

**Verteilung und Spezifität trigeminaler Chemorezeptoren der menschlichen
Nase- Untersuchung an normosmischen Probanden**

Inauguraldissertation
zur Erlangung
des
doctor medicinae

vorgelegt von
Thomas Meusel
aus Erlangen

an der Medizinischen Fakultät
der Technischen Universität
„Carl Gustav Carus“
Dresden

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
2. Einleitung und Zielsetzung.....	6
3. Grundlagen.....	8
3.1 Die innere Nase.....	8
3.2 N. trigeminus- Anatomie und Funktion.....	8
3.2.1 Neuroanatomie.....	14
3.2.2 Funktion.....	15
3.2.3 Das trigeminale nozizeptive System.....	15
3.2.4 Trigeminale Chemosensorik und trigeminale Chemorezeptoren.....	18
3.2.4.1 Der Cold Menthol Rezeptor CMR1/ TRPM8.....	20
3.2.4.2 Der Vanilloidrezeptor TRPV1.....	21
3.2.4.3 Der transiente Rezeptorpotential-Ionenkanal TRPA1/ANKTM1.....	23
3.2.4.4 Der Säure-sensitive Ionenkanal (ASIC).....	23
4. Material und Methoden.....	25
4.1 Ethik.....	25
4.2 Studiendesign.....	26
4.3 Versuchsteilnehmer.....	26
4.4 Untersuchungsparameter.....	27
4.5 Versuchsablauf.....	27
4.5.1 Abfolge der gesamten Untersuchung.....	27
4.5.2 Ablauf der einzelnen Sitzungen.....	28
4.6 Vorgehende/ begleitende Untersuchungen.....	29
4.6.1 Endoskopische Untersuchung der Nase.....	29
4.6.2 Geruchsprüfung/ logistische Regression.....	30
4.6.3 Rhinomanometrie.....	33
4.6.4 Lateralisierungstest.....	34

4.7 Elektrophysiologische Untersuchungen.....	36
4.7.1 Untersuchung des negativen Mukosapentials.....	36
4.7.2 Die Reizstoffe für die jeweiligen Rezeptortypen.....	37
4.7.2.1 Ethanol.....	39
4.7.2.2 Menthol.....	39
4.7.2.3 Zimtaldehyd.....	40
4.7.2.4 CO ₂	41
4.8 Das Olfaktometer.....	42
4.9 Subjektive Schätzverfahren.....	46
4.10 Der Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchungen.....	47
5.Statistische Methoden und Ergebnisse	49
5.1 Untersuchung der Interaktion der Faktoren „Reiz“ und „Lokalisation“.....	50
5.1.1 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von den Ableitpositionen „laterale“ Seitenwand“ sowie „ vorderes und hinteres Septum“.....	51
5.1.2 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von den Ableitpositionen „ untere und mittlere Muschel“.....	53
5.2 Untersuchung des Faktors „Lokalisation“ bzw. der Rezeptorempfindlichkeit.....	55
5.2.1 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe am vorderen Septum.....	55
5.2.2 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe am hinteren Septum.....	57
5.2.3 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel.....	59
5.2.4 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der unteren Nasenmuschel.....	60
5.2.5 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der lateralen Seitenwand	61
5.3 Untersuchung der Eigenschaften der einzelnen Reizstoffe bzw. des Faktors „Reiz“.....	63
5.3.1 Die Reaktion auf den Reizstoff Kohlendioxid (CO ₂)	63
5.3.2 Die Reaktion auf den Reizstoff Zimtaldehyd.....	65
5.3.3 Die Reaktion auf den Reizstoff Menthol.....	67
5.3.4 Die Reaktion auf den Reizstoff Ethanol.....	68
5.4 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von bestimmten Ableitposition und Geschlecht.....	70
5.5 Ergebnisse der Untersuchungen des subjektiven Schmerzempfindens.....	73
5.5.1 Korrelation des subjektiven Schmerzempfindens und der Amplitudenhöhe der Negativen Mukosapotentiale.....	75
5.5.1.1 Korrelationen am vorderen Septum.....	75
5.5.1.2 Korrelationen am hinteren Septum.....	76
5.5.1.3 Korrelationen an der lateralen Seitenwand.....	76
5.5.1.4 Korrelationen an der unteren Nasenmuschel.....	76
5.5.1.5 Korrelationen an der mittleren Nasenmuschel.....	77

6. Diskussion.....	78
7. Literaturverzeichnis.....	88
8. Anhang.....	97
8.1 Tabellen.....	97
8.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	103

1 .Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, größere Klarheit über die topographische Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren in der Nasenschleimhaut zu erlangen. Dem lag die Arbeitshypothese zugrunde, dass es sich bei der Nasenschleimhaut im Bezug auf die Verteilung von Chemorezeptoren nicht um ein gleichmäßig versorgtes Gewebe handelt, sondern dass das intranasale trigeminale System eine komplexere Struktur aufweist, die sich auch in topographischen Charakteristika zeigt, im einzelnen:

1. Die Antwortmuster der einzelnen Agonisten unterscheiden sich.
2. Einzelne Nasenareale weisen unterschiedliche Antworten auf unterschiedliche trigeminale Reize auf
3. Vordere und hintere Nasenareale weisen unterschiedliche Reaktivität auf unterschiedliche trigeminale Reizstoffe auf.

Um dies für bestimmte Rezeptoren nachvollziehen zu können, wurde die Nasenschleimhaut der an der Studie teilnehmenden Probanden mit einer elektrophysiologischen Messmethode, nämlich der Ableitung von negativen Mukosapotentiale, systematisch untersucht. Dazu wurde den Probanden mit Hilfe eines Olfaktometers trigeminale Reizstoffe, von denen man weiß, dass sie jeweils bestimmte Rezeptoren erregen, mit einem Luftstrom intranasal verabreicht. Die Antworten auf die Erregung der Chemorezeptoren der Nasenschleimhaut wurden als negative Mukosapotentiale mittels einer Silberdrahtelektrode abgeleitet. Dieses Verfahren erfolgte bei jedem Probanden mit vier definierten Reizstoffen und die Messung an fünf vorher klar definierten Ableitpositionen. Über den Vergleich der Antwortstärke bei jedem Stimulans und jeder Position konnte nun ein Rückschluss über die Dichte eines für einen bestimmten Reizstoff spezifischen Chemorezeptortyps an einer bestimmten Stelle der Nasenschleimhaut geschlossen werden: Wenn tatsächlich an unterschiedlichen Ableitorten in der Nasenhaupthöhle Rezeptoren unterschiedlich exprimiert werden, so muss sich das in Unterschieden in der Interaktion von Reizstoff und Ableitort zeigen dh., dass sich Unterschiede in der Rezeptorverteilung in unterschiedlichen Antwortmustern an den jeweiligen Lokalisationen in der Nase widerspiegeln.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

Beim respiratorischen Epithel der menschlichen Nasenmukosa handelt es sich nicht um ein von trigeminalen Chemorezeptoren homogen versorgtes Gewebe. Vielmehr bestehen deutliche topographische Unterschiede, die eine Untergliederung der Nasenhöhle in Lokalisationen unterschiedlicher Antwortmuster und Rezeptorempfindlichkeiten erlauben.

2. Einleitung und Zielsetzung

Die Nase nimmt verschiedenartigste Funktionen für den Organismus wahr. Diese bestehen im Geruchsvermögen, in der Regulierung des Atemstroms, sowie dem Erwärmen, Anfeuchten und Reinigen der Atemluft. Darüber hinaus hat sie eine wichtige Abwehrfunktion inne. Trigeminale Sensoren der Nasenschleimhaut lösen beim Einatmen von mit Reizstoffen beladener Luft Schutzreflexe aus wie beispielsweise den reflektorischen Verschluss der Stimmritze oder den Niesreflex (Graumann, Sasse 2004; Graumann, Sasse 2005; <http://flexikon.doccheck.com/Riechschleimhaut>).

Das intranasale trigeminale System fungiert auf diese Weise als eine Art Wächter des Respirationstraktes. Trotz dieser wichtigen Rolle für den gesamten Organismus existieren relativ wenige Studien, die sich mit der Physiologie des trigeminalen Systems befassen. Im Gegensatz zum olfaktorischen System vermittelt das trigeminale System relativ wenige Sinneseindrücke. Bis vor kurzem wurde davon ausgegangen, dass trigeminale Reizstoffe freie Nervenendigungen des *Nervus trigeminus* auf unspezifische Art und Weise erregen. Jedoch wurden in letzter Zeit verschiedene spezifische Rezeptoren des *Nervus trigeminus* entdeckt, die durch chemische Substanzen ebenso wie z.B. durch Temperaturreize erregt werden können. Dazu konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass das respiratorische Epithel der Nasenhöhle kein in sich homogenes Gewebe ist, da die einzelnen Regionen der Nase unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen besitzen.

Den trigeminalen Chemorezeptoren, ihrer Spezifität und deren Verteilung ist die vorliegende Arbeit gewidmet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Topographie der trigeminalen Innervation der Nase funktionell zu charakterisieren. Dazu sollte auf funktioneller Ebene analysiert werden, ob verschiedene Areale der Nasenschleimhaut auf eine Reizung mit Agonisten einzelner Rezeptortypen

unterschiedlich reagieren. Zu diesem Zweck wurden Reizantworten von unterschiedlichen Stellen der Nasenschleimhaut abgeleitet und mit psychophysischen Antworten sowie untereinander verglichen.

Zunächst soll deshalb eine Darstellung der Strukturen erfolgen, an denen die dazu notwendigen Untersuchungen vorgenommen wurden.

3. Grundlagen

3.1 Die äußere Nase

Die Nase stellt den Eingangsbereich im System der Atemwege dar. Man teilt sie anatomisch grob in eine äußere und eine innere Nase ein (*Nasus externus et internus*). Die äußere Nase besteht im Wesentlichen aus der knöchernen Nasenpyramide und einem flexiblen Gerüst, dem Nasenknorpel. Überzogen ist die äußere Nase mit einem Weichteilmantel aus Subkutangewebe, Muskeln und Haut.

3.2 Die innere Nase

Den Zugang zur inneren Nase bilden die Nasenlöcher (*Nares*). Man teilt sie in zwei Abschnitte ein, die vom *Limen nasi* getrennt werden: Den Nasenvorhof (*Vestibulum nasi*) und die Nasenhaupthöhle (*Cavum nasi proprium*). Sie ist gänzlich mit Schleimhaut überzogen, die sich in zwei Bereiche untergliedern lässt: Einerseits die *Regio respiratoria*, die fast die gesamte Nasenhöhle einnimmt und histologisch aus drei Gewebsschichten besteht: Einem mehrreihigen Flimmerepithel mit eingestreuten Becherzellen, einer Basalmembran und einer *Lamina propria* mit Bindegewebszellen, die sich in drei funktionell unterschiedliche Schichten untergliedert: Die lymphozytenreiche subepitheliale Schicht, die mittlere, stark vaskularisierte, seromuköse Drüsen enthaltende glanduläre Schicht, und die tiefe, vaskularisierte Schicht, die durch An- und Abschwellen von venösen Schwellkörpern die Luftströmung in der Nase beeinflusst. Dieses Epithel ist für die gesamten äußeren Atemwege charakteristisch.

Zum anderen die *Regio olfactoria*, eine ca. 600mm² große Fläche im Bereich der oberen Nasenmuschel und des oberen Nasenseptums, die ebenso aus drei Gewebsschichten besteht, sich aber in der obersten Lage von der respiratorischen Schleimhaut unterscheidet, da sie aus spezialisiertem Riechepithel besteht. Die Mukosa der *Regio olfactoria* setzt sich aus drei Zelltypen zusammen: Die Riechzellen, bei denen es sich um bipolare Neurone handelt, deren apikalen Fortsätze über die Epitheloberfläche hinausragen und den Riechkolben mit den Riechhärchen bilden, in die die Rezeptoren des Geruchssinns eingelagert sind. Die Stützzellen, die ein schleimiges Sekret bilden und die Basalzellen, bei denen es sich um Neuroblasten handelt, die abgestorbene Rezeptorzellen ersetzen. In der *Lamina propria* befinden sich die Endstücke der Bowman-Drüsen, die Schleim produzieren, der über Ausführungsgänge an die Epitheloberfläche abgegeben wird.

Die paarigen Nasenhöhlen werden nach unten von den Gaumenplatten, medial vom Nasenseptum und seitlich von den Nasenwänden begrenzt, aus denen die drei übereinander liegenden *conchae nasales*, die wulstigen Nasenmuscheln hervorragen. Zwischen ihnen befinden sich die drei Nasengänge. In ihrer Ausdehnung umfasst die Nasenhöhle einen ca. 15 mm breiten, bis zu 4 cm hohen und ca. 6 cm breiten Raum (Graumann, Sasse 2004). Begrenzt wird dieser im Dach vom *Os nasale*, der *Lamina cribrosa* des *Os ethmoidale*, dem *Corpus ossis sphenoidalis* sowie der *Pars nasalis* des *Os frontale*. Den Boden bilden das *Os incisivum*, der *Processus palatinus maxillae* und die *Lamina horizontalis* des *Os palatinum*. Lateral sind die begrenzenden Strukturen das *Os ethmoidale* mitsamt oberer und mittlerer Nasenmuschel und dem *Processus uncinatus*, die *Maxilla* mit ihrer *Facies Nasalis* und sowie dem *Processus frontalis*, die *Lamina perpendicularis* des *Os palatinum*, die untere Nasenmuschel und das *Os lacrimale*. Die mediale Wand schließlich, also das Nasenseptum besteht aus der *Crista nasalis* des *Processus palatinus* der *Maxilla*, der *Crista nasalis* des *Lamina horizontalis* des *Os palatinum*, die *Lamina perpendicularis* des *Os ethmoidale* und das Vomer (Aumüller, Aust 2006)

Abbildung 1: Übersicht über die Nasenhaupthöhle mit Aufsicht auf das Schleimhautrelief der seitlichen rechten Nasenwand.

Die hintere Öffnung der Nase wird nach hinten hin von den *Choanen* gebildet, die gleichzeitig den Zugang zum Nasopharynx darstellen. Die Nasennebenhöhlen sind Pneumatisationsräume, die als Aussackungen der Nasenhöhle in den angrenzenden Schädelknochen hineinragen und mit ihr eine funktionelle Einheit bilden. Zu ihnen zählen die *Sinus frontalis*, *maxillaris* und *sphenoidalis* sowie die *Cellulae ethmoidales*. Abgesehen vom Naseneingangsbereich, der mit Epidermis ausgekleidet ist, überzieht Schleimhaut den Rest der inneren Nase. Hier unterscheidet man zwei Bereiche: Zum einen das Riechorgan, die oben beschriebene *regio olfactoria* mit den bipolaren Sinneszellen, die eine ca. 3 cm² großen Fläche im Bereich des Nasendaches, der oberen Muschel und den obersten Septumanteilen umfasst. Vom Riechkolben in der *regio olfactoria* gelangen die marklosen, dünnen Neuriten zu *Fila olfactoria* zusammengeschlossen durch die *Lamina cribrosa* des *Os ethmoidale* direkt nach zentral zum *Bulbus olfactorius*. Den Rest der Nasenhöhle kleidet die ebenfalls oben beschriebene *regio respiratoria* mit mehrschichtigem, kinozilientragendem Flimmerepithel, mit zum Rachen hin gerichtetem Flimmerstrom aus. (Graumann, Sasse 2004; Hatt 2003).

Bei der Innervation der Nasenhaupthöhle unterscheidet man zum einen die **sensible** Innervation der Schleimhäute, die zum größten Teil über Äste des *Nervus maxillaris* erfolgt. Die vordere seitliche Nasenwand und das vordere Nasenseptum werden vom *Nervus ethmoidalis anterior* (aus *Nervus ophthalmicus*) versorgt. Beide Nerven sind Äste des N. trigeminus, dem fünften und größten aller Hirnnerven. Fasern aus dem *Ggl. cervicale superior* versorgen die Nasenhöhle **sympathisch** (Witt, 2007). Durch diese Innervation kann der Blutfluss in den dichten Kapillarbetten, die die Strukturen der inneren Nase versorgen, so verändert werden, dass der für Luft durchgängige Raum sich quantitativ sehr schnell verändern kann (Hornung, 2006). Die **sekretorische** Innervation der *Glandulae nasales* wird von parasymphatischen Fasern aus dem *Ganglion pterygopalatinum* übernommen (die Fasern stammen vom *Nervus palatinus major*) und werden im Ganglion umgeschaltet. Die **olfaktorischen** Rezeptorneurone laufen wie oben beschrieben in den *Filae olfactoriae* (*Nervus olfactorius*) zusammen (Witt, 2007).

3.2 Der Nervus trigeminus – Anatomie und Funktion

3.2.1 Neuroanatomie

Der Nervus trigeminus ist mit Abstand der größte aller Hirnnerven und bildet drei Hauptäste aus (V1-V3). Jedem dieser Äste sind parasympatische Ganglien zugeordnet; die dazu gehörigen präganglionären Fasern stammen allerdings aus anderen Hirnnerven. Er tritt seitlich aus dem *Pons* aus, läuft danach ca. 1cm weit im Subarachnoidalraum in der Sagittallinie nach vorne und dann nach lateral zur oberen Felsenbeinkante, wo er durch eine Lücke in der *Dura mater* tritt und bildet auf der Vorderseite der Felsenbeinpyramide das *Ggl.trigeminale*, ein Spinalnervenäquivalent des *Nervus trigeminus* (Graumann,Sasse, 2005).

