten Potenziale nach Reizung mit **PEA** zeigte sich tendenziell, dass bei steigenden Volumina die Amplituden größer und die Latenzen kürzer wurden.

Signifikante positive Zusammenhänge konnten dagegen für die **Schwellenwerte** aus dem „Sniffin Stick“-Test mit verschiedenen Regionen und Segmenten beobachtet werden, welche eine bessere Riechschwelle bei größeren Volumina zeigten. Weiterhin fanden sich Einflüsse der Nasenvolumina auf die **Diskrimination**, wohingegen keine signifikanten Zusammenhänge mit den **Identifikationswerten** nachweisbar waren.

Bei der **AAR** ergaben sich zahlreiche Korrelationen mit den intranasalen Volumina, welche alle dem Trend folgten, dass größere Nasenhöhlenvolumina mit einem besseren nasalen Luftfluss zusammenhängen. Es konnten jedoch keine Korrelationen zwischen dem nasalen Gesamtluftfluss und den Leistungen in den Riechtests gefunden werden.

In dieser Studie wurde erstmalig mittels elektrophysiologischen Methoden gezeigt, dass sowohl die trigeminale als auch die olfaktorische Sensitivität von der Größe bestimmter Nasenhöhlenregionen abhängig ist. Als durchgehende Tendenz dieser Studie kann festgehalten werden, dass bei größeren Nasenvolumina die Sensibilität für olfaktorische und trigeminale Reize höher ist. Damit wurde die Hypothese, dass Menschen mit kleineren Nasenvolumina sensibler für trigeminale und olfaktorische Reize sind, widerlegt. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Diskussion genauer besprochen.

6. Diskussion

6.1 Segmentmodell zur Einteilung der Nasenhaupthöhle

Zur Entwicklung des Nasensegmentmodelles der hier vorliegenden Promotionsarbeit wurden vorhandene Segmentmodelle zur Orientierung verwendet (Leopold 1988, Hong et al. 1998, Hornung und Leopold 1999, Damm et al. 2002). Das Nasensegmentmodell erfasste die Nasenhaupthöhle von der „Nasenklappenregion“ bis zum „Ende der mittleren oder unteren Nasenmuschel“. Dies entspricht fast der gesamten Nasenhaupthöhle, mit Ausnahme der äußeren Nase und des Nasenloches (Naris) (siehe Abbildung 37).

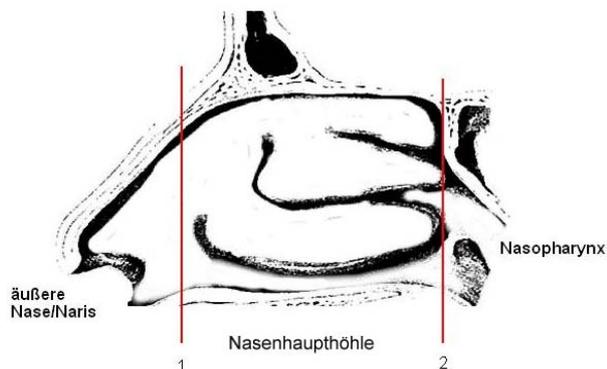


Abbildung 37: Sagittalschnitt durch die Nasenhaupthöhle. Mit den roten Balken sind der Beginn (1) und das Ende (2) des Messbereiches des Nasensegmentmodelles gekennzeichnet

Das Nasensegmentmodell orientierte sich, wie in der Studie von Damm et al. 2002 an individuellen anatomischen Strukturen und passte sich so der Nasengröße und -struktur an. Es wurden keine starren in mm-Einheiten festgelegten Grenzen wie bei Leopold 1988 gewählt. Dieser betrachtete auch nicht die gesamte Nasenhaupthöhle sondern nur den Bereich zwischen der mittleren Nasenmuschel und der Lamina cribrosa. Dieser ausgewählte Bereich wurde in 5mm-Segmente unterteilt, die vor, unter und hinter der Lamina cribrosa angeordnet waren. Als Weiteres wurden drei Schichten „Oben, Mitte, Unten“ gebildet, die entsprechend 0-5, 5-10 und 10-15 mm tief unterhalb der Lamina cribrosa lagen (Leopold 1988). Bei den 34 eingeschlossenen Patienten mit Riechbeschwerden wurde ein birhinaler Identifikationstest durchgeführt und eine Computertomographie angefertigt. Es konnten positive und negative Zusammenhänge mit den Nasensegmentvolumina und den Ergebnissen aus dem Riechtest gefunden werden (siehe Kapitel 6.3.2).

In der Literatur finden sich drei Studien, welche die gesamte Nasenhöhle in ihre Berechnungen mit einbezogen haben. In einer Studie von Hong et al. wurden die von ihnen kreierten 36 anatomischen Regionen auf einer subjektiven Ebene bewertet (Hong et al. 1998). Es wurde mittels Abstimmung eines Teams, bestehend aus zwei HNO-Ärzten und drei Neuroradiologen, ein Konsens darüber gebildet, ob bestimmte anatomische Strukturen in die Gruppe „klein“, „mittel“ oder „groß“ eingeteilt werden. Das Riechvermögen der 106 Patienten wurde durch Selbsteinschätzung bestimmt und nicht durch Riechtests bestätigt.

Hornung und Leopold orientierten sich in ihrer Studie am Segmentmodell von Leopold aus dem Jahr 1988 und erweiterten dieses um 12 Segmente im unteren Nasengang, sodass insgesamt 21 Segmente pro Nasenhälfte vorhanden waren. Es wurden 19 Patienten mit vorwiegend konduktiven Riechstörungen untersucht. Mit ihnen wurde ein unilateraler Identifikationstest (OCM) durchgeführt und eine CT-Aufnahme zur Berechnung der Segmente angefertigt (Hornung und Leopold 1999).

In einer Arbeit von Damm et al. wurde die Nasenhaupthöhle in 11 Segmente pro Nasenseite eingeteilt. Dabei wählten die Autoren drei transversale Schnitte, die sich an den Nasenmuscheln orientierten, und vier koronare Schnitte, bei denen der vorderste Abschnitt seine Begrenzung vom Nasenloch bis zum Weichteilanschnitt des Gesichtsschädels hatte und der hinterste Bereich, der Nasopharynx, mit dem Ende des Nasenseptums begann. Die dazwischenliegende innere Nasenhaupthöhle wurde in eine vordere und hintere Hälfte eingeteilt. Dazu wurde die Distanz zwischen dem Beginn und dem Ende der inneren Nasenhaupthöhle ausgemessen und diese in ihrer Länge halbiert (Damm et al. 2002).

In der hier vorliegenden Studie wurde das Segmentmodell von Damm et al. zur Orientierung herangezogen. Durch die Einteilung anhand von anatomischen Strukturen wurden individuelle Kopfgrößenunterschiede mitberücksichtigt. In der Studie von Damm et al. hatten sich keine Korrelationen mit dem Volumen des Naris ergeben und auch bei Hornung und Leopold erwiesen sich für die äußere Nase nur Korrelationen, wenn dieser Bereich mit anderen Segmenten aus der Nasenhaupthöhle zusammengerechnet wurde (Hornung und Leopold 1999). Da die vordere Nasenhaupthöhle besonders ab der Nasenklappenregion für den Luftfluss entscheidend erscheint (Zhao et al. 2004), wurde der davorliegende Bereich der äußeren Nase in dieser Studie nicht mitberücksichtigt (siehe Abbildung 37). Das Ende der Nasenhaupthöhle war auf Höhe der Choanae am Ende der unteren oder mittleren Nasenmuschel definiert. Der Nasopharynxbereich wurde nicht in die Berechnung eingeschlossen, da in der Literatur Hinweise zu finden sind, dass eine erhöhte trigeminale Chemosensitivität im anterioren Drittel der Nasenhöhle (Hummel et

al. 1996) zu finden ist. Zudem wird der Nasopharynx bereits vom Nervus glossopharyngeus und Nervus vagus mitinnerviert (Kanagasuntheram et al. 1968, Probst et al. 2004). Ferner wurden auch in der Studie von Damm et al. keine signifikanten Korrelationen mit den Segmenten aus dem Nasopharynx beobachtet.

6.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminaler Sensitivität

6.2.1 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminal evozierten Potenzialen durch CO₂

Der Zusammenhang zwischen intranasalen Volumina und trigeminal evozierten Potenzialen wurde in dieser Studie erstmalig untersucht. Die Ergebnisse zeigten positive Korrelationen zwischen den Variablen, was bedeutet, dass größere Nasenvolumina empfindlicher für trigeminale Reize sind.

Wie in der Einleitung beschrieben, sind trigeminale Rezeptoren in der gesamten Nasenschleimhaut verteilt (Doty et al. 1978), wobei eine erhöhte trigeminale Chemosensitivität im anterioren Drittel der Nasenhöhle zu finden ist (Hummel et al. 1996). Bei Applikation von gleichstarken CO₂-Reizen in verschieden große Nasenhöhlen, ist es vorstellbar, dass der CO₂-

Reiz besonders in der hier korrelierenden vorderen Nasenregion stärker ausgeprägt ist, da der Reizstoff dort bei größeren Nasenklappenvolumina schneller ankommt und somit unverdünnter wirken kann. Die Nasenklappenregion gilt als entscheidende Engstelle für den nasalen Luftfluss (Haight und Cole 1983, Zhao et al. 2004), weshalb ihr relativer Größenanstieg eine schnellere und intensivere Weiterverarbeitung der anflutenden Reizstoffe sinnvoll erscheinen lässt.

Kobal und Hummel wiesen nach, dass bei Reizung mit ansteigenden CO₂-Konzentrationen beim selben Probanden, also gleichbleibendem Nasenvolumen, die Amplitudenhöhe der TEPs anstieg und die Latenzen kürzer wurden (Kobal und Hummel 1991). In der hier vorliegenden Studie untersuchten wir andersherum Probanden mit unterschiedlich großem Nasenvolumen aber gleichstarken CO₂-Reizen. Übertragen auf die hier vorliegenden Ergebnisse könnte dies bedeuten, dass ein größeres Nasenklappenvolumen u.a. eine geringere Verwirbelung des Luftflusses bewirkt, der dadurch einen ungestörteren Weg des CO₂-Reizes an die Nasenschleimhaut ermöglicht.

Die trigeminalen Rezeptoren sind als freie Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut lokalisiert (siehe Kapitel 1.2.2.2). Da ein größeres intranasales Volumen eine größere Nasenschleimhautoberfläche mit sich bringt, ist es vorstellbar, dass bei größerem Volumen entsprechend mehr Rezeptoren zur Verfügung stehen, die über eine räumliche Summation eine intensivere Reizempfindung ermöglichen, die sich in höheren Amplituden und kürzeren Latenzen widerspiegelt.

