

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen und Ohrenheilkunde

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

Einfluss einer chronischen Analgetikaeinnahme auf die olfaktorische und trigeminale chemosensorische Funktion

DISSERTATIONSSCHRIFT

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin Doctor

medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Lars Mizera

aus Pirna

Dresden 2014

1. Gutachter:.....

2. Gutachter:.....

Tag der mündlichen Prüfung:

gez:.....

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	v
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Einleitung	1
1.1 Einleitende Gedanken über den Geruchssinn	1
1.2 Der Geruchssinn	3
1.2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems	3
1.2.2 Anatomie und Physiologie des trigeminalen Systems.....	9
1.2.3 Olfaktorische und trigeminale Interaktion.....	14
1.3 Der Schmerz	15
1.3.1 Schmerzformen und Schmerzverarbeitung	15
1.3.2 Entstehung einer Schmerzchronifizierung	17
1.3.3 Medikamentöse Schmerztherapie	18
1.3.4 Nichtmedikamentöse Schmerztherapie	20
1.3.5 Analgetika und das trigeminale System.....	21
1.3.6 Analgetika und das olfaktorische System	23
2 Fragestellung/ Arbeitshypothese	25
3 Materialien und Methoden	26
3.1 Probandenkollektiv	26
3.2 Verwendete Trigeminusreizstoffe	27
3.3 Untersuchungsablauf und Testdurchführung.....	28
3.3.1 Das Anamnesegespräch.....	28
3.3.2 Untersuchung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks	29
3.3.3 Trigeminale Testung	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Deskriptive Statistik	31
4.1.1 Überblick über die Schmerz- und Kontrollgruppe	31
4.1.2 Schmerzgruppe.....	32

4.2	Statistische Analyse	35
4.2.1	Vergleich Sniffin' Sticks in der Schmerzgruppe	35
4.2.2	Vergleich trigeminale Testung in der Schmerzgruppe	36
4.2.3	Einfluss von Koanalgetika	38
4.2.4	Vergleich männlicher und weiblicher Probanden	39
4.2.5	Vergleich olfaktorische Testung Schmerz-und Kontrollgruppe.....	40
4.2.6	Vergleich trigeminale Testung Schmerz-und Kontrollgruppe	41
4.2.7	Stimmungsunabhängige Auswertung	42
4.3	Korrelationen.....	44
4.3.1	Probandenalter und SDI sowie Trigeminusreizstoffe	44
4.3.2	Stimmungslage und SDI sowie Trigeminusreizstoffe	44
4.3.3	Medikamentendosis und Einnahmedauer.....	45
4.3.4	Das olfaktorische und trigeminale System.....	45
5	Diskussion.....	47
5.1	Interpretation der Ergebnisse	47
5.1.1	Analgetika und die trigeminale Sensitivität	47
5.1.2	Analgetika und die olfaktorische Funktion	50
5.1.3	Depression und olfaktorische und trigeminale Funktion.....	50
5.1.4	Alter und die trigeminale Funktion	51
5.2	Fehlermöglichkeiten	52
5.3	Klinische Relevanz.....	53
5.4	Ausblick.....	53
6	Zusammenfassung.....	55
7	Literaturverzeichnis	59
8	Anhang.....	70
	Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	77
	Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	78
	Danksagung	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Darstellung der Riechschleimhaut in Lokalisation und Ausmaß.	4
Abbildung 1.2 Darstellung des olfaktorischen Epithels	5
Abbildung 1.3 Kaskade der olfaktorischen Signaltransduktion nach Aktivierung eines Rezeptorproteins	6
Abbildung 1.4 Darstellung der olfaktorischen Konvergenz	7
Abbildung 1.5 Schematische Darstellung über die Verarbeitung der olfaktorischen Information und deren zentralnervöse Verschaltung	8
Abbildung 1.6 Innervation des Nasenseptums und der Nasenhöhle	10
Abbildung 1.7 Darstellung der pflanzlichen Substanzen, ihrer chemischen Strukturformel und ihrer dazugehörigen trigeminalen Chemorezeptoren	13
Abbildung 1.8 Das Bio-psycho-soziale Schmerzmodell	18
Abbildung 1.9 WHO-Stufenschema zur Therapie von chronischem Tumorschmerz	19
Abbildung 1.10 Organisation des olfaktorischen Systems.	24
Abbildung 3.1 Die Visuelle Analogskala	28
Abbildung 4.1 Darstellung der Krankheitsbilder von Patienten in der Schmerzambulanz.....	34
Abbildung 4.2 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen den einzelnen WHO-Gruppen bei den Patienten mit Analgetikaeinnahme	35
Abbildung 4.3 Darstellung der Häufigkeitsverteilung über die Intensitätsbewertungen für die Trigeminusreizstoffe	36
Abbildung 4.4 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die Trigeminusreizstoffe zwischen den einzelnen WHO-Gruppen	37
Abbildung 4.5 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen Patienten mit Einnahme von Koanalgetika und ohne Koanalgetikaeinnahme	38
Abbildung 4.6 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen der Analgetika- und der Kontrollgruppe	41
Abbildung 4.7 Vergleich für die Intensitätsbewertungen der Trigeminusreizstoffe auf der VAS zwischen der Analgetikagruppe und der Kontrollgruppe	42
Abbildung 4.8 Korrelation der Punktwerte im SDI-Test mit der durchschnittlichen Intensitätsbewertung der vier trigeminalen Reizstoffe auf der VAS	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1 Probandenübersicht über Schmerz- und Kontrollgruppe	31
Tabelle 4.2 Daten aus der Anamneseerhebung.....	32
Tabelle 4.3 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen Frauen und Männern in der Analgetikagruppe.	39
Tabelle 4.4 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die trigeminalen Reizstoffe zwischen Frauen und Männern in der Analgetikagruppe	40
Tabelle 4.5 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die trigeminalen Reizstoffe zwischen der Analgetika- und Kontrollgruppe.....	43
Tabelle 4.6 Korrelation des Alters mit den Ergebnissen in der SDI-Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion	44
Tabelle 4.7 Korrelation der Punktwerte des ADS mit den Ergebnissen in der SDI-Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion	45
Tabelle 4.8 Korrelation der Einnahmedauer der Analgetika mit den Ergebnissen in der SDI- Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion	45

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
AMP	Adenosinmonophosphat
ANOVA	Analysis of Variance
AON	Nucleus olfactorius anterior
ATP	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺	Calcium
CaM	Calmodulin
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CNG	Cyclic nucleotide-gated ion channel
CMR1	Cold and menthol receptor 1
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRPS	Complex regional pain syndrome
EP-Rezeptor	Prostaglandin E-Rezeptor
Hz	Hertz
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MW	Mittelwert
N	Nervus
Na ⁺	Natrium
Nc	Nucleus
Nm	Nanometer
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PG	Prostaglandin
PY	Pack year
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle Diskrimination Identifikation
TRP	Transient Receptor Potential channel
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Einleitende Gedanken über den Geruchssinn

Die Lebewesen der Erde haben im Laufe der Evolution die Fähigkeit entwickelt, Umweltreize wahrzunehmen und so erfahren, wie sich die Welt anfühlt. Durch den regelmäßigen externen Stimulus von beispielsweise Schallwellen oder Lichtreizen differenzierten sich Zellen und bildeten ganze Organstrukturen, um diese Reize aufzunehmen und zu verarbeiten. So ist es uns Menschen möglich, Schallwellen zwischen 20 Hz und 20.000 Hz zu hören oder elektromagnetische Wellen zwischen 380 und 780 nm sichtbar zu machen. Neben dem Sehen und Hören tritt der Mensch noch mit den Sinnen Fühlen, Schmecken und Riechen mit seiner Umwelt in Kontakt und macht sie erfahrbar. Das Ausbilden dieser Sinne stellte einen erheblichen Vorteil bei der Orientierung im Raum und somit zum Überleben dar.

Der Geruchssinn stellt phylogenetisch den ältesten Sinn dar. Bereits vor Milliarden von Jahren sprachen die im Meer lebenden Einzeller auf chemische Signale an und konnten somit über „Düfte“ kommunizieren. Auch heute noch spielt dieser Sinn eine ausschlaggebende Rolle in der Natur, auch wenn er beim Menschen, als visuell-auditiver Typ, entwicklungsgeschichtlich in den Hintergrund trat. Die Bola-Spinne *Mesophora hutchinsoni* beispielsweise imitiert die Duftstoffe des Mottenweibchens, um paarungsbereite Mottenmännchen in ihr Netz zu locken. Die Wüstenameisen der Art *Cataglyphis fortis* machen sich unter anderem den CO₂ Geruch, der aus ihrem Nest verströmt wird zu Nutze, um nach der Nahrungssuche wieder zurückzukehren.

Die Nase dient uns als Wächter. Zehn Prozent der eingeatmeten Luft erreichen das Riechepithel und geben uns Auskunft über unsere Umgebung (Delank, 2008). Sollten sich darin giftige Stäube befinden, wird die Inspiration gestoppt und ein weiteres Eindringen der Substanz verhindert. Auch bei der Nahrungsaufnahme warnen uns unangenehme Gerüche wie z.B. Buttersäure vor Ungenießbarkeit. Die chemische Antenne hilft uns bei der Nahrungsaufnahme Genießbares von Ungenießbarem zu differenzieren. Des Weiteren wird der Geschmack, der ebenfalls die Nahrung auf seine Verträglichkeit prüft, überwiegend durch retronasales Riechen vermittelt. Allerdings bedeutet Riechen noch mehr als die bloße Warn- und Schutzfunktion. Es nimmt Einfluss auf unser soziales Verhalten, unsere Stimmungslage und darauf, welche Entscheidungen wir treffen, z.B. in der Partnerwahl. So gibt es Hinweise darauf, dass wir eine Vorliebe zu Körpergerüchen von Menschen mit andersartigem MHC-Status haben (Wedekind et al., 1995). Des Weiteren scheinen Frauen, die mehrere

MHC-Allele mit ihrem festen Partner gemeinsam haben, vermehrt zu Seitensprüngen zu neigen. (Garver-Apgar et al., 2006). Der Einfluss von Düften auf unser Verhalten geht noch über die Partnerwahl hinaus. Der Geruch von Angstschweiß beispielsweise aktiviert unsere Amygdala und damit unsere Alarmbereitschaft, die sich in einer erhöhten Konzentrationsfähigkeit und beschleunigten Schreckreflexen zeigt (Mujica-Parodi et al., 2009). Andererseits kann der Geruch des Partners oder eines nahen Verwandten in deren Abwesenheit Trost spenden und für uns wohltuend sein (Shoup et al., 2008). Düfte können auch für unsere Inspiration förderlich sein. So gibt Goethe eine Anekdote über seinen Zeitgenossen Friedrich Schiller zum Besten. Dieser soll in der Schreibtischschublade seines Arbeitszimmers faule Äpfel aufbewahrt haben. Der Geruch von Ethen würde ihn zum Schreiben anregen. Dabei war der Geruch von Äpfeln im Mittelalter eher eine Warnung. Mit Hilfe von Gerüchen stützten Ärzte früher ihre Diagnosen. Die Typhuserkrankung erinnert an den Geruch von Mäusen und an der Pest erkrankte Menschen sollen nach Äpfeln riechen.

Der Einfluss des Geruchssinns auf unser Verhalten ist noch größer. Menschen, die unter einer Anosmie leiden, neigen zu sozialer Unsicherheit. Dadurch, dass ihnen ein Umweltsignal entgeht, sind sie im ständigen Zweifel bezüglich ihres Körpergeruchs, ihres Appetitgefühls oder darüber, ob Nahrungsmittel schon verdorben sind oder nicht (Temmel et al., 2002). In der Tierwelt signalisieren die Weibchen den männlichen Artgenossen ihre Paarungsbereitschaft mit Hilfe von Sexualriechstoffen. Diese Pheromone unterstützen ebenfalls die räumliche Orientierung. Das Erkennen von Sexuallockstoffen erfolgt durch das Organum vomeronasale, welches als eine Einsenkung des Oberflächenepithels im unteren Bereich des Nasenseptums von Ludwig Jacobson 1813 beschrieben wurde. Zwar gibt es Hinweise darauf, dass der Mensch über dieses Organ verfügt, doch gilt seine Funktion in der Erkennung von Pheromonen als fraglich (Doty, 2001). Das olfaktorische System ist möglicherweise in der Übermittlung einer pheromonalen Wirkung involviert (Brennan & Zufall, 2006). Es gibt Hinweise darauf, dass Pheromone menschliches Verhaltens modulieren. So scheint der männliche Schweißgeruch, über einen Einfluss auf die LH-Freisetzung, die fruchtbaren Tage der Frau zu beeinflussen (Preti et al., 2003) oder das Neugeborene wird durch den Duft der weiblichen Brustdrüsen angezogen (Varendi & Porter, 2001).

1.2 Der Geruchssinn

1.2.1 Anatomie und Physiologie des olfaktorischen Systems

Allgemeines

Dem Auge stehen drei verschiedene Arten von Zapfen zur Verfügung, um das einfallende Licht in die Grundfarben Rot, Blau und Grün zu zerlegen, woraus sich dann das Spektrum des Sehens ergibt. Die fünf primären Geschmackswahrnehmungen sind süß, sauer, salzig, bitter und umami. Demgegenüber erschließt sich dem Geruchssinn mit etwa 1000 verschiedenartigen Rezeptoren eine bemerkenswerte Vielfalt von Wahrnehmungen. Wir sind ständig von in der Luft befindlichen Duftmolekülen umgeben. Während der Inspiration gelangen diese Duftmoleküle über den oberen Nasengang, eine Passage, die vom Nasendach, sowie der oberen und mittleren Nasenmuschel umgeben ist, an die Riechschleimhaut und lösen durch den Kontakt mit den Riechhärchen (Zilien) der Riechsinneszellen ein Aktionspotenzial aus, welches über deren Axone fortgeleitet wird. Die chemische Struktur und die Konzentration des Riechstoffes bestimmen hierbei, welche und wie viele Rezeptoren erregt werden. Dieses Signal erreicht nach Umschaltung im Bulbus olfactorius sekundäre olfaktorische Strukturen im Gehirn. In den geruchsverarbeitenden kortikalen Arealen entsteht dann ein zugehöriger Geruchseindruck.

Peripherie Makro- und Mikroanatomie

Riechschleimhaut. Die Riechschleimhaut, auch Regio olfactoria genannt, befindet sich im Bereich des oberen Nasenganges und nimmt eine Fläche von ca. 500 mm² in Anspruch. Sie dehnt sich bis auf den Ansatz der mittleren Nasenmuschel sowie korrespondierende Septumabschnitte (Abbildung 1.1) aus, wie Erkenntnisse aus Biopsieproben und Auswertungen von Elektroolfaktogrammen zeigen (Leopold et al., 2000; Lane et al., 2002). Die Riechschleimhaut besteht aus einem einschichtigen, mehrreihigen olfaktorischen Epithel, welches durch eine dünne Basalmembran von der darunter liegenden Lamina propria getrennt ist (Witt & Hansen, 2009).

Das olfaktorische Epithel. Im olfaktorischen Epithel finden sich olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN), Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillarzellen. Die ORN und die Stützzellen reichen von der Basalmembran bis an die epitheliale Oberfläche (Abbildung 1.2). Der Dendrit der Sinneszelle bildet apikal eine Verdickung, den sogenannten Bulbus dendriticus, von welchem zwanzig bis dreißig Zilien ausgehen und in die Mukosa der Regio

olfactoria hineinragen. Basal verjüngt sich die Sinneszelle zum Axon, das im Bulbus olfactorius endet.

Abbildung 1.1 Darstellung der Riechschleimhaut in Lokalisation und Ausmaß; sagitaler Schnitt durch die Nase; modifizierte Abbildung aus: Atlas der Anatomie des Menschen (Paulsen & Waschke, 2010).

In der Membran der olfaktorischen Zilien sind die Rezeptorproteine eingelagert. Die ORN sind apikal durch einen Schlussleisten-Haftkomplex aus Zonulae occludentes, Zonulae adhaerens und Desmosomen mit den benachbarten Stützzellen verbunden. Das Perikaryon der Stützzellen enthält granuläre Vesikel, was auf eine sekretorische Funktion hindeutet. Die Hauptaufgabe der Stützzellen liegt jedoch eher in der Gewebestatik und der Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts mit der Extrazellulären Matrix. Die Basalzellen stellen die Vorläuferzellen der Riechsinneszellen dar und sichern durch eine asymmetrische Teilung - eine Zellteilung, bei der zwei ungleiche Tochterzellen entstehen – eine lebenslange Regeneration des olfaktorischen Epithels (Witt & Hansen, 2009). Die durchschnittliche Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt 30 bis 60 Tage (Farbman, 2000). Bei der Bildung neuer ORN wird jedes Mal auch die Verbindung im Bulbus olfactorius erneuert. Die vierte im olfaktorischen Epithel vorkommende Zellart, die Mikrovillären Zellen, besitzen wahrscheinlich auch eine chemorezeptorische Funktion. Diese bipolaren Zellen, die zu den klassischen Rezeptorzellen vergleichsweise selten vorkommen, weisen apikal lange Mikrovilli auf und bilden basal einen axonähnlichen Fortsatz aus.

Lamina propria. Diese Schicht besteht aus einem dichtem, kollagenen Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäßen, den Bowman-Drüsen und den gesammelten Axone der Sinneszellen. Die Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae) sind tubulös verzweigte, seröse Drüsen, die ein Sekret bilden, welches als Lösungsmedium für Duftmoleküle und ebenso als Spülmittel für besetzte Rezeptoren dient. Diese Drüsen produzieren ebenfalls spezielle Geruchsstoff-Bindungsproteine (odorant binding proteins), die die Bindung des Duftmoleküls an den

Riechrezeptor unterstützen. Das Sekret erschwert ebenso den Eintritt pathogener Viren und trägt zur Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichtes bei (Witt & Hansen, 2009).

Abbildung 1.2 Darstellung des olfaktorischen Epithels; links: Olfaktorisches Epithel mit basalen und hellen Kernen der ORN(→), sowie mit dunklen und weiter apikal liegenden Nucleoli der Stützzellen(▶), **F** Filum olfactorium, **K** Knorpel, histologischer Schnitt, Toluidinblau/Azur, Abbildung aus: Lehrbuch Histologie (Welsch, 2010); rechts: Blick auf das ORN mit Bulbus dendriculus und Zilien, Rasterelektronenmikroskop, Abbildung aus: Sonderheft Neurorubin 2003, (Hatt, 2003).

Kodierung olfaktorischer Information – Sinnesphysiologische Aspekte

Olfaktorische Rezeptorproteine. Die olfaktorischen Rezeptoren sind transmembranöse Proteine, die mit sieben α -Helices (7-TD-Rezeptor) in der Membran der Zilien der ORN verankert sind. An der Duftstoffbindung sind offenbar die hochvariablen transzellulären Domänen 3-5 maßgeblich beteiligt (Witt & Hansen, 2009). Diese Bindungsstelle ist nicht selektiv für einen spezifischen Duftstoff. Es liegen unterschiedliche Affinitäten zu einzelnen Duftmolekülen vor (Knecht et al., 1999).

2004 erhielten die Biochemiker Richard Axel und Linda Buck u.a. für die Identifizierung von mehr als 1000 verschiedenen Gene, die für olfaktorische Rezeptoren kodieren, den Nobelpreis für Medizin. Beim Menschen sind davon etwa 380 Gene aktiv. Jedes aktive Gen kodiert dabei für ein bestimmtes olfaktorisches Rezeptorprotein (Firestein, 2001) und jedes ORN exprimiert voraussichtlich nur einen bestimmten Rezeptorproteintyp. Mit dieser limitierten Anzahl an Rezeptortypen kann der Mensch etwa 10.000 verschiedene Düfte wahrnehmen (Buck & Axel, 1991). Diese Vielfalt wird dadurch ermöglicht, da jeder Rezeptor auf unterschiedliche Duftmoleküle reagieren kann und es einem komplexen Duftstoff möglich ist, an mehrere Arten von Rezeptoren zu binden (Hatt, 2004). Durch neue Kombinationen von verschiedenartig aktivierter Rezeptoren, ist es möglich, einen neuen Duft wahrzunehmen.

Signaltransduktion. Die Duftstoffe werden im oberflächlichen Mukus gebunden und diffundieren an die olfaktorischen Rezeptorproteine der Zilien, mit denen sie eine reversible Bindung eingehen. Die Rezeptorproteine sind an riechspezifische G-Proteine, G_{olf} , gekoppelt, die dann die Adenylatzyklase III der Zelle aktivieren. Die Adenylatzyklase III bildet aus ATP das als Second messenger agierende zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP). In der Folge werden olfaktorische Kationenkanäle (CNG-Channels) für Natrium und Kalzium geöffnet und die Zelle depolarisiert. Das einströmende Kalzium bewirkt zusätzlich die Öffnung von Chloridkanälen, die durch den Ausstrom von Chloridionen die Zelle weiter depolarisieren (Abbildung 1.3). Wird das Schwellenpotenzial von -50 mV überschritten, generiert die Zelle an ihrem Axonhügel selbst ein Aktionspotenzial, welches über das Axon der Riechsinneszelle zum Bulbus olfactorius weitergeleitet wird.

Abbildung 1.3 Kaskade der olfaktorischen Signaltransduktion nach Aktivierung eines Rezeptorproteins, modifizierte Abbildung nach (Witt & Hansen 2009)

Zentrale Verschaltung

Bulbus olfactorius. Die beiden Bulbi olfactorii befinden sich an der basalen Fläche des Frontallappens über der Lamina cribrosa des Os ethmoidale. Sie dienen als Schaltstelle im olfaktorischen System und setzen sich aus afferenten und efferenten Nervenfasern, Interneuronen, Mikroglia und Astrozyten zusammen. Der Bulbus olfactorius stellt entwicklungsgeschichtlich eine Ausstülpung der Vorderhirnbläschen dar und weist ebenso wie die Hirnrinde eine Schichtgliederung auf. Die äußerste Schicht stellt das Stratum fibrosum externum dar. Hier liegen die einstrahlenden Axone der Sinneszellen. Im anliegenden Stratum glomerulosum sind die Glomeruli olfactorii lokalisiert. Es folgt das Stratum plexiforme externum mit verschiedenen inhibitorischen Interneurone und das Stratum mitrale, in dem die Perikarya

der Mitralzellen zu finden sind. Die letzten beiden Schichten sind das Stratum plexiforme internum und das Stratum granulosum (Graumann & Sasse, 2005).

Glomeruli olfactorii. Die Axone der ORN, die denselben Rezeptortyp exprimieren, enden an Dendriten der Mitral- und Büschelzellen in spezifischen Glomeruli im Bulbus olfactorius (Abbildung 1.4). Der Glomerulus gilt somit als Treffpunkt für sensorische Information eines Rezeptortyps, und die Mitralzellen stellen das 2. Neuron der Riechbahn dar. Diese Erregungsübertragung kann durch axodentritische Synapsen periglomerulärer Zellen oder Körnerzellen, die über den Transmitter GABA eine inhibitorische Funktion ausüben, moduliert werden (Parrish-Aungst et al., 2007). Durch diese Hemmung wird der Kontrast des Geruchseindrucks verstärkt und eine präzisere Diskrimination von Düften möglich.

Innerhalb der Riechbahn zeigt sich eine starke Konvergenz. Die circa zehn bis dreißig Millionen ORN projizieren auf etwa 5000 – 8000 Glomeruli. Dadurch erklärt sich unter anderem die schwache Leistung unseres Geruchssinns. Nagetiere wie Ratten haben eine viel geringere Konvergenz und damit eine bessere olfaktorische Funktion im Sinne niedriger Schwellenwerte.

Abbildung 1.4 Darstellung der olfaktorischen Konvergenz. Aktivierung der Rezeptorproteine durch Duftmoleküle und Weitergabe des elektrischen Signals von verschiedenen lokalisierten ORN eines Rezeptortyps auf einen definierten Glomerulus im Bulbus olfactorius. Modifizierte Abbildung nach (Heldin, 2004).