Vom *Ganglion trigeminale* aus verzweigt sich der *Nervus trigeminus* nach peripher in die drei großen Äste: *Nervus ophtalmicus* (V1), *Nervus maxillaris* (V2), *Nervus mandibularis* (V3). Diese drei Äste ziehen dann durch drei unterschiedliche Öffnungen in der Schädelbasis zu ihren Versorgungsgebieten im Kopfbereich (Trepel,2004). Nur V1 und V2 sind für die sensible Innervation der Nasenhöhle zuständig. Zunächst V1 : Nach Austritt aus dem Ganglion nimmt er seinen Verlauf nach ventral entlang der Seitenwand des *Sinus cavernosus*, gibt einen *R. meningeus recurrens* an die Hirnhäute ab und tritt daraufhin durch die *Fissura supraorbitalis* in die Augenhöhle ein, wo er sich in den *N.lacrimalis*, *N.frontalis* und *N.nasociliaris* verästelt. Letzterer zieht an der medialen Orbitalrand nach vorne, wo er am medialen Augenwinkel austritt und den dortigen Hautbereich sowie die *Konjunctiva* versorgt. Unterwegs gibt er einen Ast zum *Ganglion ciliare* und zwei *Nn.ethmoidales* (anterior und posterior) ab. (Trepel,2004). Von der Orbita aus gelangt der N. ethmoidalis anterior durch das *Foramen ethmoidale anterius* des *Os ethmoidale* in die vordere Schädelgrube und von dort wiederum durch die Siebbeinplatte in die Nasenhaupthöhle. Hier versorgt er den gesamten Vorderbereich mit seinen letzten Verästelungen, den *Rami nasales mediales et laterales* sensibel. (Aumüller, Aust, 2006)

Der Hinterbereich der Nasenhöhle hingegen wird von Ästen aus V2 versorgt. Auch er verläuft nach dem Verlassen des *Ganglion trigeminale* im *Sinus cavernosus* (hier an seiner basolateralen Wand) und gibt ebenso einen *Ramus meningeus* ab, tritt dann aber in die *Fossa pterygopalatina* ein. Dort erfolgt eine Aufteilung in drei Äste: *Nervus zygomaticus*, *Nervus infraorbitalis* und die *Rami*.

ganglionares. Letztgenannte gelangen in das sich in der *Fossa* befindliche vegetative *Ganglion pterygopalatinum* und verlassen sie nach diesem Durchtritt wieder (Trepel,2004). Sie treten zusammen mit ihnen angelagerten parasympathischen Fasern aus dem *Ganglion pterygopalatinum* durch das *Foramen sphenopalatinum* in die Nasenhaupthöhle ein und zweigen sich dort noch einmal auf: Die obere und die untere Nasenmuschel, sowie die hinteren Siebbeinzellen werden von den *Rami nasales posteriores superiores laterales* versorgt, die *Rami nasales posteriores inferiores* versorgen den hinteren Teil der unteren Nasenmuschel, die *Rami nasales posteriores mediales* letztlich das Nasenseptum. Der besonders lange *Nervus incisivus* zieht durch den *Canalis incisivus* zur Schleimhaut des harten und weichen Gaumens, wo er aufgespaltet in den *Nervus palatinus major* und *Nervi palatini minores* endet.(Trepel,2004; Aumüller, Aust 2006).

Abbildung 2: Inner Nase und Nerven des Nasenseptums. Die sensible Versorgung erfolgt aus drei Ästen des Nervus trigeminus (V).Im vorderen oberen Bereich des Septums von den Ästen des Nervus ophthalmicus (V1), in den übrigen Abschnitten von Ästen des Nervus maxillaris (V2). Das Areal der Riechschleimhaut wird vom Nervus olfactorius (I) speziell innerviert.

Schon beim Austritt aus der Brücke ist der fünfte Hirnnerv in eine Dicke *Radix sensoria (Portio major)* und eine dünne, rostral davon liegende *Radix motoria (Portio minor)* gegliedert. Die motorische Wurzel versorgt die Kaumusculatur und hat ihren Ursprung im *Ncl.motorius n.trigemini* (Trepel, 2005). Die Neuriten der *Radix sensoria* befinden sich hauptsächlich im Ggl.trigeminale, in dem jedoch keine synaptische Umschaltung stattfindet. Hier befinden sich analog zu den pseudounipolaren Spinalganglienzellen die Perikaryen der somatoafferenten Neurone des N.trigeminus, die sensible und propriozeptive Reize weiterleiten. Ihre zentralen Fortsätze ziehen in den Hirnstamm, wo sie den *Tractus spinalis nervi trigemini* bilden. Die Umschaltung dieser Afferenzen findet in den *Ncc. spinalis und principalis nervi trigemini* der gleichen Seite, die unten beschrieben werden, statt. Von dort kreuzen die zweiten Neurone auf die Gegenseite, wo sie als *Lemniscus medialis* aufsteigend den Thalamus erreichen. Nach erneuter

Umschaltung endet das dritte Neuron, das sich im Ncl.ventralis posterolateralis (VPL) befindet, im Repräsentationsgebiet des Kopfes im primären sensorischen Kortex (S1) (Aumüller, Aust, 2006).

Die Neuriten der Radix sensoria **enden** in einem sehr ausgedehntem Kerngebiet, den Nuclei .sensorii nervi trigemini , das sich aus drei Komponenten zusammensetzt. Zuerst dem **Nucleus principalis nervi trigemini**. Dieses Kerngebiet liegt im *Tegmentum pontis*. Es ist der sensible Hauptkern des *Nervus trigeminus*. In ihm enden hauptsächlich Axone des Tastsinns und der Mechanorezeption also des feinen Berührungsempfindens des Gesichtes (epikritische Sensibilität).

Dann der **Nucleus .spinalis nervi trigemini**, ein ebenfalls im *Tegmentum pontis* lokalisiertes, langgestrecktes Kerngebiet. Es reicht vom seitlichen Boden der Rautengrube bis auf Ebene des vierten Halsmarksegmentes. Somatotopisch geordnet ist es dem *Tractus spinalis nervi trigemini* zugeordnet. Hier enden in erster Linie Axone für Nozizeption, Temperatur und Schmerzsinns (protopathische Sensibilität) (Graumann, Sasse, 2005). Die durch die somatotope Anordnung der Fasern der prothopathischen Sensibilität entstehende Aufteilung entspricht jedoch nicht der peripheren Aufteilung des Nervs in seine drei Hauptäste (Trepel, 2005). Die zweiten Neurone ziehen daraufhin meistens im *Lemniscus medialis* zum *Nucleus ventralis posteromedialis* (VPM) der Gegenseite. Einige Fasern ziehen jedoch auch zur ipsilateralen Seite (Barnett et al., 1995). Vom Thalamus aus gelangen die Fasern dann zum primären somatosensorischen Kortex. (Aumüller, Aust, 2006).

Zuletzt der **Nucleus mesencephalicus nervi trigemini**. Anders als bei anderen sensiblen Kernen des ZNS bekommt er seine Afferenzen nicht von Neuronen, deren Zellkörper in einem peripheren Ganglion liegen. Er enthält die pseudounipolaren Somata der Muskelspindelafferenzen von Kaumuskeln der gleichen Seite- seine zentralen Fortsätze haben direkt monosynaptisch Kontakt zu den die Kaumuskeln versorgenden alpha-Motoneuronen des *Nucleus motorius nervi trigemini*. Auf dieser synaptischen Verbindung beruhen die Dehnungsreflexe der Kaumuskeln (Aumüller, Aust 2006). Genauso wie der *Nucleus spinalis nervi trigemini* lokalisiert, reicht er vom Rautengrubenboden aufsteigend bis unter den *Colliculus inferior* der *Lamina tectalis* des Mittelhirns. Seine pseudounipolaren Perikaryen gehören zu ersten afferenten Neuronen, die nicht über das *Ganglion trigeminale* geführt werden. Es sind vor allem Axone der Propriozeption, die dem

aufsteigendem *Tractus mesencephalicus nervi trigemini* zugeordnet sind. (Graumann, Sasse, 2005)

3.2.2 Funktion

Der N. trigeminus liefert den Großteil der Innervation des Gesichtes einschließlich der Mukosa des Mundes, der Kornea und der Konjunktiva des Auges, sowie der Nasenhöhle (Silver, Finger 1991). Ebenfalls werden die Haut des Gesichts und des Scheitels, sowie die Zähne von ihm sensibel, die Kau- und Mundbodenmuskulatur motorisch innerviert. Zudem innerviert er als erster Kiemenbogennerv den M. tensor tympani motorisch (Witt, 2007). Die sensorischen Fasern des *Nervus trigeminus* beinhalten alle vier Klassen physiologischer Rezeptoren, dazu gehören Mechano-, Proprio-, Thermo- und Chemo- bzw. Nozizeptoren, die auf schmerzhaft Reize reagieren (Silver, Finger 1991). Empfindungen, die durch trigeminale Stimulation hervorgerufen werden, werden überall in den Schleimhäuten der Gesichtsregion detektiert - auch und besonders in der Nase (Bryant and Sylver, 2000).

Die Schleimhaut der Nase ist wie z.B. auch die der Konjunktiven sehr empfindlich gegenüber schmerzhaften Reizen (Handwerker, 1993). Ihre Empfindlichkeit ist sehr wichtig, um die Atemwege vor mechanischen oder chemischen Reizstoffen zu schützen. Intranasale trigeminale Erregung führt zu Schutzreflexen wie Niesen oder einem Anhalten der Luft bis hin zum Atemstillstand (Stevens 1986). Aber auch ein Anstieg der Adrenalinsekretion, der Nasensekretion, ein Anstieg des nasal Atemwiderstandes, Bradykardie, periphere Vasokonstriktion, ein Schluss der Glottis und der Nasenlöcher gehören zum weitgefächerten Arsenal der trigeminalen Schutzreflexe (James, 1969; Eccles 1990). Trigeminale vermittelte Reize rufen außerdem Empfindungen wie Brennen, Stechen, Kribbeln sowie Schärfe, Wärme und Kälte hervor (Laska, 1997; Cometto-Muniz, 1998). So kommt dem Nervus trigeminus die wichtige Funktion eines Wächters zu, der den Organismus vor der Aufnahme giftiger oder irritierender Substanzen über die Atemwege schützen kann. Dabei ist es aber nicht so, dass die Erkennung chemischer Reizstoffe allein auf trigeminaler Erregung und die Erkennung nicht irritierender Gerüche allein auf Erregung des

N. olfactorius beruht. Vielmehr sind trigeminales und olfaktorisches System eng miteinander verknüpft (Cain, 1974; Cain, Murphy 1980; Hummel, Livermore 2002) dh. in den meisten Fällen von Geruchserkennung arbeiten das trigeminale und das olfaktorische System zusammen (Doty 1978). Viele Substanzen wirken sowohl olfaktorisch, wie auch trigeminal aktivierend, dh. sie haben die Eigenschaft sowohl olfaktorische als auch trigeminale Rezeptoren zu erregen (Green, Lawless 1991). Dies hängt im Wesentlichen davon ab, mit welcher Konzentration Stoffe in die Nase gelangen (Doty, Cometto-Muniz, 2003). Beispielsweise ruft Nikotin nicht nur geruchliche Empfindungen hervor, sondern mit steigender Konzentration auch solche, die durch trigeminale Erregung hervorgerufen werden, wie Brennen und Stechen (Hummel und Kobal 1992).

Weiterhin wird auch die Wahrnehmung des Luftflusses durch die Nase durch das trigeminale System vermittelt. Die Mechanismen allerdings, die zu einer veränderten Wahrnehmung (herabgesetzt oder gesteigert) der nasalen Durchgängigkeit führen, sind noch weitgehend ungeklärt. Es ist aber bekannt, dass diese Wahrnehmung durch trigeminal erregende Stoffe verändert werden kann. So werden beispielsweise Menthol und Eucalyptol verwendet, um den Eindruck einer gesteigerten nasalen Durchgängigkeit zu erzeugen, obwohl diese objektiv betrachtet unverändert bleibt (Eccles, Lancashire, Tolley, 1987).

3.2.3 Das trigeminale nozizeptive System

Wie oben beschrieben kommt dem Nervus trigeminus also eine wichtige Schutzfunktion zu. Die physiologischen Schutzreflexe, die bei seiner Reizung hervorgerufen werden, zählen zu den stärksten des gesamten Körpers (James, M de B, 1969). Sie sind dazu da, die Auswirkungen schädlicher Stimuli möglichst gering zu halten und einen Schutz vor weiterer Exposition zu gewährleisten. Die Schädlichen Stimuli wie beispielsweise Brennen, Stechen und Wärme sind nozizeptive Reize. Nozizeptive Reize aus dem Hirn- und Gesichtsschädel verlaufen im Wesentlichen über den Nervus Trigeminus (Ray, Wolff 1940) und wie oben schon angemerkt ist die vom *Nervus trigeminus* innervierte Nasenschleimhaut überaus empfindlich was die Stimulation durch nozizeptive Reize anbelangt. Die Nasenschleimhaut wird von verschiedenen Endästen des *Nervus trigeminus* sensibel-nozizeptiv versorgt : im vorderen Bereich durch den

Nervus nasociliaris (aus dem *Nervus ophthalmicus*, V I), im hinteren Bereich durch den *Nervus nasopalatinus* (aus dem *Nervus maxillaris*, V II). Beide Nerven vereinigen sich im *Ganglion trigeminale* zum *Nervus trigeminus* (Jerusalem, 1994). Nachdem dieser die Pons erreicht hat, ziehen die nozizeptiven Informationen über die *Portio major* in das *Tegmentum pontis*. Von dort steigen sie über den *Tractus spinalis* bis in die *Medulla oblongata*. Schließlich enden sie in der *Pars caudalis* des *Nucleus spinalis nervi trigemini* somatotop geordnet sowie im *Subnucleus reticularis ventralis* der kaudalen *Medulla oblongata* (Ganchrow, 1978). Nachdem sie auf das zweite Neuron umgeschaltet wurden, kreuzen die Fasern und schließen sich dann dem *Tractus spinothalamicus lateralis* an, um daraufhin zu den thalamischen Kernen *Nuclei ventralis posterolateralis et posteromedialis thalami* aufzusteigen. Nach Umschaltung auf das letzte Neuron enden die Fasern letztlich im sensomotorischen Kortex (Jerusalem, 1994).

Abbildung 3: Eine Übersicht über Afferenzen und Strukturen des somatovisceralen Systems mit Augenmerk auf die trigeminalen Faserverläufe. Links dargestellt die Innervationsgebiete des N. trigeminus, rechts somatoviscerale und hier von Bedeutung die sensorischen Strukturen des Hirnstamms (Sicht von dorsal).

Die nozizeptiven Nervenendigungen der beiden die Nasenschleimhaut versorgenden Trigeminasäste setzen sich hauptsächlich aus zwei großen Gruppen von Fasersystemen zusammen, die sich hinsichtlich des Durchmessers und der Myelinisierung bzw. der Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden (Anton, Peppel, 1991; Sekizawa, Tsubone, 1994): Einerseits gibt es die dünnen, myelinisierten A-delta Fasern, die scharfe und stechende Empfindungen vermitteln (Torebjörk, Hallin 1971; Mackenzie et al., 1975). Diese Art von Schmerz dauert nur für die Zeit der akuten Reizung an (Cross, 1994), jedoch adaptieren die Fasern schnell bei wiederholter oder fortdauernder Reizung (Torebjörk, Hallin 1970). Die dünnen, unmyelinisierten C-Fasern hingegen sind in die Übermittlung dumpfer, brennender, schmerzvoller und schwer zu lokalisierbarer Reize eingebunden (Sinclair, Hinshaw 1950; Torebjörk, Hallin 1971; Mackenzie et al., 1975). Der hier vermittelte Schmerz dauert im Gegensatz zu den A-delta Fasern länger als der eigentliche, akute Stimulus. Er nimmt bei

wiederholter Reizung sogar zu und weist eine stärkere emotionale Komponente auf (Price 1972; Barrel, Price 1975). Man vermutet, dass dieser Tatsache nicht eine periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren zugrunde liegt, sondern dass zeitliche Summationsprozesse im ZNS stattfinden (Hummel et al. 1994).

Im Epithel der Nasenschleimhaut verlaufen die trigeminalen nozizeptiven Fasern parallel zur Basallamina. Finger et al. (1990) fanden heraus, dass die große Mehrheit trigeminaler freier Nervenendigungen zumindest bei Amphibien und Nagern in der *Lamina propria* enden, nachdem sie sich mehrfach vorher aufgespalten hatten (Finger et al, 1990 a). Genauer beschrieben terminieren sie ungefähr **1mym** unterhalb der tight junction Barriere des Epithels. Sie reichen deshalb nicht wie die olfaktorischen Nervenfasern in den Schleim der Nase hinein. Sie liegen direkt neben den Drüsen und Kapillaren sowie Stütz- und Basalzellen der Nasenschleimhaut und haben so auch keinen direkten Kontakt zur Nasenhöhle. In der regio olfactoria, haben liegen sie darüber hinaus in direkter Nachbarschaft zu den olfaktorischen Rezeptorneuronen. Finger et al. machten deshalb deutlich, dass es für die Erregung trigeminaler Nozizeptoren durch flüchtige Chemikalien- also solche, die mit der Einatemluft in die Nase gelangen können, dreier Voraussetzungen bedarf: Zuerst müssen sie natürlich eingeatmet werden, also in die Nasenhöhle gelangen, sich daraufhin in den Mucus verteilen und durch diesen hindurch diffundieren und schließlich die epitheliale Zellmembran und/ oder die epitheliale tight junction Barriere passieren. Da aber viele der trigeminalen Reizstoffe fettlöslich sind, ist von einer solchen Passage auszugehen (Finger et al., 1990 b; Finger et al., 1993).

Abbildungen 4 und 5: Auf der linken Seite die Schleimhautinervationsgebiete des 1. und 2. Trigeminasastes; gezeigt ist die laterale Wand der rechten Nasenhöhle von medial. Die hinteren Enden der mittleren u. unteren Nasenmuschel sind resiziert. Rot: Versorgungsgebiet V1; grau: Versorgungsgebiet V2. Nummern 1-5: Äste des N. ethmoidalis ant aus V1.; 6 u. 7: Keilbeinhöhle und For. Sphenopalatinum; 8-14: kleine Äste von V2 .

Rechts: Darstellung der sich wiederholt aufzweigenden trigeminalen Nervenfasern neben ihren Nachbarstrukturen. Bevor die Fasern nach zentral ziehen, geben sie noch Kollateralen zum Bulbus olfaktorius ab.

Es gibt eingehende Beweise dafür , dass trigeminale Nervenendigungen nun aber nicht unspezifisch erregt werden, sondern dass sie eine Reihe spezifischer

Rezeptoren exprimieren, die folglich auch durch ganz spezifische Reizstoffe erregt werden können (Szallasi, 1994).