Fraglich bleibt, warum die Korrelationen lediglich mit dem Segment „Nasenklappe“ signifikant waren: 58%iges CO₂ ist ein starker trigeminaler Reizstoff (Kobal und Hummel 1988). Es ist bekannt, dass das trigeminale System als eine Art Wachposten für die Atemwege fungiert und es daher bei einer plötzlichen und intensiven Reizung dieses Systems zu einem Inspirationsstopp kommt (Cometto-Muniz und Cain 1984, Hummel und Livermore 2002).

In einer Arbeit von Frasnelli et al. wurden mittels trigeminal evozierter Potenziale durch CO₂ und subjektiver Intensitätseinschätzung Unterschiede bei anteriorer und posteriorer Reizgabe in der Nase untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass bei anteriorer Reizapplikation die Amplituden größer und die Latenzen kürzer waren und die Probanden zudem subjektiv den Reiz als stärker empfanden (Frasnelli et al. 2004). Da in der hier vorliegenden Studie alle Probanden den gleichen anterioren Stimulationsort hatten, erscheint es wahrscheinlich, dass diejenigen mit großer Nasenklappenregion eine stärkere Reizwahrnehmung haben, da zum einen eine größere Nasenschleimhautoberfläche mit mehr Rezeptoren zur Reizweiterleitung (Hummel et al. 1996) vorhanden ist und zum anderen der Reiz schneller und unverdünnter an die Schleimhaut gelangen kann. Aufgrund der Tatsache, dass die trigeminale Chemosensitivität im anterioren Teil der Nase am höchsten ist, erscheint es logisch, dass die Amplitudenveränderungen in der hier vorliegenden Studie insbesondere bei unterschiedlicher Größe des Nasenklappensegments signifikant in Erscheinung treten. Menschen mit einem größeren Nasenklappensegmentvolumen scheinen eine gesteigerte Sensitivität für trigeminale Reize mit CO₂ zu haben.

Die hier vorliegende Studie würde folglich mit den physiologischen Aufgaben des Nervus trigeminus übereinstimmen, der wie in der Einleitung beschrieben, die Aufgabe hat, den Organismus u.a. vor potenziell gefährlichen Gasen zu schützen. Als Wächter des Atemsystems ist es wichtig seine Funktionen am Eingang des Systems, also im vordersten Teil der Nase, auszuüben, der in der hier vorliegenden Studie dem Nasenklappenschnitt entspricht.

Für die Segmente der rechten Nasenhälfte wurden keine signifikanten Korrelationen mit den Latenzen und Amplituden gefunden. Bei Betrachtung des Einflusses der Gehirnhemisphärendominanz auf die Ergebnisse in der Olfaktometrie sind diese sehr uneinheitlich. Für trigeminal evozierte Potenziale ergaben sich bei Stimulation mit CO₂ in der linken Nasenhälfte kürzere Latenzen und kleinere Amplituden im Vergleich zur rechten Nasenhälfte (Kobal et al. 1992). Stuck et al. stellten indessen fest, dass es bei seitengetrennter Reizabgabe von CO₂ keinen signifikanten Einfluss der Seiten auf die Latenzen und Amplituden gab (Stuck et al. 2006). In einer fMRT Studie mit seitengetrennter Reizgabe von CO₂ wurde wiederum eine stärkere Aktivierung von Hirnstrukturen in der linken Gehirnhälfte als in der rechten festgestellt (Boyle et al. 2007). Die hier vorliegende Dominanz der Korrelationen mit der linken Nasenhälfte würde die Ergebnisse von Boyle et al. und Kobal et al. unterstützen und folglich eine vorwiegende Verarbeitung von CO₂-Reizen mit der linken Gehirnhälfte unterstreichen.

Zusammenfassend sollte die nasale Schleimhaut, wie bei Frasnelli et al. (2004) beschrieben, nicht als ein homogenes Gewebe betrachtet werden sondern als Epithel mit topographisch unterschiedlichen Sensibilitäten. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten, legen die hier vorliegenden Daten nahe, dass die Sensitivität im anterioren Teil der Nase für CO₂-Stimuli am größten ist, da sich Volumenunterschiede in diesem Bereich der Nasenhöhle besonders deutlich auf die trigeminal evozierten Potenziale auswirken.

6.2.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und trigeminal evozierten Potenzialen durch Menthol

Bei Applikation des Mentholreizes korrelierten die Regionen und Segmente wie bei den CO₂-Stimuli positiv mit den Amplituden. Je größer die Regionen waren, desto größer stellten sich die Amplituden dar. Menthol ist ein gemischt trigeminal-olfaktorischer Reizstoff (Kobal und Hummel 1988, Kobal et al. 1992). In seiner 25%igen Mischung ist er jedoch so intensiv, dass die trigeminale Komponente klar vorherrschend ist. In einer Studie von Kobal et al. (1992) wurden die Unterschiede zwischen olfaktorisch und trigeminal evozierten Potenzialen untersucht. Dazu wählten sie CO₂ und Menthol (21.07 ppm) als trigeminale und Vanillin und H₂S als olfaktorische Reizstoffe aus. Die Resultate zeigten, dass die Amplituden bei beiden trigeminalen Reizstoffen deutlich höher als bei den olfaktorischen waren. Trotz der niedrigen Mentholkonzentration im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie ähnelten die Amplituden und die topographische Verteilung der kortikalen Antworten denen von CO₂. In der hier vorliegenden Studie ähnelte Menthol in seiner Wirkung ebenfalls der von CO₂. Die Intensitätseinschätzungen für Menthol und CO₂ waren in der hier vorliegenden Studie stark übereinstimmend. Auf einer visuellen Analogskala von 1 bis 4 wurde Menthol (3,38, SD: 0,77) im Durchschnitt sogar stärker empfunden als CO₂ (3,13, SD:1,03). Menthol wirkt an der Nasenschleimhaut unter anderem über den TRPM8 Rezeptorkanal (siehe Kapitel 1.2.2.3). Da ein größeres intranasales Volumen auch eine größere Schleimhautoberfläche mit sich bringt, ist es vorstellbar, dass bei größerem Volumen entsprechend mehr Rezeptoren zur Verfügung stehen, die über eine räumliche Summation eine intensivere Reizempfindung ermöglichen.

In einer Studie von Olofsson und Nordin präsentierten diese ihren Probanden Pyridin, einen gemischt trigeminal-olfaktorischen Reizstoff, in drei verschiedenen Konzentrationen. Bei ansteigenden Konzentrationen fielen die Amplituden erwartungsgemäß größer und die Latenzen kürzer aus. In der hier vorliegenden Studie fiel bei gleichbleibenden Reizkonzentrationen eine positive Korrelation mit größeren Nasenvolumina auf. Es wäre also möglich, dass bei größeren Nasenvolumina der Duftstoff durch verbesserten Luftfluss schneller und höher konzentriert an die Nasenschleimhaut gelangt und dadurch die gleichen Veränderungen im EEG hervorruft wie unterschiedlich starke Konzentrationen bei Olofsson und Nordin. Dies würde das Nasenvolumen

als Einflussfaktor auf die trigeminale Sensitivität bei Mentholreizen unterstreichen.

In einer Arbeit von Meusel und Scheibe (2007) wurde mittels NMPs eine erhöhte Chemosensitivität für Menthol im anterioren Teil der Nasenhöhle und am Beginn der unteren und mittleren Nasenmuschel nachgewiesen. Aufgrund dieser topographisch unterschiedlichen Chemosensitivität für Menthol in der Nasenhöhle, erscheint es logisch, dass die Amplitudenhöhe der TEPs in der hier vorliegenden Studie insbesondere bei unterschiedlicher Größe der Segmente im vorderen Teil der Nasenhöhle beeinflusst wird.

Für die Latenzen fanden sich keine Korrelationen mit den Volumina. In einer Studie von Kobal et al. untersuchten sie u.a. die Latenzzeiten und Amplitudengröße bei trigeminal und olfaktorisch evozierten Potenzialen mit CO₂, Menthol und PEA. Für CO₂ und PEA konnten bezüglich der Latenzen signifikante Ergebnisse gefunden werden, für den gemischt trigeminal-olfaktorischen Reizstoff Menthol jedoch nicht. In Bezug auf die Amplitudenhöhe ergaben sich für alle drei Duftstoffe signifikante Ergebnisse (Kobal et al. 1992). Diese Ergebnisse stimmen mit den hier vorliegenden Ergebnissen überein, wo für CO₂, Menthol und PEA signifikante Korrelationen mit der Amplitudenhöhe gefunden wurden, hinsichtlich der Latenz jedoch lediglich für CO₂ und PEA.

Da Menthol ein gemischt olfaktorisch-trigeminaler Reizstoff ist, wäre es möglicherweise denkbar, dass ein Zusammenhang von Nasenvolumen und Amplitudenhöhe vorhanden ist, es aber einer noch stärkeren rein trigeminalen oder rein-olfaktorischen Reizung bedarf, um eine Korrelation zwischen Latenzzeit und Volumen zeigen zu können.

Zusammenfassend haben Volumenunterschiede in bestimmten Segmenten der Nasenhöhle einen Einfluss auf die trigeminale Sensitivität gegenüber Mentholreizen. Auf molekularbiologischer Ebene wurde noch nicht eindeutig geklärt, ob TRPM8 der einzige Mentholrezeptor ist oder ob weitere Rezeptoren an der Reizweiterleitung beteiligt sind (KemyMc 2005). Dies wäre für die Zukunft von großem Interesse. Für weiterführende Studien wäre der Nachweis, an welcher Stelle in der menschlichen Nasenhöhle der TRPM8 Rezeptor hauptsächlich lokalisiert ist, von Nutzen.

6.2.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der CO₂-Schwelle

In der vorliegenden Studie konnten keine Zusammenhänge zwischen den intranasalen Volumina und der CO₂-Schwelle gefunden werden. Allerdings wurde bei der Veröffentlichung der

Zwischenergebnisse dieser Studie noch eine signifikante Korrelation gefunden (siehe Anhang Vorabveröffentlichungen). Während für die Zwischenergebnisse nur die Resultate von 33 Probanden einbezogen wurden, betrug die Anzahl der Probanden in der kompletten hier vorliegenden Studie N=66. Dies ist als Hauptgrund für den veränderten Zusammenhang zu sehen und unterstreicht die Vermutung, dass kleine Stichprobengruppen nicht als aussagekräftig anzusehen sind.

6.3 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und olfaktorischer Sensibilität

6.3.1 Korrelation zwischen intranasalen Volumina und evozierten Potenzialen nach Reizung mit Phenylethylalkohol

Der Zusammenhang zwischen intranasalen Volumina und olfaktorisch evozierten Potenzialen wurde in dieser Studie erstmalig untersucht. Für die evozierten Potenziale nach Reizung mit Phenylethylalkohol konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zu den Segmenten und Regionen gefunden werden. Hier war die Erwartung, dass größere intranasale Volumina, positiv mit den Amplituden und Latenzen des OEP korrelieren.