Zentrale Projektionen. Die meisten Axone der Mitral- und Büschelzellen ziehen als Tractus olfactorius lateralis ungekreuzt auf ipsilaterale Hirngebiete. Sie umgehen dabei den Thalamus und projizieren zu sekundär olfaktorischen Strukturen wie dem Nc. olfactorius anterior (AON), dem piriformen Cortex, der Amygdala und dem entorhinalen Cortex (Witt & Hansen, 2009). Diese Elemente des olfaktorischen Cortex´ haben vielseitige und reziproke Verbindungen mit höheren kortikalen Strukturen, z.B. zum limbischen System, der Inselregion oder dem orbitofrontalen Cortex. Über Afferenzen vom entorhinalen Cortex zum Hippocampus erhält das olfaktorische System Einfluss auf die Verarbeitung von Emotionen und die Gedächtnisbildung. Der wichtigste neokortikale Projektionsort ist der orbitofrontale Cortex, dem für die bewusste Wahrnehmung von Düften eine Schlüsselrolle zukommt und der notwendig für die Beurteilung der Hedonik von Düften ist (Gottfried et al., 2003). Der AON befindet sich in einem Bereich zwischen dem Bulbus olfactorius und dem piriformen Cortex. Er soll an der Übermittlung olfaktorischer Information zwischen beiden Bulbi olfactorii beteiligt sein, sowie eine große Bedeutung in der Regulierung neuronaler Signale an olfaktorische Verarbeitungszentren haben (Brunjes et al., 2005). Eines der Hauptzielgebiete olfaktorischer Projektion ist der piriforme Cortex. Er spielt auf höherer Ebene eine Rolle in der Erkennung und Wertung von Gerüchen nach Vertrautheit und Hedonik und steht mit dem Erlernen und Erinnern von Gerüchen in Verbindung (Gottfried et al., 2002). Die Amygdala spricht vor allem auf emotional bedeutsame, z.B. unangenehme Gerüche an. Vielleicht hatte sich Platon in seiner Schrift des Timaios diese Strukturen vorgestellt als er sagte, dass es beim Geruch nur zwei Unterscheidungen gäbe, nämlich angenehm und unangenehm: „denn alles auf den Geruch Bezügliche ist zwitterhaft, und keine Form der Körper hat die richtige Abmessung dafür, einen Geruch zu erhalten [...]“.

Abbildung 1.5 Schematische Darstellung über die Verarbeitung der olfaktorischen Information und deren zentralnervöse Verschaltung; ein Glomerulus ist Schaltstelle für gleiche Rezeptortypen; die Information eines Glomerulus projiziert in unterschiedliche Cortexareale. Modifizierte Abbildung nach (Zou et al., 2001).

1.2.2 Anatomie und Physiologie des trigeminalen Systems

Anatomie und Funktion des N. trigeminus

Der N. trigeminus versorgt die Gesichtshaut, die Kopfhaut bis zur Protuberantia occipitalis externum, die Zähne und die Schleimhäute im Bereich des Kopfes sensibel und die Kaumuskulatur motorisch. Er stellt den größten der zwölf Hirnnerven dar. Sein Name leitet sich von der Tatsache ab, dass er wie alle Hirnnerven paarig angelegt ist („geminus“ = doppelt, zweifach) und sich in seinem Verlauf in drei („tri“) Hauptäste aufteilt: N. ophthalmicus (V1), N. maxillaris (V2) und N. mandibularis (V3). V1 und V2 übernehmen dabei eine rein sensible Innervation, während dem Nerven V3 beide Funktionen, sowohl sensibel als auch motorisch, zukommen (Trepel, 2012).

Der N. trigeminus, der embryologisch aus dem ersten Schlundbogen hervorgeht, tritt seitlich der Pons aus und zieht nach seinem kurzen subarachnoidalen Verlauf in der lateralen Brückenzysterne zur oberen Felsenbeinkante. An dieser Stelle tritt der Nerv durch die Dura mater und bildet auf der Vorderseite der Felsenbeinpyramide das Ganglion trigeminale – dem Äquivalent zum Spinalganglions des peripheren Nervensystems (Graumann & Sasse, 2005). Das Ganglion trigeminale enthält die Perikarya der pseudounipolaren afferenten Nervenfasern und ist Ausgangsort für die Verzweigung des N. trigeminus in die bereits oben erwähnten drei Hauptäste. Der N. ophthalmicus verläuft in der duralen Seitenwand des Sinus cavernosus, wo er den Ramus meningeus recurrens an die Hirnhäute abgibt. Vor seinem Durchtritt durch die Fissura orbitalis superior verästelt er sich in den N. frontalis, den N. lacrimalis und den N. nasociliaris. Der zuletzt genannte überkreuzt den Sehnerv und teilt sich an der mediale Orbitawand in die Nn. ethmoidales anterior und posterior, den N. infratrochlearis, der den nasenseitigen Augenwinkel und die Tränenwege innerviert, sowie in die zwei Nn. ciliares longi, die Strukturen des Auges, wie die Sclera, die Iris oder die Cornea versorgen. Der N. ethmoidalis anterior verläuft dann zwischen dem Periost der vorderen Schädelgrube und der Dura mater durch die Lamina cribrosa in die Nasenhaupthöhle. Mit seinen Rr. nasales mediales et laterales versorgt er das vordere Drittel der Nasenhöhle (Graumann & Sasse, 2005). Der hintere Bereich der Nase wird von Ästen des N. maxillaris innerviert. Dieser sensible Nerv verlässt das Schädelinnere durch das Foramen rotundum und erreicht so die Fossa pterygopalatina, in der er sich in seine drei Endäste aufteilt: N. infraorbitalis, N. zygomaticus und die Rami ganglionares. Die Rami ganglionares verlaufen durch das parasymphatische Ggl. pterygopalatina. Der mediale Anteil dieses Fasergeflechtes, auch als Rr. nasales bezeichnet, ziehen durch das For. sphenopalatinum in den Nasenraum ein und verästeln sich in die Rr. nasales posteriores superiores laterales, die die Schleimhaut der oberen und mittleren Nasenmuschel, sowie den oberen Nasengang versorgen, in die Rr.

nasales posteriores superiores mediales, die den hinteren oberen Teil des Nasenseptums innervieren und die Rr. nasales posteriores inferiores, welche die untere Nasenmuschel und den mittleren und unteren Nasengang versorgen.

Abbildung 1.6 Innervation des Nasenseptums (links) und der Nasenhöhle (rechts). Die Äste des N. ophthalmicus versorgen den vorderen oberen Bereich des Nasenseptums, die übrigen Abschnitte werden von Ästen des N. maxillaris innerviert. Abbildung aus: Prometheus, (Schünke et al. 2005).

Die somatosensiblen Afferenzen des Kopfbereiches werden zum einem im Hirnstamm und anschließend im Thalamus umgeschaltet und gelangen nachfolgend zum Cortex. Die Verarbeitung der propriozeptiven Information, der Nozizeption und der epikritischen Sensibilität erfolgt dabei auf getrenntem Wege. Die Axone der trigeminalen Afferenzen verlaufen zunächst über die Radix sensoria in den Hirnstamm und enden an den drei somatosensiblen Trigeminskernen. Zuerst ist der Nc. principalis n. trigemini zu nennen. Dies ist ein kugelförmiges Kerngebiet im Tegmentum pontis. Hier erfolgt in erster Linie die synaptische Umschaltung für das feine Berührungsempfinden im Gesicht (epikritische Sensibilität). Die Axone des zweiten Neurons der Mechanorezeption kreuzen anschließend zur Gegenseite und gelangen über den Lemniscus medialis zum Nc. ventralis posteriomedialis (VPM) des Thalamus. Die somatosensible Information wird von hier aus über den Tractus thalamocorticalis zum Gyrus postcentralis geleitet. Das zweite, in seiner Form eher längliche Kerngebiet, ist der Nc. spinalis n. trigemini. Er befindet sich ebenfalls im Tegmentum pontis und an ihm enden vor allem die Axone für den Temperatur- und Schmerzsinne (protopathische Sensibilität). Die Axone der zweiten Neurone kreuzen genauso zur Gegenseite und schließen sich dem Lemniscus medialis an. Sie projizieren allerdings zu den drei schmerzassoziierten Kerngebieten des Thalamus: VPM, Nc. medialis dorsalis (MD) und Nc. centralis lateralis (CL). Das dritte Neuron zieht dann zu schmerzverarbeitenden Cortexgebieten wie dem Gyrus postcentralis, dem parietalen Operculum und dem präfrontalen Cortex. In der Verschaltung der Tiefensensibilität verhält es sich anders. Hier liegen die Perikarya des ersten Neurons nicht

ausgelagert im Ggl. trigeminale, sondern im dritten Kerngebiet, dem Nc. mesencephalicus nervi trigemini selbst. Die propriozeptive Information aus den Muskelspindeln der Kaumuskulatur gelangt als afferenter Schenkel der Reflexantwort über Axonkollaterale zu den alpha-Motoneuronen der Kaumuskulatur des Nc. motorius nervi trigemini. Andere Projektionsorte sind der Nc. cutaneus accessorius, über den das Signal zum Kleinhirn gelangt, und der Nc. principalis nervi trigemini. Hier liegt das zweite Neuron für die Bahn der Propriozeption.

Die Hauptaufgabe des trigeminalen Systems besteht darin, den Körper vor potentiell schädlichen Reizstoffen zu schützen, sofern diese mit der Nase oder dem Gesicht in Berührung kommen. Die Stimulation trigeminaler Nervenfasern ruft Abwehrreaktion wie Niesen und Husten hervor, um den Fremdstoff aus dem Körper zu entfernen und ein weiteres Eindringen zu verhindern. Für die Wahrnehmung dieser Umwelteinflüsse sind trigeminale Neurone mit Mechano-, Thermo- und Chemorezeptoren ausgestattet. Dabei übermittelt das trigeminale System neben Schmerz, Temperatur und Berührung auch Empfindungen wie scharf, stechend, beißend, prickelnd und kühlend.

Trigeminale Chemosensorik

George Howard Parker, ehemaliger Professor für Zoologie an der Harvard University, war der erste der erkannte, dass sich die Wahrnehmung chemischer Reizstoffe von der olfaktorischen und der gustatorischen Wahrnehmung unterschied und prägte für dieses Sinnesorgan den Begriff des „allgemeinen chemischen Sinns“. Er war der Auffassung, dass für die Detektion dieser chemischen Reizstoffe freie Nervenendigungen -ähnlich die der Schmerzfasern- verantwortlich seien könnten und schlussfolgerte, dass dieses System eine eigenständige Sinnesmodalität mit neuen Qualitäten und eigenen Rezeptoren darstellt (Parker, 1912). Nach heutigem Kenntnisstand bilden diese freien Nervenendigungen eher eine Untergruppe der schmerz- und temperatursensitiven Fasern, welche unseren gesamten Körper durchziehen und sich beispielsweise in der Haut oder der Schleimhaut von Nase, Mund oder Auge finden lassen. Um die Bedeutung der freien Nervenendigungen, die mit dem „allgemein chemischen Sinn“ verknüpft sind, im Vergleich zu anderen Bereichen nozizeptiver Wahrnehmung hervorzuheben, wurde die Begrifflichkeit der trigeminalen Chemosensorik eingeführt.

Das trigeminale System ist wesentlich in die Wahrnehmung von Düften involviert. Die trigeminalen Nervenfasern befinden sich im olfaktorischen Epithel. Da sie allerdings nicht bis zur Oberfläche reichen, sondern unterhalb der Tight junctions enden, sind sie -im Vergleich zum olfaktorischen System- für chemische Stimuli schwieriger zugänglich. Deshalb kommt der Lipidlöslichkeit trigeminaler Stimuli eine große Bedeutung zu. Lipophilen Substanzen ist es möglich, über die Zellmembran der Epithelzellen an die trigeminalen Nervenendigungen zu

gelangen. Die trigeminale Aktivierung vermindert sich mit sinkender Lipidlöslichkeit (Cometto-Muñiz et al., 1997).

Nozizeptoren sind afferente Nervenzellen, die gewebeschädigende Reize, seien sie mechanischen, thermischen oder chemischen Ursprungs, wahrnehmen und an das ZNS weiterleiten können. In der Schleimhaut der Nase wurden bisher die unmyelinisierten C-Fasern und die myelinisierten A δ -Fasern als Fasertypen beschrieben (Sekizawa & Tsubone, 1994). C-Fasern vermitteln ein länger andauerndes, brennendes und dumpfes Schmerzempfinden, während mit A δ -Fasern aufgrund ihrer schnelleren Reizweiterleitung eher mit kürzer dauernden, scharfen und stechenden Empfindungen verknüpft sind (Mackenzie et al., 1975). In der Aktivierung des trigeminalen Systems scheinen polymodale Neurone, also Neurone die sowohl auf Temperatur, Druck und chemische Reize reagieren, eine Rolle zu spielen. Es hat sich ebenfalls herausgestellt, dass die freien trigeminalen Nervenendigungen mit Chemorezeptoren ausgestattet sind. Sie exprimieren verschiedene Vertreter, die zur Familie der transient receptor potential (TRP)- Ionenkanäle gehören. So ist der Capsaicinrezeptor (TRPV1), oder auch als Vanilloidrezeptor VR1 bekannt, thermosensitiv und kann durch Agonisten wie Capsaicin (Caterina et al., 1997) aktiviert werden. Er ist empfindlich für hohe Temperaturen, wobei die Schwelle zur Ausbildung eines Aktionspotenzials bei 43°C liegt. Capsaicin vermittelt Schärfe und ist in Paprika- und Chilischoten enthalten. Der Mentholrezeptor CMR1 (TRPM8) ist sensibel für Kältereize und kann zusätzlich durch Menthol, einem Wirkstoff in Pfefferminze, aktiviert werden (Bautista et al., 2007). Hierdurch erklärt sich auch die kühlende Empfindung durch Menthol. Dieser nichtselektiven Kationenkanal reagiert auch auf andere kühlende Substanzen wie Eukalyptol oder Icilin (Andersson et al., 2004). Ein weiterer Vertreter der TRP-Superfamilie ist der TRPA1-Rezeptor. Der TRPA1-Rezeptor ist mechano- und chemosensitiv und kann durch stechende Verbindungen mit Allylthiocyanat, wie beispielsweise in Wasabi oder Meerrettich vorkommend, oder Allicin, einem Bestandteil von Knoblauch, aktiviert werden (Bandell et al., 2004; Tominaga, 2007; Bautista et al., 2005). Neben den TRP-Ionenkanälen scheinen Kaliumkanäle in der trigeminalen Chemorezeption eine Rolle zu spielen. Das Alkamid α -Hydroxysanshool erregt die Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle KCNK3, KCNK9 und KCNK 18. α -Hydroxysanshool vermittelt dadurch die für Szechuanpfeffer typische kribbelnde Empfindung (Bautista et al., 2008). Dieser Rezeptor konnte auf unmyelinisierten und myelinisierten trigeminalen Nervenfasern nachgewiesen werden.

Abbildung 1.7 Darstellung der pflanzlichen Substanzen, ihrer chemischen Strukturformel und ihrer dazugehörigen trigeminalen Chemorezeptoren. Modifizierte Abbildung nach (Gerhold & Bautista, 2009).

Ein Absinken des extrazellulären pH-Wertes führt zur Öffnung säuresensitiver Ionenkanäle (ASIC), einer weiteren Rezeptorklasse. Dies sind Membran-Protein-Komplexe, die sich im peripheren und zentralen Nervensystem, wie der Amygdala oder dem Hippocampus, finden lassen. Das vermehrte Anfallen von sauren Metaboliten oder Protonen aktiviert diese neuronalen Kanäle und die dadurch einströmenden Na⁺-Ionen lösen ein Aktionspotential aus. Der säuresensitive Kanal ASIC3 wurde in trigeminalen Nervenendigungen nachgewiesen (Ichikawa & Sugimoto, 2002).

Für körpereigene Substanzen wie ATP oder Acetylcholin scheinen die trigeminalen Nervenendigungen spezielle Subtypen von Chemorezeptoren zu bilden. Auch die olfaktorischen Rezeptorneurone exprimieren Rezeptoren für ATP, wodurch ihre Duft-Sensitivität moduliert wird (Hegg et al., 2003). Für das trigeminale System konnten mit Hilfe von spezifischer Desensibilisierungskinetik zwei verschiedene Typen von ATP-induzierten Ströme nachgewiesen werden (Cook et al., 1997). ATP kann die ionotropen Purinrezeptoren P2X in nicht-nozizeptiven Neuronen des trigeminalen Ganglions aktivieren und modulieren. Ihre Rolle zur Duftdetektion wird noch diskutiert. Im respiratorischen Epithel wurden sekundäre Sinneszellen beschrieben, die von trigeminalen Fasern innerviert werden. Diese „einzelne chemosensitiven Zellen“ werden durch Bitterstoffe wie Cycloheximid oder Quinine aktiviert und von trigeminalen Nervenfasern weitergeleitet (Finger et al., 2003). Die Vermittlung trigeminaler Schutzreflexe über diesen Mechanismus ist vorstellbar. In zahlreichen Untersuchungen konnten noch weitere Chemorezeptoren an trigeminalen Neuronen nachgewiesen werden. Es

wurden Transmitter-aktivierte Rezeptoren für Acetylcholin (Alimohammadi & Silver, 2000), Glutamat (Ohishi et al., 1995) und Serotonin (Bonaventure et al., 1998) gefunden, aber auch weitere für Interleukine (Jelaso et al., 1998) und Opiode (Zhu et al., 1998). Zhu konnte μ - und κ -Opioidrezeptoren im Ganglion trigeminale und dem olfaktorischen Epithel nachweisen. Somit ist eine mögliche Modulation des olfaktorischen und trigeminalen Systems durch Opiode vorstellbar.

1.2.3 Olfaktorische und trigeminale Interaktion

Das olfaktorische und trigeminale System sind eng miteinander verbunden (Hummel & Livermore, 2002). Die trigeminalen polymodalen Nervenfasern innervieren das olfaktorische Epithel und führen Kollaterale zu den äußeren Schichten des Bulbus olfactorius (Schaefer et al., 2002), über die sie modulierend auf die olfaktorische Geruchsverarbeitung wirken könnten. Auf peripherer Ebene scheinen trigeminale Nervenfasern weiterhin einen Einfluss auf die Aktivität olfaktorischer Rezeptorneurone auszuüben (Bouvet et al., 1987; Daiber et al., 2013). Neben ihrer anatomischen Nachbarschaft in der Peripherie besteht, im Hinblick zum Teil überlappenden Projektionsgebieten, auch eine mögliche zentrale Interaktion beider Systeme. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass die Blockade des N. trigeminus mittels Procain zu einer Steigerung der Aktivität thalamischer Neurone nach Duftapplikation führt (Inokuchi et al., 1993). Des Weiteren lässt sich bei Patienten, die unter Anosmie leiden, eine verminderte trigeminale Sensibilität nachweisen (Hummel et al., 1996)

Das Zusammenspiel beider Systeme bestimmt unsere Wahrnehmung eines Duftstoffes. Die unterschiedlichen Qualitäten in der Wahrnehmung lassen sich an Pfefferminze verdeutlichen. Diese weist neben einem leicht fruchtigen Geruch noch einen kühlenden Effekt auf, welcher trigeminal vermittelt wird. Fast alle Duftstoffe lösen in ausreichend hoher Konzentration neben der olfaktorischen Aktivierung ebenfalls eine trigeminale Reizantwort aus. Nikotin bewirkt zum Beispiel nicht nur eine olfaktorische Duftwahrnehmung, sondern mit zunehmender Konzentration auch Empfindungen wie Stechen oder Brennen, die durch trigeminale Aktivierung hervorgerufen werden (Hummel et al., 1992). Bei einer Untersuchung von Anosmikern, in der den Probanden 47 Duftstoffe dargeboten wurden, zeigten sich nur Vanillin und Dekansäure als Reizstoffe ohne trigeminale Antwort (Doty et al., 1978). Als weiterer rein olfaktorischer Duftstoff zählt Schwefelwasserstoff. Eine Interaktionsstudie mit einem rein trigeminalen Stimulanz (CO₂), Schwefelwasserstoff und einem Mischreiz (Carvon) ließ eine trigeminale Dominanz im Vergleich zum olfaktorischen System erkennen (A. Livermore et al., 1992). Des Weiteren wurden stärkere Empfindungen bei zeitgleicher Aktivierung beider Systeme ausgelöst im Vergleich zur Stimulation eines Einzelsystems.

Die Aktivierung trigeminaler polymodaler Nervenfasern bewirkt neben dem Generieren eines Aktionspotenzials auch eine lokale Ausschüttung verschiedener Neuropeptide, wie z.B. der Substanz P und von CGRP (Finger & Böttger, 1993). Dieser Vorgang wird als „Axonreflex“ bezeichnet. Es gibt Hinweise darauf, dass diese trigeminalen Neuropeptide modulierend auf olfaktorische Rezeptorneurone und den Bulbus olfactorius wirken (Daiber et al., 2013). So hat CGRP über eine Erhöhung von cAMP eine inhibierende Wirkung auf ORN. Der cAMP vermittelte Ca^{2+} -Einstrom führt zur Ausbildung von Ca^{2+} /CaM-Komplexen. Diese Komplexe bewirken über eine Aktivierung der Phosphodiesterase 2 einen Abbau des exzitatorischen cAMP's zu AMP und eine Inhibierung der CNG-Kanäle, an die sie ebenfalls binden können. Dadurch könnte sich die Beobachtung in der bereits erwähnten Interaktionsstudie von Livermore erklären, die zeigte, dass gegenüber einer reinen olfaktorischen Stimulation, die zeitgleiche olfaktorische und trigeminale Stimulierung zu einer schwächeren Wahrnehmung des olfaktorischen Reizes führt.

1.3 Der Schmerz

1.3.1 Schmerzformen und Schmerzverarbeitung

„Wir fühlen den Schmerz, aber nicht die Schmerzlosigkeit. Daher eben werden wir der drei großen Güter des Lebens – Gesundheit, Jugend und Freiheit – nicht als solche inne, solange wir sie besitzen, sondern erst nachdem wir sie verloren haben...“

(Arthur Schopenhauer)

Mit dieser Aussage verdeutlicht der deutsche Philosoph, dass der Schmerz ein individuelles Gefühl darstellt, welches jeder auf eigenem Wege erfahren muss um die Abwesenheit dieses Erlebens zu schätzen. Damit unser Warnsystem Alarm schlägt, bedarf es der Verletzung unserer körperlichen Integrität, wie es auch die International Association for Study and Pain 1979 formuliert. Sie definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Hierbei wird klar, dass Schmerz als Symptom zu verstehen ist und keine eigenständige Krankheit darstellt.

Akute Schmerzen treten als Folge einer Gewebeschädigung auf, die durch äußerliche Reize oder durch endogene Prozesse, wie Entzündungen entstanden sind und sich auf einen Zeitraum von Stunden bis Tage beschränken (Standl & Treede, 2010). Als chronisch bezeichnet man einen Schmerz, der seine physiologische Warnfunktion verloren hat und über die normale Zeit der Gewebsregeneration von 3 Monaten hinausgeht (Merskey, 1986).

Chronische Schmerzen werden weiterhin in einen Nozizeptorschmerz, und in einen neuropathischen Schmerz unterschieden. Im Gegensatz zum Nozizeptorschmerz, bei dem periphere oder zentrale Nervenstrukturen unverseht bleiben, sind diese beim neuropathischen Schmerz geschädigt. Zu neuropathischen Schmerzen werden die Trigeminalneuralgie, postzosterische Neuralgien und Polyneuropathien gezählt. Ischämieschmerzen, Tumorschmerzen und Schmerzen bei Arthrose zählen zum Nozizeptorschmerz (Baron et al., 2011).