3.4 Trigemurale Chemosensorik und trigeminale Chemorezeptoren

Wie schon Parker 1912 beschrieb, kann die Fähigkeit, irritierende, schädigende Stoffe zu detektieren bei vielen Organismen angefangen bei der Bakterie hinauf bis zum Wirbeltier gefunden werden. Er war es, der dafür den Begriff des „allgemeinen chemischen Sinns“ geprägt hatte, um ein System zu beschreiben, das für die Detektion chemischer Reizstoffe verantwortlich ist. Dafür, so nahm er an, seien freie Nervenendigungen verantwortlich, die man sowohl bei Wirbelfischen aber auch in der Mukosa an Land lebender Tiere finden könne. Später bemerkte er, dass diese Rezeptoren Schmerzrezeptoren ähnelten (Parker 1912,1922). 1962 wurde dieser von Parker beschriebene Sinn durch Keele als ein Reizsinn definiert, der durch den Einfluss schädigender Chemikalien auf direkt oder indirekt exponierte muköse Membranen angesprochen werden kann (Keele, 1962). Später wurde in Experimenten tatsächlich der Nachweis der sensorischen Nervenendigungen erbracht, indem beispielsweise Chemikalien direkt auf die Haut appliziert wurden (Green, Flammer 1989). Tatsächlich sind nach heutigem Kenntnisstand chemosensitive Fasern Unterarten Temperatur- und Schmerz-sensitiver Fasern, die durchgehend in der Haut und mukösen Membranen Nase, des Mundes, des Respirationstraktes, des Auges und analen sowie genitalen Körperöffnungen vorkommen.

Für den Begriff „allgemeiner chemischer Sinn“ ist vor dem Hintergrund, das es sich hierbei eine Stimulation des somatischen sensorischen Systems handelt, von einigen Wissenschaftlern zwischenzeitlich der Begriff „Chemesthesis“ eingeführt worden, wenn es darum geht, die Empfindungen zu beschreiben, die bei der Stimulation freier Nervenendigungen hervorgerufen werden (Green et al., 1990). Da es aber schwierig ist „Chemesthesis“ gegenüber anderen Bereichen nozizeptiver Wahrnehmung abzugrenzen, bzw. als etwas Besonderes herauszustellen, ist es besser und allgemein anerkannt einfach von trigeminaler Chemosensorik zu sprechen. Bei Säugetieren konnte die Chemosensorik am besten experimentell an Nervenfasern des Nervus Trigeminus veranschaulicht

werden. Ein Großteil der Forschung, die sich auf die Chemosensorik – vor allem im Bereich des Riech- und Schmeckvermögens, bezog sich deshalb auf die trigeminale Chemorezeption (Bryant; Silver, 2000).

In den letzten Jahren hat sich in einer Reihe von Studien herausgestellt, dass das intranasale trigeminale System eine viel komplexere Struktur aufweist als lange angenommen wurde, besonders in Hinsicht auf topographische Charakteristika einerseits und dem Grad der Mannigfaltigkeit an Chemorezeptoren andererseits. Man entdeckte eine Reihe an spezifischen trigeminalen Rezeptoren, die sowohl durch Chemikalien als auch z.B. durch thermische Reize aktiviert werden können. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das trigeminale System unterschiedlich auf beide Enantiomere von Nicotin reagiert, was darauf schließen lässt (Thürauf, 1999), dass Nicotin das trigeminale System über spezifische, rezeptorgebundene Mechanismen erregt.

In vielen Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass die peripheren trigeminalen Nervenendigungen eine ganze Reihe diverser Chemorezeptoren beinhalten, die sich in verschiedene Klassen einordnen lassen, Dazu gehören unter anderem Acetylcholinrezeptoren, (Liu et al., 1993; Keiger, Walker, 2000), ebenso wie Glutamatrezeptoren (Gu et al., 1994; Ohishi et al., 1995) und Purinrezeptoren oder auch PX-2 Rezeptoren (Xiang et al., 1998), aber zum Beispiel auch Prolactin- (Royster et al., 1995) und Opioidrezeptoren (Zhu et al., 1998), die aber nicht sensibel sind.

Die anderen Rezeptoren, die hier Gegenstand der Untersuchungen der vorliegenden Studie waren, sind folgende:

3.4.1 Der Cold Menthol Rezeptor CMR1/ TRPM8

Sensorische Nervenfasern haben die Fähigkeit, Temperaturschwankungen innerhalb einer beachtenswerten Größenordnung zu detektieren, ein Vorgang, von dem man meint, dass ihm eine direkte Aktivierung thermosensitiver exzitatorischer transienter Rezeptorpotential-Ionenkanäle (TRP's) zu Grunde liegt. Bei Säugetieren sind sechs unterschiedliche Kanäle bekannt, die alle zur TRP (transient receptor potential) Superfamilie gehören. Dazu gehören die Kanäle TRPV1 (VR1), TRPV2 (VRL1), TRPV3, TRPV4, TRPM8 (CMR1), und TRPA1 (ANKTM1). Diese Kanäle weisen jeweils ganz bestimmte temperaturabhängige Aktivierungsschwellen auf und werden in primären

sensorischen Neuronen aber auch in anderen Geweben exprimiert (Tominaga, 2004). Ein solcher spezifischer Chemorezeptor, der vor kurzem gefunden wurde, ist der Cold-Menthol- Rezeptor CMR1 oder auch TRP-Melastin 8 (TRPM8). Er erhielt seinen Namen aufgrund seiner Sensibilität gegenüber Menthol (Mc Kemy, 2002) und Kälte, womit Temperaturen unter 26 C° gemeint sind (Bautista, 2007). Darüber hinaus kann er aber auch durch Icilin, Eucalyptol, Geraniol und andere Stimulantien aktiviert werden (Behrend, et al., 2004). Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die Aktivierung dieses Ionenkanals afferente, sensorische Neurone depolarisiert, die die Empfindung von Kältereizen weiterleiten. Die Hypothese, dass TRP-Kanäle die Hauptsensoren thermischer Reize im peripheren Nervensystem darstellen, konnte erst vor kurzem untermauert werden: Im Experiment konnte an Knockoutmäusen die essentielle und vorherrschende Rolle von TRPM8 für das Temperaturempfinden über eine große Bandbreite kalter Temperaturen nachgewiesen werden (Bautista, 2007).

3.4.2 Der Vanilloidrezeptor TRPV1

Hinweise für diesen Rezeptor gab es erstmals 1975, als von Szolcsanyi und Jansco-Gabor molekulare und strukturelle Strukturen als Anforderungen für eine neuronale Erregung gesehen wurde (Szolcsanyi, Jansco-Gabor 1975). In der Folge fand man durch elektrophysiologische Studien heraus, dass Capsaicin unspezifische Kationenkanäle erregt, die den Einstrom von Calcium und Natrium ermöglichen (Winter, 1987, Liu, Simon, 1996).

Um herauszufinden, wie es sich mit der anatomischen Verteilung dieser mutmaßlichen Capsaicin- Rezeptoren verhält, untersuchte man das Bindungsverhalten von Resiniferatoxin (RTX), einem Agonisten an Capsaicin-sensitiven Neuronen. Mit dieser Methode fand man heraus, dass diese Rezeptoren im Hirnstamm, sensorischen Ganglien und dem Rückenmark vorhanden waren (Szallasi et al., 1995). Schließlich gelang es, einen Capsaicin gesteuerten Kanal zu vervielfältigen, der in trigeminalen Ganglien und in Spinalganglien gefunden werden kann und der selektiv in kleinen bis mittelgroßen sensorischen Neuronen exprimiert wird (Caterina et al., 1997). Aufgrund der Tatsache, dass Capsaicin und RTX, diejenigen Liganden, die diesen Rezeptor

aktivieren einen Vanilloidteil enthalten, ist dieser als Vanilloidrezeptor VR1 oder TRPV1 bekannt (Tominaga et al., 1998). TRPV1 ist wie andere Mitglieder der Familie transienter Vanilloid- Rezeptoren, der er angehört, vermutlich auch ein sechs – Membran durchspannendes Protein mit einer zwischen dem fünften und sechsten Segment lokalisierten Mikroporus (Caterina et al., 1997; Planells-Cases, R. et al., 2005).

Es handelt sich in Bezug auf die Funktionsweise um einen nicht selektiven Kationenkanal mit einer Präferenz für Calcium-Ionen. Er kann direkt durch Capsaicin oder durch schädlich hohe Temperaturen erregt werden. Die Schwelle für die Aktivierung durch Hitze beträgt in vitro ungefähr 43 °C (Caterina et al., 1997), woraus man schließen kann, dass die TRPV1 Kanäle bei normaler Körpertemperatur inaktiv sein müssen. Von TRPV1 kann auch gesagt werden, dass er für die gesteigerte schmerzhaftige Wahrnehmung von Hitze verantwortlich ist, die durch Entzündungsprozesse hervorgerufen wird , da bei Tieren, bei denen TRPV1 durch genetische Manipulation nicht gebildet worden ist, dieses Phänomen nicht beobachtet werden kann (Davis et al. 2000;Caterina et al. 2000). Dafür verantwortlich ist Bradykinin, ein endogenes inflammatorisches Peptid (Cesare, Dekker, Sardini, Parker, Mc Naughton, 1999; Chuang, H.H. et al., 2001).

Andere Stimulanzen, die den Kanal erregen können, sind Eugenol (Yang, B.H., et al., 2003) und ein niedriger pH- Wert von unter 6,5 (Mc Intire, P., 2007), sowie auch nerve growth factor (NGF) (Chuang, H.H., et al., 2001), Anandamid (Zygmund et al., 1999), diverse Metaboliten der Arachidonsäure wie zum Beispiel N-arachidonoyl-dopamin (Huang et al., 2002) einige Lipxygenaseprodukte (Hwang et al., 2000), Leukotrien B₄ (Shin et al., 2002), Prostaglandine (Moriyama et al., 2005), Adenosin und ATP (Tominaga, 2001), Prokinetikine (Negri et al., 2006), Polyamine (Ahern, 2006) und diverse Giften von Spinnen und Quallen (Cuypers, 2006). Außerdem vermag Ethanol den TRPV1- Kanal im trigeminovaskularen System zu erregen (Nicoletti et al., 2007).

Um den Bezug zu den nozizeptiven Nervenfasern herzustellen, so kann man allgemein sagen, dass es sich bei Capsaicin-sensitiven Neuronen um unmyelinisierte Axone (also um C-Fasern) handelt, deren Perikaryen in sensorischen Ganglien nämlich in Spinalganglien und- was hier von Interesse ist- im trigeminalen Ganglion liegen. Aber auch eine Untergruppe der sensorischen, myelinisierten Fasern, den A-delta Fasern ist Capsaicin- sensitiv.

Abbildung 6: Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus des TRPV1-Rezeptors, der Mikropore Zwischen dem fünften und sechsten Segment und den Phosphorylierungsstellen, die als Angriffspunkte Verschiedener Mediatoren dienen (rot).

3.4.3 Der transiente Rezeptorpotential-Ionenkanal TRPA1 / ANKTM1

Ein weiterer Kanal aus der TRP-Superfamilie ist der transient receptor potential A1 TRPA1 oder ANKTM1. Er ist ein excitatorischer Ionen-Kanal der an primären sensorischen Nerven der Schmerzbahn lokalisiert ist (Dai, Y., 2007). Genau wie TRPM8 ist TRPA1 ein Rezeptor, der als kältesensitiver Rezeptor identifiziert wurde. Seine Aktivierungstemperatur liegt bei ungefähr 17°C, einer Temperatur, die vom Menschen als schmerzhaft empfunden wird (Story et al., 2003; Bandell et al., 2004).

Inhaltsstoffe, die in Zimtöl, Wintergrünöl, Senföl, Nelkenöl und Ingwer enthalten sind, aktivieren alle TRPA1 (ANKTM1) (Bandell et al., 2004). Weiterhin hat man herausgefunden, dass es möglich ist, eine Aktivierung des Kanals mit Isothiocyanat und Tetrahydrocannabinol (THC) zu erreichen (Jordt 2004).

3.4.4 Der Säure-sensitive Ionenkanal (ASIC)

Bei den Säure-sensitiven Ionenkanälen (ASIC's) handelt es sich molekular betrachtet um Membran-Protein-Komplex die spannungsgesteuerte Ionenkanäle formen, die sowohl an peripheren als auch an zentralen Neuronen vorkommen. Das funktionelle Kanalprotein setzt sich je nach Subtyp aus vier jeweils gleichen oder jeweils unterschiedlichen Untereinheiten zusammen. Die Mediatoren, die

notwendig sind, um diese Kanäle zu öffnen sind Protonen. Die Aktivierung der Kanäle erfolgt nachdem der extrazelluläre pH-Wert sich ins saure Milieu verschoben hat und bewirkt eine Auslösung von Aktionspotentialen an den Neuronen. Eine solche Gewebsazidose entwickelt sich in vivo zum Beispiel während einer Ischämie oder eines infektiösen Geschehens (Voilley, Lazdunski, 2007). Es existieren insgesamt sechs verschiedene Isoformen: ASIC 1a, ASIC 1b, ASIC 2a, ASIC 2b, ASIC3 und ASIC4 (Chen et al. 1998; Garcia-Anoveros et al. 1997; Grunder et al. 2000; Lingueglia et al. 1997; Waldmann et al. 1997a; Waldmann et al. 1997b). Die Eigenschaften der Rezeptoren, wie zum Beispiel die Aktivierungsgeschwindigkeiten oder die pH- Empfindlichkeit variieren je nach Zusammensetzung der Untereinheiten (Waldmann et al. 1997b).

Vor längerer Zeit konnte auch der ASIC der Gruppe von Rezeptoren zugeordnet werden, die an trigeminalen Nervenendigungen vorkommen (Waldmann, et al., 1997b). Eine bestimmte Variante konnte an sensorischen Neuronen nachgewiesen werden (Chen et al., 1998), eine andere, die hier von Interesse ist, nämlich hASIC3 (h für human), konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden (de Weille, J.R. et al., 1998), hauptsächlich in den trigeminalen Ganglien erwachsener Testpersonen. Von ihnen wird angenommen, dass sie eine Rolle in der Wahrnehmung schmerzhafter Reize spielen (Babinski, 1999).

Abbildung 7: Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus eines ASIC. Bei Aktivierung durch Protonen erfolgt ein Na- Einstrom nach intrazellulär. Der Rezeptor besteht aus vier jeweils gleichen bzw. unterschiedlichen Untereinheiten.

1991 waren es schon Bevan und Yeats, die beschrieben, dass bei Säugtieren eine Gruppe sensorischer Neurone mit kleinem Durchmesser (A-delta Fasern) sowohl in den Spinalganglien als auch in trigeminalen Ganglien spezialisierte, pH-sensitive Oberflächenrezeptoren exprimieren, die durch ein Ansteigen der extrazellulären Protonenkonzentration aktiviert werden.

4. Material und Methoden

4.1 Ethik

Der Antrag für die vorliegende Studie an die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden zur Durchführung klinischer Untersuchungen am Menschen mit der Nummer EK..... wurde der Ethik-Kommission vorgelegt und ist positiv begutachtet worden.

Die Planung und Durchführung der Studie geschah im Einklang mit den ethischen Grundsätzen, die in der geltenden, revidierten Fassung der Erklärung von Helsinki niedergelegt worden sind.

Bevor die Probanden an der Studie teilnahmen, wurden sie sowohl mündlich als auch schriftlich umfangreich über die Ziele und Hintergründe der stattfindenden Untersuchungen möglichen Nebenwirkungen ausführlich aufgeklärt. Des Weiteren wurden sie über die Behandlung der von ihnen erhobenen Daten informiert. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Daten pseudonymisiert gespeichert und aufbewahrt werden, sowie zur Überprüfung an die zuständige Ethikkommission weitergegeben werden können. Darüber hinaus wurden die Probanden über ihr Recht aufgeklärt, die Teilnahme ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können, bzw. über das Recht des Untersuchers, den Probanden von den Untersuchungen auszuschließen.

4.2 Studiendesigen

Im Rahmen der Studie mit der Zielstellung, die Topographie der trigeminalen Innervation der Nase funktionell zu charakterisieren wurde eine Untersuchung, verteilt auf zwei zeitlich getrennte Sitzungen, durchgeführt.

4.3 Rekrutierung der Versuchsteilnehmer

An den Untersuchungen, die zu dieser Arbeit durchgeführt wurden, nahmen insgesamt 60 normosmische Personen im Alter von 18 bis 45 Jahren (30 männlich, 30 weiblich) teil.

Das Einverständnis der Versuchsteilnehmer vorausgesetzt mussten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden, um an der Studie teilnehmen zu können.

Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- Normales Riechvermögen

Ausschlusskriterien waren:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einher gehen können.
- Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen.
- Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich.

Nachdem die Probanden über Ziele, Hintergründe, mögliche Nebenwirkungen und Datenschutzbestimmungen aufgeklärt worden waren, sowie sichergestellt worden war, dass keines der aufgeführten Ausschlusskriterien bei ihnen vorlag, unterzeichneten sie die Einverständniserklärung und der Teilnahme an der Studie stand nichts mehr im Wege.

4.4 Untersuchungsparameter

Durch begleitende Untersuchungen wurde die Funktionstüchtigkeit der Nase hinsichtlich des Riechvermögens, der trigeminalen Funktion und der

Luftdurchgängigkeit geprüft, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse der Hauptuntersuchung dadurch nicht beeinträchtigt werden. Bei der Untersuchung der Reaktionen der Nasenmukosa auf definierte Schmerzreize wurden sowohl objektive, elektrophysiologische Parameter als auch subjektive Empfindungen der Probanden begutachtet.