Ein Grund für die fehlenden Korrelationen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ kann in der Höhe von diesem liegen. Das hohe Signifikanzniveau wurde jedoch bewusst gewählt, um zufällig signifikante Ergebnisse bei der Menge der insgesamt berechneten Korrelationen zu minimieren.

Wie in der hier vorliegenden Studie, sind die Amplituden der olfaktorisch evozierten Potenziale im Vergleich zu den trigeminal evozierten Potenzialen niedriger (Kobal et al. 1992, Rombaux et al. 2006). Die niedrigere Variabilität der Amplitudenhöhe könnte ein weiterer Grund dafür sein, warum es schwieriger war, signifikante Korrelationen für PEA im Vergleich zu CO₂ und Menthol zu finden.

Allerdings ergaben sich auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zahlreiche Tendenzen, die die Erwartungen bestätigen konnten. So fanden sich für beide Nasenseiten bei größeren Nasenvolumina höhere Amplituden und für die linke Nasenhälfte kürzere Latenzen. Tateyama et al. konnten in einer Studie zeigen, dass mit steigenden Konzentrationen des rein olfaktorischen Stimulanz Vanillin sich die Amplituden erhöhten und die Latenzen verkürzten (Tateyama et al. 1998). Wird davon ausgegangen, dass nur ein geringer Anteil von ca. 5-14% der Gesamtströmung die olfaktorische Region erreicht (Hahn et al. 1993, Kelly et al. 2000), so könnten Volumenunterschiede in den korrelierenden Segmenten, die auf dem Weg zu Regio olfactoria liegen, diesen Luftstromanteil deutlich beeinflussen. Bei gleichbleibenden Reizkonzentrationen wie in der vorliegenden Studie könnte folglich ein vergrößertes Volumen in den genannten relevanten Segmenten ebenso einen Unterschied in den Amplituden und Latenzen hervorrufen wie ansteigende Konzentrationen in der Studie von Tateyama (Tateyama et al. 1998). Weitere Belege für ansteigende Amplituden in olfaktorisch evozierten Potenzialen durch ansteigende Duftstoffkonzentrationen lassen sich in der Literatur finden (Olofsson und Nordin 2004, Stuck et al. 2006).

Für die Segmente der rechten Nasenhälfte konnten keine signifikanten Korrelationen mit den Latenzen der OEPs gefunden werden. Beim Größenvergleich der beiden korrelierenden Segmente „Beginn der mittleren Nasenmuschel, Links Unten“ und „Mitte, Links Unten“ wurde festgestellt, dass die Volumina im Mittelwert links größer als rechts waren (siehe Anhang 6). Ein möglicher Erklärungsansatz für die fehlenden Korrelationen mit der rechten Nasenhälfte könnte demnach in den kleineren Segmentvolumina auf der rechten Nasenseite liegen.

Neuere Studien mit fMRT belegen eine teilweise überlappende Aktivierung von Hirnarealen bei olfaktorischen und trigeminalen Reizen (Hummel et al. 2005, Boyle et al. 2007). Daher erscheint es passend, dass sich auch in der hier vorliegenden Studie die Amplituden und Latenzen des olfaktorischen und trigeminalen Systems bei Volumenveränderung in die gleiche Richtung verändern.

6.3.2 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und der subjektiven Olfaktometrie

Der Nachweis von signifikanten Korrelationen zwischen intranasalen Volumenveränderungen und subjektiver Olfaktometrie wurde bereits in mehreren Studien erbracht (Leopold 1988, Hornung und Leopold 1999, Damm 2002). Dabei scheint insbesondere die PEA-Schwelle sehr sensitiv für Volumen- und Luftflussveränderungen in der Nasenhöhle zu sein (Damm et al. 2000). In der vorliegenden Studie korrelierte die Region „Oben Rechts“ positiv mit den Schwellenwerten für PEA (siehe Abbildung 33). Entsprechend korrelierten in anderen Studien der vordere Anteil des oberen Nasenganges der linken Seite (Damm et al. 2002) sowie das Segment 4 (Hornung und Leopold 1999) signifikant mit den subjektiven Riechtests. Diese Segmente fallen in die in der vorliegenden Studie definierte Region „Oben Rechts“ und unterstreichen die Wichtigkeit der Größe von Regionen, die im unmittelbaren Zustromgebiet zum Riechepithel liegen

Im Gegensatz dazu erwies sich im detaillierten Segmentmodell von Leopold 1988, dass sich ein Segment im vorderen oberen Nasenbereich (Segment 1) gegenläufig zu den bisher beschriebenen Beobachtungen verhält. Bei größeren Volumina in diesem Segment wurde eine Abnahme des Riechvermögens festgestellt. Leopold gab verschiedene Erklärungsmöglichkeiten: Einerseits könnte die Volumenzunahme den Weg des Luftflusses so beeinträchtigen, dass dieser von der Regio olfactoria abgelenkt wird. Andererseits könnte ein erweitertes Volumen die lokalen Turbulenzen des Luftflusses verändern und somit bewirken, dass eine verminderte Anzahl an Duftmolekülen zur Riechschleimhaut transportiert wird (Leopold 1988). Es gilt jedoch festzuhalten, dass in der hier vorliegenden Studie nur gesunde Probanden zugelassen wurden, während in der Studie von Leopold ausschließlich Patienten mit eingeschränkter Riechfunktion teilnahmen. Zudem wurde in der hier vorliegenden Studie eine Korrelation mit der Schwelle und nicht wie bei Leopold eine Korrelation mit den Identifikationsleistungen gefunden. Es ist zu überlegen, ob die vorhandenen Unterschiede in den Korrelationen bei Leopolds Patienten durch eine Anatomieveränderung eben dieser Region erklärbar wäre.

Eine weitere Korrelation ergab sich zwischen der Region „Hinten Rechts“ und den Schwellenwerten für PEA (siehe Abbildung 34). Die Region „Hinten Rechts“ besteht aus den Schnitten „Mitte“ und „Ende der unteren oder mittleren Nasenmuschel“. Dabei scheint besonders das Volumen der Region „Mitte“ von großer Bedeutung für die olfaktorische Sensitivität zu sein.

Schon Leopold konnte 1988 zeigen, dass die größten Einflüsse auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit durch eine Region bewirkt werden, die sich in der Mitte der mittleren Nasenmuschel, 10-15 mm unter der Lamina cribrosa, befindet (Segment 8). Aber auch das Ende der mittleren Nasenmuschel (Segment 9) zeigte bei Leopold signifikante Zusammenhänge mit dem Riechvermögen, was in der vorliegenden Studie ungefähr dem Schnitt „Ende der unteren oder mittleren Nasenmuschel“ entspricht. Dabei scheint eine Vergrößerung der hinteren Region den positiven Effekt einer Vergrößerung der Mitte-Region zu verstärken (Leopold 1988). Die Relevanz des Zentrums der mittleren Nasenmuschel wurde in zahlreichen Korrelationen der hier vorliegenden Studie verzeichnet (siehe Kapitel 4.3.2.1) und findet sich ebenfalls in den Korrelationen von Hornung und Leopold wieder (1999).

Die Betrachtung der Korrelationen mit der Diskrimination (siehe Kapitel 4.3.2.2) legt die Vermutung nahe, dass ein größeres Segment am Ende der Nasenhöhle zu einer Verlangsamung des Luftstromes aus der Regio olfactoria führt und dadurch die Duftmoleküle länger in der Nasenhöhle bleiben. Im Luftflussmodell einer menschlichen Nase von Zhao et al. wurden bestimmte Luftstrommuster innerhalb der Nase entdeckt. Dabei verlief die abströmende Luft aus der Regio olfactoria hinter den Enden von der mittleren und unteren Nasenmuschel zum Nasopharynx. Sie diskutierten, dass die Luft, die an einer bestimmten Stelle am Nasenloch eintritt, auch einen spezifischen Weg durch die Nasenhöhle zurücklegt. Bei Annahme, dass die von der Regio olfactoria zum Nasopharynx abströmende Luft einen bestimmten Weg einhält, ist es vorstellbar, dass eine Volumenveränderung am Ende der Nasenhaupthöhle Einflüsse auf den Luftfluss in der Regio olfactoria und folglich auf das Riechvermögen haben kann (Zhao et al. 2004).

Ein Grund für die Diskrepanz zu den zahlreichen Zusammenhängen der Segmentvolumina mit den Schwellentests, kann der verminderte Einfluss des nasalen Luftflusses auf „höhere“ olfaktorische Funktionen wie die Diskrimination sein (Zatorre und Jones-Gotman 1991, Hummel et al. 1998, Damm et al. 2002). Bei der Diskriminationsleistung spielt unter anderem das Kurzzeitgedächtnis eine Rolle, da sich die Probanden die Gerüche erst merken müssen, um am Ende einen der drei präsentierten Riechstifte als anders bezeichnen zu können. Zentrale und kognitive Faktoren scheinen hier einen größeren Anteil an der Verarbeitung der Reize zu haben als bei der Schwelle (Zatorre und Jones-Gotman 1991), wohingegen die Schwelle vermutlich eher von peripheren Riechprozessen, wie zum Beispiel dem Luftfluss und dem Molekültransport an die Regio olfactoria, abhängig ist (Jones-Gotman und Zatorre 1988, Damm et al. 2002).

Für die Geruchsidentifikation wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den intranasalen Volumina des Segment- und Regionenmodelles gefunden. Zur Erklärung für den nicht vorhandenen Zusammenhang kann wie bei der Diskrimination eine höhere kognitive Komponente bei der Identifikationsleistung angenommen werden. Bei der Identifikation geht es nicht nur um einen Wiedererkennungswert, sondern auch um die Fähigkeit die dargebotenen Geruchsstoffe zu benennen. Durch die vorhandene kognitive Komponente scheinen sowohl Diskrimination als auch Identifikation weniger abhängig von physikalischen und anatomischen Bedingungen während der Duftapplikation zu sein als die Schwellenbestimmung (Damm et al. 2002).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die fehlenden signifikanten Korrelationen mit der Identifikation besteht darin, dass ausschließlich gesunde Normosmiker untersucht wurden. Die Probanden nahmen die dargebotenen Duftstoffe alle sehr gut wahr und zeigten bei der Diskriminations- (Mittelwert rechts:13,1, SD:1,6; Mittelwert links: 13,1, SD 1,8) und Identifikationsleistung (Mittelwert rechts:14,2, SD:1,6; Mittelwert links:14,7, SD 1,1) nur eine geringe Variabilität. Dagegen zeigte Leopold 1988 signifikante Korrelationen mit drei Regionen oberhalb der mittleren Nasenmuschel und dem von ihm verwendeten Identifikationstest (OCM). Bei einem Vergleich der beiden Studien wurden jedoch folgende Unterschiede im Studienaufbau festgestellt: In Leopolds Studie wurden Patienten mit konduktiven Riechstörungen untersucht, während in die hier vorliegende Studie nur gesunde Normosmiker eingeschlossen wurden. Als Weiteres war der von ihm verwendete Identifikationstest aufgrund der 110 Items wesentlich detaillierter als der 16 Riechstifte umfassende „Sniffin' Sticks“-Test und zeigte folglich einer höheren Variabilität (Mittelwert: 45, Minimum: 8, Maximum: 98, Median: 38). Zudem erfolgte seine Durchführung des Identifikationstestes birhinal (Leopold 1988), im Gegensatz zur monorhinalen Durchführung in der hier vorliegenden Studie. Es ist gut vorstellbar, dass eine feinere Abstufung und eine größere Variabilität in Identifikationstests besser geeignet sind um Zusammenhänge

zwischen den Identifikationswerten mit den Nasenvolumina zu entdecken.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich Nasenanatomieunterschiede in bestimmten Regionen auf die Schwellen- und Diskriminationsleistung im „Sniffin' Sticks“-Test auswirken.