Durch thermische, mechanische oder biochemische Reize werden die freien Nervenendigungen, sogenannte Nozizeptoren, in der Haut aktiviert und führen dort zur Entstehung von Aktionspotenzialen. Die Schwelle zur Aktivierung der Nozizeptoren ist individuell verschieden (Woolf & Salter, 2000). Es werden zwei verschiedene Faserklassen von afferenten Axonen unterschieden. Kommt es zur Reizung der dünn myelinisierten A δ -Fasern, wird ein umschriebener und stechender Schmerz empfunden. Die langsamer leitenden unmyelinisierten C-Fasern vermitteln einen schwer lokalisierbaren und dumpfen Schmerz (Standl & Treede, 2010). Die bei einer Gewebeschädigung ausgeschütteten Entzündungsmediatoren wie Bradykinin senken die Reizschwelle der Nozizeptoren und führen zu einer Hypersensitivität (D'Mello and Dickenson, 2008). Die elektrischen Impulse aus Hals, Rumpf und Extremitäten gelangen -im Gegensatz zur Nozizeption im Kopfbereich- über die hintere Wurzel ins Hinterhorn des Rückenmarks, wo eine synaptische Umschaltung auf Projektionsneurone erfolgt. Eine wichtige Rolle bei der synaptischen Übertragung auf Rückenmarksebene spielen Neurotransmitter wie Glutamat (Bleakman et al., 2006) oder Peptide wie die Substanz P (Todd, 2002). Die nozizeptive Information gelangt dann über die Projektionsneurone, welche hauptsächlich im Tractus spinothalamicus anterior et lateralis verlaufen, zum Thalamus, dem Mesenzephalon, der Formation reticularis, dem limbischen System, der Amygdala und dem Hypothalamus, wo sie Einfluss auf die emotionale und neuroendokrinen Komponente des Schmerzes nehmen können (Gauriau & Bernard, 2002). Im Nc. ventralis posterolateralis des Thalamus erfolgt die Umschaltung zum somatosensorischen Cortex, wo der Impuls verarbeitet und uns als Schmerz bewusst wird. Der Schmerz kann auf verschiedenen Ebenen moduliert werden. Auf der Ebene des Rückenmarks bilden Interneurone im Hinterhorn Synapsen mit den aufsteigenden Schmerzbahnen und können diese hemmen oder verstärken (Gauriau & Bernard, 2002). Das zentrale Höhlengrau ist eng mit der Amygdala vernetzt und in der Verarbeitung von Angst von Bedeutung. Es wirkt über den serotonergen Nc. raphe magnus und den noradrenergen Locus coeruleus, beides Kerngebiete der Formatio reticularis, schmerzhemmend auf nozizeptive Neurone des Hinterhorns. Dieser Mechanismus ist vor allem in Gefahrensituation von Bedeutung (Behbehani, 1995).

1.3.2 Entstehung einer Schmerzchronifizierung

Chronische Schmerzen nehmen ihren Anfang meist in einem definierten Ereignis. Dies können Operationen, Verletzungen, Überbelastung oder Abnutzungsfolgen sein. Durch verschiedene körperliche, physiologische, psychologische, neurobiologische und soziale Mechanismen und Regelkreise (Abbildung 1.8), die miteinander wechselwirken, besteht der chronische Schmerz trotz Wegfall der Ursache als eigenständiges Krankheitsbild weiter. An der Schmerzentstehung und Aufrechterhaltung sind kognitive, affektive und behaviorale Komponenten beteiligt (Birbaumer, 1986). Im Gegensatz zu Sensoren anderer Sinnessysteme besitzen Nozizeptoren die Fähigkeit zur Sensibilisierung. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Bradykinin oder den Zytokinen IL-1 β und IL-6, sowie Neuropeptiden wie der Substanz P verursachen über ionengekoppelte Rezeptoren eine direkte Aktivierung der freien Nervenendigungen und sind Grundlage der peripheren Sensibilisierung (Marchand et al., 2005). Eine starke Erregung der Nerven durch solche Entzündungen oder durch operative Eingriffe führen zu einer Veränderung des Schmerzempfindens. Die zentrale Sensibilisierung ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Erregbarkeit nozizeptiver Hinterhornneurone und eine verminderten Funktion inhibitorischer Neurone. Bei häufiger Nutzung nozizeptiver Synapsen kann die synaptische Übertragung durch vermehrte Ausschüttung von Neurotransmitter nachhaltig gesteigert werden (Latremliere & Woolf, 2009) und zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses führen. Auf psychischer Ebene beeinflussen Komorbiditäten wie Depressivität (Turk & Okifuji, 2002) oder das aktuelle Erfahren von Angst (Sieben et al., 2005) die Bewältigung chronischer Schmerzen gleichermaßen wie ungünstige schmerzbezogene Kognitionen. Hierunter fallen die Überbewertung von Schmerz, sogenanntes Katastrophisieren (Burton et al., 1995), sowie die Unterbewertung durch Bagatellisieren (Hasenbring, 2000). Es wird versucht, Schmerzen durch passives Vermeidungsverhalten wie das Zurückfahren körperlicher und sozialer Aktivität und die vermehrte ärztliche Konsultation zu lindern. Gemäß dem Dekonditionierungszyklus von Müller führen allerdings körperliche Schonung und Bewegungsmangel zum Abbau von Muskulatur und stabilisierenden Strukturen. Dadurch werden Gelenke und Bindegewebe überlastet und Schmerzen verstärkt. Als iatrogene Faktoren tragen eine rein somatische Behandlung und Fehler bei der Medikation (Kouyanou et al., 1998) zur Schmerzchronifizierung bei.

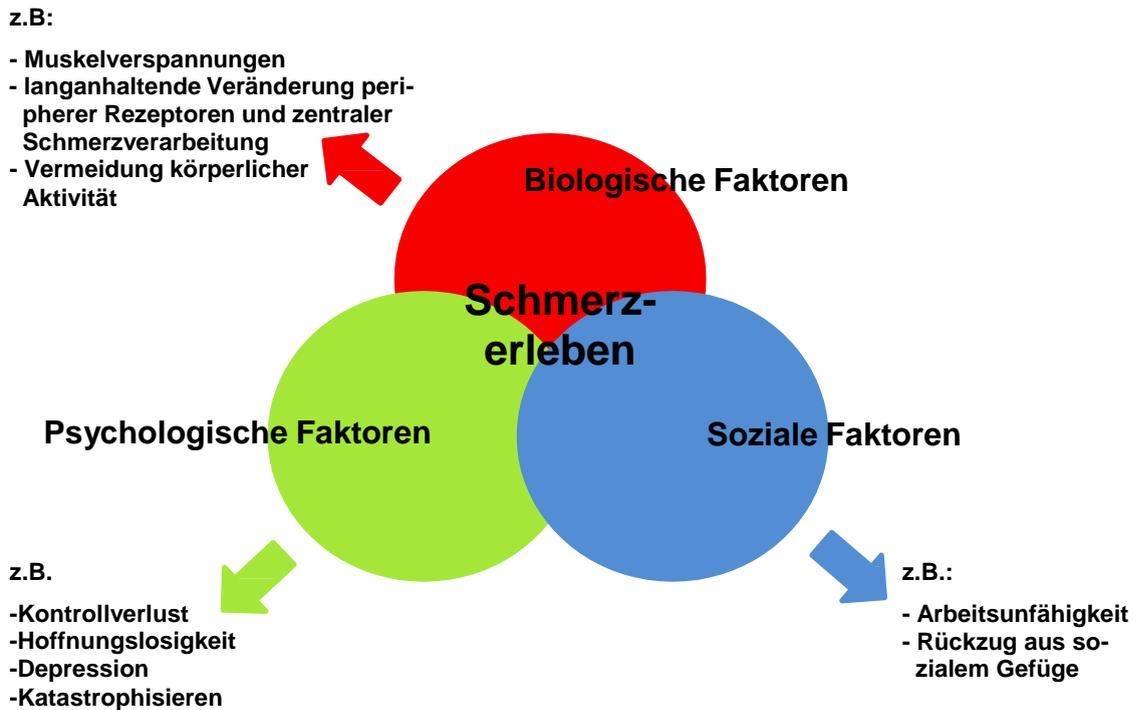


Abbildung 1.8 Das Bio-psycho-soziale Schmerzmodell. Verdeutlicht werden verschiedene Aspekte des Schmerzes. Die mit chronischen Schmerzen einhergehenden Veränderungen wirken sich auf Familie und Beruf (soziale Ebene) aus. Weiter Korrelate und Verstärker des Schmerzes zeigen sich auf psychischer und biologischer Ebene. Eigene Zeichnung.

In der Beurteilung der Schmerzchronifizierung hat sich das Mainzer Stadienmodell nach Gerbershagen etabliert, in dem neben der Dauer, der Auftretenshäufigkeit und der Intensität des Schmerzes, auch im Sinne einer multidimensionalen Genese, psychosoziale Belastungsfaktoren einbezogen werden (Wurmthaler et al., 1996).

1.3.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Die Weltgesundheitsorganisation entwickelte ein Stufenmodell zur medikamentösen Therapie bei chronischer Tumorschmerzen, welches in Abbildung 1.9 dargestellt ist. Nach genauer Schmerzanalyse dient dieses Modell als Orientierungshilfe in der Medikamentenwahl. Bei mäßigen Schmerzen empfiehlt sich zuerst ein nichtopioides Analgetikum, zu denen die nichtsteroidalen Antirheumatika, sowie die Acetylsalicylsäure und Paracetamol zählen. Bei ungenügender Wirkung innerhalb dieser Therapiestufe sollte ein Opioidanalgetikum hinzugefügt werden. Zunächst wird ein schwach wirksames Opioid wie Tramadol oder Tilidin in Kombination mit Naloxon eingesetzt. Persistieren die Schmerzen weiterhin unter laufender Therapie oder werden stärker, kommt es zum Einsatz von hochpotenten Opioidanalgetika vom Morphintyp (World Health Organization, 1996).

Abbildung 1.9 WHO-Stufenschema zur Therapie von chronischem Tumorschmerz (nach World Health Organization, 1996).

In jeder Stufe gilt es -je nach Bedarf- unterstützende Maßnahmen, wie Koanalgetika, Physiotherapie oder komplementäre Verfahren wie Phytotherapie oder Akupunktur einzusetzen.

Weiterhin erklärt die WHO, hänge der Therapieerfolg von der regelmäßigen Einnahme des Analgetikums in einer schmerzadaptierten Dosis unter Berücksichtigung der individuellen Umstände des Patienten ab.

Nichtopioidanalgetika vermitteln ihre analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Effekte durch eine Hemmung des membrangebundenen Enzyms Cyclooxygenase. Dadurch werden u.a. die Prostanoid Prostacyclin (PGI₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), und Thromboxan A₂ in geringerem Maße produziert. Ihre Wirkung entfalten Prostaglandine über G-Protein gekoppelte Rezeptoren, wobei PGE₂ seine Effekte über die Prostaglandin E-Rezeptoren (EP) vermittelt, von denen 4 Subtypen existieren (EP1-4)(Minami et al., 2001). Sie dienen als Mediatoren der Entzündungsreaktion. PGE₂ führt zu Hyperalgesie und Hyperthermie (Oka et al., 1997) und erzielt zusammen mit PGI₂ eine Vasodilatation, die mit erhöhter Gefäßpermeabilität und einer Ödemneigung einhergeht. Prostaglandine steigern nur die Schmerzempfindlichkeit der Nozizeptoren und sind selbst nicht schmerzauslösend (Karow & Lang-Roth, 2011). Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie eine Ulkusblutungen oder Nierenfunktionsstörungen sind häufig limitierend für eine Langzeiteinnahme.

Opioide wirken vor allem agonistisch am μ -Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem und werden entsprechend ihrer intrinsischen Aktivität am Rezeptor in niederpotente bzw. schwache und hochpotente bzw. starke Opioide unterteilt. Eine Aktivierung von präsynaptischen μ_1 -Rezeptoren führt G-Protein gekoppelt zu einer Senkung des cAMP-Spiegels und verringert so eine Transmitterfreisetzung und Signalweitergabe. Postsynaptische μ_2 -Rezeptoren wirken über die Steigerung der Öffnungswahrscheinlichkeit für Kalium-Kanäle hyperpolarisierend und damit ebenfalls hemmend (Dhawan et al., 1996; Wimpey and Chavkin, 1991). Über μ -Opioidrezeptoren wird vor allem eine starke Analgesie, Atemdepression oder eine Miosis vermittelt. δ - und κ -Opioidrezeptoren sind mit einer spinalen Analgesie assoziiert. (Arvidsson et al., 1995). Für eine längerfristige Einnahme von Opioiden können gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Obstipation sowie zentralnervöse Effekte wie Schwindel genauso limitierend sein wie eine Toleranzentwicklung, also die schrittweise Abnahme der analgetischen Wirkung über ein längeres Einnahmeintervall. Bei schwach oder mittelstark wirksamen Opioiden treten diese somatischen Effekte vermindert auf. Des Weiteren zeigen Sie ein geringeres Abhängigkeitspotenzial und haben den Vorteil, dass sie nicht Betäubungsmittelverordnung unterliegen (Lüllmann et al., 2010).

Opioide zeigen auch bei nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen wie beispielsweise Rückenschmerz einen analgetischen Effekt und werden zunehmend breiter indiziert (Chou et al., 2009).

1.3.4 Nichtmedikamentöse Schmerztherapie

Nichtmedikamentöse Verfahren nehmen einen zentralen Stellenwert in der Schmerztherapie ein. Sie bedienen sich alternativer Ansätze zur Wiederherstellung der Gesundheit. So versucht man in der Physiotherapie durch das Setzen physiologischer Reize körpereigene Ressourcen zu aktivieren und den Körper zur Selbstheilung anzuregen. In der traditionellen chinesischen Medizin versteht man unter Krankheit eine gestörte Körperharmonie. Die beide gegensätzlichen Energien Yin und Yang, sozusagen das Feuer und das Wasser, die Fülle und die Leere, durchdringen unseren Körper und stehen in einem gesunden Körper im Einklang. Geraten diese beiden Prinzipien ins Ungleichgewicht führt dies zu einer gestörter Zirkulation der Lebensenergie Qi. Durch das Stechen von Nadeln an definierten Punkten der Körperoberfläche wird in der Akupunktur diese Lebensenergie entstaubt und gelenkt (Baron et al., 2011). Die Wirksamkeit verschiedener Verfahren in der komplementären Schmerztherapie konnte in kontrollierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden. So gibt es Hinweise, dass Akupunktur in der Migräneprophylaxe (Linde et al., 2009) und in der Behandlung der Kniegelenksarthrose (Manheimer et al., 2010) einen schmerzlindernden

Effekt hat. In der Therapie chronischer Rückenschmerzen zeigt die Akupunktur zusammen mit anderen konventionellen Therapien gegenüber den konventionellen Therapien allein, einen, wenn auch nur kleinen, Behandlungseffekt. Die Wirksamkeit der Massage bei chronischen Rückenschmerzen, speziell in Kombination mit Krafttraining für die entsprechende Muskulatur, ist ebenfalls gut belegt (Furlan et al., 2008).

Da Schmerzzustände in der modernen Schmerztherapie mit dem biopsychologischen Modell, also der Einheit von körperlichen und geistigen Funktionen, verstanden werden, werden psychotherapeutische und psychologische Verfahren gleichermaßen mit einbezogen. Dabei geht es insbesondere um die Neubewertung des Schmerzerlebens und die Stärkung von Fertigkeiten zur Schmerzbewältigung. Entspannungstechniken wie die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen oder Biofeedback-Verfahren sollen dem Patienten ein verbessertes Körperbewusstsein vermitteln. In der kognitiven Verhaltenstherapie wird der Umgang mit schmerzaufrechterhaltenden Gedanken und Gefühlen wie dem Katastrophisieren und Hoffnungslosigkeitsdenken identifiziert, das die damit verursachten Verhaltensmuster, wie Vermeidung moduliert. Verhaltenstherapeutische Behandlungen wirken schmerzlindernd. Sie sind kurzfristig effektiver als die Durchführung keiner Therapie oder Placebo. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor (Henschke et al., 2010).

In der modernen Schmerztherapie ist ein multimodales Therapiekonzept unter Zuhilfenahme nichtmedikamentöser und ganzheitlicher Ansätze fester Bestandteil.

1.3.5 Analgetika und das trigeminale System

Analgetika finden Einsatz in der pharmakologischen Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen, wie z.B. der schmerzhaften diabetischen Neuropathie oder der postzosterischen Trigeminusneuralgie. Dort ist ihre Wirksamkeit auf das trigeminale System belegt, und ihr Einsatz wird empfohlen (Sindrup et al., 1999; Watson & Babul, 1998; Schwartz et al., 2011). Die Trigeminusneuralgie wird in eine klassische und eine symptomatische Form unterteilt. Im Gegensatz zur klassischen Verlaufsform kommt es bei der symptomatischen Trigeminusneuralgie häufig zu neurologischen Defiziten, wie Sensibilitätsstörungen im entsprechenden Versorgungsgebiet des Nervenastes. Des Weiteren können hier die schmerzfreien Intervalle zwischen den Attacken ausbleiben. Ursächlich für eine symptomatische Trigeminusneuralgie kann in 2-4% die demyelinisierende Erkrankung Multiple Sklerose sein. Andere symptomatische Ursachen einer Trigeminusneuralgie sind Raumforderungen wie Tumore oder Aneurysmen, welche den Nerv komprimieren. Weiterhin kann eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus ähnliche Beschwerden hervorrufen, wenn ein Ast des N. trigeminus von dem Virus befallen wird. Das Risiko nach einer Herpes Zoster

Infektion eine postzosterische Neuralgie zu entwickeln, wird auf 10-15% geschätzt (Rowbotham, 1994). Das Virus persistiert nach Erstinfektion in den sensorischen Ganglien und mit zunehmendem Lebensalter oder im Zustand der Immunsuppression kann es zur Reaktivierung mit schmerzhafter Bläschenbildung im entsprechenden Versorgungsgebiet des befallenen Nervs kommen. In über der Hälfte der Fälle sind thorakale Dermatome betroffen. In 13% der Fälle sind Hirnnerven befallen. Hierbei vor allem der N. trigeminus sowie der N. facialis (Carbone et al., 2004). Die durch den Virusinfekt hervorgerufene akute Entzündungsreaktion in den Spinalganglien bzw. im Ganglion trigeminale führt über Degeneration von Ganglienzellen und Gefäßthrombosen zu Ganglienzellnekrosen— dem neuropathologischen Korrelat der postzosterischen Neuralgie. (Watson & Gershon, 2001). Der Patient empfindet dabei einen brennenden Dauerschmerz. Die Therapie der postzosterischen Neuralgie gestaltet sich problematisch. Als Therapieziel wird eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Schmerzreduktion bis zu 50% angestrebt. Das Erreichen der Schmerzfreiheit ist oftmals nicht möglich. In der medikamentösen Therapie kommen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide und lokale Substanzen wie Lidocain- oder Capsaicinpflaster zum Einsatz. Die Wirksamkeit von Opioiden ist in verschiedenen Studien belegt. Unter Therapie mit 45 mg Oxycodon konnte in einer placebokontrollierten Studie eine 50%ige Schmerzreduktion beobachtet werden (Watson & Babul, 1998). Morphin erwies sich ebenfalls als analgetisch wirksam. Die Wirkstoffkonzentration von Morphin im Blut korrelierte hierbei mit dem Grad der Schmerzlinderung (Rowbotham et al., 1991). In einer Längsschnittstudie, in der die Patienten Oxycodon oder Morphin erhielten, kam es unter einer sechs monatigen Behandlung bei 16 von 20 Teilnehmern zu einer signifikanten Linderung ihrer Schmerzen (Pappagallo & Campbell, 1994). Opioide stellen eine wichtige Säule in der Therapie der postzosterischen Neuralgie dar, da ca. 50% der Patienten nicht auf Amitriptylin oder die Antikonvulsiva Gabapentin oder Pregabalin ansprechen. Capsaicin zeigt sich sowohl bei der postzosterischen Neuralgie als auch bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie wirksam (Fusco & Alessandri, 1992; Backonja et al., 2010). Wie bereits unter 1.2.2 beschrieben wurde, aktiviert Capsaicin den nichtselektiven Kationenkanal TRPV1, der in nozizeptiven trigeminalen Nervenfasern und trigeminalen Kerngebieten zu finden ist, und eine Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt. Capsaicin als Agonist, vermindert bei längerem Einwirken auf die Haut die Aktivität der TRPV1-Kanäle. Dieses Phänomen bezeichnet man als Desensibilisierung und wird zur Erklärung der analgetischen Wirkung von Capsaicin herangezogen. Dieser Effekt wird über verschiedene Signalwege wie Calmodulin und Calcineurin und der Abnahme von PIP2 vermittelt (Novakova-Tousova et al., 2007). Antagonisten am TRPV1-Kanal, wie Sumatriptan, wirken ebenfalls analgetisch (Evans et al., 2012). Capsaicin und Sumatriptan finden therapeutisch eine Anwendung in der Behandlung von Clusterkopfschmerzen und Migräne (Fusco et al., 1994; Marks et al., 1993;

Rapoport et al., 2004). Sie wirken zum einen auf die trigeminalen Nervenfasern, die die Dura mater sensibel versorgen (Evans et al., 2012) und haben gleichzeitig einen modulierenden Effekt auf die Gefäßweite hirnersorgender Blutgefäße (Fusco et al., 1994). Beide Substanzen können intranasal appliziert werden und sind dadurch bei Attacken schnell wirksam.

In der Therapie der klassischen Trigeminusneuralgie finden Analgetika keine Anwendung. Gemäß den Kriterien der International Headache Society zeichnet sich die Trigeminusneuralgie durch einen sehr heftigen einseitigen Gesichtsschmerz aus, welcher blitzartig einschießt, meist wenige Sekunden bis zu 2 Minuten andauert und ein oder mehrere Äste des N. trigeminus betrifft. Diese Attacken, die bis zu 100-mal hintereinander auftreten können, zeigen sich entweder spontan oder werden durch Reize wie Kauen, Berührung oder Sprechen ausgelöst. Zu Beginn können die Gesichtsschmerzen täglich über einen Zeitraum von Wochen bis zu mehreren Monaten auftreten, gefolgt von einem beschwerdefreien Intervall bis zur nächsten Attacke. Bevor Opiode oder Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ihre Wirkung entfaltet hätten, wäre die Attacke bereits abgeklungen.