4.5 Versuchsablauf

4.5.1 Abfolge der gesamten Untersuchung

Aufgrund der Zeit, die notwendig war, um alle zur Studie dazugehörigen Teiluntersuchungen abzudecken, angefangen bei der ordnungsgemäßen Aufklärung der Probanden über die notwendigen Voruntersuchungen bis hin zur Messung der elektrophysiologischen Parameter von allen intranasalen Ableitpositionen, wurde die gesamte Untersuchung eines Probanden auf zwei zeitlich getrennte Sitzungen aufgeteilt. Jede Sitzung dauerte je nach Compliance der Versuchsteilnehmer und deren intranasalen anatomischen Verhältnissen, die die elektrophysiologischen Messungen schwerer oder leichter gestalteten, 2-2,5 Stunden. Eine möglichst zeitnahe zweite Sitzung wurde stets angestrebt, um die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Nase des Probanden durch Erkrankung oder- wenn auch nicht zu erwarten- Verletzung möglichst gering zu halten und so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Untersuchungstage zu gewährleisten. Um die Belastung der Versuchsteilnehmer durch die elektrophysiologischen Messungen zu minimieren und eine Gewöhnung der Nasenschleimhaut durch die Reizstoffe zu vermeiden, wurden die Vor-/ Begleituntersuchungen und Hauptuntersuchungen gleichmäßig auf beide Termine verteilt. Der Ablauf der Untersuchungen bei jedem Probanden verlief also wie folgt:

- Sitzung 1

Aufklärung des Probanden und Einholen des Einverständnisses



Begleituntersuchungen erster Teil



Elektrophysiologische Messungen erster Teil

- Sitzung 2:

Begleituntersuchungen zweiter Teil



Elektrophysiologische Messungen zweiter Teil

4.5.2 Ablauf der einzelnen Sitzungen

Zu Beginn der ersten Sitzung wurden die Probanden ausführlich über die Inhalte der für die Studie notwendigen Untersuchungen sowie über Hintergrund und Ziele der Studie selbst aufgeklärt. Nachdem die Einverständniserklärung unterzeichnet worden war, wurde mit den Untersuchungen begonnen. Um die Probanden nicht gleich anfangs mit den aufwändigen elektrophysiologischen Messungen zu überfordern und um einen angenehmen Einstieg in die Untersuchungen zu ermöglichen wurde zuerst mit der Prüfung der Durchgängigkeit der Nase für Luft begonnen, einem einfachen und schnellen Verfahren (3.9.2 Rhinomanometrie).

Nachdem dies geschehen war, erfolgte die Prüfung des Riechvermögens mit „Riechstiften“ (Sniffin' Sticks) (3.9.3 Geruchsprüfung-logistische Regression). Dauerte die Rhinomanometrie in der Regel nicht länger als 10 Minuten, mussten für die Geruchsprüfung 20-30 Minuten eingeplant werden. Daraufhin wurde die Nasen der Probanden endoskopisch inspiziert, um Verletzungen oder anatomische Besonderheiten wie eine z.B. eine Septumdeviation erkennen zu können.

Als letzter und anspruchsvollster Teil, sowohl für den Probanden als auch für den Untersucher erfolgte die elektrophysiologische Messung von Potentialen der gereizten Nasenmukosa, die zusätzlich von psychophysischen Messungen in Form von subjektiven Bewertungen der Reizstärke begleitet wurden (3.9.5 subjektive Schätzverfahren). Für diesen Teil der Sitzung mussten mindestens 1,5 Stunden eingeplant werden, da allein schon die Instruktionen und der Versuchsaufbau am Probanden sehr zeitaufwändig waren. Ein Verrutschen der Messelektroden spontan oder durch Bewegungen des Probanden und damit verbundene Neuplatzierungen unter endoskopischer Sicht kosteten oftmals weitere Zeit, die aber vorher niemals genau abgeschätzt werden konnte (3.6 Untersuchung des negativen Mukosopotentials). Zudem erforderte diese Untersuchung von den Teilnehmern ein

großes Maß an Disziplin und Konzentration, so dass sie nach einer Gesamtuntersuchungsdauer von 2-2,5 Stunden zumeist erschöpft und keinen weiteren Tests mehr zugänglich waren.

Die zweite Sitzung fand aus oben genannten Gründen möglichst zeitnah zur ersten Sitzung- in der Regel innerhalb von zehn Tagen statt. Wie schon beim ersten Mal wurde zum leichteren Einstieg mit einer einfachen und nicht lang dauernden Begleituntersuchung begonnen. In diesem Fall handelte es sich um den Lateralisierungstest, ein Testverfahren zur groben Einschätzung der trigeminalen Funktion (3.9.4 Lateralisierungstest). Danach erfolgten wieder die elektrophysiologischen Messungen- diesmal von den Ableitpositionen, die in der ersten Sitzung nicht berücksichtigt werden konnten und die psychophysischen Messungen. Damit waren die Untersuchungen abgeschlossen.

4.6 Vorangehende/ begleitende Untersuchungen

4.6.1 Endoskopische Untersuchung der Nase

Während der Studie war es viele Male unabdingbar, die innere Nase der Probanden mittels Optik zu inspizieren. Verwendet wurde hierbei eine starre 30°-Winkeloptik (Firma Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland). Zu Beginn und noch vor den elektrophysiologischen Messungen wurde die Nasenhaupthöhle gründlich betrachtet, um sich mit den individuellen anatomischen Verhältnissen vertraut zu machen. Besonderheiten wie Verletzungen bzw. Blutverkrustungen der Nasenschleimhaut, sowie eine besonders enge Nasenhaupthöhle erschweren bei der späteren elektrophysiologischen Untersuchung das Einbringen der Elektroden erheblich bzw. machen Ableitungen an bestimmten Stellen unmöglich. Ein angenehmer Nebeneffekt war, dass sich die Versuchsteilnehmer erst einmal an das Endoskop gewöhnen konnten, da viele Probanden dieser Untersuchungsmethode etwas ängstlich gegenüberstehen. Im späteren Verlauf war es während der Hauptuntersuchungen viele Male notwendig, die Nasenhaupthöhle endoskopisch einzusehen. Zum einen, um die Messelektroden korrekt unter Sicht an den Ableitpositionen platzieren zu

können, zum anderen, um die Lage der Elektroden während der Untersuchung korrigieren zu können, sollten diese verrutscht sein.

4.6.2 Geruchsprüfung- logistische Regression

Die Geruchsprüfung wurde bei den Probanden durchgeführt, um sicherzustellen, dass es sich bei allen Teilnehmern um normosmische Personen handelt. Es ist bekannt, dass trigeminale Kollaterale sowohl im *Nervus-* als auch im *Bulbus olfaktorius*, der ersten Umschaltstelle im olfaktorischen System zu finden sind (Finger et al., 1993; Schaefer et al., 2002). Auch weiß man heute, dass das olfaktorische Epithel mit Teilen respiratorischen Epithels durchsetzt ist (Leopold, et al., 2000). Auf anatomischer Ebene besteht also eine Interaktion zwischen olfaktorischem und trigeminalen System. Es sollte ausgeschlossen werden, dass bei eventuell vorliegender Beeinträchtigung des Riechvermögens eine damit zusammenhängende Einschränkung der trigeminalen Wahrnehmungsfähigkeit die Untersuchungsergebnisse verfälscht.

Es existiert eine ganze Reihe an Verfahren, um im klinischen Rahmen Aufschluss über die Funktion des olfaktorischen Systems zu erlangen (Doty, Lainig 2003). Sehr oft angewandt und ohne großen organisatorischen Aufwand zu betreiben ist der so genannte „Sniffin’ Sticks“-Test (Kobal et al., 1996,200; Hummel et al., 1997), der sich im klinischen Alltag bewährt hat. Bei diesem Verfahren werden den zu prüfenden Personen „Riechstifte“, Filzstifte, die mit Duftstoffen gefüllt sind, unter der Nase dargeboten.

Der Test besteht aus drei verschiedenen Einheiten, um jeweils ein Ergebnis über die Riechschwelle des Probanden, seine Unterscheidungsfähigkeit und seine Identifikationsfähigkeit hinsichtlich verschiedener Gerüche zu erhalten. In dieser Studie beschränkte sich die Geruchsprüfung auf die Testung der Riechschwelle, die aus einem Stufenmodell besteht, wobei pro Stufe zwingend drei Antworten abgegeben werden müssen (Doty et al., 1994; Ehrenstein, Ehrenstein, 1999). Normalerweise werden dabei jeweils Triplets von Stiften verwendet, von denen ein Stift den Geruchsstoff in einer bestimmten Verdünnungsstufe enthält, während die anderen beiden Stifte nur mit dem Lösungsmittel befüllt sind. Aufgabe des Probanden ist es nun, denjenigen Stift zu identifizieren, der den Geruchsstoff enthält.

Zwei erfolgreiche Identifikationen hintereinander oder ein Misslingen der Identifikation bewirken jeweils eine Umkehr in der abgestuften Reihenfolge der Verdünnungen zur nächst höheren bzw. nächst niedrigeren Verdünnung. Der Test ist erst beendet, wenn sieben Umkehrpunkte durchlaufen worden sind, was einen erheblichen Zeitaufwand mit sich bringt (Lötsch, J., 2004). Da es sich bei der vorliegenden Studie sowieso um eine sehr zeitaufwändige Untersuchungsabfolge handelte, wurde hier eine 2004 von Lötsch, Lange und Hummel beschriebene Methode zur Bestimmung der Riechschwelle verwendet, bei der eine fixe Anzahl von Tripletproben (16 an der Zahl) zum Einsatz kommt.

Der Ablauf dabei war der folgende: Zur Präsentation des Geruchsstoffes wurden kommerziell erhältliche Filzstifte auch „Sniffi'n Sticks“ (Firma Burghart, Wedel, Deutschland) verwendet (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000). Der Tampon des Stiftes war mit einem rosenartig riechenden Duft (Phenylethylalkohol), der mit Propylenglykol verdünnt war, befüllt. Dabei wurde der Duft in Verdünnungsserien im Verhältnis 1:2, beginnend bei 4% präsentiert. Die 16 Triplets (einmal Geruch, zweimal Leerprobe) wurden den Probanden in randomisierter Reihenfolge in einem Intervall von 30 s. präsentiert. Das Intervall zwischen den einzelnen Stiften eines Triplets betrug ca. 3 s. Zur Präsentation selbst wurde vom Untersucher die Verschlusskappe für ca. 3 s. abgenommen und dem Probanden im Abstand von 1-2 cm unter die Nase gehalten. Da die Stifte, die den Duft enthielten, zur Orientierung für den Untersucher jeweils farblich gekennzeichnet waren, waren die Versuchsteilnehmer mit zuvor mit einer die Augen verdeckender Maske verblindet worden, um eine visuelle Identifizierung des richtigen Stiftes zu verhindern (vgl. Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996, 2000). Nun mussten die Probanden zu jedem Triplet zwingend eine eindeutige Aussage den richtigen Stift betreffend machen. Waren sie nicht sicher mussten sie raten. Die Antwort „vielleicht“ war nicht zulässig. Für eine richtige Identifikation wurde ein Punkt vergeben, eine falsche Aussage brachte keinen Punkt ein.

Die Ermittlung der Riechschwellen fußte auf der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Identifikation des geruchsbeladenen Stiftes hoch war, wenn der Duft auch wirklich wahrgenommen wurde, hingegen nur auf Zufallslevel, wenn der Duft nicht wahrgenommen wurde (Lötsch, J., 2004). Die Schwelle wurde ermittelt, indem auf die von den Probanden erhaltenen Daten folgende logistische Funktion angewendet wurde (Linschoten et al., 2001) :

$$P(x) = \gamma + (1 - \gamma) \frac{1}{1 + (\alpha/x)^{-\beta}}$$

Dabei wurde eine Logarithmus-ähnliche Technik angewandt, wobei x für die Verdünnungsstufen steht ($1 \geq x \geq 16$), γ für die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Identifikation per Zufall (0,33 für das verwendete Modell mit drei alternativen Antworten, einer zwingenden Antwort und begrenzter Zeit), α die Verdünnungsstufe des Geruchsstoffes am **Mittelpunkt** der Wahrscheinlichkeit und β die Steigung der Funktion. Die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Identifikation folgt einer sigmoidalen Kurve, die mit höher werdenden Verdünnungen des Geruchsstoffes ansteigt (siehe Graphik). War die Wahrscheinlichkeit 2/3 erreicht, also z.B. halbwegs zwischen Zufall und voller Wahrscheinlichkeit, so war die Schwelle erreicht, was durch α in obiger Gleichung dargestellt ist (Lötsch, J., 2004).

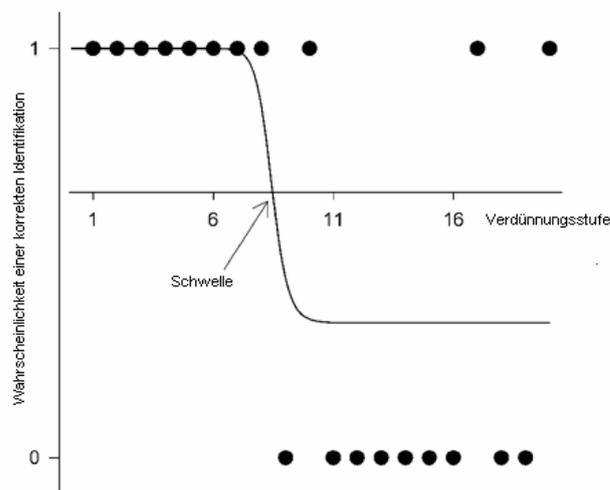


Abbildung 8: Typische S-förmige Funktion, die man für eine Stimulus-Detektion in einem Modell mit drei Alternativen und zwingender Antwort erhält. Die Punkte repräsentieren korrekte (1) oder falsche (0) Identifikationen einer bestimmten PEA-Konzentration. Die durchgezogene Linie stellt die logistische Funktion dar, die am besten den Daten angepasst ist, wenn man eine maximum-likelihood curve-fitting Technik verwendet.

4.6.3 Rhinomanometrie

Die Rhinomanometrie wurde durchgeführt, um erkennen zu können, ob bei einem Probanden eventuell eine so starke Nasenatmungsbehinderung vorliegt, dass ein ausreichender Luftfluss durch die Nase nicht gewährleistet werden kann. Dies hätte eine Behinderung der elektrophysiologischen Messungen bedeutet, bei denen es wichtig war, dass der mit einem trigeminalen Reizstoff beladene Luftstrom des Olfaktometers alle Bereiche der Nasenhaupthöhle erreichen konnte (3.6 Untersuchung des negativen Mukosapotentials).

Die Rhinomanometrie ist eine funktionelle Prüfung der Luftdurchgängigkeit der Nase. Bei dieser quantitativen Methode findet eine Messung der Druckdifferenz (Δp) zwischen Naseneingang und Nasenrachenraum bei der Einatmung und bei der Ausatmung durch ein automatisch registrierendes Manometer (Rhinotest 2000 plus, Firma GN Otometrics, Münster, Deutschland). Dabei werden gleichzeitig die Strömungsgeschwindigkeit (also der Volumenfluss (V)) gemessen. Die Messung lässt sich seitengetreunt für jedes Nasenloch ausführen, so dass man für jede Seite Auskunft über den respiratorischen Funktionszustand der Nase erhält (Boenninghaus, Lenarz, 2005).

Bei der Untersuchung wurde für die seitengetreunte Testung jeweils ein Nasenloch mit einem Schaumstoffstöpsel (Firma Atmos Medizintechnik GmbH & Co KG, Lenzkirch, Deutschland) verschlossen. Dann wurde der Proband gebeten, eine Atemmaske aufzusetzen, diese fest auf das Gesicht zu pressen (damit nur der Luftfluss durch die Nase erfasst wird) und tief durch die Nase ein- und auszuatmen. Die Atemmaske war mittels eines Plastikschlauches mit dem automatisch registrierendem Manometer verbunden. Von dort wurden die Daten über eine serielle Schnittstelle an einen PC übermittelt, wo sie mit der Software Rhinotest 2000 plus (Firma GN Otometrics, Münster, Deutschland) graphisch in einer Druck-Volumen-Kurve dargestellt wurden. Die Flussvolumina wurden bei 150 Pa abgelesen. Ein Flusswert in einem Nasenloch von mindestens 500 ml/s galt als normal, d.h. wurde

ein solcher Wert erreicht, so lag keine relevante Flussbehinderung auf der betreffenden Seite vor.



Abbildung 8: Probandin bei der Rhinomanometrie mit aufgesetzter Atemmaske. (Entnommen aus: Boenninghaus, Lenarz, HNO 2005)

4.6.4 Lateralisierungstest

Im Gegensatz zum olfaktorischen System, das kaum in der Lage ist, eine Geruchsquelle zu lokalisieren (Kobal *et al.*, 1989; von Skramlik, 1926), ist es möglich, den Ort trigeminaler Aktivierung festzustellen. Mit dem Lateralisierungstest ist es möglich, ein Maß für die trigeminal vermittelte intranasale chemosensorische Sensibilität zu erhalten (Hummel, 2000). Er wurde schon ausreichend sowohl im klinischen Bereich (Cain, 1989), als auch in der Grundlagenforschung (Cometto-Muniz, Cain, 1998) verwendet. Mit Hilfe des Duftstoffes Eukalyptol wird hierbei die Fähigkeit getestet, einen angebotenen trigeminalen Reiz der korrekten Seite zuzuordnen. Bei Eukalyptol handelt es sich um einen gebräuchlichen Stoff, der den Probanden vom Geruch her aus dem täglichen Leben bekannt sein sollte. Der Reizstoff wurde entweder links oder rechts zufällig verteilt angeboten. Die Probanden wurden gebeten, die Reize der richtigen Seite zuzuordnen.

Für diesen Test der sich in die Rubrik „statische Olfaktometrie“ (Cain *et al.*, 1992) einordnen lässt, wurde eine Vorrichtung (siehe Graphik) verwendet, die zwei gleichgroße, flexible Plastikflaschen beinhaltet. Die Flaschen waren aus High-density-Polyethylen (HDPE) und beinhalteten 30ml Lösung, bei einem Gesamtfassungsvermögen von 270 ml (Cain, 1989). Jede Flasche war mit einer spitz zulaufenden Kappe bestückt, so dass sie bequem in ein Nasenloch einzubringen war und als Nasenstück fungieren konnte. Die Kappen konnten mit

einem Aufsteckdeckel verschlossen werden. Durch Druck auf die Apparatur konnten die beiden Flaschen gleichzeitig zu einem bestimmten Ausmaß zusammengequetscht werden, so dass aus beiden Behältnissen die gleiche Menge mit Lösung beladene Luft entweichen kann.