6.4 Zusammenhänge zwischen intranasalen Volumina und aktiver anteriorer Rhinomanometrie

Bei der AAR fanden sich zahlreiche signifikante Korrelationen zwischen dem nasalem Luftfluss und den intranasalen Volumina. Vorwiegend ergaben sich Zusammenhänge mit den Schnitten „Nasenklappensegment“ und „Beginn der unteren Nasenmuschel“, die beide, wie in der Einleitung beschrieben, in die Nasenklappenregion hineinfallen (Haight und Cole 1983, Nordin et al. 1998).

Der Nasenklappenregion wurde bereits mehrfach eine Schlüsselfunktion für den nasalen Luftfluss zugeordnet (Haight und Cole 1983, Zhao et al. 2004). Mittels CT-Aufnahmen von Probanden konstruierten Zhao et al. ein digitales, dreidimensionales Modell der Nase, in dem sie anhand von vorangegangenen Studien zwei relevante Regionen für den nasalen Luftstrom bestimmten: die Nasenklappenregion und die Regio olfactoria. Diese Regionen konnten digital erweitert und verengt werden und daraufhin per Luftflusssimulator die Unterschiede im nasalen Luftstrom bei Nasenanatomieveränderungen festgestellt werden. Sie zeigten, dass es bei einer Vergrößerung des Volumens der Nasenklappenregion zu einem Anstieg des Luftflusses in der Gesamtnase und insbesondere zu einem Luftflussanstieg in der Regio olfactoria kam. Als Weiteres stellten sie fest, dass bei einer Vergrößerung des Volumens im Bereich der Regio olfactoria auch der Luftstrom in derselbigen Region anstieg, während diese Erweiterung auf den nasalen Gesamtluftfluss kaum einen Einfluss hatte (Zhao et al. 2004). Für den Gesamtluftfluss ist also das Volumen an der Nasenklappenregion als entscheidendes Merkmal anzusehen.

In einer Studie von Hornung galt das Interesse ebenfalls dem möglichen Einfluss auf den Luftfluss bei Größenveränderung der Nasenklappenregion. Dazu erhielten 12 Probanden ein dilatierendes Nasenpflaster, welches, durch MRT-Aufnahmen bestätigt, signifikant die Nasenklappenregion erweiterte. Daraufhin wurden vergleichende Riech- und Luftflusstests durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Luftflussraten und das Luftflussvolumen beim Schnüffeln mit dem Nasenpflaster signifikant besser waren (Hornung et al. 2001).

Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass ein größeres Nasenvolumen im Bereich der Nasenklappe mit einem verbesserten Luftfluss einhergeht, und unterstreichen somit die Wichtigkeit der Nasenklappenregion für den Gesamtluftfluss.

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Daten konnten Damm et al. keine Zusammenhänge zwischen dem Luftfluss in der Rhinomanometrie und den intranasalen Volumina ausmachen. Ein Erklärungsansatz könnte der Gebrauch des abschwellenden Medikamentes „Oxymetazolin“ sein (Damm et al. 2002).

Dadurch wurde erreicht, dass der Einfluss des nasalen Zyklus (Hasegawa und Kern 1977) minimiert wurde, allerdings wurde durch die Applikation der Schwellungszustand der Nasenschleimhäute bei den Probanden möglicherweise unterschiedlich stark verändert und damit einhergehend die Korrelationen beeinflusst.

Bei Betrachtung der Korrelationen zwischen den Leistungen in den Riechtests und der AAR fanden sich keine signifikanten Ergebnisse. Dieser Befund entspricht den Daten von Eccles et al., welche in einer Untersuchung an 17 gesunden normosmischen Probanden keinen Zusammenhang zwischen nasalem Luftfluss und der olfaktorischen und trigeminalen Riechleistung finden konnten (Eccles et al. 1989). Bei ähnlichem Studienaufbau aber größerer Stichprobe werden ihre Ergebnisse durch die hier vorliegende Arbeit bestätigt. Daneben ergaben Untersuchungen an rekonstruierten Modellen der menschlichen Nase, dass nur ein relativ konstanter Anteil von ca. 5-14% der Gesamtströmung die olfaktorische Region erreicht (Hahn et al. 1993, Damm et al. 2000, Kelly et al. 2000). Aufgrund dieser Konstanz, so stellten Damm et al. fest, wirken sich widerstandsbedingte Nasenatmungsstörungen oder allgemein Luftflussveränderungen in einem weiten Bereich nicht direkt auf die geruchliche Wahrnehmungsfähigkeit aus.

Bei Untersuchung der Abhängigkeit des Riechvermögens vom nasalen Luftfluss bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis konnten sich allerdings statistisch signifikante Korrelationen finden. Es ergaben sich vorwiegend Zusammenhänge zwischen dem n-Butanol-Schwellentest und dem uni- und bilateralen inspiratorischen Luftstrom vor und nach dem medikamentösen Abschwellen (Damm et al. 2000). Ähnliche Korrelationen fanden sich in einer Studie von Delank und Stoll

(1994). In einer weiteren Studie an gesunden, normosmischen Probanden konnte jedoch gezeigt werden, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen der nasalen Luftströmung und dem Riechvermögen bestehen (Damm et al. 2002). Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate der hier vorliegenden Studie, in der ebenfalls normosmische, gesunde Probanden untersucht wurden. Eine Verbesserung des Riechvermögens durch verbesserten nasalen Luftfluss scheint demnach bei Patienten mit konduktiven Riechstörungen eher in Erscheinung zu treten. Ein Grund könnte in den größeren intranasalen Volumenschwankungen nach medikamentösem Abschwellen bei Patienten mit konduktiven Riechstörungen liegen im Vergleich zu gesunden Probanden.

Zusammenfassend hat eine unterschiedliche Größe bestimmter Nasenregionen zwar einen Einfluss auf den nasalen Luftfluss, allerdings hat ein verbesserter Gesamtluftfluss nicht unbedingt Auswirkungen auf das Riechvermögen. Dazu scheinen detailliertere Luftflussmessungen erforderlich zu sein, die an der humanen Nase nur schwer zu realisieren sein werden. Im Modell haben Zhao et al. bereits erste Erfolge auf diesem Gebiet geliefert, indem sie separat der Luftfluss an der Regio olfactoria simulieren konnten (Zhao et al. 2004).

6.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Der Einfluss des Geschlechtes auf die psychophysische und elektrophysiologische Olfaktometrie wurde, wie im Abschnitt „3.1 Probanden–Aufklärung und Einschlusskriterien“ bereits angedeutet, schon mehrfach untersucht (Evans et al. 1995, Morgan et al. 1997, Shusterman und Balmes 1997, Olofsson und Nordin 2004, Lundstrom et al. 2005, Stuck et al. 2006). Während sich in einigen Studien der Trend ergab, dass Frauen sensibler für olfaktorische und trigeminale Reize sind (Olofsson und Nordin 2004, Stuck et al. 2006, Rombaux et al. 2006), stellte sich in anderen Studien eine fehlende Dominanz eines Geschlechtes über das andere heraus (Kobal et al. 2000, Hummel et al. 2003, Stuck et al. 2006). Die Ergebnisse sind insgesamt noch sehr inhomogen. Bei Betrachtung der elektrophysiologischen Ergebnisse der hier vorliegenden Studie wurden weder für TEPs noch für OEPs geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Nasenvolumen gefunden. Daraus ergibt sich die mögliche Schlußfolgerung, dass die in den o.g. Studien vorhandenen geschlechtsspezifischen Differenzen in der Elektrophysiologie nicht auf die unterschiedlichen Nasenvolumina der Geschlechter zurückgeführt werden können und somit andere Einflussfaktoren für diese Unterschiede verantwortlich sind. Eine weitere Begründung für die fehlenden Korrelationen mit den evozierten Potenzialen könnte an der niedrigen Variabilität des Alters (18 bis 35 Jahre) der Probandengruppe liegen.

In den psychophysischen Testverfahren ergaben sich für die Schwellenbestimmung jedoch drei geschlechtsspezifische Zusammenhänge. Bei den Männern korrelierten die Segmente „Mitte, Oben und Gesamt“ der rechten Nasenhälfte und das Segment „Mitte, Gesamt“ der linken Nasenhälfte positiv mit den jeweiligen Schwellenwerten für PEA, wohingegen für die Frauen im detaillierten Segmentmodell keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden konnten. Bei Betrachtung der Volumina der drei genannten Segmente ergaben sich deutliche größere Werte bei den Männern im Vergleich zu den Frauen (siehe Anhang 7 und 8). Wie im Kapitel 6.3.2 bereits angedeutet, sind die Volumina im Schnitt „Mitte“ für die Schwellenbestimmung von großer Bedeutung (Leopold 1988, Hornung und Leopold 1999), weshalb ein Einfluss der größeren Volumina in diesen Bereichen beim männlichen Geschlecht auf die Schwellenleistung vorstellbar ist. Eine weitere mögliche Begründung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede könnte die größere Streuung der Volumina bei den Männern im Vergleich zu den Frauen sein (siehe Anhang 7 und 8). Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass für die Korrelationen der Schwellenwerte mit den Regionen Männer und Frauen gemeinsame Ergebnisse zeigten und die o.g. drei zusätzlichen Korrelationen der Männer mit den Segmenten nicht überbewertet werden sollten.

Bei geschlechtsspezifischer Darstellung der Ergebnisse der AAR fanden sich separate Korrelationen bei den Frauen und Männern (siehe Kapitel 4.4). Die Segmente mit ausschließlicher Korrelation bei den Männern waren deutlich größer als die entsprechenden Segmente bei den Frauen (siehe Anhang 7 und 8). Bezüglich der AAR erscheint es logisch, dass bei größeren Nasenvolumina auch ein besserer Luftstrom vorhanden ist, wie es bereits im Kapitel 6.4 diskutiert wurde. Die Tatsache, dass die korrelierenden Segmente bei den Frauen lediglich linksseitig und bei den Männern lediglich rechtsseitig lokalisiert waren, unterstreicht die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse in geschlechtergetrennten Untersuchungen. Aufgrund der bekannten geschlechterbezogenen Variabilität schließen viele Studien bereits nur ein Geschlecht in ihre Studie ein (Damm et al. 2002, Boyle et al. 2007).