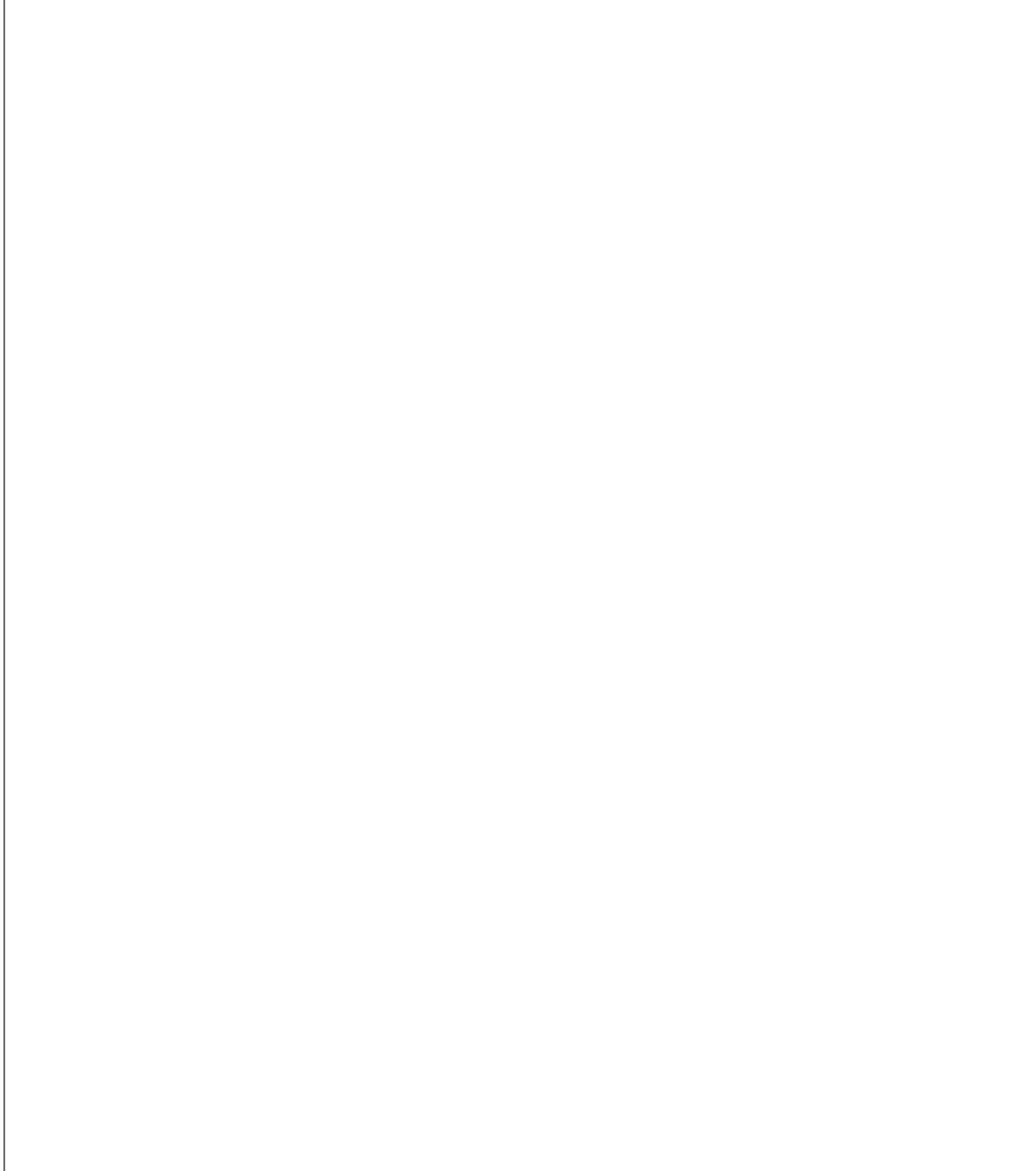
Ein weiteres Krankheitsbild, bei dem trigeminal vermittelte Schmerzen mit Analgetika behandelt werden, findet sich in der Zahnmedizin. In der sicheren und wirksamen Behandlung von Zahnschmerzen werden nichtopioidale Analgetika und Opiode empfohlen (Becker, 2010). Die Zähne werden sensibel von Trigeminasästen innerviert. Die Zähne des Oberkiefers werden dabei vom Plexus dentalis versorgt, welcher sich aus den Nn. alveolares superiores, posteriores und anteriores des N. maxillaris zusammensetzt. Der N. alveolaris inferior, als ein Hauptast des N. mandibularis, ist für die sensible Innervation der Zähne des Unterkiefers verantwortlich (Graumann & Sasse, 2005). Trigeminale afferente Nervenfasern sind auch hier mit mechano- und temperatursensitiven TRP-Kanälen ausgestattet. (Chung et al., 2011). Man empfiehlt ein schmerzabhängiges Vorgehen entsprechend des WHO-Stufenschemas.

1.3.6 Analgetika und das olfaktorische System

Opiodrezeptoren sind im zentralen Nervensystem zahlreich vorhanden und finden sich auch in Strukturen des olfaktorischen Systems. So ließen sich μ -, κ - sowie δ -Opiodrezeptor-mRNA am Bulbus olfactorius, dem Hippocampus oder der Amygdala nachweisen (Mansour et al., 1994). Opiode haben neben ihrer zentralen Wirkung auch periphere Effekte (Tegeder et al., 2003). So ist eine Modulation von Opioiden an ORN vorstellbar (Abbildung 1.10). Nur wenige kontrollierte Studien beschäftigten sich bisher mit dem Einfluss von Analgetika auf das olfaktorische System. Rudolf Fröhlich berichtete 1851 in einem Selbstversuch, bei dem er 50 mg Morphin mit Zucker vermennt, schnupfte, dass er in einer anschließenden Testung sowohl den trigeminalen Reizstoff Ammoniak als sehr schwach empfand und auch seine subjektive Geruchsempfindung als vermindert einschätzte (Fröhlich, 1851). In einer anderen

Studie führte eine intravenöse Gabe des hoch-potenten Opioids Remifentanil bei den 13 freiwilligen und gesunden Teilnehmern zu einer Erhöhung der Geruchsschwelle (Lötsch et al., 2001). Die Veränderung der Geruchsschwelle korrelierte dabei mit einer steigenden Blutkonzentration des Opioids.

Abbildung 1.10 Organisation des olfaktorischen Systems. Gezeigt werden bereits nachgewiesene und auch vermutete Interaktionsmöglichkeiten von Opioiden auf der Ebene der Olfaktorischen Rezeptorneurene und auf zentraler Ebene (nach Lötsch et al., 2012).



2 Fragestellung/ Arbeitshypothese

Verschiedene Medikamente sind dafür bekannt Riech-oder Schmeckstörungen zu verursachen. Die Studienlage zu Antihypertonika und Antibiotika (Doty & Bromley, 2004; Henkin, 1994; Kharoubi, 2003) ist sehr gut, während nur wenige Daten über Analgetika vorliegen. So gibt es einige Studien, die einen Einfluss von Opioiden auf das olfaktorische System beschreiben (Fröhlich, 1851; Lötsch et al., 2001). Opioide und NSAR finden ihre Anwendung u.a. in Krankheitsbildern mit trigeminaler Affektion. So werden diese bei der symptomatischen Trigeminusneuralgie oder bei Zahnschmerzen eingesetzt. Neben seinen sensiblen Aufgaben wird dem N. trigeminus eine entscheidende Rolle in der Chemosensorik zuteil. Weitestgehend unbekannt ist bisher der Einfluss einer langfristigen Analgetikagabe auf das intranasale trigeminale System. Verschiedene Subtypen des Prostaglandinrezeptors E2 konnten zusammen mit μ - und κ -Opioidrezeptoren in trigeminalen Nervenfasern und in trigeminalen Kerngebieten nachgewiesen werden. Eine Modulation der trigeminalen chemosensorischen Funktion durch Analgetika ist somit vorstellbar. Weitere Hinweise auf eine trigeminale Affektion durch Analgetika bieten elektrophysiologische Untersuchungen an der nasalen Mukosa. So ließen sich nach systemischer Applikation von Pentazocin verminderte elektrische Potenziale an trigeminalen Nervenfasern nachweisen, welche durch Isoamylacetat oder Eukalyptol, in schmerzhaften Konzentrationen dargeboten, gereizt wurden (Kobal, 1985). In dieser Studie soll die Frage beantwortet werden, inwieweit bei chronischen Schmerzpatienten durch langjährige Einnahme von Analgetika die chemosensorische trigeminale und olfaktorische Funktion beeinflusst werden.

3 Materialien und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Die Experimentalgruppe dieser Studie bestand aus $N = 100$ Patienten mit chronischen Schmerzen und einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden täglichen Einnahme von schwach wirkenden Analgetika (NSAIDs) bzw. Analgetika vom Morphintyp, welche z.T. bereits seit mehreren Jahren in der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesie des Universitätsklinikums Dresden betreut werden. Im Rahmen eines Kontrolltermins zur Schmerzeinstellung wurde den Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Riechtestung angeboten. Die Auswahl der Teilnehmer war dabei zufällig.

Vor Beginn der Studie wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt, die vor Versuchsbeginn geprüft wurden.

- Alter < 18 Jahren
- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Morbus Parkinson, chronische Hypothyreose, Niereninsuffizienz), die mit einer Störung der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- Personen mit akuten oder chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- Personen mit Trigeminusneuralgie oder atypischem Gesichtsschmerz

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt und mit Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki zu den „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt (EK 149042011). Der Zeitraum für die Datenerhebung erstreckte sich von August 2011 bis August 2013. Vor Beginn der Testungen wurden alle Probanden umfassend über die Studie und den Untersuchungsablauf aufgeklärt.

Zum Vergleich unserer erhobenen Daten führten wir dieselbe Testreihe an Freiwilligen aus der Normalbevölkerung durch ($N = 95$). Um eine Kontrollgruppe zu erhalten, die in der Altersverteilung der Experimentalgruppe weitestgehend entspricht, verteilten wir Aushänge in Allgemeinarztpraxen, betreuten Wohneinrichtungen des DRK oder in Blutspendezentren, wie beispielsweise der HAEMA AG in verschiedenen Stadtteilen von Dresden.

3.2 Verwendete Trigeminalreizstoffe

3.2.1 Auswahl und Herstellung

Für die Bestimmung der trigeminalen Funktion wählten wir vier Reizstoffe mit unterschiedlicher trigeminaler Intensität aus. Dabei entschieden wir uns für Isoamylacetat, Eukalyptol und Menthol, welche einen hohen trigeminalen Anteil ausweisen, und für Eugenol, welches einen mäßigen Anteil aufweist (Doty et al., 1978). Für ein besseres Wiedererkennen der Duftstoffe für die Probanden ersetzten wir Menthol durch Pfefferminzöl, mit seinen Hauptbestandteilen Menthol (40,7%) und Menthon (23,4%) (Schmidt et al., 2009).

Mit Hilfe einer Messpipette wurden von jedem Duftstoff 4 ml in ein mit einem Mulltupfer versehenes braunes Glasfläschchen gefüllt. Der Mulltupfer diente dabei zum Aufsaugen der Flüssigkeit. Das Gläschen war ca. 7 cm hoch, hatte einen Durchmesser von 3,7 cm und konnte mit einem schwarzen Schraubdeckel verschlossen werden. Die Beschriftung der Gläschen erfolgte von 1 bis 4, sodass der Inhalt für den Probanden vorab nicht ersichtlich war. Nach 4 Wochen wurden alle Proben erneut hergestellt, um eine Abnahme der Intensität des Duftstoffes zu vermeiden.

3.2.2 Quantifizierung mittels Visueller Analogskala

Als geeignetes Messinstrument zur Quantifizierung der trigeminalen Intensität übernahmen wir das in der Schmerztherapie seit längerem etablierte Instrument der Visuellen Analogskala (VAS). Im Rahmen der Schmerzanamnese dient die VAS zur Erfassung der Schmerzintensität. Unsere VAS zeigt ein immer breiter werdendes und in seiner roten Farbsättigung zunehmendes Dreieck, das zur Orientierung an seinem Anfangs- und Endpunkt mit „kein Geruch“ und „unerträglicher Geruch“ gekennzeichnet ist (Abbildung 3.1). Ein alternatives Verfahren ist die Numerische Ratingskala (NRS). Hierbei bewertet der Patient mit Hilfe des Zahlenbereiches von null bis zehn die Dimension seiner körperlichen Beschwerden. Die Korrelation zwischen beiden Skalen ist sehr hoch ($r = 0.847$) und beide werden gleichermaßen empfohlen (Paice & Cohen, 1997). Neben der Auswahl des Messinstrumentes kommt auch der Anzahl der Antwortmöglichkeiten eine entscheidende Rolle zu. Es werden bis zu sieben Kategorien empfohlen um eine gute Abgrenzung zu gewährleisten (Hjermstad et al., 2011). Wir kombinierten nun beide Skalen, sodass dem Probanden die VAS zugewandt war, und er mittels einer verschiebbaren Markierung die Intensität der trigeminalen Empfindung, also das Brennen, Stechen oder Beißen, bewerten konnte. Auf der Rückseite und nur für den Versuchsleiter ersichtlich, befand sich analog die NRS mit einer Einteilung von 0 bis 10. Der

Versuchsleiter las die Zahl ab, notierte sie und fuhr mit dem nächsten trigeminalen Reizstoff fort.

Abbildung 3.1 Die Visuelle Analogskala und die auf der Rückseite befindliche Numerische Ratingskala zur Quantifizierung der trigeminalen Empfindung.

3.3 Untersuchungsablauf und Testdurchführung

3.3.1 Das Anamnesegespräch

Vor der Untersuchung des Riechvermögens wurden den Probanden die Einwilligungserklärung und ein Anamnesebogen vorgelegt und mit ihnen gemeinsam besprochen. Mit der geleisteten Unterschrift in der Einwilligungserklärung gab der Probanden zu verstehen, dass er über den Untersuchungsablauf und den Zeitaufwand des Versuches informiert und auf die Datenschutzrichtlinien hingewiesen wurde. Ebenfalls betont wurde die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit ohne Angaben von Gründen die Testung vorzeitig beenden zu können.

Im Anschluss erfolgte das Anamnesegespräch und zum Ausschluss einer Demenz ein Mini-Mental-Status-Test (MMST) nach Folstein (1975). Dem folgte die Allgemeinen Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer, 1993). Mit Hilfe der ADS wurde der Grad der Beeinträchtigung durch depressionstypische Symptome erfasst. Diese Vorbereitung dauerte ca. 20 Minuten. Die Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, mindestens eine Stunde vor dem Test nichts mehr essen, lediglich Wasser zu trinken und nicht mehr zu rauchen.

In der allgemeinen Anamnese wurden zunächst Alter, Geschlecht, Beruf und das Konsumverhalten bezüglich der Genussmittel Zigaretten und Alkohol erfasst. Des Weiteren interessierten uns bisherige Erkrankungen wie Bluthochdruck, Tumor- oder Schilddrüsenleiden, eine Medikamenteneinnahme, deren Dosis und Einnahmedauer, sowie das Vorhandensein riechbeeinträchtigenden Faktoren und Operationen im Kopf-Halsbereich.

Hiernach folgte die Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten mit Hilfe des MMST nach Folstein (1975). Dieser besteht aus elf Items und lässt sich in zwei Teile gliedern. Im ersten Abschnitt werden Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit erfasst. Der zweite Abschnitt prüft die Fähigkeit Gegenstände zu benennen, mündlichen und schriftlichen Befehlen zu folgen, zu Schreiben und eine komplexe Figur abzuzeichnen zu können. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Ein Punktwert von weniger als 23 deutet auf eine leichte, mittelschwere oder schwere kognitive Störung hin (Folstein et al., 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992). Dies hätte den Ausschluss aus der Studie nach sich gezogen.

Zum Abschluss wurde mit Hilfe der ADS (Hautzinger & Bailer, 1993) das Ausmaß einer gegenwärtig bestehenden depressiven Verstimmung erfasst. Die ADS dient hierbei als Screeninginstrument und gibt bei einer Punktzahl von über 23 Hinweise auf die Möglichkeit einer depressiven Störung. Das Verfahren beinhaltet in seiner Langform 20 Items. Zu den erfragten depressiven Merkmalen gehören u.a. Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Einsamkeit und Angst. Für jede Frage besteht eine vierstufige Antwortmöglichkeit, die die Häufigkeit des Merkmales während der letzten Woche erfasst. Bei „selten“ tritt das Merkmal weniger als einen Tag, bei „manchmal“ für eins bis zwei Tage, bei „öfters“ für drei bis vier Tage und bei „meistens“ für mehr als 5 Tage auf. Das Testverfahren gilt von hoher Validität und Reliabilität $r = 0.89$ (Hautzinger et al., 2012).

3.3.2 Untersuchung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks sind ein in Mitteleuropa etabliertes Testfahren zur Prüfung der olfaktorischen Funktion. Bei dieser erstmals 1996 von Kobal und Hummel vorgestellten Testbatterie, werden dem Probanden Duftstoffe mit Hilfe von filzstiftähnlichen Behältern präsentiert. (Kobal et al., 1996, Hummel et al., 1997). Die Bezeichnung der Riechstifte als Sniffin' Sticks geht auf eine Anmerkung des amerikanischen Hals-Nasen-Ohrenarzt Dr. Donald A. Leopold zurück. Der Screeningtest unterteilt sich in eine Schwellen-, eine Diskriminations- und eine Identifikationstestung und ermöglicht somit eine Beschreibung der Riechfunktion. Es wird angenommen, dass die Funktion des peripheren olfaktorischen Systems durch die Geruchsschwellentestung näher charakterisiert wird. Die Identifikations- und Diskriminationstestung beschreiben eher die komplexen und zentralen Verarbeitungsprozesse. Da beispielsweise bei der Schwellentestung auch Gedächtnisleistungen (Doty et al., 1995) bedeutsam sind, ist diese exakte Trennung sicherlich nicht möglich.

Die in den Riechstiften enthaltenen Filztampons sind mit 4 ml Duftstoff befüllt. Eine Verschlusskappe schützt vor Austrocknung und einer damit einhergehenden

Intensitätsabnahme des Geruchs, sowie vor Kontamination. Der Untersucher entfernt während der Testung die Plastikkappe und bietet dem Probanden die Filzspitze für circa drei Sekunden unter beiden Nasenlöchern im Abstand von zwei Zentimetern gleichermaßen an. Mit Hilfe der Schwellentestung wird die Konzentration bestimmt, die ein Duftstoff mindestens aufweisen muss, damit der Proband diesen auch wahrnimmt. Dem Teilnehmer werden dabei drei Riechstifte nacheinander dargeboten, wobei nur einer den Duftstoff enthält. Die beiden anderen Riechstifte sind geruchslos. Als Duftstoff kann hierfür n-Butanol oder das rosenähnliche Phenylethylalkohol verwendet werden. Der Diskriminationstest prüft das Vermögen, Düfte unterscheiden zu können. Dem Untersuchten werden wieder drei Stifte dargeboten, wobei zwei dieser Stifte einen identischen Geruch aufweisen und der andere hiervon verschieden ist. Die Düfte haben hierbei eine überschwelliger Konzentration. Es gilt den andersartigen Stift aufzuspüren. Insgesamt setzt sich dieser Test aus 16 Triplets zusammen. In beiden bisher genannten Testkomponenten wird der Proband mit einer Maske verblindet. Bei der Identifikationsprüfung besteht die Aufgabe darin, den angebotenen Geruch anhand einer Multiple-Choice-Vorlage zu bestimmen. Hierbei werden 16 Gerüche getestet (Hummel & Welge-Lüssen, 2008). Der Summenwert der drei Einzelbestandteile wird als Ergebnis festgehalten und als SDI-Wert bezeichnet. Dieses Untersuchungsverfahren ist auch unter der Bezeichnung „SDI-Test“ bekannt.

3.3.3 Trigeminal Testung

Im Anschluss an die SDI-Testung wurden den Probanden die trigeminalen Reizstoffe in der Reihenfolge Isoamylacetat (1), Eukalyptol (2), Eugenol (3) und Pfefferminzöl (4) dargeboten. Nun wurden die Patienten aufgefordert, über mindestens 3 Sekunden tief über die Nase einzuatmen. Das Glasfläschchen wurde direkt unter der Nase der Versuchsperson geöffnet und nach dem Atemzug sofort wieder verschlossen. Dieses Vorgehen gewährleistet eine homogene Geruchsdarbietung. Die Augen und den Mund galt es während der Testung geschlossen zu halten. Dies sollte eine zusätzliche trigeminale Stimulation über die Cornea oder die Mundhöhle verhindern. Nach jeder Reizstoffdarbietung war es die Aufgabe des Probanden, mit Hilfe der VAS die Intensität der trigeminalen Empfindung abzuschätzen. Anschließend notierte der Versuchsleiter den nur für ihn ersichtlichen korrespondierenden Zahlenwert, der sich auf der Rückseite der Skala befand.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Überblick über die Schmerz- und Kontrollgruppe

Insgesamt nahmen 100 Patienten mit chronischen Schmerzen an den Untersuchungen teil. Unter den Teilnehmern befanden sich 73 Frauen und 27 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 61,26 Jahre (Minimum 30; Maximum 79). 17 Testpersonen gaben an regelmäßig zu rauchen. Sie kamen dabei durchschnittlich auf 12,29 py (Minimum 4.5; Maximum 30).

In unserer Vergleichsgruppe befanden sich 95 Probanden, davon 70 Frauen und 25 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug hier 58,82 Jahre (Minimum 19; Maximum 92). Unter ihnen waren 16 Raucher mit durchschnittlich 12,88 py (Minimum 2.0; Maximum 30).

Tabelle 4.1 Probandenübersicht über Schmerz- und Kontrollgruppe

	Anzahl in der Schmerzgruppe	Prozent	Anzahl in der Kontrollgruppe	Prozent
Begleiterkrankungen				
Bluthochdruck	60	60,0	49	51,6
Diabetes mellitus	22	22,0	14	14,7
Hypothyreose	1	1,0	0	0
Neoplasien	6	6,0	2	2,1
Depressive Episode	24	24,0	4	4,2
Nasenlaufen	4	4,0	2	2,1
Chronisch verstopfte Nase	3	3,0	1	1,1
Behinderte Nasenatmung	2	2,0	1	1,1
Familienanamnese				
Parkinson	3	3,0	0	0
Alzheimer	8	8,0	6	6,2
Operationen/Fraktur				
Nasennebenhöhlen	1	1,0	2	2,1
Nasenscheidewand	7	7,0	5	5,3
Nasenbeinfraktur	4	4,0	5	5,3

Medikamentenanamnese

Antihypertonika	59	59	47	49,5
darunter ACE-Hemmer	28	28	18	18,9
Psychopharmaka	49	49	4	4,2
Adjuvantien	37	37	0	0

4.1.2 Schmerzgruppe

4.1.2.1 Übersicht

Wir gliederten unsere Schmerzprobanden entsprechend des WHO-Stufenschemas in drei Gruppen, um eventuell bestehende Unterschiede zwischen NSAR sowie niedrig- und hochpotenten Opioiden, bezüglich der olfaktorischen und trigeminalen Funktion, aufzudecken. Unsere drei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters ($p = 0.837$), der Krankheitsdauer ($p = 0.349$), der Dauer der Medikamenteneinnahme ($p = 0.399$) oder der Punktwerte auf der Allgemeinen Depressionsskala ($p = 0.065$). Diese Homogenität in den Gruppen lässt eine gute Vergleichbarkeit zu. Einen Überblick darüber gibt Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2 Daten aus der Anamneseerhebung (MW, SD) der Analgetikagruppe entsprechend des WHO-Stufenschemas

WHO - Gruppe	Anzahl	Alter	Krankheitsdauer in Jahren	Medikamenteneinnahme Dauer in Jahren	ADS
1	12	62,33 (16,40)	11,09 (10,83)	4,22 (4,53)	13,27 (7,20)
2	34	61,94 (12,55)	8,15 (5,70)	3,88 (3,33)	18,84 (9,07)
3	54	60,59 (11,06)	10,02 (6,89)	5,24 (3,87)	19,58 (7,51)
Gesamt	100	61,26 (12,18)	9,51 (7,10)	4,66 (3,80)	18,60 (8,19)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

4.1.2.2 Medikamenteneinnahme

In der WHO-Gruppe 1 wurden vier Patienten mit Metamizol, drei mit Ibuprofen und zwei mit Diclofenac behandelt. In der WHO-Gruppe 2 gehörte die Wirkstoffkombination aus Tillidin und Naloxon zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. 26 Patienten nahmen dieses Präparat ein. Acht Patienten hingegen wurden schmerztherapeutisch mit Tramadol behandelt. Patienten, bei denen diese Wirkstoffklassen zu keiner ausreichenden Linderung ihrer Beschwerden führte, erhielten Morphinderivate - klassifiziert als WHO-Gruppe 3. Mit Morphinsulfat wurden lediglich vier Patienten behandelt. Zehn Patienten erhielten das doppelt so wirksame Oxycodon. Am häufigsten wurden die um ein Vielfaches stärker wirkenden Opioide Hydromorphon (12 Patienten) und Buprenorphin (8 Patienten) sowie das Fentanylpflaster (17 Patienten) verordnet. Um eine Vergleichbarkeit bezüglich der zu sich genommenen Wirkstoffmenge der unterschiedlich starken Schmerzmedikamente zu erhalten, wurden die Medikamente der WHO-Stufe 2 und 3 auf die Äquivalenzdosis der Referenzsubstanz Morphin mit Hilfe einer Opioid-Umrechnungstabelle (siehe Anhang) angepasst. Auf Stufe der schwach-wirksamen Opioide betrug die durchschnittliche tägliche Dosis 50,88 mg Morphin (Minimum 20 mg; Maximum 120mg). Auf der Stufe der stark-wirksamen Opioide nahmen die Patienten jeden Tag durchschnittlich 116,81 mg Morphin (Minimum 10 mg; Maximum 600 mg) ein. Der Vergleich mit der WHO-Stufe 1 ist hier aufgrund einer fehlenden Umrechnungstabelle nicht möglich. Viele Patienten, die in unserer Schmerzambulanz betreut werden, zeichnen sich durch starke Schmerzen mit einer schwierigen Schmerzeinstellung aus. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sich die Medikamentendosis in der WHO-Gruppe 3 durchschnittlich mehr als doppelt so hoch darstellt.