Der Untersuchungsablauf entsprach einer Prozedur mit zwei Antwortalternativen (ja/nein) und einer zwingend erforderlichen Antwort (ähnlich der Vorgehensweise bei der Geruchsprüfung s.o.). Die Probanden atmeten simultan die Luft aus den zusammen gequetschten Flaschen durch die Nasenstücke ein. Ein Nasenstück war mit einer Flasche verbunden, die nur 30 ml Leerprobe- in diesem Fall Propylenglykol- enthielt, das andere mit der Flasche, die mit 30 ml Eukalyptol befüllt war. Beide Behältnisse steckten in der oben beschriebenen, blickdichten Vorrichtung, so dass der Proband nur die Nasenstücke sehen konnte und eine optische Unterscheidung von Leerprobe und Reizstoff nicht möglich war. Die Apparatur wurde zusammengedrückt, der Proband erhielt seitengetrent Stimulans und Leerprobe und musste sich daraufhin entscheiden, auf welcher Seite er den Reiz wahrgenommen hatte. Für eine richtige Antwort wurde ein Punkt, für eine falsche Antwort kein Punkt vergeben. Diese Prozedur wurde 40-mal in einer randomisierten Reihenfolge wiederholt. Das Intervall zwischen den einzelnen Reizgaben betrug ungefähr 20 s. Eine Gesamtpunktzahl von 35-40 Punkten deutete auf eine normale trigeminale Perzeptionsfähigkeit hin, ein Ergebnis unter 25 Punkten wies darauf hin, dass die Antworten zum Großteil nur geraten worden waren. Insgesamt dauerte diese Untersuchung ungefähr 30 Minuten.

4.7 Elektrophysiologische Messungen

4.7.1 Untersuchung des negativen Mukosapotentials (NMP)

Bei den elektrophysiologischen Messungen, den Aufzeichnungen des negativen Mukosapotentials (NMP) handelte es sich um die Hauptuntersuchung der vorliegenden Studie. Mit ihnen war es möglich, Antworten auf intranasal verabreichte Reizstoffe direkt von der Oberfläche der Nasenschleimhaut abzuleiten (Kobal, 1981). Der Vorteil dieser Untersuchungsmethode liegt darin, dass es sich um eine nicht-invasive Methode handelt. Sie beruht auf der Grundlage, dass durch den

schmerzhaften Stimulus ein elektrisches Potential erzeugt wird, dass von der Oberfläche des respiratorischen Nasenepithels abgeleitet werden kann. Dabei handelt es sich beim NMP um ein peripheres elektrisches, Signal der Nasenschleimhaut, dass mit nozizeptiver Aktivität korreliert ist. Die Aufzeichnung von NMP's ist daher eine ideale Methode zur Untersuchung peripherer nozizeptiver Ereignisse beim Menschen, also auch gut geeignet, um die Empfindlichkeit des peripheren trigeminalen Systems zu untersuchen (Hummel, T. 1998).

Bei der Untersuchung wurde eine Silberdrahtelektrode verwendet, die durch den Untersucher unter endoskopischer Sichtkontrolle mittels einer starren 30° Winkeloptik (Firma Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) auf den gewünschten Ableitposition der Nasenschleimhaut platziert wurde. Die Elektrode bestand aus einem PTFE-Schlauch, der mit 1% Ringer-Agar-Lösung befüllt war (Kobal, 1985). Der Aussendurchmesser betrug 0,8mm. Messungen wurden an insgesamt 5 verschiedenen Ableitpositionen vorgenommen- die folgenden Längenangaben beziehen sich auf die Entfernung des Ableitortes vom Nasenloch: vorderes Septum (ca.1 cm), untere Nasenmuschel (ca. 1,5 cm), mittlere Nasenmuschel (ca. 3 cm), hinteres Septum (ca. 4 cm) und laterale Seitenwand (ebenfalls ca. 4 cm). In dem PTFE-Schlauch befand sich eine Silber-Chlorid-Elektrode (die Impedanz betrug zwischen 2 und 10kOhm bei 1 kHz in 0,9% NaCl).

Nachdem die Elektrode korrekt auf der gewünschten Stelle der Nasenschleimhaut platziert worden war, wurde sie in eine verstellbare Klammer eingespannt, die ihrerseits an einem glasslosen Brillengestell befestigt war, das der Proband zuvor aufgesetzt hatte (Hummel et al., 1996). Dadurch war es möglich, die Elektrode während der Messungen an derselben Stelle zu halten. Als Referenz dienten jeweils zwei am Mastoid angebrachte **Silber-chlorierte Napfelektroden**. Zwei gleichartige, an beiden Ohrläppchen angebrachte Elektroden dienten der Erdung. Alle Elektroden waren mit einem programmierbaren 16-Kanal-Verstärker (Firma Schabert Instrumente, Röttenbach, Deutschland) angeschlossen. Der Tiefpass der Gleichspannungsabteilung lag bei 30 Hz, die Zeitkonstante war 5 sec, der Eingangswiderstand betrug 10 MOhm. Anschließend erfolgte die Digitalisierung der analogen Daten bei einer Abtastfrequenz von 125 Hz. Das Signal wurde für 2 sec mit einer Vorlaufzeit von 0,5 sec, die als Basislinie für die Fusspunkt-Spitze Ausmmessung der Amplituden diente, auf einem Computer aufgezeichnet. Dazu

wurde das Program BOMP (Kobal, Erlangen) verwendet. Die Auswertung der erhaltenen Amplituden erfolgte mit dem Programm BOMPE-Evaluate (Kobal, Erlangen). Ausgewertet wurden allerdings nur die Ableitungen, die frei von Artefakten waren (z.B. durch Schlucken, Atmen durch die Nase oder Kopfbewegungen). Nur artefaktfreie Aufzeichnungen wurden analysiert. Die Ableitungen wurden zuerst gemittelt und dann die Amplituden und Latenzzeiten (jeweils Beginn und Maximum bzw. Fusspunkt und Amplitudenspitze) getrennt nach Reizklassen und Ableitorten ausgemessen (siehe auch Hummel, 1998).

4.7.2 Die Reizstoffe für die jeweiligen Rezeptortypen

Es gibt eine ganze Reihe von Hinweisen darauf, dass es sich bei den trigeminalen Chemorezeptoren um Strukturen handelt, die polymodalen oder mechano- und hitzesensitiven Nozizeptoren ähneln, die charakteristisch für fast alle somatischen, sensorischen Nerven im Körper sind.

4.7.2.1 Ethanol:

Die Hinweise darauf, dass es sich bei trigeminalen Chemorezeptoren um Nozizeptoren handelt, beruhen auf Studien, in denen der Reizstoff Capsaicin verwendet wurde (Silver, Finger, 1991). So war es nahe liegend bei der Untersuchung verschiedener trigeminaler Chemorezeptoren, diesen Reizstoff auf jeden Fall mit einzubeziehen.

Aus vorangegangenen elektrophysiologischen Untersuchungen weiß man, dass Capsaicin hauptsächlich an C-Fasern angreift, vereinzelt auch an polymodalen Nozizeptoren. Aber auch von bei einer Gruppe von A- delta Fasern, nämlich mechano- und hitzesensitiven Nozizeptoren, konnte eine Capsaicin-Sensitivität nachgewiesen werden (Nagy 1983; Szolcsanyi, 1988). Wie in Kap. 2.4 beschrieben aktiviert Capsaicin an den trigeminalen Nervenfasern den TRPV1- Ionenkanal. Trotzdem wurde in der vorliegenden Studie nicht Capsaicin, sondern Ethanol verwendet, um den TRPV1-Kanal zu erregen. Der Grund hierfür war technisch bedingt: Wie im Kapitel (3.8) beschrieben wird, werden die Reizstoffe mittels des

Olfaktometers mit einem auf Körpertemperatur angewärmten Luftstrom intranasal verabreicht. Viel höhere Temperaturen sind einerseits technisch nicht möglich und andererseits experimentell nicht sinnvoll, da es dabei zu einer Schädigung der Nasenschleimhaut kommen würde. Bei einer Temperatur von 37 C° ist es nicht möglich, genug Capsaicinoide zu extrahieren und dem Luftstrom beizumischen. Santamaría et al. versuchten 2000 im Experiment Chili-Rohmaterial mit Wasser bei 50C° zu extrahieren, dabei konnten aber gerade einmal 15% der Capsaicinoide im Extrakt nachgewiesen werden (Santamaría et al., 2000). 2002 konnte von Trevisani et al. gezeigt werden, dass Ethanol ebenfalls in der Lage ist, TRPV1-Ionenkanäle zu erregen und eine neurogene Entzündung an peripheren Terminalen primärer sensorischer Neurone wie z.B. trigeminalen Terminalen zu erzeugen, indem es die Schwellentemperatur für die Kanal-Aktivierung herabsetzt (Trevisani et al., 2002). Ethanol mit einem Siedepunkt von 78,37C° und einem Dampfdruck von nur 58,7 hPa (20C°) eignet sich also hervorragend, es bei 37C° dem Luftstrom beizumischen (<http://de.wikipedia.org/wiki/Ethanol>).

Verwendet wurde bei den Untersuchungen 70% er Ethanol der Firma Fluka Chemie, Buchs, Schweiz.

4.7.2.2 Menthol

Bereits 1951 konnte experimentell gezeigt werden, dass sich die Kältesensitivität trigeminaler Neurone durch Menthol in Richtung wärmerer Temperaturen verschieben lässt (Hensel, Zottermann, 1951).

Menthol ist im Vergleich zu Capsaicin eine „kühlende“ Substanz. (1-Hydroxy-2-isopropyl-4-methyl-cyclohexan). Menthol ist ein Inhaltsstoff des Pfefferminzöls. Bei dieser Substanz handelt es sich um eine Cyclohexan- Verbindung. Sie erregt wie oben beschrieben spezifisch Kälterezeptoren- die TRPM8 Rezeptoren aus der TRP-Superfamilie. Kommerziell verwendet wird Menthol in Genussmitteln wie Bonbons, Zigaretten und Haarwässern und ruft ein Kältegefühl hervor, ohne dass ein objektives Absinken der Temperatur eintritt (Lüllmann, Mohr, Wehlig, 2003). Menthol ist ein bei Raumtemperatur farbloser, kristalliner Feststoff mit Pfefferminzgeruch. Beim Erhitzen bricht das Kristallsystem auf und die Substanz wird flüssig. Es gibt acht Stereoisomere des Menthols, alle sind sekundäre, einwertige

Alkohole. Verwendet wurde bei den Untersuchungen (-)-Menthol, (pures $\geq 99,0\%$, Fluka Chemie, Buchs, Schweiz), das vor allem kühl, frisch und minzig erscheint. Der Siedepunkt für (-)-Menthol liegt bei $41-43\text{C}^\circ$, der Dampfdruck beträgt $0,44\text{mbar}$ bei 40C° . Dies bedeutete, dass es problemlos war, Menthol im Olfaktometer dem Luftstrom beizumengen. Bei den Untersuchungen wurde mit einer Menthol-Konzentration von 50% gearbeitet. Zur Herstellung einer 50% en Menthol-Lösung wurde Menthol bei ca. 70C° zu gleichen Teilen mit Propylenglykol (1,2 Propandiol Reagent plus, 99% (GC), Firma Sigma Aldrich, Buchs, Schweiz) vermischt. Menthol ist sehr schlecht wasserlöslich, lässt sich aber gut in Alkoholen lösen. Da Ethanol aber den TRPV1-Kanal erregt, wurde als Lösungsmittel Propylenglykol gewählt (zu den Eigenschaften von Menthol siehe <http://de.wikipedia.org/wiki/Menthol>).

4.7.2.3 Zimtaldehyd

Zimtaldehyd war diejenige Substanz, die bei den Untersuchungen am schwersten zu handhaben war. Sie ist eine chemische Verbindung, die zu der Stoffgruppe der Phenylpropane zählt. Chemisch wird es aus Benzaldehyd oder Acetaldehyd hergestellt, es kann aber auch aus Zimtrindenöl gewonnen werden, das wiederum durch Wasserdampfdestillation aus der Rinde des Zimtrindenbaums gewonnen wird. Es handelt sich um eine gelbliche, ölige Flüssigkeit, die sich in Wasser praktisch nicht lösen lässt. Auflösen lässt sie sich in Ether, Ethanol, Chloroform und Ölen (<http://de.wikipedia.org/wiki/Zimtaldehyd>). Verwendet wurde Zimtaldehyd (pures $\geq 98\%$ (GC), Fluka Chemie, Buchs, Schweiz). Eine Verdünnung von Zimtaldehyd wurde nicht vorgenommen da die Lösungsmittel andere Rezeptortypen erregen, und da andererseits eine Verdünnung nicht stark genug wäre, um trigeminal aktivierend zu wirken. Der Siedepunkt beträgt 251C° , der Dampfdruck $<10\text{Pa}$ (20C°), eine Beimischung zum Luftstrom des Olfaktometers war somit möglich (<http://de.wikipedia.org/wiki/Zimtaldehyd>).

Zimtaldehyd ist empfindlich gegenüber der Einwirkung von Licht, Luftsauerstoff, Wärme, Alkalien und manchen Metallen. Durch Autooxidation entsteht aus dem Aldehyd Zimtsäure <http://www.chemistryworld.de/aroinfo/6500-aro.htm>).

Da die Reizstoffe im Olfaktometer kontinuierlich auf 37-40 C° warm gehalten werden, vollzieht sich dieser Prozeß sehr schnell und das Stimulans ist schon nach wenigen Untersuchungen nicht mehr zu verwenden und muss ausgetauscht werden.

Zimtaldehyd stellt den spezifischsten TRPA1- Aktivator dar. Es erregt eine Untergruppe sensorischer Neurone die vor allem in kältesensitiven Neuronen angereichert sind. So lässt sich umgekehrt auch erklären, warum sehr tiefe, also schädliche Temperaturen bei TRPA1- Aktivierung paradoxerweise das Gefühl brennender Kälte hervorruft (Bandell, 2004).

4.7.2.4 Kohlendioxid/ CO₂

CO₂ wird oft im experimentellen Schmerzmodell verwendet ebenso wie in Studien, die mittels Bildgebung durch Kernspintomographie die zentrale Verarbeitung trigeminaler, nozizeptiver Informationen untersuchen. Der Grund dafür liegt in den spezifischen trigeminalen Stimulations- Eigenschaften des CO₂ (Thürauf, 2002). Das geruchlose CO₂-Gas wird oft für die Stimulation des trigeminalen Systems verwendet (Fröhlich, 1851), da der Mechanismus der Wirkung von CO₂ recht gut untersucht ist (Reeh, 2001). Die Applikation von CO₂ verursacht einen Abfall des pH-Wertes (Chen, 1995). Dieser pH- Abfall in der extrazellulären Umgebung sensorischer Nervenendigungen stellt einen effektiven Stimulus für die Erregung von Nozizeptoren dar (Lindahl, 1961; Belmonte et al., 1991; Stehen et al., 1992). Bei einer Gewebsverletzung oder Ischämie entsteht eine lokale Azidose durch lokale metabolische Protonen-Produktion, ebenso wie durch die lokale Akkumulation von CO₂ (Roos and Boron, 1981). Dies führt zu einer Ansammlung von Kohlensäure im hypoxischen oder geschädigten Gewebe. Der lokale Anstieg der Protonen-Konzentration, der in Exudaten beobachtet worden ist, stellt die Hauptursache für eine lang anhaltende nozizeptive Stimulation dar und ist somit auch der Grund für den Schmerz in entzündeten Gebieten (Lindahl, 1974; Stehen et al., 1992). Wenn Kohlendioxid auf die menschliche Nasenschleimhaut aufgebracht wird, wirkt es als stechend empfundener Stimulus (Cain, Murphy, 1980; Kopal, Hummel, 1988; Anton et al., 1992; Thürauf et al., 1993). Wie in Kap. 2.4.4 beschrieben, führt eine Absenkung des pH-Wertes zu einer Aktivierung des ASIC-

Ionenkanals. Eine pH-Wert Senkung bedeutet Freiwerden von Protonen. Diese aktivieren neben dem ASIC-Ionenkanal auch den TRPV1 Ionenkanal, so dass CO₂ eine doppelte Rezeptoraktivierung hervorruft.

Kohlenstoffdioxid ist ein farb- und geruchloses Gas. Der Schmelzpunkt liegt bei -56,6°C, der Siedepunkt bei -78,5°C. Bei der Verwendung im Olfaktometer (Kap. 3.8) wurde der Luftstrom nicht wie bei den anderen flüssigen Stimulantien mit dem Gas angereichert sondern direkt mit Normalluft auf die gewünschte Konzentration verdünnt und dem Probanden intranasal verabreicht. Verwendet wurde in der vorliegenden Studie eine CO₂- Konzentration von 60%.

4.8 Das Olfaktometer

Für die intranasale trigeminale Reizung der Probanden wurden die Stimuli mit Hilfe eines Olfaktometers verabreicht. Es handelte sich hierbei um ein Gerät des Typs OM6b der Firma Burghard (Wedel, Deutschland). Es arbeitet nach dem Schaltprinzip von Kobal (1985) und eignet sich hervorragend für Untersuchungen, bei denen definierte olfaktorische und trigeminale Reize benötigt werden. Methoden, die zur Untersuchung objektiver Algesimetrie dienen sollen, haben mit einer Reihe von Schwierigkeiten zu kämpfen: Zuerst soll ja nur das nozizeptive System allein ohne die Erregung anderer sensorischer Systeme erregt werden, dann werden Stimuli benötigt, bei denen Beginn, Dauer und Intensität exakt bestimmt werden können, was eine Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung elektrophysiologischer Messmethoden darstellt. Schließlich sollen spezifische und objektive schmerzkorrelierte Antworten beim Menschen erhalten werden (Kobal, 1985). Letzteres gelingt durch die Ableitung der negativen Mukosapotentiale (3.7). Die Voraussetzungen dafür schafft das Olfaktometer.



Abbildung 13:

Das Bild zeigt das bei den elektrophysiologischen Messungen verwendete Olfaktometer. Im Vordergrund die Kammern für die Reizstoffe mit zu- und abführenden Luftschläuchen. Oben im Aufbau die Steuereinheit.

Mit dem Olfaktometer wird den Versuchspersonen dauerhaft ein auf 37C° Körpertemperatur erwärmter und auf ca. 80% relative Feuchtigkeit angefeuchteter, nicht riechender Luftstrom in die Nase geleitet. Die Erwärmung und Anfeuchtung sollen eine Austrocknung und thermische Reizung der Nasenschleimhaut verhindern, da zum einen eine dauerhafte Reizung mit trockener, kalter Luft für die Probanden wegen der Irritation der Nasenschleimhaut schnell unangenehm wird und zum anderen die Versuchsergebnisse verfälscht würden, da dies einer trigeminalen Stimulation entsprechen würde (Mohammadian et al., 1998 <http://www.burghart.net/medizintechnik/texte/de/produkte/funktionsweise.php>).