Durch den Nasenzyklus (Hasegawa und Kern 1977) bedingt ist es jedoch möglich, dass der Schwellungszustand der Nasenschleimhäute von Männern und Frauen während der Untersuchung in den Nasenhälften unterschiedlich stark ausgeprägt war und damit einhergehend die Korrelationen beeinflusst hat.

Es bleibt zu vermuten, dass das tendenziell bessere Abschneiden der Frauen in der o.g. Literatur möglicherweise an einer unterschiedlich hohen Rezeptordichte oder andersartigen Reizverarbeitung im Vergleich zu den Männern liegt. Ein Erklärungsansatz zu unterschiedlich starker Durchblutung in der Nasenschleimhaut bei den Geschlechtern wurde bereits durch Bende geprüft, wobei er keine signifikanten Korrelationen finden konnte (Bende 1983). In Tierversuchen an Drosophilamutanten konnte bei einer erhöhten Synapsenanzahl in Neuronen eine erhöhte olfaktorische Sensitivität bei Reizung mit Ethylacetat gezeigt werden (Acebes und Ferrus 2001). Um diesen Erklärungsansatz auf den Menschen und das Geschlecht zu übertragen, wäre in weiterer Grundlagenforschung zunächst die geschlechterspezifische Synapsenanzahl in den Neuronen zu eruieren. Weitere interessante Ansätze bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede bieten Einflussfaktoren wie die Dicke der Mukosa, die Gehirnhemisphärendominanz und der weibliche Menstruationszyklus.

Zusammenfassend sollten die Einflüsse auf die geschlechtsspezifische Sensitivität als komplexe multifaktorielle Struktur angesehen werden, wobei das Volumen nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie eine untergeordnete Rolle spielt.

6.6 Therapeutische Konsequenzen

Den Daten der hier vorliegenden Studie zufolge wird das Riechvermögen nicht nur von der Weite der unmittelbar vor der Regio olfactoria liegenden Nasenregionen beeinflusst, sondern auch von den Volumina im vorderen Bereich der Nasenhöhle und in der Mitte der mittleren Nasenmuschel. Die Beziehung zwischen der olfaktorischen Fähigkeit und der Nasenanatomie ist sehr komplex. Kleinste Veränderungen der Nasenstruktur, selbst bei Regionen die weit von der Regio olfactoria entfernt sind, können große Effekte auf das Riechvermögen haben (Hornung und Leopold 1999). Diese Beobachtung ist u.a. therapeutisch interessant. Folglich kann eine Vergrößerung bestimmter Volumina zur Verbesserung des Gesamtflusses und partiell auch zur Verbesserung des Riechvermögens beitragen, was je nach Vorerkrankung durch eine Conchotomie, eine Septumplastik, eine Polypentfernung oder durch abschwellende Medikamente erreicht werden könnte (Ophir et al. 1985, Ophir et al. 1986, Talmon et al. 2000, Damm et al. 2003, Damm et al. 2004, Konstantinidis et al. 2007). Die totale Conchotomie ergab zwar eine deutliche Verbesserung des Luftflusses, allerdings war der starke Luftflussanstieg mit einer erhöhten Rate an Komplikationen wie trockener, krustiger Nase und verminderter Anwärmung und Anfeuchtung der Luft verbunden (Passàli et al. 1999). Für die Behandlung konduktiver Riechstörungen mittels Conchotomie könnte das bedeuten, dass eine partielle Conchotomie bezüglich der Nebenwirkungen der totalen Conchotomie vorzuziehen ist (Ophir et al. 1992, Falcon et al. 1998). Ein aktuelles Beispiel mit Einberechnung des Nasenvolumens liefert eine Studie von Konstantinidis et al.. Dieser fertigte von 31 Patienten mit Nasenpolypen präoperativ eine CT-Aufnahme an und testete die Riechleistung prä- und postoperativ mit Hilfe der „Sniffin’ Sticks“. Er konnte zeigen, dass nach Entfernung von Nasenpolypen im Bereich der oberen und mittleren Nasenmuschel eine postoperative Verbesserung im „Sniffin’ Stick“-Test zu erkennen war, während die anderen Regionen keine signifikanten Ergebnisse erbrachten (Konstantinidis et al. 2007).

Im nächsten Schritt wäre es klinisch interessant zu untersuchen, wie stark sich das Volumen bei Patienten prä- und postoperativ bei Conchotomie bzw. Polypektomie unterscheidet. Durch prä- und postoperative MRTs könnte man vergleichen, wie groß der Einfluss einer konkreten Volumenveränderung auf das Riechvermögen, den Luftfluss und die objektive Olfaktometrie ist und mögliche Konsequenzen für operative Therapieformen ableiten. Es wäre von Vorteil, die funktionell relevanten Regionen in Zukunft noch genauer zu eruieren um dadurch den HNO-Chirurgen konkretere Prädiktoren für erfolgreiche Polyp- oder Conchotomien hinsichtlich des Riechvermögens geben zu können. Für die weitergehende Forschung in der Olfaktometrie wäre es sinnvoll in den Diskussionen das Nasenhöhlenvolumen als einen beeinflussenden Faktor auf das Riechvermögen mitzuberechnen. Zum besseren Vergleich zukünftiger Studien wäre die Entwicklung eines standardisierten Nasensegmentmodelles von großem Nutzen.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Studie war die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen der Größe der Nasenhaupthöhle und der trigeminalen und olfaktorischen Sensitivität sowie dem nasalen Luftfluss.

Dazu wurde von 31 normosmischen Frauen und von 35 normosmischen Männern ein MRT des Kopfes angefertigt und die Nasenhaupthöhle in einem Segmentmodell vermessen. Die verschiedenen Regionen und Segmente wurden mit den nachfolgenden Ergebnissen aus den elektrophysiologischen Untersuchungen am Olfaktometer OM6b, den psychophysischen Tests und der Rhinomanometrie in Korrelation gesetzt.

Statistisch signifikante positive Zusammenhänge fanden sich zwischen den intranasalen Volumina und den **trigeminal evozierten Potenzialen** für CO₂ und Menthol, die auf eine erhöhte trigeminale Empfindlichkeit bei größeren Nasenvolumina hindeuten. Mögliche Erklärungsansätze liegen in einer größeren Nasenschleimhautoberfläche und einer dadurch bedingten höheren Rezeptoranzahl. Ferner waren die korrelierenden Segmente im anterioren Teil der Nase lokalisiert, der sich durch eine höhere trigeminale Chemosensitivität für CO₂ auszeichnet. Die fehlende Latenzverkürzung bei Mentholreiz ist u.a. mit einem geringeren trigeminalen Reizpotenzial durch Menthol im Vergleich zu CO₂ zu erklären.

Für die **olfaktorisch evozierten Potenziale** mit PEA fanden sich Tendenzen, die bei steigenden Volumina größere Amplituden und kürzere Latenzen zeigten, was u.a. mit einem verbesserten Luftstrom zur Regio olfactoria zu erklären ist.

Signifikante positive Zusammenhänge wurden für die Schwellenwerte aus dem „**Sniffin' Stick**“-**Test** mit größeren Nasenvolumina beobachtet, was entsprechend den Ergebnissen aus der olfaktorischen Elektrophysik auf einen verbesserten Luftstrom zum Riechepithel zurückzuführen ist. Bezüglich der Diskriminationsergebnisse wurde eine Verlangsamung des Luftabflusses aus der Regio olfactoria diskutiert, wohingegen die fehlenden Zusammenhänge mit den Identifikationswerten vermutlich auf eine höhere zentrale und kognitive Komponente bei dieser Reizverarbeitung zurückgehen.

Bei der aktiven anterioren **Rhinomanometrie** ergaben sich zahlreiche Korrelationen mit den intranasalen Volumina, welche alle dem Trend folgten, dass größere Nasenhöhlenvolumina für einen besseren nasalen Luftfluss sorgen. Eine Verbesserung des Riechvermögens durch verbesserten nasalen Luftfluss scheint es nicht bei gesunden normosmischen Probanden aber bei Patienten mit konduktiven Riechstörungen zu geben (Eccles et al. 1989, Damm et al. 2000, Damm et al. 2002).

Bei Betrachtung der **Geschlechter** wurden lediglich verbesserte Schwellenwerte durch größere Nasenvolumina bei Männern gesehen, wobei bei den elektrophysiologischen Messungen keine geschlechtergetrennten Korrelationen vorhanden waren. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die in vorangegangenen Studien vorhandenen geschlechtsspezifischen Differenzen in der Elektrophysik nicht auf die unterschiedlichen Nasenvolumina der Geschlechter zurückzuführen und somit andere Einflussfaktoren für diese Unterschiede verantwortlich sind.

In dieser Studie konnte erstmals mittels elektrophysiologischen Methoden gezeigt werden, dass sowohl trigeminale als auch olfaktorische Sensitivität von der Größe bestimmter Nasenhöhlenregionen abhängig ist. Die durchgehende Tendenz dieser Studie ist, dass bei größeren Nasenvolumina die Sensibilität für olfaktorische und trigeminale Reize höher ist. Damit wurde die Hypothese dieser Arbeit, dass Menschen mit kleineren Nasenvolumina sensibler für trigeminale und olfaktorische Reize sind, widerlegt.

Zum besseren Vergleich mit anderen Studien wäre es für weitergehende Untersuchungen sinnvoll, ein Segmentmodell zu verwenden, das mit den bisherigen Modellen verwandt ist und ähnliche anatomische Strukturen berücksichtigt, so dass in Zukunft auf ein standardisiertes Nasensegmentmodell zurückgegriffen werden kann. Ferner sollten T2-gewichtete MRT-Bilder bevorzugt werden, da auf diesen die Schleimhaut-Luft-Grenze noch deutlicher zu erkennen ist als

auf T1-gewichteten. Einen weiteren Vorteil würde die Volumenangabe in mm^3 anstelle von Pixelangaben ergeben ebenso wie die Vermessung der gesamten Nasenhöhle in allen coronaren Schnitten. Dies war aus Kapazitätsgründen in der vorliegenden Studie nicht möglich. Zur Arbeitserleichterung und besseren Standardisierung beim Ausmessen wäre dazu die Weiterentwicklung von bis dato vorhandener Software notwendig. Ein stärker standardisiertes und besser vergleichbares Verfahren zur Untersuchung der Einflüsse der intranasalen Volumina auf die Chemosensorik der Nase wäre für die Zukunft wünschenswert.