4.1.2.3 Krankheitsbilder

In Abbildung 4.1 werden die Erkrankungen unserer Patienten in der Schmerzambulanz dargestellt. Der Großteil klagt dabei über muskuloskelettale Beschwerden aufgrund degenerativer Prozesse. Danach treten vor allem neuropathische Schmerzen im Rahmen eines chronisch regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) oder nach operativen Eingriffen in Erscheinung. Unter Sonstiges sind einzelne Schmerzursachen wie Tumorschmerz oder Schmerzen bei Polyneuropathien zusammengefasst.

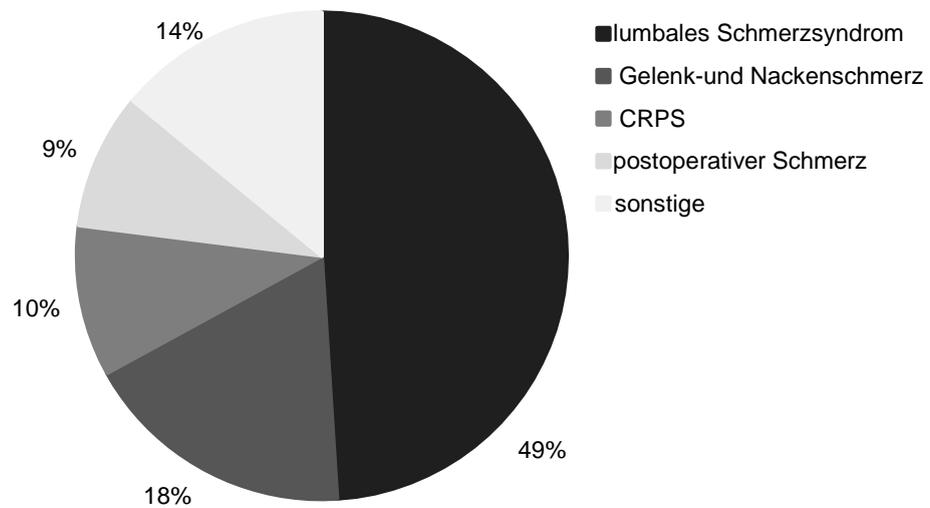


Abbildung 4.1 Darstellung der Krankheitsbilder von Patienten in der Schmerzambulanz.

4.1.2.4 Stimmungslage und kognitive Fähigkeiten

Bei der Auswertung der Allgemeinen Depressionsskala ergab sich für die Experimentalgruppe ein Durchschnittswert von 18,60 (SD 8,19) von maximal 48 möglichen Punkten. Bei 24 Probanden mit chronischer Schmerzmitteleinnahme wurde ein Punktwert von über 23 ermittelt, welcher auf eine depressive Episode hindeuten kann. Eine weitere psychologische Abklärung wäre hierfür erforderlich. In der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche Wert der Probanden 10,40 (SD 6,87) Punkte. Hier zeigten sich bei lediglich 3 Probanden Punktwerte über 23 im ADS. Bei allen Teilnehmern konnte mit Hilfe des Mini-Mental-Status-Tests eine Demenz ausgeschlossen werden.

4.2 Statistische Analyse

4.2.1 Vergleich Sniffin' Sticks in der Schmerzgruppe

40 Probanden mit chronischen Schmerzen erreichten ein Ergebnis von unter 30,3 Punkten im SDI-Test und gelten somit als hyposmisch. Als Referenzgruppe ist hierbei die Altersgruppe der 16-35 Jährigen definiert (Hummel et al., 2006). Wendet man den altersbezogenen Grenzwert von unter 28 Punkten an, so gelten 30 Teilnehmer als hyposmisch. Bei zwei Schmerzpatienten wurde eine Anosmie nachgewiesen. Betrachtet man den Mittelwert mit 31,15 Punkten, so liegt ein Patientenkollektiv mit einer guten Riechfunktion vor.

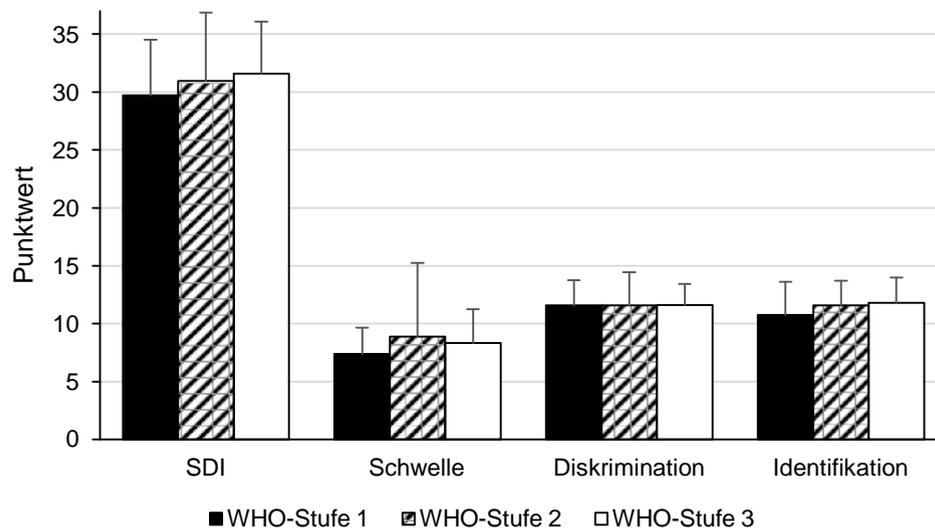


Abbildung 4.2 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen den einzelnen WHO-Gruppen bei den Patienten mit Analgetikaeinnahme. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und die einfache Standardabweichung der im SDI-Test erzielten Punktwerte. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der olfaktorischen Funktion. (Varianzanalyse mit einfaktorieller ANOVA)

Weder für die Geruchsschwelle, $F(2; 97) < 1$, $p = 0.53$, die Diskrimination, $F(2; 97) < 1$, $p = 0.99$, die Identifikation, $F(2; 97) = 1,11$, $p = 0.33$, noch für die SDI-Testung insgesamt mit $F(2; 97) < 1$, $p = 0.49$ konnten signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen aufgedeckt werden. Die olfaktorische Funktion scheint somit unabhängig von der Substanzklasse der Analgetika beeinträchtigt zu werden oder bleibt von einer Einnahme unberührt.

4.2.2 Vergleich trigeminale Testung in der Schmerzgruppe

Die vier gewählten trigeminalen Reizstoffe weisen einen hohen trigeminalen Anteil auf (Doty et al., 1978; Laska et al., 1997) und sollten somit gleichermaßen als sehr intensiv wahrgenommen werden. Bei der Beurteilung der Geruchseindrücke unter Zuhilfenahme der Visuellen Analogskala zeigte sich eine unterschiedliche Einschätzung der Reizstoffe. Die Verteilung der Bewertungen ist in Abbildung 4.3 dargestellt und verschafft einen Überblick über das Empfinden der Reizstoffe seitens der Schmerzpatienten.

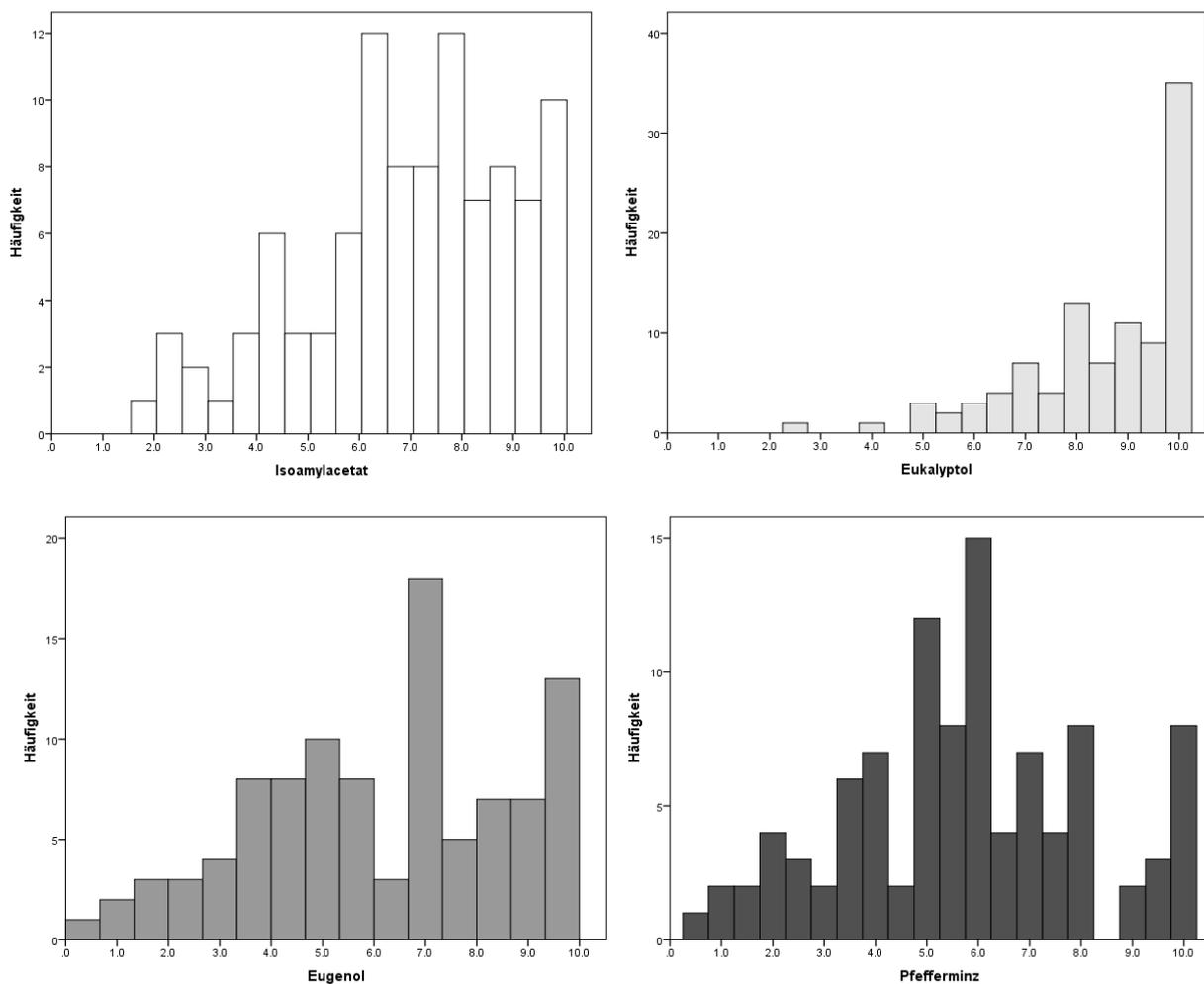


Abbildung 4.3 Darstellung der Häufigkeitsverteilung über die Intensitätsbewertungen für die Trigeminalreizstoffe Isoamylacetat, Eukalyptol, Eugenol und Pfefferminz. Während sich die Verteilung für Isoamylacetat, Eugenol und Pfefferminz ähnelt, wird Eukalyptol als sehr intensiv empfunden.

Die durch die Teilnehmer angegebene Intensität des Reizstoffes war in einem Bereich von 0 bis 10 möglich und wurde bis auf eine Nachkommastelle angegeben, so dass zwischen 100 Abstufungen differenziert werden kann.

Insgesamt zeigte sich für die trigeminale Funktion zwischen den einzelnen WHO-Gruppen kein signifikanter Unterschied für Isoamylacetat $F(2; 97) = 1,96$, $p = 0.15$), Eukalyptol $F(2; 97) = 0,23$, $p = 0.80$, Eugenol $F(2; 97) = 1,23$, $p = 0,30$ und Pfefferminz $F(2; 97) = 0.09$, $p = 0.91$. Es ergaben sich somit keine Hinweise darauf, dass die trigeminale Funktion abhängig von der analgetischen Substanzklasse beeinflusst wird. Nichtopioidanalgetika und Opioide scheinen sich somit gleichermaßen auf die trigeminale Funktion auszuwirken oder haben keinen Effekt.

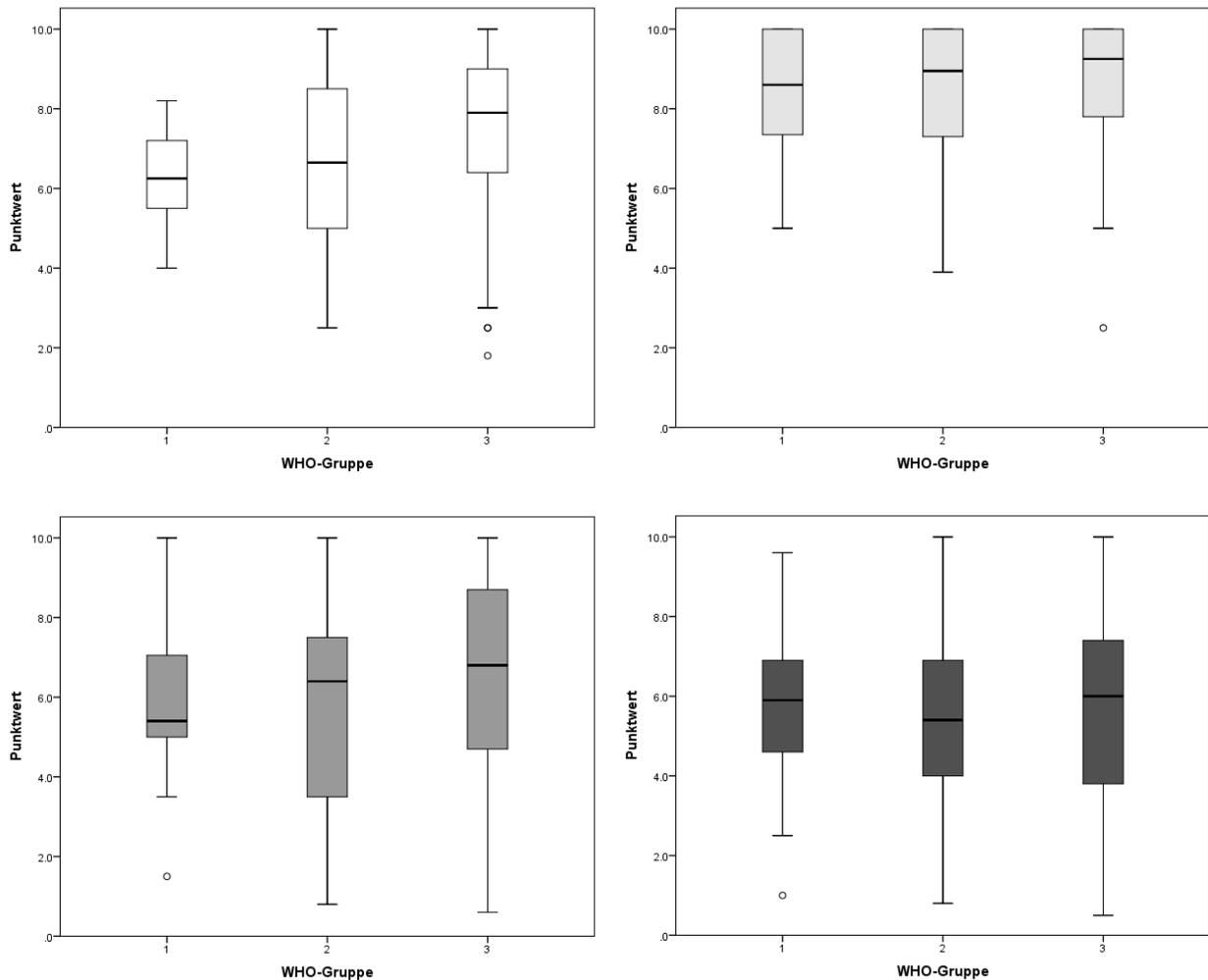


Abbildung 4.4 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die Trigeminiereizstoffe zwischen den einzelnen WHO-Gruppen. Boxplots für Isoamylacetat (o.l.), Eukalyptol (o.r.), Eugenol (u.l.) und Pfefferminz (u.r.). Es stellen sich keine Unterschiede in der Bewertung der Trigeminiereizstoffe dar.

4.2.3 Einfluss von Koanalgetika

In dem Stufenmodell der WHO zur Schmerztherapie sind auf jeder Ebene des Therapieregimes auch Koanalgetika wie Neuroleptika oder Antidepressiva zulässig. Bei 37 Patienten wurde von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht. Medikamente können in biochemische Prozesse bei der Geruchserkennung auf Rezeptorebene eingreifen oder auch die weitere zentrale Verarbeitung der Geruchsinformation stören (Henkin, 1994). Es ist somit gut vorstellbar, dass die häufig als Komedikation eingesetzten Substanzen Gabapentin und Pregabalin, welche über verschiedene Aminosäuretransporter die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, auf eben diese Mechanismen Einfluss nehmen könnten. In Abbildung 4.5 ist die Patientengruppe mit zusätzlicher Einnahme von Koanalgetika den 63 Schmerzpatienten ohne Koanalgetikaeinnahme gegenübergestellt. Die durchschnittliche Einnahmedauer dieser zusätzlichen Medikation beträgt 3,9 Jahre bei einer mittleren Dosis von 724 mg. Die Einnahme dieser Substanzen scheint sich weder auf die Wahrnehmung, noch die Verarbeitung der olfaktorischen Information auszuwirken. So zeigt sich kein signifikanter Unterschied für die Geruchsschwelle, $t(98) = 0.29$, $p = 0.77$, die Diskrimination, $t(98) = -0.11$, $p = 0.91$, die Identifikation, $t(98) = 0.41$, $p = 0.19$ und für den SDI gesamt, $t(98) = -0.51$, $p = 0.61$.

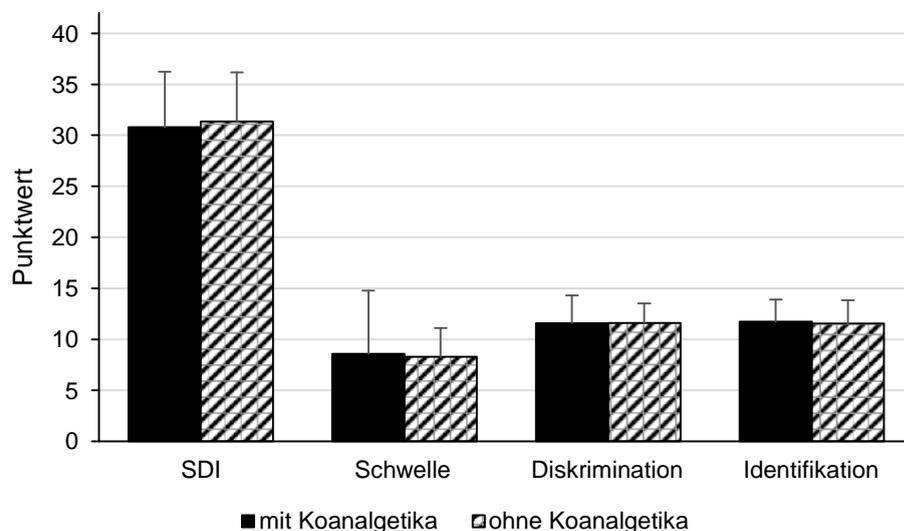


Abbildung 4.5 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen Patienten mit Einnahme von Koanalgetika und ohne Koanalgetikaeinnahme. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der im SDI-Test erzielten Punktwerte im Vergleich. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der olfaktorischen Funktion. (t-Test bei unabhängigen Stichproben)

Das Hinzufügen der zentral wirksamen Substanzen Gabapentin oder Pregabalin im Therapieregime hatte keinen Einfluss auf die Bewertung der trigeminalen Reizstoffe. Statistisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der trigeminalen Funktion:

Isoamylacetat $t(98) = -0.17$, $p = 0.87$; Eukalyptol $t(98) = 0.35$, $p = 0.73$; Eugenol $t(98) = -0.25$, $p = 0.98$ und Pfefferminz $t(98) = -0.52$, $p = 0.60$.

4.2.4 Vergleich männlicher und weiblicher Probanden

Um einen geschlechtsabhängigen Einfluss von Schmerzmedikamenten auf das olfaktorische und das trigeminale System einzuschätzen, erfolgte eine differenzierte Auswertung der Ergebnisse im SDI-Test und für die trigeminalen Reizstoffe für männliche und weibliche Probanden mit Analgetikaeinnahme.

Tabelle 4.3 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen Frauen (1) und Männern (2) in der Analgetikagruppe. Abgebildet sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie die Ergebnisse des t-Tests für die einzelnen Komponenten des SDI-Tests und insgesamt. * $p < 0.05$

	Geschlecht	MW (SD)	t-Wert	df	Signifikanz	N
Schwelle	1	8.63 (4.82)	0.87	98	0.39	73
	2	7.78 (2.73)				27
Diskrimination	1	12.01 (2.09)	3.13*	98	0.002	73
	2	10.48 (2.28)				27
Identifikation	1	11.64 (2.18)	0.25	98	0.81	73
	2	11.52 (2.46)				27
SDI	1	31.62 (4.81)	1.53	98	0.13	73
	2	29.89 (5.53)				27

Die Verschiedenheit der Mittelwerte in der Riechschwellentestung für männliche und weibliche Probanden lässt eine weibliche Überlegenheit erahnen, die sich allerdings im t-Test für unverbundene Stichproben bezüglich des SDI-Wertes, der Schwelle und der Identifikation als nicht signifikant erweist. In der Diskrimination von Gerüchen schneiden die weiblichen Versuchsteilnehmer mit $t(98) = 3,13$, $p = 0.002$ signifikant besser ab.

Zwischen den weiblichen und männlichen Versuchsteilnehmern zeigt sich keine signifikante Verschiedenheit bezüglich der vier trigeminalen Testsubstanzen. Eukalyptol verpasste dabei die Signifikanz mit $t(98) = 1,79$, $p = 0.09$ nur knapp.

Tabelle 4.4 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die trigeminalen Reizstoffe zwischen Frauen (1) und Männern (2) in der Analgetikagruppe. Abgebildet sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie die Ergebnisse des t-Tests für die einzelnen Trigeminalreizstoffe. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

	Geschlecht	MW (SD)	t-Wert	df	Signifikanz	N
Isoamylacetat	1	7.12 (1.87)	1.05	98	0.30	73
	2	6.60 (2.50)				27
Eukalytol	1	8.70 (1.55)	1.70	98	0.09	73
	2	8.09 (1.71)				27
Eugenol	1	6.24 (2.53)	0.17	98	0.87	73
	2	6.14 (2.46)				27
Pfefferminz	1	5.82 (2.44)	0.69	98	0.49	73
	2	5.45 (2.13)				27

4.2.5 Vergleich olfaktorische Testung Schmerz- und Kontrollgruppe

Die Auswertung der Ergebnisse in der SDI-Testung mit Hilfe der „Sniffin‘ Sticks“ war von allen 95 Probanden möglich. In unserer Kontrollgruppe erreichten 16 Teilnehmer ein Ergebnis von unter 30.3 Punkten und werden somit als hyposmisch eingestuft. Wie bereits erwähnt, gilt hierbei die Altersgruppe der 16-35 Jährigen als Referenzgruppe (Hummel et al., 2006). Im Vergleich zur Schmerzgruppe litten in der Kontrollgruppe 60% weniger an einer Hyposmie. Bei einem altersnormierten Grenzwert von 28 gelten nur noch vier Probanden als hyposmisch. In unserer Vergleichsgruppe befinden sich keine Anosmiker.

Einen Überblick über die Testergebnisse der Versuchs- und Kontrollgruppe liefert Abbildung 4.6. Die Identifikation von Gerüchen stellte sich in unserer Kontrollgruppe mit $t(193) = -5.09$, $p < 0.001$ als signifikant besser heraus. Auch in der Diskrimination von Gerüchen erreichte die Kontrollgruppe ohne Schmerzmitteleinnahme eine signifikant höhere Punktzahl, $t(193) = -2.97$, $p = 0.003$ als die Patienten mit Schmerzmitteleinnahme. Bezüglich der Geruchsschwelle ergab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, $t(193) = -0.04$, $p = 0.97$. Insgesamt zeigte sich die olfaktorische Funktion der Schmerzpatienten im SDI-Test mit $t(193) = -3.25$, $p = 0.001$ statistisch signifikant vermindert.