Während der Untersuchung atmen die Probanden durch den Mund, um eine Vermischung des intranasal verabreichten Luftstroms mit Einatemluft zu verhindern. Der Luftstrom und die Reizstoffimpulse gelangen über ein Schaltstück durch einen kurzen Teflonschlauch in die Nase. Während der Reizung ersetzen die Reizstoffimpulse kurzzeitig den Reinluftstrom, ohne dass dabei die Gesamtströmung merklich beeinflusst wird. Die Reizstoffe, die bei der vorliegenden Studie verwendet wurden, waren allesamt Irritantien wie das CO_2 - Gas, da hier ja ausschließlich eine Reizung des *Nervus trigeminus* erfolgen sollte (<http://www.burghart.net/medizintechnik/texte/de/produkte/funktionsweise.php>).

Mit dem hier verwendeten Olfaktometer war es möglich, gleichzeitig bis zu maximal sechs flüssige oder gasförmige Reizstoffe zu verwenden. Die Konzentration der Stimuli kann nach Belieben eingestellt werden, indem zwei verschiedene Luftströme miteinander vermischt werden. Einerseits O (odorant), das ist entweder Trägerluft, die die flüssigen Reizstoffe durchströmt oder direkt ein bestimmtes Reizgas wie z.B.

CO₂. Zum anderen D (dilution) welche Normalluft ist und O auf die gewünschte Konzentration verdünnt (O+D). Verdünnungs- und Normalluft werden in ihren Flüssen so eingestellt, dass sich unabhängig von der Konzentration immer ein Volumenstrom von 8l/min ergibt. Der Luftstrom wird dem Probanden über einen Schlauch zugeführt der mit einem Kopfstück versehen ist, in dem Umschaltungen zwischen D und O stattfinden. Auf dem Kopfstück befindet sich ein Teflonschlauch (ca. 15cm lang, Aussendurchmesser 4mm), der mit seinem Ende im Nasenloch des Probanden platziert ist, so dass ein kontinuierlicher Luftstrom durch die Nasenhöhle gewährleistet ist.

Bei der Arbeit mit dem Olfaktometer unterscheidet man Reizintervall und Interstimulusintervall (ISI) in dem den Probanden nur Reinluft zugeführt wird. Bei der vorliegenden Studie wurde mit vier verschiedenen Reizstoffen gearbeitet, die Schemazeichnungen entsprechen also der Untersuchungssituation. Im Interstimulusintervall fließt angefeuchtete, körperwarme Normalluft mit einer Flußrate von 8l/min durch die Nase. Das Gemisch aus „Reizstoff“ und „Verdünnung“ wird über eine Vakuum-Strömung abgesaugt. Zur Nase des Patienten gelangt nur Reinluft (C). Alle Zuströme der gerade nicht benötigten Stimulantien sind ausgeschaltet und werden zusätzlich durch so genannte cross-current- Ströme blockiert. Sie verhindern eine Leckage der Reizstoffe und sorgen dafür, dass nur der erwünschte Reizstoff die Nase erreicht.

Abbildung 14: Schaltung im ISI. Große Punkte: Stimulantien (O); kleine Punkte: fließende Luft; horizontale Schraffierung.: nicht fließende Luft. Die Pfeile zeigen die Flussrichtungen an. T: verschlossene Flusswege. C: nicht riechende angefeuchtete Reinluft. D: nicht riechende angefeuchtete Kontrolluft. O 1-4: Stimulantien. E1: geöffnete Absaugung im ISI. S1-B2,....., S4-B4: 4 cross current Ströme. N: Ausgang aus dem Gerät, der direkt in der Nasenhöhle endet.

Während des Reizintervalls wird die Reinluft (C) komplett abgesaugt, wobei das Gemisch aus Stimulans (O) und Normalluft (D) das Schaltstück im Kopf des Zuluftschlauches erreicht und durch die Nase des Probanden fließt. Die Absaugung findet unmittelbar vor der Nase des Probanden statt (<http://www.burghart.net/medizintechnik/texte/de/produkte/funktionsweise.php>), so dass die Umschaltzeit zwischen Interstimulus- und Reizintervall extrem kurz ist - weniger als 20 ms (Kobal 1985).

Abbildung 15: Schaltung während des Reizes. Technische Angaben wie oben beschrieben. E2:geöffnete Absaugung im Reizintervall: Die Reinluft wird komplett abgesaugt, das Gemisch Kontrolluft und Stimulans erreicht die Nasenhöhle. (Entnommen aus Kobal, 1985)

4.9 Subjektive Schätzverfahren

Mit dem Olfaktometer wurden den Probanden intranasal die verschiedenen Schmerzreize verabreicht. Die Antworten von der Nasenschleimhaut wurden als negative Mukosapotentiale als objektive Parameter aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden aber auch die subjektiven Schmerzeinschätzungen der Versuchspersonen erfasst, um zu sehen, ob gegebenenfalls eine Korrelation zwischen starken Reizantworten der Nasenschleimhaut und dem subjektiven Schmerzempfinden vorliegt.

Um das subjektive Schmerzempfinden zu dokumentieren, wurden so genannte visuelle Analogskalen verwendet. Die visuelle Analogskala ist ein semiquantitatives Verfahren zur subjektiven Messung einer Empfindungsstärke z.B. Schmerz. Dabei muss der Proband seine Empfindung auf einer Skala von 0 (= keine Empfindung) bis +++ (=stärkste vorstellbare Empfindung) einschätzen. Während der Messungen erfolgte die Einschätzung der Schmerzintensität mit Hilfe von Balken, die auf einem vor den Probanden platzierten Bildschirm erschienen, und auf denen mittels eines Joysticks die Empfindungsstärke als Abstand vom linken Rand angegeben werden musste (Hummel et al. 1994; Kobal et al. 1990; (http://flexikon.doccheck.com/Visuelle_Analogskala).

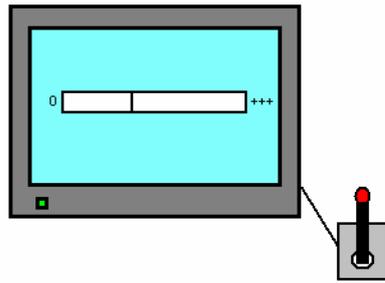


Abbildung 16: Verfahren, mit dem die subjektive Schmerzreizeinschätzung mittels visueller Analogskala festgehalten wurde: Nach jedem Reiz erschien auf dem Bildschirm ein Balken, auf dem mit dem Joystick die Intensität als Abstand vom linken Rand (0=keine Empfindung) angegeben werden musste.

4.10 Der Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchungen

Vor Beginn der ersten elektrophysiologischen Messung in der ersten Sitzung wurde den Versuchsteilnehmern zuerst der Messplatz, das Endoskop und die verwendeten Elektroden gezeigt, sowie der gesamte Untersuchungsprozess erläutert. Der Messplatz bestand aus einem PC, von dem aus das Olfaktometer gesteuert wurde und an dem die negativen Mukosapotentiale aufgezeichnet wurden. Weiterhin aus dem Olfaktometer selbst, einem Stativ, das den Zuluftschlauch des Olfaktometers vor der Nase der Probanden in Position hielt, einem Untersuchungsstuhl mit Kopfstütze, auf dem die Probanden während der ganzen Untersuchung saßen, sowie einem zweiten Computer, dessen Bildschirm auf Augenhöhe vor den Probanden aufgestellt war und der der Erfassung der subjektiven Schmerzintensitäten des Probanden diente (Kap. 3.9).

Die Probanden nahmen auf dem Untersuchungsstuhl Platz, und Lehne und Kopfstütze wurden individuell angepasst. Dann wurden die Versuchsteilnehmer darauf hingewiesen, während der Untersuchung nur durch den geöffneten Mund zu atmen, um Störungen in der Messung und ein Verrutschen der empfindlichen Messelektrode zu verhindern. Dabei war es wichtig, den Nasopharynx durch absichtliches Anheben des Gaumensegels gegenüber dem restlichen Rachen abzuschließen, um zu verhindern, dass sich die Atemströme aus Mund und Rachen miteinander vermischen. Diese Atemtechnik auch „velopharyngeale Verschlussatmung“ (Kobal 1985) genannt, wurde zusammen mit den

Probanden solange geübt, bis diese angaben, damit zurecht zu kommen. Zur Überprüfung des Erfolges wurde den Probanden ein Thermistor, der mit einem Oszilloskop verbunden war, vor die Nase gehalten. Wenn korrekt geatmet wurde, war auf dem Monitor keine Atemkurve zu sehen. Nun wurden die Referenz- und Erdungselektroden (Silber-Napfelektroden, Durchmesser 5mm, GRASS-Technologies, Rodgau, Deutschland) mit Elektrodencreme (Elektrodencreme EC2, Astro Med INC. ®, West Warwick, USA) bestrichen und am Ohrläppchen bzw. dem Mastoid der Teilnehmer befestigt. Die Hautpartien wurden zuvor mit Hautreinigungspaste (Skin Pure, SIGMA Medizin-Technik GmbH, Thum, Deutschland) gereinigt und entfettet.

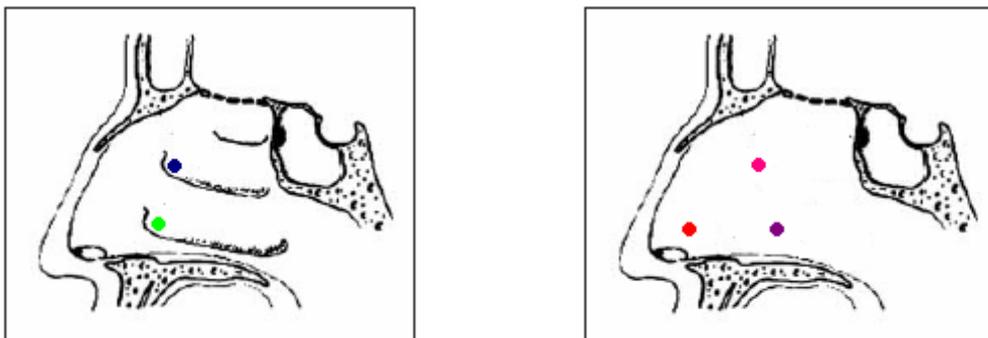
War dies geschehen, bekamen die Versuchsteilnehmer das spezielle Brillengestell (Kap.3.7.1) aufgesetzt und die NMP- Elektroden wurden unter endoskopische Kontrolle in die Nasenhöhle eingebracht und an der gewünschten Ableitposition platziert. Dabei war es wichtig, dass die Elektrodenspitze direkt auf der Schleimhaut auflag, um einen guten Kontakt und eine optimale Signalübertragung zu gewährleisten. Dabei musste sehr vorsichtig vorgegangen werden, da eine Reizung der Nasenschleimhaut beim Verschieben der Elektrode einen erheblichen Niesreiz hervorruft. Je nach Ableitposition wurde die Elektrode 1-4 cm tief in die Nase eingebracht. War die gewünschte Position gefunden, wurde die Elektrode am Brillengestell befestigt und so gegen Verrutschen gesichert (Kap.3.7.1).

Anschließend bekamen die Probanden den Joystick für die subjektive Schmerzintensitätsbewertung in die Hand und wurden nochmals über das Vorgehen bei der Bewertung instruiert (Kap 3.9).

Waren die Teilnehmer soweit vorbereitet, konnte mit der Untersuchung begonnen werden. Pro Ableitposition wurde jeder Reizstoff mittels des Olfaktometers fünf mal intranasal appliziert. Der Interstimulusintervall betrug dabei 40s, die Reizdauer betrug 500ms. Die empfangenen negativen Mukosapotentiale konnten am Bildschirm gesehen werden. War kein Signal zu empfangen, wurde die Untersuchung unterbrochen und die Lage der Messelektrode wurde unter Sicht kontrolliert und ggf. korrigiert. Nach jedem Reiz gaben die Probanden ihre Schmerzbewertung mittels des Joysticks ab. Jeder Messblock dauerte auf diese Art und Weise 15-20 min.

Nach Beendigung eines Messdurchlaufes wurden die Elektrode vorsichtig entfernt und dem Probanden einige Minuten zur Entspannung und Erholung geboten. Danach wurde die Elektrode wieder unter endoskopischer Kontrolle in die Nase

eingbracht und an der nächsten Ableitposition platziert. Der folgende Messablauf war daraufhin der selbe wie gerade beschrieben. In der ersten Sitzung wurden auf diese Weise drei Positionen, in der zweiten Sitzung die noch übrigen zwei Positionen untersucht. Nach Abschluss der Messungen wurden die aufgezeichneten Potentiale auf ihre Verwertbarkeit hin untersucht. Dabei wurden Artefakte, die durch Mundatmung oder Bewegung der Probanden entstanden waren, eliminiert. Für die Auswertung wurde die Software *Bompe.03* (Kobal, Erlangen) verwendet. Die verbleibenden Aufzeichnungen wurden gemittelt und die Kurven von Fusspunkt zu Amplitudenspitze ausgemessen. Ebenso wurden die Latenzzeiten von Reizbeginn bis zum Beginn der Reizantwort ausgemessen.



Abbildungen 17 und 18: Die verschiedenen Ableitpositionen in der Nasenhöhle. Links: Untere Nasenmuschel (grün); mittlere Nasenmuschel (blau). Rechts: Vorderes Nasenseptum (rot), hinteres Nasenseptum (lila); laterale Seitenwand (pink).

5. Statistische Methoden und Ergebnisse

Die Daten, die die einzelnen Untersuchungen lieferten, wurden mit der Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) statistisch ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die vorliegende Arbeit prüft die Hypothese, dass es sich bei dem respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut im Bezug auf die Verteilung von trigeminalen Chemorezeptoren nicht um ein gleichmäßig versorgtes Gewebe handelt, sondern dass das intranasale trigeminale System eine komplexere Struktur aufweist, die sich auch in topographischen Charakteristika zeigt. Entsprechend wurden an unterschiedlichen Stellen in der Nase Messungen vorgenommen, um die Reaktionen auf unterschiedliche Reizstoffe zu untersuchen. Die Aussage, dass sich die

Reaktionen an bestimmten Stellen in der Nase auf verschiedene Reizstoffe in ihrer Intensität oder überhaupt unterscheiden, kann statistisch als signifikanter Unterschied der gemessenen Antwort auf einen verabreichten Reizstoff dargestellt werden. Variationen sind somit möglich zwischen Reizstoffen am selben Ort in der Nase, zwischen den Orten für den selben Reizstoff und zwischen Orten und Reizstoffen. Entsprechend ergeben sich eine ganze Reihe von statistisch zu testenden Modellen. Da die „abhängige Variable“, das „Ausmaß der Antwort“ auf einen gegebenen Reizstoff an einem gegebenen Ort in der Nase in metrischer Form vorliegt, bietet es sich an, die Suche nach signifikanten Reaktionsunterschieden mit Hilfe der Varianzanalyse durchzuführen. Die Varianzanalyse geht davon aus, die Unterschiede, die sich innerhalb einer Gruppe finden lassen (also z.B. innerhalb der Gruppe der Probanden im Hinblick auf die Reaktion auf Menthol) geringer sind als die Unterschiede zwischen den Gruppen (also z.B. die Unterschiede der Reaktionen aller Probanden auf Menthol und der entsprechenden Reaktionen auf Zimtaldehyd). Technisch gesprochen prüft eine Varianzanalyse, ob Mittelwertdifferenzen wie sie z.B. zwischen den Reaktionen auf Menthol an unterschiedlichen Stellen in der Nase bestehen auch statistisch signifikant sind. Dazu wird die Gesamtvarianz zunächst in einen erklärten und einen unerklärten Teil zerlegt, um ein Maß für die Güte der Schätzung zu erhalten. Daraufhin werden die Varianzen zwischen den Gruppen (also die Streuung z.B. der Messwerte z.B. für Menthol als arithmetisches Mittel für z.B. das vordere Septum verglichen mit den arithmetischen Mitteln für die vier verbleibenden Messorte) und die Varianz innerhalb der Gruppen (also die Streuung der Messwerte für Menthol im Messort vorderes Septum) berechnet. Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, dann bedeutet dies, dass die Varianz zwischen den Gruppen größer sein muss, als die Varianz innerhalb der Gruppen oder anders formuliert: dass der erklärte Teil der Gesamtvarianz (= Varianz zwischen den Gruppen/Gesamtvarianz) größer sein muss als der nicht erklärte Teil der Gesamtvarianz, der sich aus der Variation innerhalb der Gruppen ergibt. Entsprechend reduziert sich die Interpretation der Gesamtheit der ausgegebenen Daten und Informationen zur Varianzanalyse im ersten Schritt auf die Frage, ob die Varianzunterschiede zwischen den Gruppen signifikant sind und im zweiten Schritt auf die Frage, welche Unterschiede zwischen den Gruppen, zu erkennen sind (sofern die Unterschiede signifikant sind) (zur Erklärung der Varianzanalyse siehe Bortz, 1999 sowie Jürgen und Laatz, 1999). Die Reaktion auf einen Reizstoff an einem bestimmten Ort wird im Folgenden als Amplitudengröße bezeichnet. Es wurden

Messungen der Amplitudengröße an fünf verschiedenen Ableitpositionen (Reizort) vorgenommen: Septum vorne, Septum hinten, mittlere Muschel, untere Muschel und laterale Seitenwand. Die Messungen erfolgten immer an einem Probandenkollektiv von 60 Probanden, wobei nicht immer die Ergebnisse für alle Probanden verwendet werden konnten, z.B. weil einzelne Messungen durch Störungen wie Bewegungsartefakte nicht auswertbar waren.

5.1 Untersuchung der Interaktion der Faktoren „Reiz“ und „Lokalisation“

Bei der Auswertung der Ergebnisse soll zunächst das Augenmerk auf den Hauptinteressenspunkt der Studie gerichtet werden: Handelt es sich beim respiratorischen Nasenepithel hinsichtlich der Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren um ein homogenes Gewebe oder gibt es topographische Unterschiede? Deshalb ist es interessant zu wissen, ob die verschiedenen Reizstoffe an verschiedenen Orten in der Nasenhöhle unterschiedliche Antwortmuster der Nasenmukosa bewirken können. Anders ausgedrückt: Ergeben sich aus der Interaktion „Reizstoff“ und „Lokalisation“ in der Nase unterschiedliche Antwortmuster, die auf eine heterogene Chemorezeptorverteilung hindeuten?