Bei Kenntnis der jetzigen Ergebnisse wäre es zudem interessant, das intranasale Volumen von Menschen zu untersuchen, die ein besonders gutes Riechvermögen für Ihren Beruf brauchen (z.B. Parfumeur, Koch). Ein Vergleich des Größenunterschiedes mit den korrelierenden Segmenten und Regionen dieser Studie wäre sicherlich aufschlussreich.

Für die weitergehende Forschung in der psychophysischen und elektrophysiologischen Olfaktometrie zeigt die hier vorliegende Studie, dass das Nasenhöhlenvolumen in zukünftigen Diskussionen als wichtiger Einfluss auf die olfaktorische und trigeminale Sensibilität zu berücksichtigen ist.

8. Literaturverzeichnis

Abe J, Hosokawa H, Okazawa M, Kandachi M, Sawada Y, Yamanaka K, Matsumura K und Kobayashi S (2005) „TRPM8 protein localization in trigeminal ganglion and taste papillae”, Brain Res. Mol. Brain Res. 136(1-2): 91-98

Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T und Wüllner U (2003) „Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy”, J Neurol. 250(12): 1453-5

Acebes A und Ferrús A (2001) „Increasing the number of synapses modifies olfactory perception in Drosophila”, J. Neurosci. 21 (16): 6264-6273

Adrian ED und Matthews BHC (1934) „The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man”, Brain 57: 355-385

Alimohammadi H und Silver WL (2000) „Evidence for Nicotinic Acetylcholine Receptors on Nasal Trigeminal Nerve Endings of the Rat”, Chem. Senses 25: 61-66

Allison T und Goff WR (1967) „Human cerebral evoked responses to odorous stimuli”, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 23: 558-560

Allison T, Wood CC und Mc Carthy G (1986) „The central nervous system”, aus: Coles MG, Donchin E and Porges SW (Hrsg.), Psychophysiology: Systems, Processes and Applications, pp 5-25, New York: Guilford

Axel R (1995) „Die Entschlüsselung des Riechens“, Spektrum der Wissenschaft 12: 72-78

Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G und Hautzinger M (1993) „Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects“, Int. J. Psychophysiol. 15(1): 51-58

Bende M (1983) „Blood flow with ^{133}Xe in human nasal mucosa in relation to age, sex and body position”, Acta Otolaryngol. 96 (1-2): 175-179

Berger H (1929) „Über das Elektroenkephalogramm des Menschen.” Arch. Psychiat. Nervenkr. 40: 160-179

Boenninghaus HG und Lenarz T (2005) „HNO“, Springer-Verlag, 12. Auflage, Springer Verlag, Berlin

Boenninghaus HG (1996) „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“, 10. Auflage, Springer Verlag, Berlin

- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J und Hummel T (2007)** „Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Stimulation“, *Chem. Senses* 32: 343-353
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M (2004)** „Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study“, *Laryngoscope* 114(4): 733-7
- Bryant BP (2000)** „The roles of carbonic anhydrase in gustation, olfaction and chemical irritation“, *EXS* 90: 365-374
- Cain WS und Murphy C (1980)** „Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation“, *Nature* 284: 255-257
- Cain WS und Rabin MD (1989)** „Comparability of two tests of olfactory functioning“, *Chem. Senses* 14: 479-485
- Cain WS und Gent JF (1991)** „Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging“, *J. Exp. Psychol.* 17: 382-391
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI und Julius D (2000)** „Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor“, *Science* 288: 306-313
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD und Julius D (1997)** „The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway“, *Nature* 389: 816-824
- Chen CC, England S, Akopian AN und Wood J (1998)** „A sensory neuron specific , proton-gated ion channel“, *Proc. Natl. Acad.Sci. USA* 95(17): 10240-10245
- Clement PA (1984)** „Committee report on standardisation of rhinomanometry“, *Rhinology* 22: 151-155
- Cliff MA und Green BG (1993)** „Sensory Irritation and Coolness Produced by Menthol: Evidence of Selective Desensitization of Irritation“, *Physiology and Behavior* 56(5): 1021-1029
- Coates EL, Wells CMQ und Smith RP (1998)** „Identification of carbonic anhydrase activity in bullfrog olfactory receptor neurons: histochemical localization an role in CO₂ chemoreception“, *J. Comp. Physiol. A.* 182: 163-174
- Cole P (1989)** „Rhinomanometry 1988: practice and trends“, *Laryngoscope* 99(3): 311-315
- Cometto-Muniz JE und Cain WS (1984)** „Temporal integration of pungency“, *Chem. Senses* 8(4): 315-327
- Dalton P (2001)** „Psychophysical Methods in the Study of Olfaction and Respiratory Tract Irritation“, *AIHAJ* 62: 705-710
- Damann N, Rothermel M, Klupp BG, Mettenleiter TC, Hatt H und Wetzel C (2006)** „Chemosensory properties of murine nasal and cutaneous trigeminal neurons identified by viral tracing“, *BMC Neuroscience* 7: 46
- Damm M, Eckel HE, Streppel M, Jungehülsing M und Stennert E (2000)** „Abhängigkeit des uni- und bilateralen Riechvermögens von der nasalen Strömung bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis“, *HNO* 48: 436-443
- Damm M, Vent J, Schmidt M, Theissen P, Eckel HE, Lötsch J und Hummel T (2002)** „Intranasal Volume and Olfactory Function“, *Chem. Senses* 27: 831-839
- Damm M, Jungehülsing M, Eckel HE und Hummel T (2003)** „Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferios turbinectomy“, *Ann. Otol. Rhinol.*

Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB und Hummel T (2004) „Epidemiologie und Therapie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz“, HNO 52(2): 112-120

Davidson RJ, Jackson DC und Larson CL (2000) „Human Electroencephalography“, aus: Cacioppo JT, Tassinary LG und Berntson GG (Hrsg.), Handbook of Psychophysiology, 2. Auflage, USA, Cambridge University Press

Dawson GD (1947) „Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man“, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 10: 134-140

Dawson GD (1953) „A Summation Technique for the Detection of small evoked Potentials“, Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 6: 65-75

Delank KW (1998) „Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion“, HNO 46: 182-190

Delank KW und Stoll W (1994) „Die Riechfunktion vor und nach endonasaler Operation der chronisch polypösen Sinusitis“, HNO 42: 619-623

Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, AG Olfaktologie und Gustologie (Stand 2004) „Riechstörungen: Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie“, 5.2 Quantitative, validierte Verfahren zur Untersuchung der Riechfunktion, AWMF-Leitlinien Register Nr. 017/050, Entwicklungsstufe 2

Dimond SJ, Farrington L und Johnson P (1976) „Differing emotional response from right to left hemispheres“, Nature 261: 690-692

Doty RL, Brugger WPE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ und Lowry LD (1978) „Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans“, Physiol. Behav. 20: 175-185

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L und Rosenberg L (1984) „Smell identification ability: changes with age“, Science 226: 1441-1443

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

Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP und Dann MS (1984) „University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic“, Laryngoscope 94: 176-178

Doty RL, Marcus A und Lee WW (1996) „Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT)“, Laryngoscope 106: 353-356

Draguhn A (2005) „Geschmack und Geruch“, Kapitel 24 aus: Klinke, Pape und Silbernagl „Physiologie“, 5. überarbeitete Auflage, Seiten 721-726, Thieme Verlag, Stuttgart

Eccles R, Jawad MS und Morris S (1989) „Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow“, Acta. Otolaryngol. 108(3-4): 268-273

Evans WJ, Kobal G, Lorig TS und Prah JD (1993) „Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials“, Chem. Senses 18: 751-756

Evans WJ, Cui L und Starr A (1995) „Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender“, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 95: 293-301

Fabiani M, Gratton G, Coles MGH (2000) „Event-related brain potentials“, aus: Cacioppo JT,

Tassinary LG und Berntson GG (Hrsg.), Handbook of Psychophysiology, 2. Auflage, USA, Cambridge University Press

Falcon P, Amanou L und Bonfils P (1998) „Treatment of nasal obstruction with subtotal inferior turbinectomy in chronic rhinitis: a retrospective study on 50 patients“, 115(4): 228-233

Finger TE, St Jeor VL, Kinnamon JC und Silver WL (1990) „Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents“, J.Comp. Neurol. 294: 293-305

Finger TE und Bottger B (1993) „Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat“, J.Comp. Neurol. 334: 117-124

Finkenzeller P (1965) „Gemittelte EEG-Potentiale bei olfactorischer Reizung“, Pflügers Arch. 292: 76-85

Flores CM, De Camp RM, Kilo S, Rodgers SW und Hargreaves KM (1996) „Neuronal nicotinic receptor expression in sensory neurons of the rat trigeminal ganglion: demonstration of the alpha-3 beta 4, a novel subtype in the mammalian nervous system“, J. Neurosci. 16: 7892-7901

Frasnelli J und Hummel T (2003) „Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event?“, Brain Res. 987(2): 201-206

Frasnelli J, Heilmann S und Hummel T (2004) „Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation“, Neuroscience Letters 362: 65-69

Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T und Hummel T (2006) „Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction“, Neuroscience 142: 541-546

Frasnelli J, Schuster B und Hummel T (2007a) „Subjects with Congenital Anosmia Have Larger Peripheral but Similar Central Trigeminal Processes“, Cerebral Cortex 17(2): 370-377

Frasnelli J und Hummel T (2007b) „Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss“, International Journal of Psychophysiology 65: 177-181

Frasnelli J, Schuster B und Hummel T (2007c) „Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss“, Cerebral Cortex 17: 2268-2275

Frick H, Leonhardt H und Starck D (1992) „Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie Band I, Allgemeine Anatomie, Spezielle Anatomie I“, pp 597-600, Thieme-Verlag, Stuttgart

Geffrath (2006): „Der Capsaicinrezeptor: Ein TRP zur Transduktion schmerzhafter Reize“, Springer-Verlag, Schmerz 20: 219-225

Giesen M und Mrowinski D (1970) „Klinische Untersuchungen mit einem Impuls-Olfactometer“, Arch. Hals-Nas-Kehlk. Heilk. 196: 377-380

Gilbert AN und Rosenwasser AM (1987) „Biological rhythmicity of nasal airway patency: A re-examination of the “nasal cycle”, Acta Otolaryngol. 104: 180-186

Green P, Rohling ML, Iverson GL und Gervais RO (2003) „Relationships between olfactory discrimination and head injury severity“, Brain Injury 17: 479-496

Gottfried JA (2006) “Smell: Central Nervous Processing”, aus: „Taste and Smell. An Update.“, Hummel T und Welge-Lüssen A (Hrsg.), Adv. Otorhinolaryngol. Vol. 63, Seiten 44-69, Karger Basel

Gudziol H, Schubert M und Hummel T (2001) „Decreased trigeminal sensitivity in Anosmia“, ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 63: 72-75