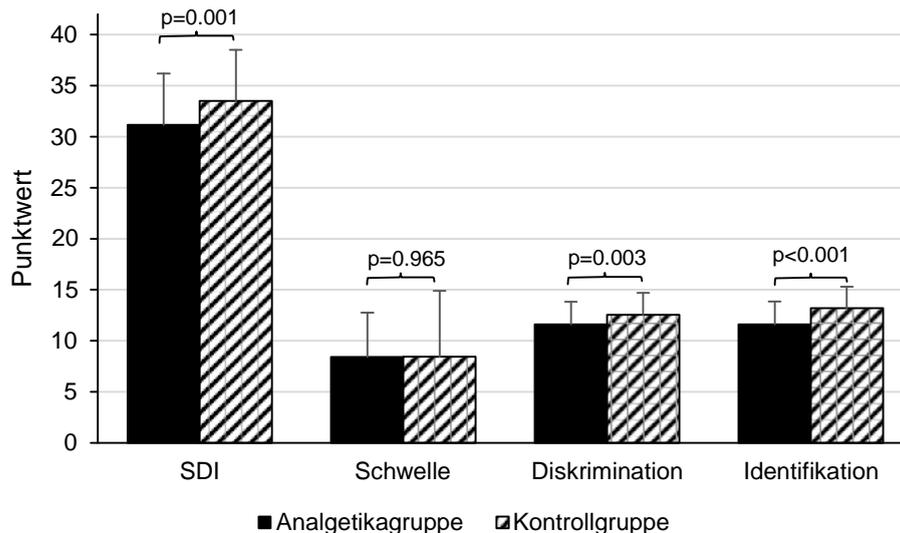


Abbildung 4.6 Vergleich der olfaktorischen Funktion zwischen der Analgetika- und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwert und die Standardabweichung der im SDI-Test erzielten Punktwerte. (t-Test bei unabhängigen Stichproben)

4.2.6 Vergleich trigeminale Testung Schmerz- und Kontrollgruppe

Für die Auswertung der Intensitätsbewertungen der trigeminalen Reizstoffe durch die Punktwerte auf der VAS standen die Werte von 95 Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe zur Verfügung. Einen Überblick über die Testergebnisse der Versuchs- und Kontrollgruppe bietet Abbildung 4.7. Durchschnittlich bewerteten die Probanden der Kontrollgruppe die Intensität der trigeminalen Empfindung von Isoamylacetat mit 8.26 Punkten (SD 1.50), die von Eukalyptol von 8.99 Punkten (SD 1.35), die von Eugenol mit 6.09 Punkten (SD 1.75) und die von Pfefferminz mit 7.91 Punkten (SD 2.22) auf der VAS. In der Auswertung unter Zuhilfenahme eines t-Tests unterschieden sich die Mittelwerte signifikant für die trigeminalen Reizstoffe Isoamylacetat mit $t(180.9) = -4.87$, $p < 0.001$, Eukalyptol mit $t(190.2) = -2.13$, $p = 0.034$ und für Pfefferminz mit $t(193) = -6.68$, $p < 0.001$ im Vergleich zur Schmerzgruppe. Für Eugenol erwies sich keine Verschiedenheit der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen mit $t(177.5) = 0.40$, $p = 0.69$. Unter Zuhilfenahme der Bonferroni-Methode wurde geprüft, in welcher WHO-Gruppe die größten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe zu finden sind. Eingangs wurde mit Hilfe des Levene-Tests die Homogenität der Varianzen überprüft. Für Isoamylacetat und Eugenol ergab sich dabei keine Varianzgleichheit. Die Signifikanztestung erfolgte hierbei unter Zuhilfenahme des Tamhane T2-Tests. Für Eukalyptol und Pfefferminz war eine Varianzgleichheit gegeben. Im Mehrfachvergleich für Isoamylacetat zeigt sich die Kontrollgruppe verglichen mit der WHO-Gruppe 1 ($p = 0.001$), der WHO-Gruppe 2 ($p = 0.002$) und WHO-Gruppe 3 ($p = 0.040$) signifikant verschieden. Auch in der Intensitätsbewertung für Pfefferminz unterschieden sich die Studienteilnehmer der

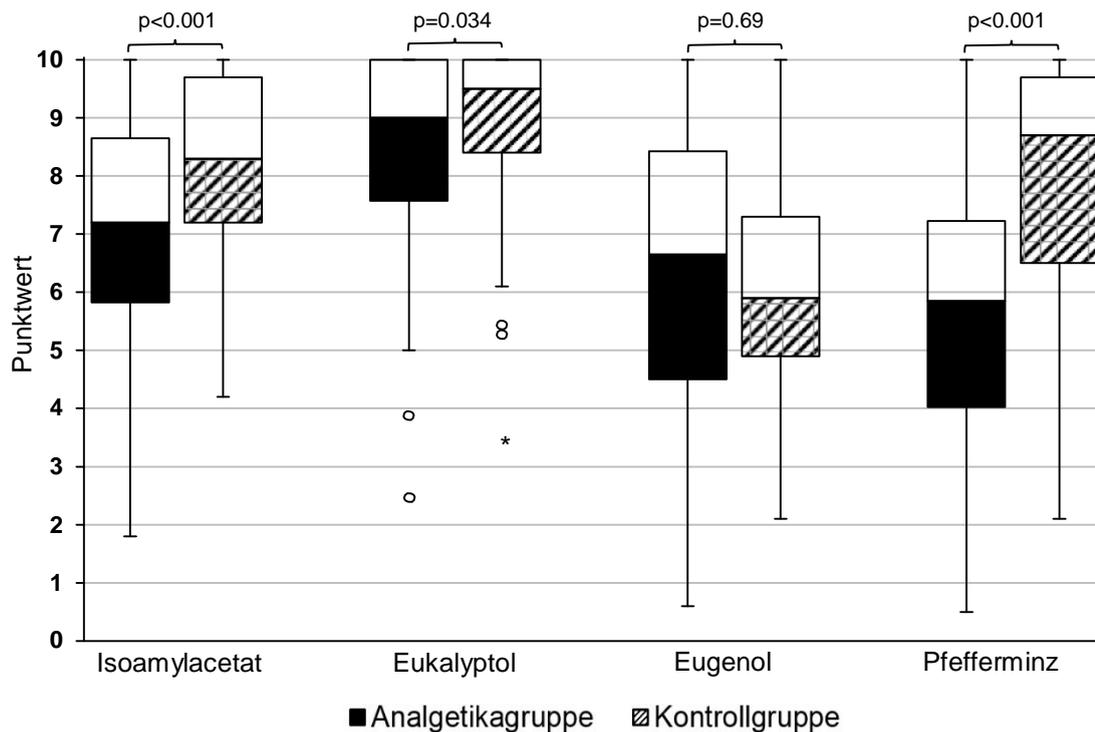


Abbildung 4.7 Vergleich für die Intensitätsbewertungen der Trigeminalreizstoffe auf der VAS zwischen der Analgetikagruppe und der Kontrollgruppe. (t-Test bei unabhängigen Stichproben)

Kontrollgruppe signifikant von allen drei WHO-Gruppen. Das Signifikanzniveau kann für die WHO-Gruppe 1 mit $p = 0.009$, für die WHO-Gruppe 2 mit $p < 0.001$ und für die WHO-Gruppe mit $p < 0.001$ angegeben werden. Bonferroni bzw. der Tamhane T2-Test zeigte keine Unterschiede für Eukalyptol oder Eugenol zwischen den einzelnen WHO-Gruppen und der Kontrollgruppe.

4.2.7 Stimmungsunabhängige Auswertung

Alle Probanden, die in der ADS mehr als 23 Punkte erreicht haben, zeigen Hinweise auf eine aktuelle depressive Episode. Um den Einfluss einer depressiven Stimmungslage auf die olfaktorische und trigeminale Funktion zu eliminieren, wurden diese Studienteilnehmer für die anschließenden Betrachtungen ausgeschlossen. Insgesamt machten 5 Probanden unter dauerhafter analgetischer Therapie in der ADS keine Angabe und bei 24 weiteren Probanden wurde ein Punktwert von über 23 ermittelt. Somit war die Auswertung der Ergebnisse in der olfaktorischen sowie trigeminalen Testung von 71 Probanden in der Analgetikagruppe und von 88 Teilnehmern in der Kontrollgruppe möglich. Die beiden Gruppen unterschieden sich hierbei bezüglich der Punktwerte in der ADS noch statistisch signifikant mit $t(157) = 5,78$, $p < 0.001$. Im Vergleich der Mittelwerte für die olfaktorische Funktion zwischen der Analgetika- und der Kontrollgruppe ergaben sich folgende Resultate: die Diskrimination von Düften stellte sich in

unserer Kontrollgruppe mit $t(157) = -2.92$, $p = 0.004$ als signifikant besser heraus. Auch in der Identifikation von Düften erreichte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere Punktzahl, $t(157) = -4.32$, $p < 0.001$ als die Patienten mit Analgetikaeinnahme. Bezüglich der Geruchschwelle ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, $t(157) = 0.08$, $p = 0.94$. Insgesamt zeigte sich die olfaktorische Funktion der Schmerzpatienten im SDI-Test mit $t(157) = -2.87$, $p = 0.005$ statistisch signifikant vermindert.

In der Auswertung der intranasalen trigeminalen Funktion zeigte sich zwischen den Versuchsteilnehmern mit und ohne Analgetikaeinnahme eine signifikante Verschiedenheit bezüglich der trigeminalen Reizstoffe Isoamylacetat und Pfefferminz (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5 Vergleich der Intensitätsbewertungen auf der VAS für die trigeminalen Reizstoffe zwischen der Analgetika(1)- und Kontrollgruppe (2). Abgebildet sind Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sowie die Ergebnisse des t-Tests für die einzelnen Trigeminusreizstoffe. *** $p < 0.001$

	Gruppe	MW (SD)	t-Wert	df	Signifikanz	N
Isoamylacetat	1	7.16 (1.97)	-3.95***	128.91	0.000	71
	2	8.28 (1.51)				88
Eukalytol	1	8.69 (1.59)	-1.12	157	0.27	71
	2	8.96 (1.39)				88
Eugenol	1	6.42 (2.34)	0.95	126.01	0.35	71
	2	6.11 (1.74)				88
Pfefferminz	1	5.67 (2.26)	-6.25***	157	0.000	71
	2	7.90 (2.22)				88

Die Minderung der olfaktorischen und der intranasalen trigeminalen Funktion bei Patienten mit chronischer Analgetikaeinnahme blieb auch nach Wegfall der möglich depressiven Probanden bestehen.

Damit sich beide Gruppen nicht signifikant im Punktwert in der ADS unterscheiden, war es notwendig als Zulassungskriterium einen ADS-Wert von weniger als 13 festzusetzen. In der Analgetikagruppe erfüllten 19 Probanden diese Voraussetzung und in der Kontrollgruppe waren es 59 Studienteilnehmer. Der Vergleich der olfaktorischen und der intranasalen trigeminalen Funktion zwischen beiden Gruppen lieferte übereinstimmende Aussagen, wie die Betrachtung unter Ausschluss der möglich depressiven Probanden. Allein die Diskrimination von Düften mit $t(76) = -1.65$, $p = 0.104$ verpasste unter diesen Voraussetzungen die Signifikanz.

4.3 Korrelationen

Um Zusammenhänge unserer Ergebnisse besser interpretieren zu können, wurden Korrelationsanalysen zu Alter, Stimmungslage, Medikamentendosis und Krankheitsdauer in Bezug zur olfaktorischen und trigeminalen Funktion durchgeführt. Diese Betrachtungen finden für den gesamten Stichprobenumfang (N=195) oder auf die Schmerzgruppe beschränkt (N=100) statt.

4.3.1 Probandenalter und SDI sowie Trigeminusreizstoffe

Für die Ergebnisse im SDI-Test ergibt sich eine negative Korrelation mit dem Alter. Somit vermindert sich die olfaktorische Funktion mit zunehmenden Alter. Für die trigeminalen Reizstoffe stellt sich nur für Isoamylacetat eine statistisch bedeutsame Korrelation mit dem Alter dar. Im höheren Lebensalter scheint die Empfindung für diesen Reizstoff herabgesetzt. Für Eukalyptol, Eugenol oder Pfefferminz lässt sich keine Abhängigkeit zum Lebensalter aufzeigen.

Tabelle 4.6 Korrelation des Alters mit den Ergebnissen in der SDI-Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion. ** die Korrelation ist auf einem Niveau von $p \leq 0.01$ (zweiseitig) signifikant

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz	N
SDI	-0.250**	0.001	195
Isoamylacetat	0.216**	0.002	195
Eukalyptol	-0.032	0.65	195
Eugenol	0.003	0.97	195
Pfefferminz	-0.036	0.61	195

4.3.2 Stimmungslage und SDI sowie Trigeminusreizstoffe

Zwischen dem Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung depressiver Symptome und den Ergebnissen im SDI-Test liegt eine negative Korrelation vor. Eine ausgeprägte depressive Stimmungslage führt somit zu einer reduzierten olfaktorischen Wahrnehmung. Doch nicht nur das olfaktorische System scheint unter dem Einfluss der Gemütslage zu stehen. Für die drei trigeminalen Reizstoffe Isoamylacetat, Eukalyptol und Pfefferminz ist ebenfalls eine negative Wechselbeziehung erkennbar. Eugenol zeigt sich unbeeinflusst. 190 Probanden waren bereit, den ADS-Bogen auszufüllen. Fünf Teilnehmer machten keine Angabe.

Tabelle 4.7 Korrelation der Punktwerte des ADS mit den Ergebnissen in der SDI-Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion. * die Korrelation ist auf einem Niveau von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) signifikant

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz	N
SDI	-0.149*	0.041	190
Isoamylacetat	-0.179*	0.013	190
Eukalyptol	-0.144*	0.048	190
Eugenol	0.030	0.68	190
Pfefferminz	-0.165*	0.023	190

4.3.3 Medikamentendosis und Einnahmedauer

Die Unterschiede in der olfaktorischen und trigeminalen Funktion zwischen der Gruppe mit Analgetikaeinnahme und der Kontrollgruppe hätten vermuten lassen, dass sich die Beeinträchtigung dieser beiden Systeme mit steigender Dosierung und zunehmender Einnahmedauer der Medikation ebenfalls verstärkt. In der Korrelationsanalyse zeigte sich keine Abhängigkeit zwischen der Dosis des analgetischen Präparates und dem SDI-Test oder den trigeminalen Reizstoffen. Selbiges erbrachte die Auswertung für die Dauer der Medikamenteneinnahme.

Tabelle 4.8 Korrelation der Einnahmedauer der Analgetika mit den Ergebnissen in der SDI-Testung für die olfaktorische Funktion und mit den Intensitätsbewertungen der einzelnen Trigeminusreizstoffe für die trigeminale Funktion. Es ergibt sich kein Zusammenhang.

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz	N
SDI	-0.055	0.59	100
Isoamylacetat	0.090	0.37	100
Eukalyptol	0.106	0.29	100
Eugenol	0.100	0.32	100
Pfefferminz	-0.063	0.53	100

4.3.4 Das olfaktorische und trigeminale System

Die bekannte wechselseitige Abhängigkeit beider chemosensorischen Systeme lässt sich auch in dieser Studie verdeutlichen. Studienteilnehmer, die im SDI-Test eine gute

Riechfunktion aufweisen, nehmen auch die trigeminalen Reizstoffe als intensiver war. Es besteht ein positiver korrelativer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im SDI-Test und des Intensitätsempfinden der trigeminalen Duftstoffe Isoamylacetat ($r = 0.256^{**}$ bei $p < 0.001$), Eukalyptol ($r = 0.152^*$ bei $p = 0.033$) und Pfefferminz ($r = 0.221^{**}$ bei $p = 0.002$). Bei näherer Betrachtung am Beispiel von Isoamylacetat ist diese Abhängigkeit durch die Diskrimination ($r = 0.212^{**}$ mit $p < 0.001$) und die Identifikation ($r = 0.274^{**}$ mit $p < 0.001$) von Gerüchen bedingt. Bei Eugenol bestätigt sich diese Verbindung nicht ($r = 0.106$ bei $p = 0.14$). Auch unter den vier Trigeminalreizstoffen liegt eine positive Korrelation vor, was die Stimmigkeit der Ergebnisse untermauert. Probanden, die Isoamylacetat als beispielsweise schwach empfunden, bewerteten auch Eukalyptol ($r = 0.489^{**}$ mit $p < 0.001$), Eugenol ($r = 0.170$ mit $p = 0.017$) und Pfefferminz ($r = 0.266^{**}$ mit $p < 0.001$) als wenig kräftig.

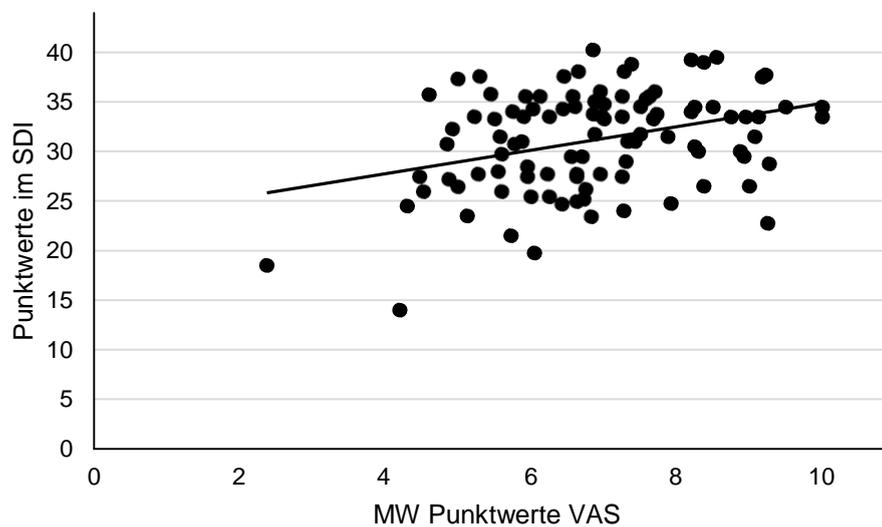


Abbildung 4.8 Korrelation der Punktwerte im SDI-Test mit der durchschnittlichen Intensitätsbewertung der vier trigeminalen Reizstoffe auf der VAS. $r = 0.279^{**}$ mit $p < 0.001$

5 Diskussion

Das olfaktorische und das trigeminale System sind in der Wahrnehmung von Duftmolekülen eng miteinander verknüpft und können modulierend auf das jeweils andere System wirken. Beide Systeme unterliegen vielen Einflussfaktoren. Neben häufigen Ursachen für Riechstörungen, wie Schädel-Hirn-Traumata, virale Infekte der oberen Atemwege oder neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson, führt auch die Einnahme verschiedener Medikamente zu einer Verschlechterung der Riechfunktion. Antibiotika wie Gentamycin oder Doxycyclin können mit einer Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion einhergehen. Als weitere Medikamentengruppen, für die ebenfalls olfaktorische Nebenwirkungen beschrieben wurden, sind Antiarrhythmika wie Diltiazem oder Amiodaron oder die Schmerzmittel Morphin und Remifentanyl zu nennen. Zahlreichen Studien über die pharmakologische Interaktion beschränken sich meist auf das olfaktorische System. Über den Einfluss von Medikamenten auf die intranasale trigeminale chemosensorische Funktion ist bisher wenig bekannt. Diese Dissertationsschrift untersucht im Rahmen einer klinischen Studie am Beispiel einer chronischen Einnahme von NSAR und Opioiden, ob Medikamente Auswirkungen auf das trigeminale System zeigen können. Im Hinblick auf eine immer älter werdenden Gesellschaft und eine mit Multimorbidität einhergehende Polypharmazie, sind genauere Kenntnisse über medikamentöse Auswirkungen auf die chemischen Sinne erforderlich.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Analgetika und die trigeminale Sensitivität

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass eine Beziehung zwischen einer chronischen Einnahme von Schmerzmedikamenten und einer verminderten trigeminalen chemosensorischen Funktion besteht. Die Kontrollgruppe nahm die angebotenen trigeminalen Reizstoffe Isoamylacetat, Eukalyptol und Pfefferminz signifikant stärker wahr als die Probanden unter dauerhafter analgetischer Therapie. Die beobachteten Unterschiede könnten darin begründet liegen, dass Opioidrezeptoren langfristige zu einer verminderten Aktivität trigeminaler Nervenfasern führen. δ - und μ -Opioidrezeptoren wurden bereits an trigeminalen Kerngebieten im Hirnstamm und an trigeminalen peripheren Nervenfasern nachgewiesen (Zhu et al., 1998; Ichikawa et al., 2005). Eine Aktivierung von μ -Rezeptoren wirkt hemmend und führt zu einer verringerten Transmitterfreisetzung und Signalweitergabe (Dhawan et al., 1996). Opioidrezeptoren

könnten so nicht nur die Weitergabe sensibler Impulse im N. trigeminus unterdrücken, sondern zusätzlich die chemosensorische Wahrnehmung inhibieren. Zusätzlich führen Opioide bzw. die dauerhafte Aktivierung von Opioidrezeptoren zu einer Inhibition bzw. Reduktion der Na⁺-Kanäle Na_v1.7 (Chattopadhyay et al., 2008; Leffler et al., 2012). Die spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle Na_v1.7 werden in peripheren sensiblen Nervenfasern und in trigeminalen Ästen exprimiert (Davies et al., 2006; Raymond et al., 2004) und spielen eine Rolle in der Aktivierung von Nozizeptoren. Gleichzeitig besteht über Na_v1.7 eine Verbindung zum olfaktorischen System. So geht ein Funktionsverlust des Gens SCN9A, welches für eine Untereinheit des Na_v1.7 kodiert, sowohl mit einem teilweise bzw. vollständig eliminierten Schmerzempfinden (Shorer et al., 2014), als auch mit einer Anosmie einher (Weiss et al., 2011). Ebenso führt eine höhere Anzahl funktionsfähiger SCN9A-Allele zu einer höheren olfaktorischen Sensitivität (Heimann et al., 2013). Die Na⁺-Kanäle Na_v1.7 konnten in ORN nachgewiesen werden und könnten dieses Phänomen erklären (Ahn et al., 2011). Inwieweit diese Na⁺-Kanäle Einfluss auf die trigeminale Chemosensorik ausüben können, bleibt beim gegenwärtigen Kenntnisstand unklar. Vorstellbar ist allerdings eine ähnliche Abhängigkeit wie beim olfaktorischen System, sodass Opioide über eine Inhibition der Na⁺-Kanäle Na_v1.7 auch modulierend auf die trigeminale Chemosensorik wirken könnten.

Einen Einfluss des Einzelnukleotid-Polymorphismus 118A>G im μ -Opioidrezeptorgen OPRM1 kann in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Dieser Nukleotidaustausch von Asparagin gegen Aspartat als 40. Aminosäure des μ -Opioidrezeptorproteins, welcher mit einer Allelfrequenz von etwa 12% angegeben wird (Skarke et al., 2004), bewirkt ein vermindertes Ansprechen auf Opioidanalgetika (Chou et al., 2006) und eine reduzierte Schmerzwahrnehmung im trigeminalen System (Lötsch et al., 2006). Befinden sich nun zufällig unter unseren Studienteilnehmern mit chronischer Analgetikaeinnahme mehr Träger des Polymorphismus 118A>G im μ -Opioidrezeptorgen OPRM1 als in unserer Kontrollgruppe, könnte bei diesen Probanden die trigeminale Sensitivität schon im Vorfeld herabgesetzt sein.