5.1.1 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von den Ableitpositionen „laterale Seitenwand“ sowie „vorderes und hinteres Septum“

Zunächst soll untersucht werden, welche Ergebnisse sich einstellen, wenn ein Modell beschränkt auf die Ableitpositionen „vorderes Septum“, „hinteres Septum“ und „laterale Seitenwand“ für alle Reizstoffe gerechnet wird. Die entsprechende Analyse

basiert auf 17 Probanden, für die vollständige Ergebnisse im Hinblick auf die berücksichtigten Variablen vorliegen. Wie der Test der Intersubjekteffekte, also die Effekte von Ableitposition (Ort) und Reizstoff (Duft)) auf den Amplitudenwert (in μV) zeigt, ergeben sich keine signifikanten Einzeleffekte für die verschiedenen Reizstoffe ($F(3,48) = 2.51$, $\eta^2 = 0.14$, $p = 0.07$) und die berücksichtigten Ableitpositionen ($F(48,2) = 1.08$, $\eta^2 = 0.06$, $p = 0.35$). Allerdings ist herauszustellen, dass der Interaktionseffekt zwischen den berücksichtigten Ableitpositionen und den verschiedenen Reizstoffen statistisch signifikant ist ($F(6,96) = 2.44$, $\eta^2 = 0.13$, $p = 0.03$). Dies bedeutet, dass verschiedene Reizstoffe an unterschiedlichen Ableitpositionen unterschiedliche Reaktionen hervorrufen.

Der identifizierte Interaktionseffekt ist auf den Unterschied zwischen der Reaktion auf Kohlendioxid und Ethanol an unterschiedlichen Ableitpositionen zurückzuführen. Tabelle 1 im Anhang verweist auf die entsprechenden Unterschiede.

Die paarweisen Vergleiche der Mittelwerte, die in Tabelle 1 im Anhang dargestellt sind, ergeben wieder einen signifikanten Unterschied zwischen Kohlendioxid und Ethanol, sie ergeben aber keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die berücksichtigten Ableitpositionen. Folglich scheint der festgestellte Interaktionseffekt zwischen der Ableitposition und dem Reizstoff weitgehend auf die Unterschiede, die sich zwischen Kohlendioxid und Ethanol an den berücksichtigten Ableitpositionen finden lassen, zurückzuführen zu sein.

Abbildung 18 stellt die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse in graphischer Form dar.

Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen

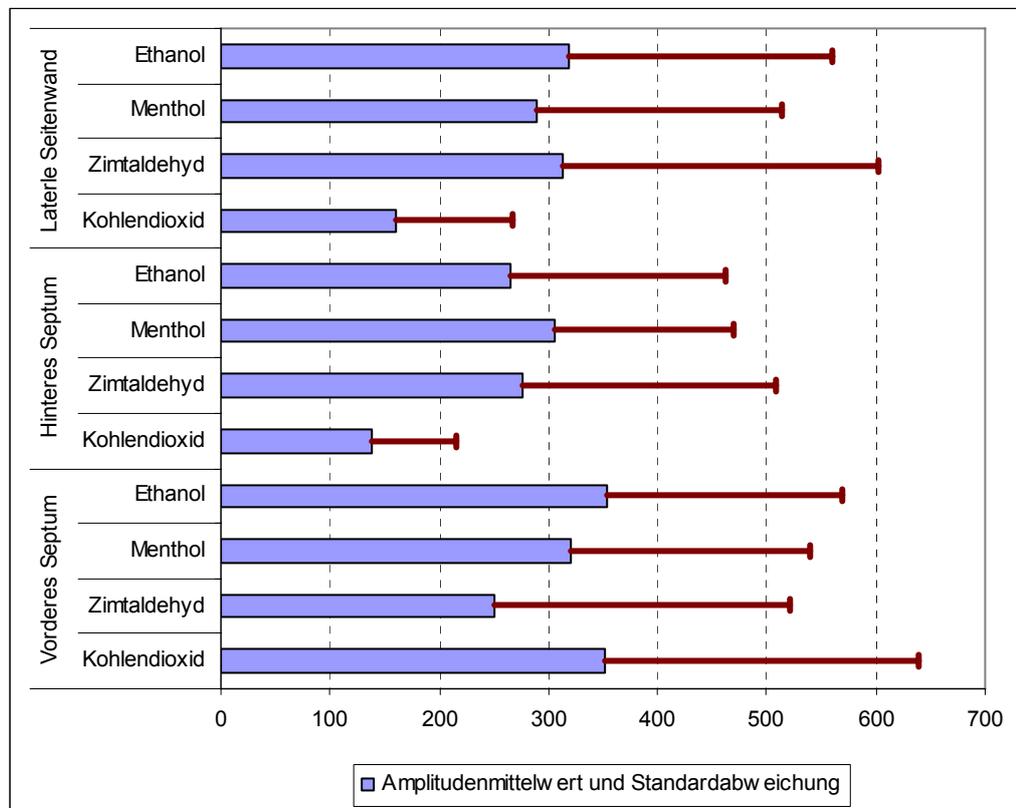


Abbildung 18 zeigt ein weitgehend einheitliches Bild: Mit Ausnahme der Messung der Reaktion auf Zimtaldehyd am vorderen Septum ist die Standardabweichung immer geringer als der Amplitudenmittelwert, was darauf hinweist, dass die Reaktionen auf die Gabe der Reizstoffe, sich innerhalb eines quantifizierbaren Rahmens bewegen. Lediglich bei Zimtaldehyd sind die Reaktionen so unterschiedlich zueinander, dass es nicht möglich ist, vor der Messung einen Vertrauensbereich zu festzulegen, innerhalb dessen sich die Messung dann mit hoher Wahrscheinlichkeit bewegen wird. Wie sich aus der Graphik erkennen lässt, verhält sich der Unterschied zwischen den Antwortmustern auf CO_2 und Ethanol an den unterschiedlichen Ableitpositionen folgendermaßen: Signifikant unterschiedliche Antwortmuster erhält man an den Ableitpositionen „laterale Seitenwand“ und „hinteres Nasenseptum“. Anders ausgedrückt sind hier die Reaktionen auf Ethanol signifikant stärker als die auf CO_2 : Ethanol ruft an der lateralen Seitenwand und am hinteren Nasenseptum größere Antworten hervor als am vorderen Septum. Bei der Reizung mit CO_2 ist es genau

umgekehrt: Hier ruft CO₂ an der lateralen Seitenwand und am hinteren Septum signifikant kleinere Antworten hervor als am vorderen Septum.

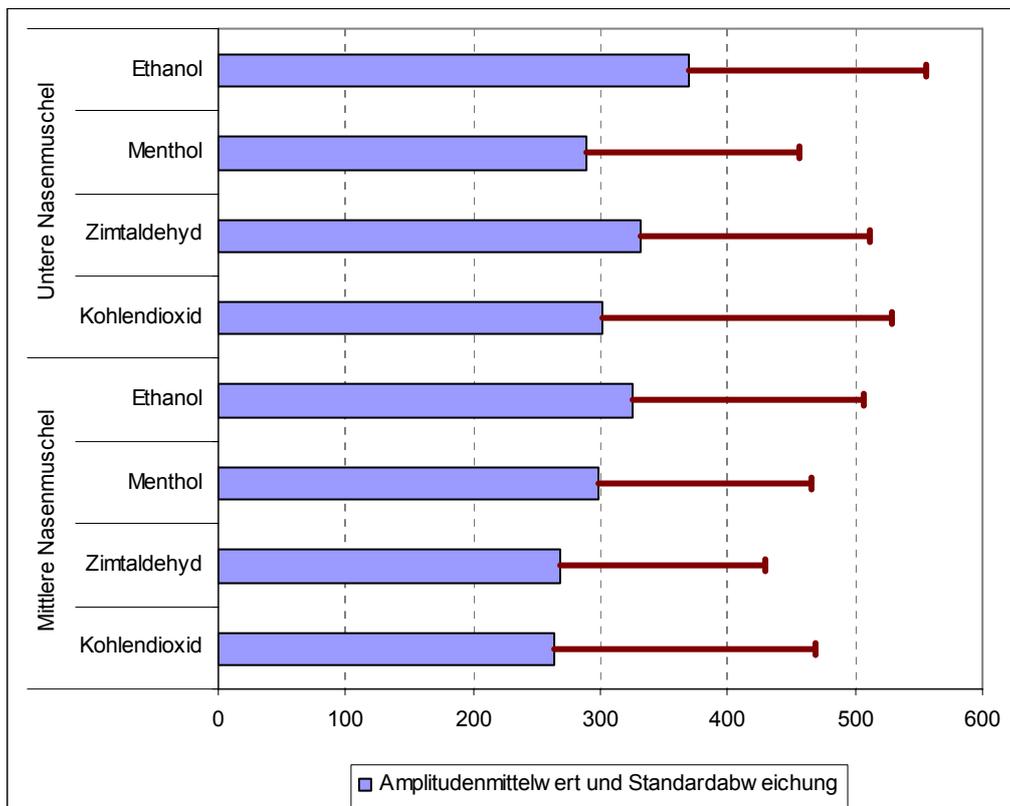
5.1.2 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von den Ableitpositionen „untere und mittlere Muschel“

Nachdem im letzten Kapitel untersucht wurde, wie sich die vier Reizstoffe, die in dieser Arbeit berücksichtigt werden, am vorderen Septum, am hinteren Septum und an der lateralen Seitenwand auswirken, wird in diesem Kapitel untersucht, welche Ergebnisse sich einstellen, wenn die beiden noch fehlenden Ableitpositionen, nämlich die untere und die mittlere Nasenmuschel, analysiert werden. Der erste Schritt der Analyse, die Varianzanalyse, die auf den Ergebnissen von 19 Probanden basiert, erbringt für die beiden Ableitpositionen und für alle vier eingesetzten Reizstoffe keine signifikanten Unterschiede. Der F-Wert der gemessenen Amplitudenwerte ist für die vier Reizstoffe sehr gering und nicht signifikant: ($F(3,54) = 1.28$, $\eta^2 = 0.07$, $p = 0.29$). Gleiches gilt für den F-Wert der beiden Ableitpositionen im vorliegenden Modell, der noch geringer ist: ($F(1,18) = 1.04$, $\eta^2 = 0.06$, $p = 0.32$), sowie den Interaktionseffekt zwischen der Ableitposition und den Reizstoffen, dessen F-Wert am geringsten ausfällt: ($F(3,54) = 0.32$, $\eta^2 = 0.02$, $p = 0.81$). Dies bedeutet, dass die vier Reizstoffe an den beiden Ableitpositionen keine unterschiedlichen Reaktionen hervorrufen.

Die Mittelwerte, die für die einzelnen Reizstoffe an den beiden Ableitpositionen berechnet werden können, variieren zwischen dem Amplitudenwert von 264 μV für Kohlendioxid an der mittleren Nasenmuschel und 370 μV für Ethanol an der unteren Nasenmuschel. Wieder bilden die Ergebnisse für Kohlendioxid und Ethanol die Unter- und Obergrenze des Wertebereichs. Diese Beziehung der beiden Reizstoffe zueinander spiegelt sich jedoch nicht in einem signifikanten Unterschied zwischen den Reaktionen, die beide Reizstoffe an den beiden Ableitpositionen nach sich ziehen wieder, wie der paarweise Vergleich zeigt, der hier nicht dargestellt ist. Trotz der Breite des Wertebereichs, die in Tabelle 2 im Anhang dargestellt ist, ergeben sich also keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 19 stellt die Ergebnisse aus Tabelle 2 im Anhang in graphischer Form dar. Dabei wird ersichtlich, dass die Amplitudenmittelwerte, die sich für die untere Nasenmuschel errechnen lassen, generell höher sind, als die entsprechenden Werte, die für die mittlere Nasenmuschel errechnet werden. Obwohl die Werteskala der unteren Nasenmuschel größer ist, als die Werteskala der mittleren Nasenmuschel, sind die Standardabweichungen relativ gleich. Insgesamt gesehen sind die gemessenen Reaktionen auf die verschiedenen Reizstoffe zu ähnlich, als dass sie einen signifikanten Unterschied der Reaktionen an bestimmten Ableitpositionen begründen könnten. Auch dies wird aus Abbildung 19 ersichtlich.

Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen



Es ist bei der Betrachtung dieser Ergebnisse zu berücksichtigen, dass hier die Anatomie der inneren Nase eine mögliche Rolle spielen könnte. Einerseits können sich signifikante Unterschiede in den Antwortmustern dadurch ergeben, dass tatsächlich eine unterschiedliche Verteilung in der Rezeptordichte vorliegt. Es muss aber auch daran gedacht werden, dass die Anatomie der Nasenhöhle es dem Reiz-Beladenem Luftstrom nicht erlaubt, alle Ableitpositionen in gleicher Menge zu erreichen und es möglicherweise auch durch die unterschiedliche Menge an Reizstoff zu unterschiedlichen Antwortmustern kommen kann.

5.2 Untersuchung des Faktors „Lokalisation“ bzw. der Rezeptorempfindlichkeit

Im folgenden soll es nun darum gehen, zu untersuchen, wie empfindlich die einzelnen Rezeptoren auf die Reizung mit den einzelnen Reizstoffen reagieren und zwar bezogen auf die einzelnen Ableitorte. Es geht nicht wie im Kapitel 5.7 darum herauszufinden, ob sich die Antwortmuster unterscheiden, sondern, ob die Antwortstärken an den jeweiligen Ableitpositionen differieren.

5.2.1 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe am vorderen Septum

Nachdem untersucht wurde, wie sich alle Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen auswirken, werden in den nächsten Kapiteln die Fragen beantwortet, welche Reaktionen ein Reizstoff an unterschiedlichen Ableitpositionen hervorruft, ob das Geschlecht der Probanden eine Auswirkung auf die Reaktion auf die Reize hat und wie sich alle Reizstoffe an einer Ableitposition auswirken bzw. ob sich an einer Ableitposition signifikante Unterschiede in der Reaktion auf die Reizstoffe finden lassen.

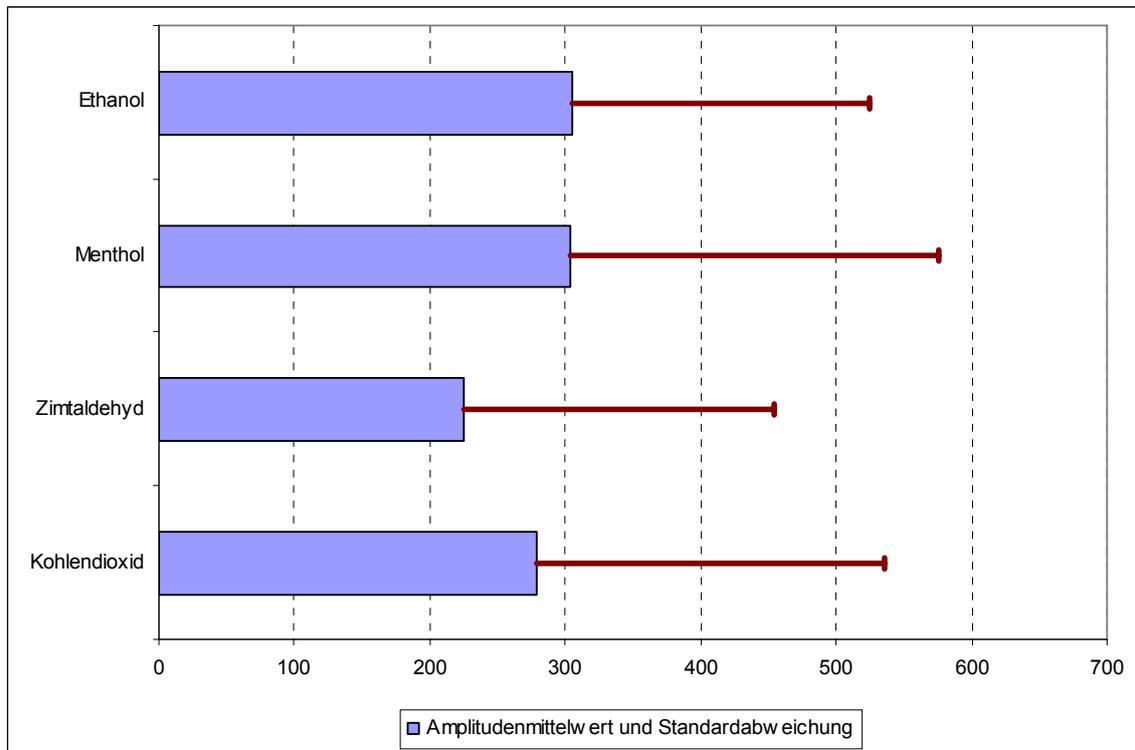
Die soeben gestellte Frage muss für die Analyse der Ergebnisse für das vordere Septum, die von 26 Probanden gewonnen wurden, mit „nein“ beantwortet werden. Egal, ob der Reiz von Kohlendioxid ausgeht, ob Zimtaldehyd, Menthol oder Ethanol verabreicht werden, es stellt sich kein signifikanter Unterschied in der Reaktion auf die Reizstoffe am vorderen Septum ein. Wie der Test der Intersubjekteffekte zeigt, ist

der F-Wert sehr gering, eine Signifikanz ist dem entsprechend ausgeschlossen: ($F(3,75) = 1.02$, $\eta^2 = 0.04$, $p = 0.38$).

Die Mittelwerte, die sich für die Amplituden der vier Reizstoffe am vorderen Septum berechnen lassen, weisen eine gewisse Streuung auf und variieren von 226 μV für Zimtaldehyd bis 306 μV für Ethanol. Die Unterschiede, die am vorderen Septum für die Reaktion auf die vier Reizstoffe bei 26 Probanden gemessen werden können, sind jedoch nicht so groß, dass sie einen systematischen Unterschied am vorderen Septum in der Reaktion auf die vier Reizstoffe bilden würden.

Abbildung 3 verdeutlicht die so eben gemachte Feststellung in graphischer Weise. Dabei ergibt sich das schon bekannte Bild, dass die Reaktion auf Zimtaldehyd uneinheitlicher ist, als auf die drei anderen Reizstoffe, bei denen im Gegensatz zu Zimtaldehyd die Standardabweichung geringer ist als der Amplitudenmittelwert. Letztendlich zeigen die Balken in Abbildung 20 zwar Unterschiede in der gemessenen Amplitude, jedoch sind die Unterschiede zu gering, um eine signifikant unterschiedliche Reaktion auf die verschiedenen Reizstoffe aus zu machen.