- Hahn I, Scherer PW und Mozell MM (1993)** „Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity”, *Modeling Physiol.* 75: 2273-2287
- Haight JSJ und Cole P (1983)** „The site and function of the nasal valve”, *Laryngoscope* 93: 49-55
- Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmaki V und Kobal G (1997)** „Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa”, *Pain* 72: 145-151
- Harvey LO (1986)** „Efficient estimation of sensory thresholds”, *Behavior Research Methods, Instruments and Computers* 18: 623-632
- Harvey LO (1997)** „Efficient estimation of sensory thresholds with ML-PEST”, *Spatial Visions* 11: 121-128
- Hasegawa M und Kern EB (1977)** „The human nasal cycle”, *Mayo Clin Proc.* 52 (1): 28-34
- Hatt H (1991)** „Geruch und Geschmack“, aus: Hierholzer K und Schmidt RF (Hrsg.), *Pathophysiologie des Menschen*, Kap. 33.1-33.4, Thieme-Verlag, Stuttgart
- Hoffman HJ, Ishii EK und MacTurk RH (1998)** „Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population”, *Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS)*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855: 716-722
- Hong SC, Leopold DA, Oliverio PJ, Benson ML, Mellits D, Quaskey SA und Zinreich SJ (1998)** „Relation between CT scan findings and human sense of smell”, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118: 183-186
- Hornung DE und Leopold DA (1999)** „Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability”, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 125(1): 53-58
- Hornung DE, Smith DJ, Kurtz DB, White T und Leopold DA (2001)** „Effect of nasal dilators on nasal structures, sniffing strategies, and olfactory ability”, *Rhinology* 39: 84-87
- Hummel T, Huber H, Pauli E und Kobal G (1990)** „Differences in analgesic effects of ibuprofen (acid) and ibuprofen lysinate using an experimental evoked potential pain model”, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 341 (Suppl): R104
- Hummel T, Gollisch R, Wildt G und Kobal G (1991)** „Changes in olfactory perception during the menstrual cycle”, *Experientia* 47: 712-715
- Hummel T, Pietsch H und Kobal G (1991)** „Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials”, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 248: 311-312
- Hummel T, Livermore A, Hummel C und Kobal G (1992)** „Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 84: 192-195
- Hummel T und Kobal G (1992)** „Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation”, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 84: 84-89
- Hummel T, Gruber M, Pauli E und Kobal G (1994)** „Event-related potentials in response to repetitive painful stimulation”, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 92: 426-432
- Hummel T, Schiessl C, Wendler J und Kobal G (1996)** „Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa”, *Neurosci.Lett.* 212: 37-40

- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E und Kobal G (1997) „Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold", *Chem. Senses* 22: 39-52
- Hummel T, Rothbauer C, Barz S, Grosser K, Pauli E und Kobal G (1998) „Olfactory function in acute rhinitis“, *Ann. N Y Acad. Sci.* 855: 616-624
- Hummel T, Kraetsch H-G, Pauli E und Kobal G (1998) „Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa“, *Rhinology* 36: 168-172
- Hummel T, Barz S, Pauli E und Kobal G (1998) „Chemosensory event-related potentials change with age“, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108: 208-217
- Hummel T und Kobal G (1998) „Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa“, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 256: 16-21
- Hummel T und Kobal G (1999) „Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa“, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 256(1): 16-21
- Hummel T, Rosenheim K, Knecht M, Heilmann S, Murbe D und Hüttenbrink KB (1999) „Der gustatorische Riechtest in der Technik nach Gütlich: Eine Überprüfung der klinischen Brauchbarkeit“, *Laryngorhinootologie* 78: 627-631
- Hummel T (1999) „Olfactory evoked potentials as a tool to measure progression of Parkinson's Disease“, aus: Chase T und Bedard P (Hrsg.), *Focus on Medicine Vol. 14: New developments in the drug therapy of Parkinson's disease*, Blackwell Science, Oxford: pp 47-53
- Hummel T (2000) „Assessment of intranasal trigeminal stimulation“, *Int. Journal of Psychophysiol.* 36: 147-155
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B und Kobal G (2000) „Standards für die Ableitung chemosensorisch evozierter Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen“, *HNO* 48: 481-485
- Hummel T und Livermore A (2002) „Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction“, *Int. Arch. Occ. Env. Health* 75(5): 305-313
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J und Huttenbrink KB (2003) „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
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G und Lötsch J (2003) „Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short-and long-lasting stimuli“, *Int. Journal of Psychophysiology* 47: 147-158
- Hummel T, Doty RL und Yousem DM (2005) „Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation“, *Chem. Senses* 30 (suppl 1): i205-i206
- Hummel T und Nordin S (2005) „Olfactory disorders and their consequences for quality of life“, *Acta Oto-Laryngologica* 125: 116-121
- Hüttenbrink KB (1996) „Bericht der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie / Gustologie an die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Hals- und Kehlkopfchirurgie“
- Hüttenbrink, KB (1997) „Riech- und Schmeckstörungen - Bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie“, *Laryngo-Rhino-Otol.* 76: 506-514

- Huttunen J, Kobal G, Kaukoranta E und Hari R (1986) „Cortical response to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa; a magnetencephalographic study in man”, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 64(4): 347-349
- Jacob S, McClintock MK, Zelano B und Ober C (2002) „Paternally inherited HLA alleles are associated with women’s choice of male odor”, *Nat Genet.* 30(2): 175-179
- Jasper HH (1958) „The ten-twenty electrode system of the International federation”, *J. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 20: 371-375
- Jones-Godman M und Zatorre RJ (1988) „Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision”, *Neuropsychologia* 26(3): 387-400
- Kanagasuntheram R, Wong, WC und Chan HL (1968) „Some observations on the innervation of the human nasal nasopharynx”, *J. Anat.* 104(2): 361-376
- Kareken DA, Sabri M, Radnovich AJ, Claus E, Foresman B, Hector D und Hutchins GD (2004) „Olfactory system activation from sniffing: effects in piriform and orbitofrontal cortex”, *Neuroimage.* 22: 456-465
- Kelly JT, Prasad AK und Wexler AS (2000) „Detailed flow patterns in the nasal cavity”, *J. Appl. Physiol.* 89: 323-337
- Kemy Mc DD (2005) „How cold is it? TRPM8 and TRPA 1 in the molecular logic of cold sensation”, *Molecular Pain* 1(1): 16
- Keyhani K, Scherer PW und Mozell MM (1997) „A numerical model of nasal odorant transport for the analysis of human olfaction”, *J. Theor. Biol.* 186, 279-301
- Klimek K, Hummel T, Moll B, Kobal G und Mann WJ (1998) „Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects”, *Laryngoscope* 108: 111-4
- Kobal G und Plattig KH (1976) „Olfactory evoked cortical responses from human EEG: Smell and somesthetic components”, *Pflügers Arch.* 365, R 50
- Kobal G und Plattig KH (1978) „Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen (objektive Olfaktometrie)“, *Z EEG-EMG* 9: 135-145
- Kobal G (1981) „Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns“, Thieme-Verlag, Stuttgart
- Kobal G (1985) „Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation”, *Pain* 22: 151-163
- Kobal G und Hummel C (1988) „Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa”, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 71: 241-250
- Kobal G und Hummel T (1989) „Brain responses to chemical stimulation of the trigeminal nerve in man”, aus: Green BG, Mason JR, Kare MR (Hrsg.), *Chem. Senses Vol. 2: Irritation*, pp 123-139, Marcel Dekker, New York
- Kobal G, Toller, van C und Hummel T (1989) „Is there a directional smelling?” *Experientia* 45(2): 130-132
- Kobal G, Hummel C, Nürnberg B und Brune K (1990) „Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters”, *Agents Actions* 29(3-4): 342-359

- Kobal G und Hummel T (1990)** „Olfaktorisch evozierte Potentiale und ihre Anwendung in der klinischen Diagnostik“, *TW Neurologie Psychiatrie* 4: 880-886
- Kobal G und Hummel T (1991)** „Olfactory Evoked Potentials in Humans“, aus: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB jr. (Hrsg.), *Smell and Taste in Health and Disease*, Raven Press, New York
- Kobal G, Barz S und Hummel T (1992)** „A combined psychophysical and electrophysiological olfaction test“, *Chem. Senses* 17: 850-851
- Kobal G, Hummel T und Van Toller S (1992)** „Differences in chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils“, *Chem. Senses* 17: 233-244
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S und Wolf S (1996)** „Sniffin' sticks": screening of olfactory performance“, *Rhinology* 34: 222-226
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E und Hummel T (2000)** „Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds“, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257: 205-211
- Komai M und Bryant BP (1993)** „Acetazolamide specifically inhibits lingual trigeminal nerve responses to carbon dioxide“, *Brain Res.* 612: 122-129
- Konstantinidis J, Triaridis S, Printza A, Vital V, Ferekidis E und Constantinidis J (2007)** „Olfactory Dysfunction in Nasal Polyposis: Correlation with Computed Tomography Findings“, *ORL* 151: 1-7
- Kremer B, Klimek L und Mösges R (1998)** „Clinical validation of a new olfactory test“, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 255: 355-358
- Kristhal O (2003)** „The ASICs: signaling molecules? Modulators?“, *Neurosci.* 26: 477-483
- Landis BN, Konnerth CG und Hummel T (2004)** „A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction“, *Laryngoscope* 114(10): 1764-1769
- Lassere A und Blohm L (2003)** „Radiologie“, 3. Auflage, Urban und Fischer, München
- Le Floch JP, Le Lièvre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R und Perlemuter L (1993)** „Smell dysfunction and related factors in diabetic patients“, *Diabetes Care* 16(6): 934-937
- Leopold DA (1988)**. "The relationship between nasal anatomy and human olfaction", *Laryngoscope* 98: 1232-1238
- Levin HS, High WM und Eisenberg HM (1985)** „Impairment of olfactory recognition after closed head injury“, *Brain* 108: 579-591
- Linguelia E, de Weille JR, Bassilana F, Heurteaux C, Sakai H, Waldmann R und Lazdunski M (1997)** „A Modulatory Subunit of Acid Sensing Ion Channels in Brain and Dorsal Root Ganglion Cells“, *J. Biol. Chem.* 272(47): 29778-29783
- Linschoten MR, Harvey LO Jr., Eller PM und Jafek BW (2001)** „Fast and accurate measurement of taste and smell thresholds using a maximum-likelihood adaptive staircase procedure“, *Percept. Psychophys.* 63: 1330-1347
- Liu L, Pugh W, Ma H und Simon SA (1993)** „Identification of acetylcholine receptors in adult rat trigeminal ganglion neurons“, *Brain Res.* 617(1): 37-42