Unsere Studie zeigte gleichermaßen eine verminderte trigeminale Sensitivität für Probanden der Schmerzgruppe mit einer täglichen Einnahme von NSAR wie Metamizol oder Diclofenac. Diese Cyclooxygenasehemmer inhibieren die Prostaglandinsynthese an peripheren Nozizeptoren oder auch zentral. Die zentral inhibierende Wirkung wird vor allem für Metamizol oder Paracetamol angenommen (Karow & Lang-Roth, 2011). In der Schmerzübermittlung kommt vor allem dem Prostaglandin E₂ eine entscheidende Rolle zu. Dieses wirkt zwar selbst nicht schmerzauslösend, steigert jedoch durch seine spezifische Bindung an EP-Rezeptoren die Empfindlichkeit des TRPV1-Rezeptors für die Schmerzmediatoren Bradykinin, Serotonin oder Histamin (Moriyama et al., 2005). Immunhistochemisch konnten sowohl die Subtypen EP2 und EP3 des PG-E-Rezeptors an trigeminalen Nervenfasern nachgewiesen werden

(Patwardhan et al., 2008). In der gleichen Studie führten die spezifischen EP2 und EP3-Agonisten Butaprost und Sulproston zu einer Steigerung der Neuropeptidausschüttung und zu einer Erhöhung der Antwort auf Capsaicin, was die These der Modulation des trigeminalen Nozizeptors TRPV1 durch Prostaglandine untermauert. Prostaglandinrezeptoren wurden auch im N. spinalis n. trigemini und in höheren reizverarbeitenden Zentren wie dem Thalamus nachgewiesen (Myren et al., 2012). Ein weiteres Beispiel für den Einfluss von Prostaglandinen auf das trigeminale System ist Misoprostol. Klinisch konnte gezeigt werden, dass dieses Prostaglandin E₁-Analogon bei refraktärer Trigeminalneuralgie im Rahmen einer Multiplen Sklerose einen analgetischen Effekt aufweist (DMKG study group, 2003; Pfau et al., 2012). Prostaglandin E₁ wirkt dabei über denselben Mechanismus wie Prostaglandin E₂ in Nervenzellen (Tamiji & Crawford, 2010). Genaue Mechanismen über die molekulare Wirkungsweise von Misoprostol bleiben unklar. Es ist also vorstellbar, dass die Hemmung der Prostaglandinsynthese und die damit einhergehende Modulation am polymodalen TRPV1-Rezeptor nicht nur zu einer Minderung der sensiblen Komponente trigeminaler Nervenäste führt, sondern sich ebenfalls auf die trigeminale Chemorezeption auswirken könnte.

Auch elektrophysiologische Untersuchungen mittels evozierter Potentiale, die uns Auskunft über die kortikale Verarbeitung von trigeminaler Wahrnehmung geben (A Livermore et al., 1992), zeigen einen Einfluss von Analgetika auf das trigeminale System und untermauern so unsere Ergebnisse. So wird das Ausmaß trigeminaler Aktivierung durch nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen (Kobal et al., 1994) oder Flurbiprofen (Lötsch et al., 1995), sowie durch Opioide wie Tramadol (Hummel et al., 1996; Thürauf et al., 1996) vermindert.

Die sinnliche Wahrnehmung von Gerüchen wird durch die zeitgleiche Informationsaufnahme und -verarbeitung des olfaktorischen und trigeminalen Systems bestimmt. Da beide Systeme eng miteinander verbunden sind (Hummel & Livermore, 2002) und sowohl auf peripherer als auch auf zentraler Ebene (Stone & Rebert, 1970; Inokuchi et al., 1993; Schaefer et al., 2002) interagieren, könnte die Beeinträchtigung der trigeminalen Sensitivität bei den Schmerzprobanden auch das Ergebnis der durch Analgetika bedingten Verminderung der olfaktorischen Funktion sein. Die fehlenden Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentenklassen der NSAR und der niedrig bzw. hochpotenten Opioide in der trigeminalen Testung würden für einen solchen Einfluss sprechen. Weitere Studien zeigen, dass sich bei Patienten mit olfaktorischen Funktionsstörungen ebenfalls eine reduzierte trigeminale Sensitivität nachweisen lässt (Hummel et al., 2003; Frasnelli et al., 2006). Dieser Zusammenhang konnte auch in elektrophysiologischen Untersuchungen bestätigt werden (Hummel et al., 1996; Rombaux et al., 2008).

5.1.2 Analgetika und die olfaktorische Funktion

Des Weiteren zeigte unsere Studie einen Einfluss einer chronischen Analgetikaeinnahme auf die olfaktorische Funktion. Dies wird vor allem in einer Beeinträchtigung der Diskrimination und Identifikation von Gerüchen unter analgetischer Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich. Diese Ergebnisse könnten in der Tatsache begründet liegen, dass Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem weit verbreitet sind und sich auch in Strukturen des olfaktorischen Systems, wie dem Bulbus olfactorius, dem Hippocampus und der Amygdala finden (Mansour et al., 1994). Nur wenige kontrollierte Studien wurden bisher zu dieser Thematik durchgeführt. In dem bereits beschriebenen Selbstversuch von Rudolf Fröhlich 1851, schätzte er seine subjektive Geruchsempfindung nach dem Schnupfen von 50 mg Morphin als vermindert ein (Fröhlich, 1851). Auch in einer anderen Studie führte die Verabreichung eines hochpotenten Opioids eher zu einer Beeinträchtigung der olfaktorischen Wahrnehmung. Die intravenöse Gabe des Opioids Remifentanil hatte bei den 13 freiwilligen und gesunden Teilnehmern eine Erhöhung der Geruchsschwelle zur Folge hatte (Lötsch et al., 2001). Die Erhöhung der Geruchsschwelle korrelierte dabei mit einer steigenden Blutkonzentration des Opioids. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie, die vor allem einen Einfluss von Opioiden auf die Diskrimination und Identifikation von Duftstoffen zeigte, waren diese Komponenten des SDI-Wertes nach Remifentanil-Infusion nicht signifikant verschieden. Dieser Unterschied könnte die Auswirkung einer kurzfristigen und chronischen Opioid-Gabe offenlegen. Vorstellbar ist ein unmittelbarer Einfluss von Opioiden, der mit einer Minderung der Geruchsschwelle nach Applikation einhergeht und einer Habituation der Rezeptoren über eine langfristige Einnahme, die mit einer verminderten Diskrimination und Identifikation von Duftstoffen einhergeht.

5.1.3 Depression und olfaktorische und trigeminale Funktion

Ebenfalls kann eine Depression als Begleiterkrankung vieler Schmerzpatienten Einfluss auf die olfaktorische Funktion nehmen. Chronische Schmerzen stellen einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer psychischer Erkrankungen wie beispielsweise einer depressiven Störung dar (Korff & Simon, 1996). Bei 24 unserer Schmerzpatienten wurde bereits einmal eine depressive Episode diagnostiziert. Die vor der olfaktorischen und trigeminalen Testung durchgeführte Allgemeine Depressionsskala ergab bei 24 Teilnehmern aus der Analgetikagruppe Hinweise auf eine aktuelle depressive Stimmungslage. Im Rahmen einer akuten Depression waren in Studien die olfaktorische Sensitivität (Pause et al., 2001; Postolache et al., 2002; Pollatos et al., 2007) sowie das Volumen des Bulbus olfactorius (Negoiias et al., 2010) vermindert. Das reduzierte Bulbusvolumen kann dabei Hinweis auf eine

gestörte Neurogenesis während eines depressiven Geschehens sein (Negoiias et al., 2010; Yang et al., 2011). Der Schweregrad der Depression korreliert dabei mit dem Ausmaß des Riechverlustes (Zucco & Bollini, 2011). Auch die olfaktorische zentrale Geruchsverarbeitung zeigt sich mit einer reduzierten Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit von Gerüchen beeinträchtigt (Serby et al., 1990; Atanasova et al., 2010; Croy et al., 2014). In einigen Studien konnten keine Unterschiede in der Identifikationsfähigkeit von Gerüchen im Rahmen einer Depression aufgedeckt werden (Lombion-Pouthier et al., 2006; Postolache et al., 1999). Unsere Teilnehmer unter chronischer Analgetikatherapie zeigten eine intakte olfaktorische Sensitivität, bei reduzierter Diskrimination und Identifikation von Gerüchen. Die Korrelation zwischen den Punktwerten auf der Allgemeinen Depressionsskala mit den Ergebnissen in der SDI-Testung liefert Hinweise auf den Einfluss einer depressiven Stimmungslage auf die olfaktorische Wahrnehmung. Um die Frage zu beantworten, ob die verminderte olfaktorische Wahrnehmung im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie zu bringen ist oder das Ergebnis einer depressiven Stimmungslage, erfolgte die statistische Auswertung unter Wegfall aller Probanden bei denen es durch erhöhte Punktwerte in der Allgemeinen Depressionsskala Hinweise auf eine aktuelle depressive Episode gab. Die Minderung der olfaktorischen und der intranasalen trigeminalen Funktion bei Patienten mit chronischer Analgetikaeinnahme blieb auch nach Wegfall der möglich depressiven Studienteilnehmer bestehen. Dies bestätigt den Einfluss einer chronischen Analgetikaeinnahme auf die olfaktorische und trigeminale Wahrnehmung unabhängig von der aktuellen affektiven Situation.

Eine Modulation der trigeminalen Funktion durch ein depressives Geschehen wurde bisher nicht untersucht. Umgekehrt kann jedoch durch eine Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) des N. trigeminus Einfluss auf die Stimmungslage genommen werden und die depressiven Symptome einer medikamentös schwer einstellbaren Depression signifikant verbessern (Cook et al., 2013). Unsere Ergebnisse zeigen eine Abhängigkeit der trigeminalen Funktion von der aktuellen affektiven Situation. Eine Depression scheint somit neben der olfaktorischen Wahrnehmung auch die trigeminale Wahrnehmung zu beeinträchtigen. Unter Ausschluss der möglich depressiven Probanden entfällt dieser Zusammenhang.

5.1.4 Alter und die trigeminale Funktion

Unsere Ergebnisse zeigen eine altersabhängige Veränderung in der Wahrnehmung des trigeminalen Reizstoffes Isoamylacetat. So sinkt die trigeminale Sensitivität für diesen Duftstoff im höheren Lebensalter. In dieser Studie lässt sich dieser Zusammenhang für die anderen trigeminalen Reizstoffe Eukalyptol, Eugenol und Pfefferminz nicht nachweisen. Andere

Studien unter Verwendung von 1-Butanol (Wysocki et al., 2003), Menthol (Murphy, 1983; Frasnelli & Hummel, 2003), Eukalyptol (Hummel et al., 2003) oder CO₂ (Stevens et al., 1982) bestätigen die Abnahme der trigeminalen chemosensorische Funktion mit zunehmenden Alter.

5.2 Fehlermöglichkeiten

Die Auswahl der Teilnehmer für die Kontrollgruppe erfolgte über Aushänge in Blutspendezentren der HAEMA AG, in Arztpraxen und in betreuten Wohnanlagen des Deutschen Roten Kreuzes. Dadurch ist eine Selektierung gegeben und die Anforderung an eine zufällige Rekrutierung der Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung nur bedingt erfüllt. Eine mögliche Einflussnahme durch eine höhere Belastbarkeit und einer höheren Motivation bei den Probanden der Kontrollgruppe auf die Ergebnisse ist vorstellbar.

Viele Patienten, die in der Schmerzambulanz des Uniklinikums Dresden betreut werden, zeichnen sich durch starke Schmerzen mit einer schwierigen medikamentösen Schmerzeinstellung aus. Dies spiegelt sich in der unterschiedlichen Anzahl der Teilnehmer in den einzelnen Gruppen wieder. 54% (n=54) der Patienten mit Analgetikaeinnahme werden mit hochpotenten Opioiden behandelt und im Vergleich nur 12% (n=12) der Patienten mit Nichtopioiden. Die Varianz, also die Streuung der Mittelwerte einer Stichprobenverteilung, wird durch den Stichprobenumfang beeinflusst. Bei einer kleinen Stichprobe ist so die Wahrscheinlichkeit höher, einen Fehler 2. Art zu begehen, d.h. es wird fälschlicherweise die Alternativhypothese – die Behauptung, eine Einnahme von Nichtopioid-Analgetika und Opioiden wirken sich signifikant verschieden auf die trigeminale und olfaktorische Funktion aus – verworfen. Eine höhere Probandenanzahl in der WHO-Gruppe 1 würde die Möglichkeit eines Fehlers 2. Art reduzieren. In der statistischen Auswertung unter Zuhilfenahme eines t-Tests, der die Mittelwerte aller Schmerzpatienten mit einer Kontrollgruppe vergleicht, fällt der WHO-Gruppe 3, bedingt durch die höhere Teilnehmerzahl in dieser Gruppe, in der Auswertung ein größeres Gewicht zu.

Die trigeminalen Reizstoffe wurden über 14 Tage zur Testung verwendet. Danach wurden alle vier Substanzen erneut hergestellt. Trotz einer guten Verschlusskappe der Glasfläschchen und dem sofortigen Verschließen derselben nach Duftstoffpräsentation, ist ein Nachlassen der Intensität über die Dauer der Probenverwendung nicht auszuschließen. Auch blieb die Reihenfolge in der Darbietung der Reizstoffe gleich. Einige Probanden waren über die Intensität der ersten beiden Prüfsubstanzen Isoamylacetat und Eukalyptol erstaunt, dass die Inspiration der folgenden Duftstoffe zurückhaltender erfolgte. Alle Teilnehmer wurden nur einmal getestet. Es lässt sich somit keine Aussage über die Retest-Reliabilität der

Testmethode machen. In der Arbeiten von Doty lag der Korrelationskoeffizient bei $r=.94$, $p<.001$ bei erneuter Bewertung der Intensitäten der Trigeminalreizstoffe durch vier Anosmiker in einer zweiten Testung (Doty et al., 1978).

Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, die Intensität der trigeminalen Wahrnehmung für die Trigeminalreizstoffe einzuschätzen. Sie wurden vorher instruiert, ihre Aufmerksamkeit auf die für den N. trigeminus typischen Empfindungen wie brennend, scharf, stechend oder kühlend zu richten und das Ausmaß dieser Empfindung zu bewerten. Es ist vorstellbar, dass einige Probanden hierbei die Intensität der olfaktorischen Empfindung bewertet haben könnten. Auffallend ist, dass Eukalyptol, welches genau wie Pfefferminz einen Kühlungseffekt in der Nase hervorruft, im Vergleich zu Eugenol oder Isoamylacetat, welche eine kribbelnde und stechende Empfindung verursachen, als stärkster Duftstoff mit irritativen Eigenschaften beschrieben wurde.

5.3 Klinische Relevanz

Über den Einfluss einer chronischen analgetischen Therapie auf die olfaktorische und trigeminale Funktion, die eine Langzeiteinnahme von analgetischen Substanzen mit sich bringt, sollten die Patienten im Vorfeld einer solchen Therapie aufgeklärt werden. Durch ein geschultes Bewusstsein werden mögliche Symptome, wie das Nachlassen des Feingeschmacks, eher wahrgenommen. Die Teilnehmer mit Schmerzmitteleinnahme gaben subjektiv keine Änderung der Riech- oder Schmeckfunktion an. Trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds der Schmerzgruppe und der Kontrollgruppe in der olfaktorischen Funktion, verfügen die Teilnehmer mit analgetischer Therapie im Durchschnitt über eine gute Riechfunktion. Die Mittelwerte beider Gruppen in der SDI-Testung unterscheiden sich um 2,34 Punkte. Eine klinisch relevante Änderung der olfaktorischen Funktion besteht bei einer Änderung der Ergebnisse in der SDI-Testung um 6 oder mehr Punkte (Gudziol et al., 2006).

5.4 Ausblick

Zukünftige klinische Studien, die sich mit dem Einfluss von Analgetika auf das olfaktorische oder trigeminale System befassen wollen, sollten die oben genannten Einschränkungen dieser Dissertationsschrift berücksichtigen. Die Patientengruppe sollte hinsichtlich der unterschiedlichen analgetischen Medikamentenklassen homogener gestaltet sein, um genauere Angaben über die klinischen Auswirkungen von nichtopioiden Analgetika treffen zu können. Des Weiteren sollten Patienten, bei denen bereits eine depressive Episode

diagnostiziert oder erhöhte Punktwerte in der Allgemeinen Depressionsskala festgestellt wurden, von der Studie ausgeschlossen werden, um zusätzliche Einflussfaktoren auf die olfaktorische Funktion zu minimieren. Insgesamt wurden in dieser Studie vier Duftstoffe mit einer hohen trigeminalen Komponente verwendet. Um die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse zu erhöhen, sollten in zukünftigen Untersuchungen rein trigeminale Reizstoffe wie Kohlendioxid verwendet werden. Der Einsatz von chemosomatosensiblen evozierten Potenzialen oder von Schleimhautpotenzialen, den sog. negativen Membranpotenzialen (NMP), bieten ebenfalls Möglichkeiten zur objektiven Untersuchung des trigeminalen Systems. Unsere Ergebnisse zeigten erstmals eine Abhängigkeit der trigeminale Funktion von der Stimmungslage. Ob dies nur ein Resultat olfaktorischer und trigeminaler Interaktion ist oder eher Hinweise auf eine Einflussnahme von kognitiven Zuständen auf das trigeminale System liefert, muss Gegenstand anschließender Studien sein. Ebenfalls sind genauere Erkenntnisse über molekulare Mechanismen von Opioiden und Prostaglandinen an trigeminalen Rezeptoren notwendig.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Für verschiedene Medikamente, wie Antihypertonika oder Antibiotika, konnte gezeigt werden, dass sie ursächlich für Riech-oder Schmeckstörungen sein können. Auch für Opioide wurde ein Einfluss auf die olfaktorische Sensitivität beschrieben. Doch es liegen bisher wenige Daten vor, die eine medikamentöse Interaktion mit dem trigeminalen System beschreiben. Die Subtypen EP2 und EP3 des Prostaglandinrezeptors E2 konnten zusammen mit μ - und κ -Opioidrezeptoren in trigeminalen Nervenfasern und in trigeminalen Kerngebieten nachgewiesen werden, sodass eine Modulation der trigeminalen chemosensorischen Funktion durch Prostaglandinsynthesehemmer oder durch Opioide vorstellbar ist. In der klinischen Anwendung finden Analgetika Einsatz in Krankheitsbildern mit trigeminaler Affektion. So werden diese bei der symptomatischen Trigeminusneuralgie oder bei Zahnschmerzen herangezogen. Elektrophysiologische Untersuchungen an der nasalen Mukosa wiesen einen kurzfristigen Effekt von Opioiden auf die trigeminale chemosensorische Sensitivität nach.

Fragestellung: Kommt es bei Patienten mit einer langjährigen Einnahme von Analgetika im Vergleich zu Gesunden zu einer Minderung der intranasalen chemosensorischen trigeminalen und olfaktorischen Funktion? **Methode:** Untersucht wurde eine Stichprobe von Patienten, die aufgrund chronischer Schmerzen auf eine langfristige Analgetikatherapie angewiesen ist [N = 100; 73 weiblich, 27 männlich; Alter (MW) = 61,26 + / - 12,18 Jahre; Dauer der Medikamenteneinnahme (MW) = 4,66 + / - 3,80 Jahre] und eine hinsichtlich Alter und Geschlecht entsprechende gesunde Kontrollgruppe [N = 95; 70 weiblich, 25 männlich; Alter (MW) = 58,82 + / - 14,13 Jahre; keine Medikamenteneinnahme]. Die Patienten mit Analgetikaeinnahme wurden abhängig von ihrer Medikation, entsprechend des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie, in drei Gruppen unterteilt. Zur Erfassung der olfaktorischen Funktion dienten die „Sniffin‘ Sticks“- eine umfassende Testmethode, mit der sich die Geruchsschwelle, sowie die Diskrimination und Identifikation von Düften bestimmen lassen. Die trigeminale chemosensorische Funktion wurde mit Hilfe von vier trigeminalen Reizstoffen (Isoamylacetat, Eukalyptol, Eugenol und Pfefferminz) bestimmt, die den Probanden in kleinen Glasfläschchen nacheinander dargeboten wurden. Nach jeder Reizstoffdarbietung wurde die Intensität der trigeminalen Empfindung anhand einer Visuellen Analogskala bewertet. **Ergebnisse:** Die drei Gruppen der Schmerzpatienten (nichtopioide Analgetika, schwach und stark wirksame Opioide) unterschieden sich nicht hinsichtlich der olfaktorischen und trigeminalen Funktion. Die Gruppe mit einer chronischen Analgetikaeinnahme erreichte im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Medikamenteneinnahme signifikant niedrigere Punktwerte in der SDI-Testung ($p=0.001$). Die Unterschiede waren

insbesondere in der Diskrimination von Gerüchen ($p=0.003$) und in der Identifikation von Gerüchen ($p<0.001$) ausgeprägt, wohingegen sich für die Schwellentestung mittels PEA keine Unterschiede zeigten ($p=0.97$). Die trigeminale chemosensorische Funktion der Schmerzpatienten unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe. Die Intensitäten der trigeminalen Empfindung wurden für Isoamylacetat ($p<0.001$), Eukalyptol ($p=0.034$) und Pfefferminz ($p<0.001$), aber nicht für Eugenol ($p=0.69$) statistisch signifikant niedriger bewertet als in der Kontrollgruppe. Die niedrigsten Bewertungen gab dabei die Patientengruppe mit einer Einnahme von nichtopioiden Analgetika ab. Die Allgemeine Depressionsskala, als Screeninginstrument für den aktuellen Grad an Beeinträchtigung durch depressionstypische Symptome, zeigte erhöhte Punktwerte bei 24 Patienten in der Analgetikagruppe und bei drei Probanden in der Kontrollgruppe. Dies könnte auf eine mögliche depressive Episode hindeuten. **Schlussfolgerung:** Die vorliegenden Ergebnisse liefern Nachweise über eine Affektion der trigeminalen Chemosensorik unter dauerhafter analgetischer Therapie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ohne Medikamenteneinnahme. Die unterschiedlichen analgetischen Wirkstoffgruppen der nichtopioiden und opioden Analgetika wiesen dabei einen gleichwertigen Einfluss auf. Darüber hinaus wurden weitere Hinweise über die Auswirkung von Schmerzmedikamenten auf die olfaktorische Funktion, insbesondere auf die Diskrimination und Identifikation von Gerüchen erbracht. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse wäre die Interaktion von NSAR und Opioiden mit Prostaglandin- und Opioidrezeptoren in trigeminalen peripheren Nervenfasern und in Kerngebieten des N. trigeminus. Die Minderung der olfaktorischen Funktion durch nichtopioiden Analgetika sowie durch Opioide könnte das Ergebnis einer pharmakologischen Wirkung an Opioidrezeptoren in Strukturen des olfaktorischen Systems, wie dem Bulbus olfactorius oder der Amygdala, sein. Die Minderung der olfaktorischen und der intranasalen trigeminalen Funktion bei Patienten mit chronischer Analgetikaeinnahme blieb auch nach Wegfall der möglich depressiven Studienteilnehmer bestehen. Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen der Stimmungslage und der trigeminalen chemosensorischen Funktion. Im Rahmen einer depressiven Episode scheint die intranasale trigeminale Wahrnehmung vermindert, was auf eine Interaktion des olfaktorischen Systems mit dem trigeminalen System hindeuten könnte.