- Liu L, Chang GQ, Jiao YQ und Simon SA (1998) „Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in rat trigeminal ganglion neurons“, *Brain Res.* 809: 238-245
- Livermore A, Hummel T und Kobal G (1992) „Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems“, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 83: 201-210
- Livermore A und Hummel T (2004) „The Influence of Training on Chemosensory Event related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal System“, *Chem. Senses* 29: 41-51
- Lötsch J, Nordin S, Hummel T, Murphy C und Kobal G (1997) „Chronobiology of nasal chemosensitivity: do odor or trigeminal pain thresholds follow a circadian rhythm?“, *Chem. Senses* 22: 593-598
- Lötsch J, Ahne G, Kunder J, Kobal G und Hummel T (1998) „Factors affecting pain intensity in a pain model based upon tonic intranasal stimulation in humans“, *Inflammation Res.* 47: 446-450
- Lötsch J, Lange C und Hummel T (2004) „A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds“, *Chem. Senses* 29: 311-317
- Lundstrom JN, Frasnelli J, Larsson M und Hummel T (2005) „Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli“, *Journal of Psychophysiology* 57: 181-186
- Luck SJ (2005) „An introduction to the event-related potential technique“, Cambridge MA, MIT Press
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF und Lethlean AK (1975) „Fiber function and perception during cutaneous nerve block“, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 38: 865-873
- Meusel T und Scheibe M (2007) „Responsiveness of the Human Nasal Epithelium to Trigeminal Stimuli“, *Chem. Senses* 32: A46
- Mohammadian P, Hummel T, Loetsch J und Kobal G (1997) „Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation“, *Pain* 73: 407-412
- Moll B, Klimek L, Eggers G und Mann W (1998) „Comparison in olfactory function in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis“, *Allergy* 53: 297-301
- Morgan CD, Covington JW, Geisler MW, Polich J und Murphy C (1997) „Olfactory event-related potentials: older males demonstrate the greatest deficits“, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104 (4): 351-358
- Murphy C (1983). „Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol“, *J. Gerontol.* 38: 217-222
- Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G und Hummel T (2002) „Olfactory function in Parkinsonian syndromes“, *J Clin Neurosci.* 9(5): 521-4
- Murphy C, Nordin S, de Wijk RA, Cain WS und Polich J (1994) „Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold“, *Chem. Senses* 19: 47-56
- Nordin S, Lötsch J, Kobal G und Murphy C (1998) „Effects of nasal-airway volume and body temperature on intranasal chemosensitivity“, *Physiol. Behav.* 63: 463-466
- Oldfield RC (1971). „The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory“, *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Olofsson JK und Nordin S (2004) „Gender differences in Chemosensory Perception and Event-

related Potentials", Chem. Senses 29: 629-637

Ophir D, Gross-Isseroff R, Lancet D und Marshak G (1986) „Changes in olfactory acuity induced by total inferior turbinectomy", Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 112: 195-197

Ophir D, Shapira A und Marshak G (1985) „Total inferior turbinectomy for nasal airway obstruction", Arch. Otolaryngol. 111(2): 93-95

Ophir D, Schindel D, Halperin D und Marshak G (1992) „Longterm follow-up of the effectiveness and safety of inferior turbinectomy", Plast. Reconstr. Surg. 90(6): 980-987

Pablos, de C und Agirre Z (2006) „Trigeminal somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis: a case report", Clin. EEG Neurosci. 37: 243-246

Passàli D, Lauriello M, Anselmi M und Bellussi L (1999) „Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy", Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 108: 569-575

Pause BM und Ferstl R (1996) „Olfaktorisch evozierte Potenziale als Indikatoren der zentralnervösen Geruchsverarbeitung", aus: Mandl H (Hrsg.), Bericht über den 40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie in München 1996 (323-327), Göttingen: Hogrefe

Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TG, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S und Patapoutian A (2002) „A TRP Channel that senses cold stimuli and menthol", Cell 108(5): 705-715

Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lötsch J, Skarke C und Frölich L (2003) „Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques", Am J Psychiatry 160(11): 1995-2002

Pierce J und Halpern BP (1996) „Orthonasal and Retronasal Odorant Identification Based upon Vapor Phase Input from Common Substances", Chem. Senses 21: 529-543

Probst R, Grevers G und Iro H (2004) „Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde", 2.Auflage, pp 2-9, Thieme, Stuttgart

Public Health Service (1979) „Panel on Communicative Disorders to the National Advisory Neurological and Communicative Disorders and Stroke Council", NIH publication no. 79-1914. 1979, Washington, D.C.

Reiser M, Kuhn FP und Debus J (2004) „Radiologie", Thieme, Stuttgart

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM und Hummel T (2006) „Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials", Clinical Neurophysiology 36: 53-62

Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, Mair D, Hausmann A, Hinterhuber H und Fleischhacker WW (2003) „Reduced olfactory sensitivity, discrimination and identification in patients with alcohol dependence", Alcohol Clin Exp. Res. 27 (3): 432-439

Rupp CI, Fleischhacker WW, Hausmann A, Mair D, Hinterhuber H und Kurz M (2004) „Olfactory functioning in patients with alcohol dependence: impairments in odor judgements", Alcohol. 39(6): 514-519

Schaefer ML, Böttger B, Silver WL und Finger TE (2002) „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

Schiebler TH und Schmidt W (2002) „Anatomie", 8. Auflage, pp 798-799, Springer-Verlag, Berlin

- Schmidt und Thews (1997) „Physiologie des Menschen“, Springer Verlag, Berlin
- Schrader C (2005) „Subjektive Bewertung und zentralnervöse Verarbeitung nahrungsbezogener Gerüche und Bilder bei Frauen mit gezügeltem Essverhalten sowie Patientinnen mit Essstörungen“, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Christian-Albrechts-Universität, Kiel
- Schlögl A (2005) „Das Elektroencephalogramm; Skriptum zu den Laborübungen in Grundlagen der Biomedizinischen Technik“, Technische Universität Graz, http://www.dpmi.tu-graz.ac.at/~schloegl/publications/EEG_Intro.pdf
- Shusterman D und Balmes J (1997) „Measurement of nasal irritant sensitivity to pulsed carbon dioxide: a pilot study“, Arch. Environ. Health. 52: 334-340
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J (2003) „Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status“, Int. Arch. Occup. Environ. Health 76(8): 577-583
- Silbernagl S und Despopoulos A (1991) „Taschenatlas der Physiologie“, pp 296-297, 4. überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
- Silver WL und Finger TE (1991) „The trigeminal system“, aus: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM und Snow JB (Hrsg.), Smell and Taste in Health and Disease, pp 97 –108, New York, Raven Press
- Simmen D, Briner HR und Hess K (1999) „Screening of olfaction with smell diskettes“, Laryngorhinootologie 78: 125-130
- Sinclair DC und Hinshaw JR (1950) „A comparison of the sensory dissociation produced by procaine and by limb compression“, Brain 73: 480-498
- Smith DB, Allison T, Goff WR und Principato JJ (1971) „Human odorant evoked potentials: effects of trigeminal or olfactory deficit“, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 30(4): 313-317
- Skramlik, von E (1926) „Handbuch der Physiologie der niederen Sinne“, Band 1: Die Physiologie des Geruchs-und Geschmackssinnes, Thieme-Verlag, Leipzig
- Steen KH, Reeh PW, Anton F und Handwerker HO (1992) „Protons selectively induce lasting excitation and sensitization of nociceptors in rat skin“, J. Neurosci. 12: 86-95
- Stevens JC, Plantinga A und Cain WS (1982) „Reduction of odor and nasal pungency associated with aging“, Neurobiol. Aging 3: 125-132
- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T und Hummel T (2006) „Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration“, Clin. Neurophysiol. 117(6): 1367-75
- Talmon Y, Salmel A und Gilbey P (2000) „Total inferior turbinectomy: operative results and technique“, 109(12): 1117-1119
- Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H und Kobal G (1998) „Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration“, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 108: 449-455
- Taylor B, Harris MB, Coates EL, Gdovin MJ und Leiter JC (2003) „Central CO₂ chemoreception in developing bullfrogs: anomalous response to acetazolamide“, J. Appl. Physiol. 94: 1204-1212
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E und Hummel T (2002) „Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss“, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 128(6): 635-641

- Temmel AF, Pabinger S, Quint C, Munda P, Ferenci P, Hummel T (2005) „Dysfunction of the liver affects the sense of smell“, Wien. Klin. Wochenschr. 117(1-2): 26-30
- Thürauf N, Kaegler M, Dietz R, Barocka A und Kobal G (1999) „Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man“, Psychopharmacology (Berl). 142: 236-243
- Torebjörk HE und Hallin RG (1971) „Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves“, Exp. Brain Res. 16: 321-332
- Trepel M (1999) „Neuroanatomie Struktur und Funktion“, 2. überarbeitete Auflage, Urban und Fischer, München, Jena
- Treutwein B und Strasburger H (1999) „Fitting the psychometric function“, Percept. Psychophys. 61(1): 87-106
- Unno T, Naitoh Y, Sakamoto N und Horikawa H (1986) „Nasal resistance measured by anterior rhinomanometry“, Rhinology 24(1): 49-55
- Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C und Lazdunski M (1997) „A proton-gated cation channel involved in acid-sensing“, Nature 386: 173-177
- Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, Husner A, Fuhr P, Gratzl O, Hummel T, Bilecen D, Welge-Luessen A (2008) „Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease“, J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 79 (1):19-24
- Wright HN (1987) „Characterization of olfactory function“, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 113 (2): 163-168
- Wolfensberger M und Hummel T (2002) „Anti-inflammatory and Surgical Therapy of Olfactory Disorders Related to Sino-nasal Disease“, Chem. Senses 27: 617-622
- Zatorre RJ und Jones-Gotman M (1990) „Right-nostril advantage for discrimination of odors“, Percept Psychophys. 47: 526-531
- Zatorre RJ und Jones-Gotman M (1991) „Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy“, Brain 1991, 114: 71-84
- Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P (2004) „Effect of Anatomy on Human Nasal Air Flow and Odorant Transport Patterns: Implications for Olfaction“, Chem. Senses 29: 365-379

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Protokollblatt für den Diskriminationstest. Die richtige Lösung ist fett gedruckt.....	42
Tabelle 2: Protokollblatt für den Identifikationstest. Die richtige Lösung ist fett gedruckt.....	43
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Volumina von den zusammengefassten Regionen (in Pixel).....	61
Tabelle 4: Blau hinterlegt: Positive Korrelation der Segmente „Beginn der unteren Nasenmuschel, Rechts Unten“ und „Ende, Links Unten“ mit der Basis-Spitze-Amplitude P3. Positive Korrelation des Segmentes „Mitte, Rechts Oben“ und der Spitze-Spitze-Amplitude N1/P2. Korrelation der Latenzen von P2 mit den Segmenten „Beginn der mittleren Nasenmuschel, Links Unten“ und „Mitte, Links Unten“ bei PEA-Reiz (N=65).....	67
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Schwellenwerte, der Diskriminations- und Identifikationswerte, getrennt für die rechte und linke Nasenseite (N=66), SD= Standardabweichung.....	68