Summary

Background: It has been shown that drugs (e.g. antihypertensives, antibiotics or analgesics) interfere with the nasal chemosensory system, but the effects on the trigeminal system are poorly investigated. The prostaglandin E2 receptor subtypes EP2 and EP3 together with the μ - and κ -opioid receptors were found in trigeminal ganglion cells and in the trigeminal nucleus, so prostaglandins and opioids may interact and modulate the trigeminal chemoreception. Analgesics are known to affect the trigeminal nerve especially in neuralgias and dental pain. Electrophysiological investigations on the nasal mucosa revealed that the trigeminal function might be influenced by opioids. **Aim:** The aim of this study was to investigate the influence of non-opioid drugs and weak or strong opioids on the intranasal olfactory and trigeminal system. **Method:** A sample of patients suffering from chronic pain with a long-term use of analgesics [n=100; 73 females, 27 males; mean age= 61.26 years (30 - 79 years); mean intake of medication: 4.66 years (0.5 – 16 years)] and a sample of healthy controls matched by age and gender [n=95; 70 females, 25 males; mean age: 58.82 yrs (19 – 92 yrs); no analgesics] were examined. Patients with analgesic use were assigned to three groups depending on their treatment based on the World Health Organizations' guidelines for pain relief. Olfactory function was tested using the 'Sniffin' Sticks' (thresholds for PEA, tests for odor discrimination and odor identification). For trigeminal stimulation, four odors (isoamyl acetate, eucalyptus, cineole and peppermint) were presented alternately in sniff bottles to the participants who rated the intensity of the trigeminal sensation using a visual analogue scale. **Results:** Olfactory and trigeminal function was not found to be different between the pain patients with non-opioid drugs and weak or strong opioids. But patients under the influence of pain medication exhibited significantly lower TDI scores ($p=0.001$) than voluntary participants who did not take any analgesics. Differences were very marked for odor discrimination ($p=0.003$) and odor identification ($p<0.001$), but not significant for PEA odor thresholds ($p=0.965$). Also trigeminal function in pain patients differed significantly compared to controls. Intensities of the stimuli were rated significantly lower for isoamyl acetate ($p<0.001$), eucalyptus ($p=0.034$) and peppermint ($p<0.001$), but not for cineole ($p=0.69$) than in controls. Lowest results were seen in patients with non-opioid drugs. Rating scale for depression revealed depressive symptoms in 23 pain patients and in 3 control subjects. **Conclusion:** The present results indicate that analgesic treatment in patients with chronic pain appears to reduce intranasal trigeminal function compared to healthy controls without any use of medication. This effect might be mediated due to interaction with opioid receptors in trigeminal ganglia and trigeminal nucleus

or due to trigeminal /olfactory interaction. The effect of non-opioids and opioids to the olfactory and trigeminal system is equal. Olfactory and trigeminal affection might be independent of co-existing depression.

7 Literaturverzeichnis

Ahn H-S, Black JA, Zhao P, Tyrrell L, Waxman SG, Dib-Hajj SD. 2011. Nav1.7 is the predominant sodium channel in rodent olfactory sensory neurons. *Mol Pain* 7: 32.

Alimohammadi H, Silver WL. 2000. Evidence for Nicotinic Acetylcholine Receptors on Nasal Trigeminal Nerve Endings of the Rat. *Chem. Senses* 25: 61–66.

Andersson DA, Chase HW, Bevan S. 2004. TRPM8 activation by menthol, icilin, and cold is differentially modulated by intracellular pH. *J. Neurosci.* 24: 5364–5369.

Arvidsson U, Dado RJ, Riedl M, Lee JH, Law PY, Loh HH, Elde R, Wessendorf MW. 1995. delta-Opioid receptor immunoreactivity: distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin. *J. Neurosci.* 15: 1215–1235.

Atanasova B, El-Hage W, Chabanet C, Gaillard P, Belzung C, Camus V. 2010. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Research* 176: 190–196.

Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, Tobias JK, C102/106 Study Group. 2010a. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 11: 600–608.

Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. 2004. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41: 849–857.

Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber A. 2011. *Praktische Schmerztherapie: Interdisziplinäre Diagnostik - multimodale Therapie.* Springer.

Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Högestätt ED, Julius D, Jordt S-E, Zygmunt PM. 2005. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102: 12248–12252.

Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt S-E, Julius D. 2007. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448: 204–208.

Bautista DM, Sigal YM, Milstein AD, Garrison JL, Zorn JA, Tsuruda PR, Nicoll RA, Julius D. 2008. Pungent agents from Szechuan peppers excite sensory neurons by inhibiting two-pore potassium channels. *Nat. Neurosci.* 11: 772–779.

Becker DE. 2010. Pain Management: Part 1: Managing Acute and Postoperative Dental Pain. *Anesth Prog* 57: 67–79.

Behbehani MM. 1995. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progress in neurobiology* 46: 575–605.

Birbaumer N. 1986. *Schmerz.* Miltner, W./Birbaumer, N./Gerber, WD (Hg.): *Verhaltensmedizin.* Berlin: Springer 113–134.

Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. 2006. Glutamate receptors and pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 17: 592–604.

- Bonaventure P, Voorn P, Luyten WH, Jurzak M, Schotte A, Leysen JE. 1998. Detailed mapping of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function. *Neuroscience* 82: 469–484.
- Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A. 1987. Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neurosci. Lett.* 77: 181–186.
- Brennan PA, Zufall F. 2006. Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444: 308–315.
- Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. 2005. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Res. Brain Res. Rev.* 50: 305–335.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175–187.
- Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. 1995. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine* 20: 722–728.
- Carbone V, Leonardi A, Pavese M, Raviola E, Giordano M. 2004. [Herpes zoster of the trigeminal nerve: a case report and review of the literature]. *Minerva Stomatol* 53: 49–59.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–824.
- Chattopadhyay M, Mata M, Fink DJ. 2008. Continuous delta opioid receptor activation reduces neuronal voltage gated sodium channel (NaV1.7) levels through activation of protein kinase C in painful diabetic neuropathy. *J Neurosci* 28: 6652–6658.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, et al. 2009. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain* 10: 113–130.e22.
- Chou W-Y, Wang C-H, Liu P-H, Liu C-C, Tseng C-C, Jawan B. 2006. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 105: 334–337.
- Chung M-K, Jung SJ, Oh SB. 2011. Role of TRP channels in pain sensation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 704: 615–636.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Hudnell HK. 1997. Agonistic sensory effects of airborne chemicals in mixtures: odor, nasal pungency, and eye irritation. *Percept Psychophys* 59: 665–674.
- Cook IA, Schrader LM, Degiorgio CM, Miller PR, Maremont ER, Leuchter AF. 2013. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: acute outcomes in an open pilot study. *Epilepsy Behav* 28: 221–226.
- Cook SP, Vulchanova L, Hargreaves KM, Elde R, McCleskey EW. 1997. Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons. *Nature* 387: 505–508.
- Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, Hummel T. 2014. Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of Affective Disorders*.
- D’Mello R, Dickenson AH. 2008. Spinal cord mechanisms of pain. *Br. J. Anaesth.* 101: 8–16.
- Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Möhrlein F, Frings S. 2013. Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *Eur. J. Neurosci.* 37: 572–582.

- Davies SL, Loescher AR, Clayton NM, Bountra C, Robinson PP, Boissonade FM. 2006. Changes in sodium channel expression following trigeminal nerve injury. *Exp. Neurol.* 202: 207–216.
- Delank PD med K-W. 2008. Aerodynamik im Bereich des Riechorgans. In: Stoll U-PD med W, editors. *Klinik der menschlichen Sinne*, Springer Vienna, p 51–58.
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, Hamon M. 1996. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 48: 567–592.
- DMKG study group. 2003. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 250: 542–545.
- Doty RL. 2001. Olfaction. *Annual Review of Psychology* 52: 423–452.
- Doty RL, Bromley SM. 2004. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 37: 1229–1254.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol. Behav.* 20: 175–185.
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem. Senses* 20: 645–656.
- Evans MS, Cheng X, Jeffry JA, Disney KE, Premkumar LS. 2012. Sumatriptan Inhibits TRPV1 Channels in Trigeminal Neurons. *Headache* 52: 773–784.
- Farbman AI. 2000. Cell biology of olfactory epithelium. *The neurobiology of taste and smell* 2: 131–158.
- Finger TE, Böttger B. 1993. Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat. *J. Comp. Neurol.* 334: 117–124.
- Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 8981–8986.
- Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413: 211–218.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. “Mini-mental state.” *Journal of Psychiatric Research* 12: 189–198.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res.* 987: 201–206.
- Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience* 142: 541–546.
- Fröhlich R. 1851. Ueber einige Modificationen des Geruchsinnens. *Akad. Wiss. Wien Math.-Nat. CL* 6: 322–328.
- Furlan AD, Imamura M, Dryden T, Irvin E. 2008. Massage for low-back pain. In: *The Cochrane Collaboration and Furlan AD, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd,.
- Fusco BM, Alessandri M. 1992. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth. Analg.* 74: 375–377.

- Fusco BM, Fiore G, Gallo F, Martelletti P, Giacobozzo M. 1994. "Capsaicin-sensitive" sensory neurons in cluster headache: pathophysiological aspects and therapeutic indication. *Headache* 34: 132–137.
- Garver-Apgar CE, Gangestad SW, Thornhill R, Miller RD, Olp JJ. 2006. Major Histocompatibility Complex Alleles, Sexual Responsivity, and Unfaithfulness in Romantic Couples. *Psychological Science* 17: 830–835.
- Gauriau C, Bernard JF. 2002. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp Physiol* 87: 251–258.
- Gerhold KA, Bautista DM. 2009. Molecular and cellular mechanisms of trigeminal chemosensation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170: 184–189.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J. Neurosci.* 22: 10819–10828.
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. 2003. Encoding Predictive Reward Value in Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex. *Science* 301: 1104–1107.
- Graumann W, Sasse D (Hrsg). 2005. *CompactLehrbuch Anatomie*. Schattauer Verlag, Stuttgart (Sinnessysteme, Haut, ZNS, Periphere Leitungsbahnen; 3)
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 116: 1858–1863.
- Hasenbring M. 2000. Attentional control of pain and the process of chronification. In: J. Sandkuhler BB, G. F. Gebhart, editors. *Progress in Brain Research*, Elsevier, 525–534.
- Hatt, H. 2003. Von der Nase bis ins Gehirn: Düfte nehmen Gestalt an. In: *Neurorubin Sonderheft 2003*: 13-17.
- Hatt H. 2004. Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chemistry & biodiversity* 1: 1857–1869.
- Hautzinger, M, Bailer, M (1993). *Allgemeine Depressions Skala*. Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen.
- Hautzinger M, Bailer, M, Hofmeister D, Keller F. 2012. *Allgemeine Depressionsskala: ADS*. Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Hegg CC, Greenwood D, Huang W, Han P, Lucero MT. 2003. Activation of purinergic receptor subtypes modulates odor sensitivity. *The Journal of neuroscience* 23: 8291–8301.
- Heimann D, Lötsch J, Hummel T, Doehring A, Oertel BG. 2013. Linkage between increased nociception and olfaction via a SCN9A haplotype. *PLoS ONE* 8: e68654.
- Heldin C-H (Hrsg). 2004. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004* [Aktualisiert am: 17.03.2014, Aufruf am 17.03.2014] URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/press.html
- Henkin RI. 1994. Drug-Induced Taste and Smell Disorders: Incidence, Mechanisms and Management Related Primarily to Treatment of Sensory Receptor Dysfunction. *Drug Safety* 11: 318–377.

- Henschke N, Ostelo RW, Tulder MW van, Vlaeyen JW, Morley S, Assendelft WJ, Main CJ. 2010. Behavioural treatment for chronic low-back pain. In: The Cochrane Collaboration and Henschke N, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd,.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S. 2011. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 41: 1073–1093.
- Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. 1996a. Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chemical senses* 21: 75–79.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. 2003. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters* 140-141: 273–280.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2006. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 264: 237–243.
- Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International archives of occupational and environmental health* 75: 305–313.
- Hummel T, Livermore A, Hummel C, 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, Roscher S, Pauli E, Frank M, Liefhold J, Fleischer W, Kobal G. 1996c. Assessment of analgesia in man: tramadol controlled release formula vs. tramadol standard formulation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51: 31–38.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin” Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses* 22: 39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen. *Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 46-47.
- Ichikawa H, Schulz S, Höllt V, Sugimoto T. 2005. Delta-opioid receptor-immunoreactive neurons in the rat cranial sensory ganglia. *Brain Research* 1043: 225–230.
- Ichikawa H, Sugimoto T. 2002. The co-expression of ASIC3 with calcitonin gene-related peptide and parvalbumin in the rat trigeminal ganglion. *Brain Research* 943: 287–291.
- Inokuchi A, Kimmelman CP, Jr JBS. 1993. Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249: 473–477.
- Jelaso AM, Acevedo S, Dang T, Lepere A, Ide CF. 1998. Interleukin-1beta and its type 1 receptor are expressed in developing neural circuits in the frog, *Xenopus laevis*. *J. Comp. Neurol.* 394: 242–251.
- Karow T, Lang-Roth R. 2011. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 19. Aufl. Karow, Köln.

- Kharoubi S. 2003. Drug induced anosmia with nifedipine. *Presse Medicale* 32: 1269–1272.
- Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. 1999. [Smell and taste disorders]. *Schweiz Med Wochenschr* 129: 1039–1046.
- Kobal G. 1985. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* 22: 151–163.
- Kobal G, Hummel C, Gruber M, Geisslinger G, Hummel T. 1994. Dose-related effects of ibuprofen on pain-related potentials. *British journal of clinical pharmacology* 37: 445.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222–226.
- Korff MV, Simon G. 1996. The relationship between pain and depression. *British Journal of Psychiatry* 168: 101–108.
- Kouyanou K, Pither CE, Rabe-Hesketh S, Wessely S. 1998. A comparative study of iatrogenesis, medication abuse, and psychiatric morbidity in chronic pain patients with and without medically explained symptoms. *Pain* 76: 417–426.
- Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Rawson NE. 2002. The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *Laryngoscope* 112: 1183–1189.
- Laska M, Distel H, Hudson R. 1997. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem. Senses* 22: 447–456.
- Latremoliere A, Woolf CJ. 2009. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain* 10: 895–926.
- Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, Nau C. 2012. Local Anesthetic-like Inhibition of Voltage-gated Na⁺ Channels by the Partial μ -opioid Receptor Agonist Buprenorphine: *Anesthesiology* 116: 1335–1346.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *The Laryngoscope* 110: 417–421.
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. 2009. Acupuncture for migraine prophylaxis. In: *The Cochrane Collaboration and Linde K, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.,
- Livermore A, Hummel T, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 83: 201–210.
- Lombion-Pouthier S, Vandel P, Nezelof S, Haffen E, Millot J-L. 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 90: 187–191.
- Lötsch J, Darimont J, Skarke C, Zimmermann M, Hummel T, Geisslinger G. 2001. Effects of the opioid remifentanyl on olfactory function in healthy volunteers. *Life Sci.* 69: 2279–2285.
- Lötsch J, Geisslinger G, Hummel T. 2012. Sniffing out pharmacology: interactions of drugs with human olfaction. *Trends in Pharmacological Sciences* 33: 193–199.
- Lötsch J, Geisslinger G, Mohammadian P, Brune K, Kobal G. 1995. Effects of flurbiprofen enantiomers on pain-related chemo-somatosensory evoked potentials in human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 40: 339–346.

- Lötsch J, Stuck B, Hummel T. 2006. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav. Neurosci.* 120: 1218–1224.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L. 2010. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 865–873.
- Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, Windt DA van der, Berman BM, Bouter LM. 2010. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. In: The Cochrane Collaboration and Manheimer E, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd,.
- Mansour A, Fox CA, Burke S, Meng F, Thompson RC, Akil H, Watson SJ. 1994. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: An in situ hybridization study. *The Journal of Comparative Neurology* 350: 412–438.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB. 2005. Role of the Immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 521–532.
- Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, Arrowsmith F. 1993. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 13: 114–116.
- Merskey H. 1986. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl* 3: 226.
- Minami T, Nakano H, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ushikubi F, Ichikawa A, Narumiya S, Ito S. 2001. Characterization of EP receptor subtypes responsible for prostaglandin E2-induced pain responses by use of EP1 and EP3 receptor knockout mice. *British Journal of Pharmacology* 133: 438–444.
- Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. 2005. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Molecular Pain* 1: 3.
- Mujica-Parodi LR, Strey HH, Frederick B, Savoy R, Cox D, Botanov Y, Tolkunov D, Rubin D, Weber J. 2009. Chemosensory Cues to Conspecific Emotional Stress Activate Amygdala in Humans. *PLoS ONE* 4: e6415.
- Murphy C. 1983. Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. *J Gerontol* 38: 217–222.
- Myren M, Olesen J, Gupta S. 2012. Prostaglandin E2 receptor expression in the rat trigeminal-vascular system and other brain structures involved in pain. *Neurosci. Lett.* 506: 64–69.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169: 415–421.
- Novakova-Tousova K, Vyklicky L, Susankova K, Benedikt J, Samad A, Teisinger J, Vlachova V. 2007. Functional changes in the vanilloid receptor subtype 1 channel during and after acute desensitization. *Neuroscience* 149: 144–154.

- Ohishi H, Akazawa C, Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. 1995. Distributions of the mRNAs for L-2-amino-4-phosphonobutyrate-sensitive metabotropic glutamate receptors, mGluR4 and mGluR7, in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 360: 555–570.
- Oka K, Oka T, Hori T. 1997. Prostaglandin E2 may induce hyperthermia through EP1 receptor in the anterior wall of the third ventricle and neighboring preoptic regions. *Brain Res.* 767: 92–99.
- Paice JA, Cohen FL. 1997. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 20: 88–93.
- Pappagallo M, Campbell JN. 1994. Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. *Annals of Neurology* 35: S54–S56.
- Parker GH. 1912. The relation of smell, taste, and the common chemical sense in vertebrates. *J. Acad. Natl Sci.*, 15,221 -234.
- Parrish-Aungst S, Shipley M t., Erdelyi F, Szabo G, Puche A c. 2007. Quantitative analysis of neuronal diversity in the mouse olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology* 501: 825–836.
- Patwardhan AM, Vela J, Farugia J, Vela K, Hargreaves KM. 2008. Trigeminal nociceptors express prostaglandin receptors. *J. Dent. Res.* 87: 262–266.
- Paulsen F, Waschke J. 2010. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*. 3 Bände und Tabellenheft. 23. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München.
- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 35: 271–277.
- Pfau G, Brinkers M, Treuheit T, Kretzschmar M, Sentürk M, Hachenberg T. 2012. Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Pain Med* 13: 1377–1378.
- Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M. 2007. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 102: 101–108.
- Postolache TT, Doty RL, Wehr TA, Jimma LA, Han L, Turner EH, Matthews JR, Neumeister A, No C, Kroger H. 1999. Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *Journal of affective disorders* 56: 27–35.
- Postolache TT, Wehr TA, Doty RL, Sher L, Turner EH, Bartko JJ, Rosenthal NE. 2002. Patients with seasonal affective disorder have lower odor detection thresholds than control subjects. *Archives of general psychiatry* 59: 1119–1122.
- Preti G, Wysocki CJ, Barnhart KT, Sondheimer SJ, Leyden JJ. 2003. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biol. Reprod.* 68: 2107–2113.
- Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. 2004. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs* 18: 671–685.
- Raymond CK, Castle J, Garrett-Engle P, Armour CD, Kan Z, Tsinoremas N, Johnson JM. 2004. Expression of alternatively spliced sodium channel alpha-subunit genes. Unique splicing patterns are observed in dorsal root ganglia. *J. Biol. Chem.* 279: 46234–46241.

Rombaux P, Mouraux A, Keller T, Hummel T. 2008. Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology* 46: 170–174.

Rowbotham MC. 1994. Postherpetic neuralgia. *Semin Neurol* 14: 247–254.

Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. 1991. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 41: 1024–1024.

Schaefer ML, Böttger B, Silver WL, Finger TE. 2002. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *The Journal of Comparative Neurology* 444: 221–226.

Schmidt E, Bail S, Buchbauer G, Stoilova I, Atanasova T, Stoyanova A, Krastanov A, Jirovetz L. 2009. Chemical composition, olfactory evaluation and antioxidant effects of essential oil from *Mentha x piperita*. *Natural Product Communications* 4: 1107–1112.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J. 2005. Prometheus LernAtlas der Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. 2011. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 27: 151–162.

Sekizawa S, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respiration Physiology* 96: 37–48.

Serby M, Larson P, Kalkstein D. 1990. Olfactory sense in psychoses. *Biological Psychiatry* 28: 830.

Shorer Z, Wajsbrot E, Liran T-H, Levy J, Parvari R. 2014. A novel mutation in SCN9A in a child with congenital insensitivity to pain. *Pediatr. Neurol.* 50: 73–76.

Shoup ML, Streeter SA, McBurney DH. 2008. Olfactory Comfort and Attachment Within Relationships. *Journal of Applied Social Psychology* 38: 2954–2963.

Sieben JM, Vlaeyen JW, Portegijs PJ, Verbunt JA, Riet-Rutgers S van, Kester AD, Korff M Von, Arntz A, Andre Knottnerus J. 2005. A longitudinal study on the predictive validity of the fear–avoidance model in low back pain. *Pain* 117: 162–170.

Sieben JM, Vlaeyen JW, Tuerlinckx S, Portegijs PJ. 2002. Pain-related fear in acute low back pain: the first two weeks of a new episode. *European Journal of Pain* 6: 229–237.

Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. 1999. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83: 85–90.

Skarke C, Kirchhof A, Geisslinger G, Lötsch J. 2004. Comprehensive mu-opioid-receptor genotyping by pyrosequencing. *Clinical chemistry* 50: 640–644.

Standl T, Treede R-D (Hrsg). 2010. Schmerztherapie: Akutschmerz - Chronischer Schmerz - Palliativmedizin. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. 1982. Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. *Neurobiol. Aging* 3: 125–132.

Stone H, Rebert CS. 1970. Observations on trigeminal olfactory interactions. *Brain Research* 21: 138–142.

- Tamiji J, Crawford DA. 2010. Misoprostol elevates intracellular calcium in Neuro-2a cells via protein kinase A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 399: 565–570.
- Tegeeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Geisslinger G, Lötsch J. 2003. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain* 126: 1092–1102.
- Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128: 635–641.
- Thürauf N, Fleischer WK, Liefhold J, Schmid O, Kobal G. 1996. Dose dependent time course of the analgesic effect of a sustained-release preparation of tramadol on experimental phasic and tonic pain. *Br J Clin Pharmacol* 41: 115–123.
- Todd AJ. 2002. Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. *Experimental physiology* 87: 245–249.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. 1992. The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society.*
- Tominaga M. 2007. The Role of TRP Channels in Thermosensation. In: Liedtke WB and Heller S, editors. *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, Boca Raton (FL): CRC Press.
- Trepel M. 2012. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München.
- Turk DC, Okifuji A. 2002. Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal of consulting and clinical psychology* 70: 678.
- Varendi H, Porter RH. 2001. Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatr.* 90: 372–375.
- Watson CP, Babul N. 1998. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50: 1837–1841.
- Watson CP, Gershon AA. 2001. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. 2nd revised and enlarged edition. *Pain Research and Clinical Management Volume 11* xxiv + 280 pp.
- Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. 1995a. MHC-Dependent Mate Preferences in Humans. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 260: 245–249.
- Weiss J, Pyrski M, Jacobi E, Bufe B, Willnecker V, Schick B, Zizzari P, Gossage SJ, Greer CA, Leinders-Zufall T, Woods CG, Wood JN, et al. 2011. Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia. *Nature* 472: 186–190.
- Welsch U. 2006. *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie*. 2. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München.
- Wimpey TL, Chavkin C. 1991. Opioids activate both an inward rectifier and a novel voltage-gated potassium conductance in the hippocampal formation. *Neuron* 6: 281–289.
- Witt M, Hansen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. Hummel T und Welge-Lüssen A (Hg.). *Riech- und Schmeckstörungen*, Stuttgart: Thieme, p 11–26.
- Woolf CJ, Salter MW. 2000. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 288: 1765–1768.

World Health Organization. 1996. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Second edition. World Health Organization, Geneva.

Wurmthaler C, Gerbershagen HU, Dietz G, Korb J, Nilges P, Schillig S. 1996. Chronifizierung und psychologische Merkmale-die Beziehung zwischen Chronifizierungsstadien bei Schmerz und psychophysischem Befinden, Behinderung und familiären Merkmalen. *Z Geshundheitspsych* 4: 113–36.

Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T. 2003. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Perception & Psychophysics* 65: 115–122.

Yang D, Li Q, Fang L, Cheng K, Zhang R, Zheng P, Zhan Q, Qi Z, Zhong S, Xie P. 2011. Reduced neurogenesis and pre-synaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression. *Neuroscience* 192: 609–618.

Zhu Y, Hsu MS, Pintar JE. 1998. Developmental expression of the mu, kappa, and delta opioid receptor mRNAs in mouse. *J. Neurosci.* 18: 2538–2549.

Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur J-P, Snapper S, Buck LB. 2001. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 414: 173–179.

Zucco GM, Bollini F. 2011. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry Research* 190: 217–220.