Abbildung 20 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe am vorderen Septum



5.2.2 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe am hinteren Septum

Für die Analyse der Reaktion auf die vier Reizstoffe am hinteren Septum konnten die Ergebnisse von 39 Probanden benutzt werden. Für das hintere Septum ergeben sich signifikante Unterschiede in der Reaktion auf die einzelnen Reizstoffe: ($F(3,114) = 7.96$, $\eta^2 = 0.17$, $p \leq 0.001$)

Die in Tabelle 4 im Anhang dargestellten Amplitudenmittelwerte zeigen den bislang größten Wertebereich und rangieren von 152 μV für Kohlendioxid zu 318 μV für Ethanol. Auch dieses Bild ist inzwischen bekannt: Kohlendioxid bildet die Untergrenze des Wertebereichs, Ethanol die Obergrenze. Die Messwerte, die die Grundlage der dargestellten Amplitudenmittelwerte bilden, sind relativ homogen. Die Standardabweichung liegt um zwischen 10% (Zimtaldehyd) bzw. 30% (Ethanol) 50% (Kohlendioxid) bzw. 60% (Menthol) unter dem Amplitudenmittelwert. Auch für das hintere Septum zeigt sich, dass die Messwerte für Zimtaldehyd am wenigsten homogen sind.

Ein paarweiser Vergleich der Messwerte für die vier Reizstoffe zeigt, dass die signifikanten Unterschiede im Wesentlichen auf die Unterschiede, wie sie in den Reaktionen auf Kohlendioxid und Menthol ($p \leq 0.001$) sowie Ethanol erscheinen ($p \leq 0.01$) zurückzuführen sind. Abbildung 4 stellt die Ergebnisse für das hintere Septum graphisch dar.

Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe am hinteren Septum

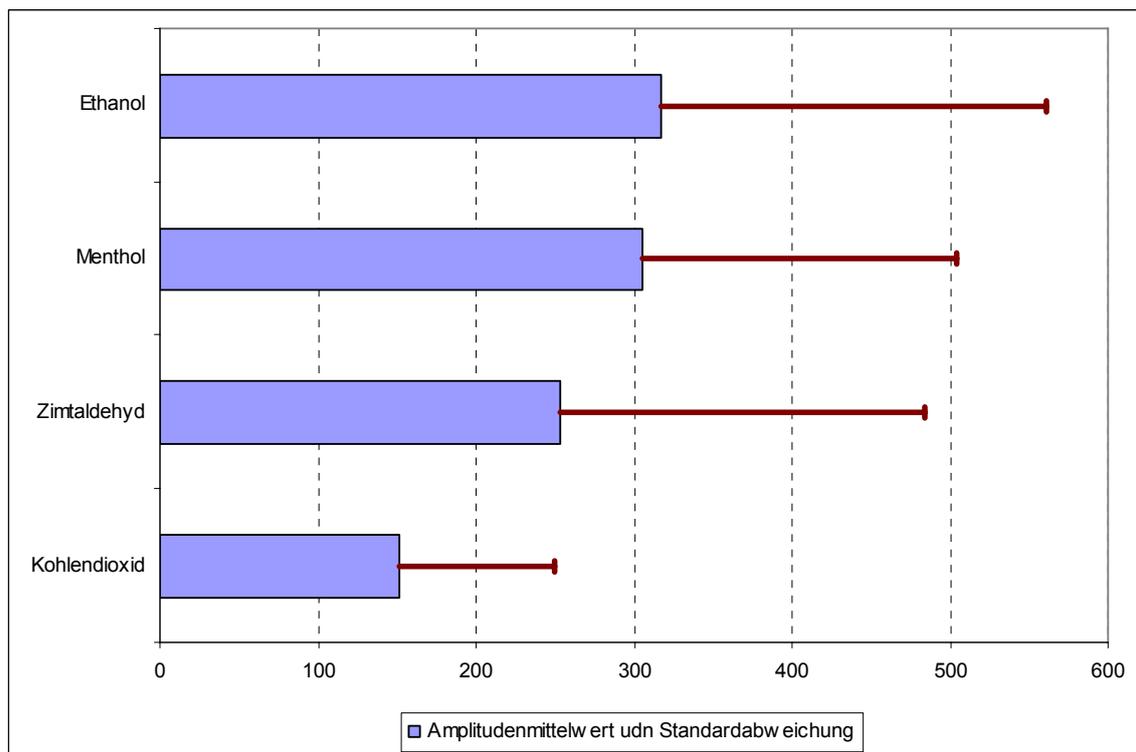


Abbildung 21 verdeutlicht die Begrenzung des Wertebereichs durch die Amplitudenmittelwerte, die für Kohlendioxid (als Untergrenze) und Ethanol (als Obergrenze) errechnet werden können. Die Reaktion auf Ethanol ist um rund das zweifache stärker als die Reaktion auf Kohlendioxid. Zudem ist am hinteren Septum eine starke Reaktion auf Menthol messbar, so dass Menthol und Ethanol die „Gegengewichte“ zu Kohlendioxid bilden.

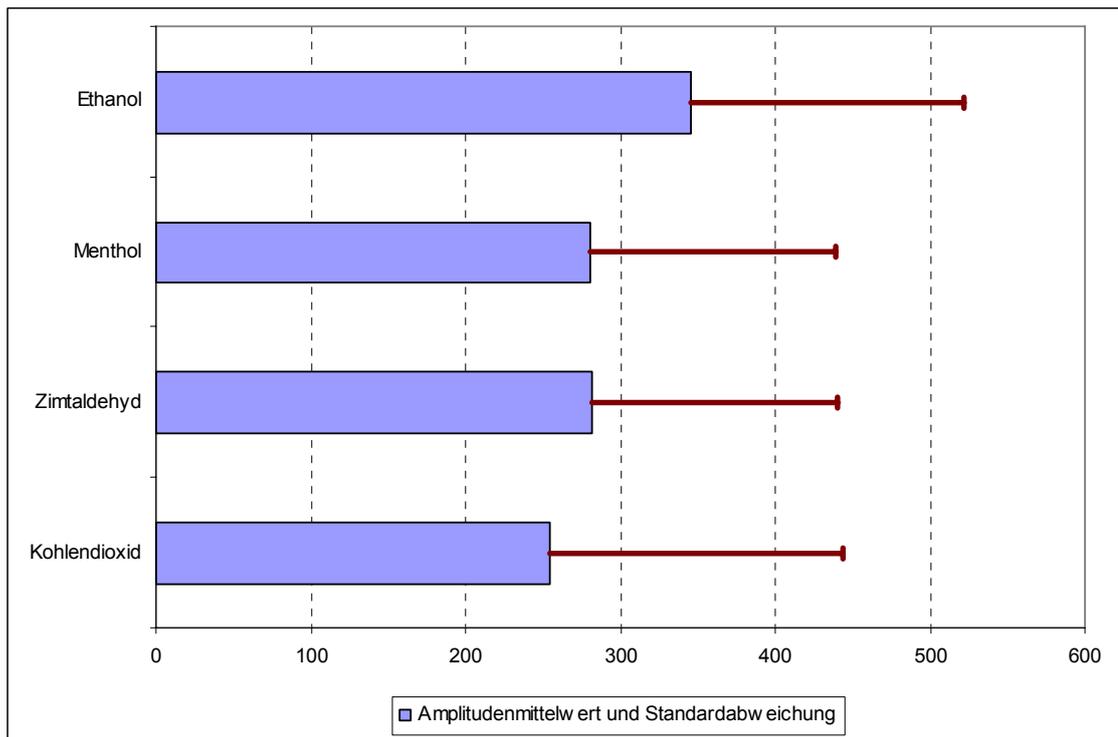
5.2.3 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel

Für die Analyse der Reaktionen an der mittleren Nasenmuschel konnte auf die Ergebnisse von 24 Probanden zurückgegriffen werden. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reaktion auf die vier Reizstoffe. Es liegen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Messwerte vor, die nach der Gabe von Kohlendioxid, Zimtaldehyd, Menthol oder Ethanol bei den 24 Probanden gemessen werden konnten. ($F(3,69) = 1.33$, $\eta^2 = 0.06$, $p = 0.27$).

Die errechneten Amplitudenmittelwerte variieren zwischen 254 μV für Kohlendioxid und 345 μV für Ethanol. Während die Amplitudenmittelwerte beider Reizstoffe am hinteren Septum eine Differenz von 166 μV aufweisen, sind es an der mittleren Nasenmuschel nur 92 μV . Entsprechend ist der Wertebereich für die mittlere Nasenmuschel, dessen äußere Grenzen von Kohlendioxid und Ethanol bestimmt werden, gut 80% kleiner als der Wertebereich, der sich für das hintere Septum ergeben hat.

Abbildung 22 stellt die Ergebnisse aus Tabelle 5 im Anhang graphisch dar und verdeutlicht dabei, (1) dass die Mittelwerte nicht sonderlich streuen und (2) dass die Messwerte für die vier Reizstoffe, die an der mittleren Nasenmuschel gewonnen werden konnten, weitgehend homogen sind.

Abbildung 22 : Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel



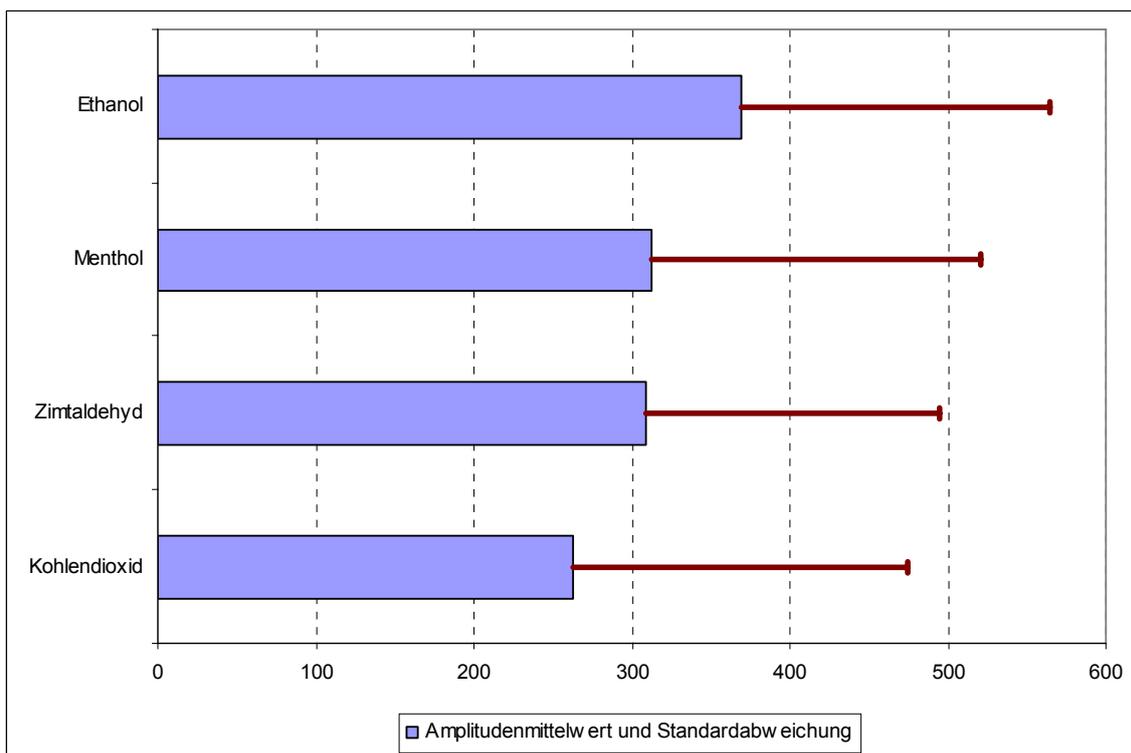
5.2.4 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der unteren Nasenmuschel

25 Probanden lieferten Ergebnisse, die zur Analyse der Reaktionen an der unteren Nasenmuschel herangezogen werden konnten. Dabei ergaben sich, wie bei der mittleren Nasenmuschel, keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionen auf die vier Reizstoffe. ($F = 1.72$, $\eta^2 = 0.67$, $p = 0.17$).

Die Amplitudenmittelwerte, die sich für die untere Nasenmuschel und die vier Reizstoffe ergeben, variieren zwischen 262 μV für Kohlendioxid und 369 μV für Ethanol. Die Antworten auf beide Reizstoffe bilden abermals die Unter- bzw. die Obergrenze des Wertebereichs. Der Wertebereich, der zwischen den beiden Reizstoffen besteht, hat eine Breite von rund 106 μV . Die Differenz zwischen den beiden Amplitudenmittelwerten ist somit größer als bei der mittleren Nasenmuschel, aber deutlich kleiner als am hinteren Septum. In jedem Fall ist die Differenz nicht ausreichend, um signifikante Unterschiede zu produzieren.

Abbildung 23 zeigt die weitgehend homogene Verteilung der Messwerte und die relativ geringen Differenzen zwischen den Amplitudenmittelwerten der einzelnen Reizstoffe an der unteren Nasenmuschel.

Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die Verschiedenen Reizstoffe an der unteren Muschel



5.2.5 Die Reaktion auf die vier Reizstoffe an der lateralen Seitenwand

Für die Analyse der Reaktion auf die Gabe der vier Reizstoffe an der lateralen Seitenwand standen ebenfalls die Ergebnisse für 25 Probanden zur Verfügung. Die Ergebnisse unterscheiden sich von denen der unteren Nasenmuschel, die oben berichtet wurden. Die vier Reizstoffe führen an der lateralen Seitenwand zu statistisch signifikant unterschiedlichen Reaktionen: ($F(3,72) = 4.75$, $\eta^2 = 0.17$, $p = 0.004$). Die Auswertung für die laterale Seitenwand ergibt ein Signifikanzniveau von 0.01, was einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 1% entspricht.

Die Amplitudenmittelwerte haben ihre Untergrenze bei Kohlendioxid mit 153 μV und ihre Obergrenze bei Ethanol mit 313 μV . Der Wertebereich der zwischen beiden Grenzen liegt, beträgt somit rund 161 μV .

Die Frage, auf welche Reizstoffe die signifikanten Unterschiede zurückzuführen sind, wird durch den paarweisen Vergleich genauer beantwortet, als dies auf Grundlage der Mittelwerte, die in Tabelle 7 im Anhang dargestellt sind, möglich ist. Die entsprechende Analyse zeigt, dass es abermals (wie bei den Reaktionen am hinteren Septum) die Differenzen zwischen den Reaktionen auf Kohlenmonoxid auf der einen und Menthol und Ethanol auf der anderen Seite sind, die die signifikanten Unterschiede hervorbringen.

Abbildung 24: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an der lateralen Seitenwand

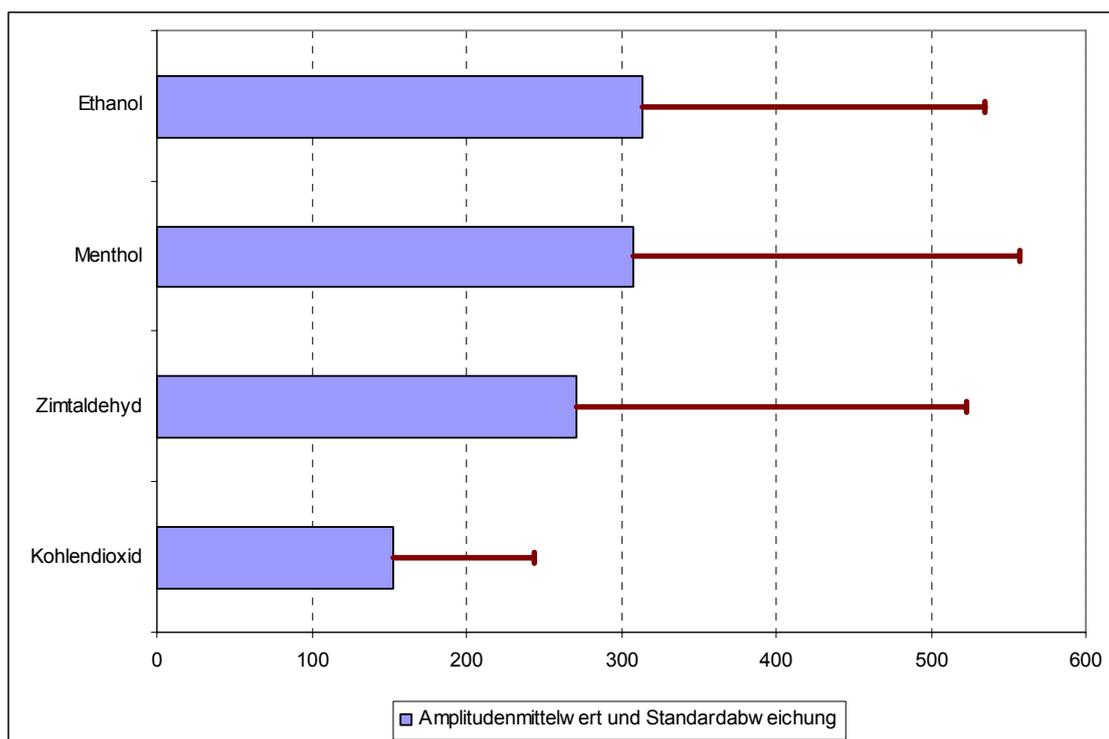


Abbildung 24 zeigt, dass die Reaktionen auf Kohlendioxid in ihrem Ausmaß deutlich hinter den Reaktionen, die sich für Ethanol und Menthol einstellen, zurückbleiben. Die Standardabweichungen zeigen weitgehend homogene Messergebnisse, wobei auch für die laterale Seitenwand gilt, dass die Messwerte für Zimtaldehyd uneinheitlicher sind, als für die drei anderen Reizstoffe. Betrachtet man die

Ergebnisse im Zusammenhang, so zeigt sich, dass statistische signifikante Unterschiede im Allgemeinen auf deutliche Unterschiede zwischen den geringen Reaktionen auf Kohlendioxid und den starken Reaktionen auf Ethanol und Menthol zurückzuführen sind.

5.3 Untersuchung der Eigenschaften der einzelnen Reizstoffe

bzw. des Faktors „Reiz“

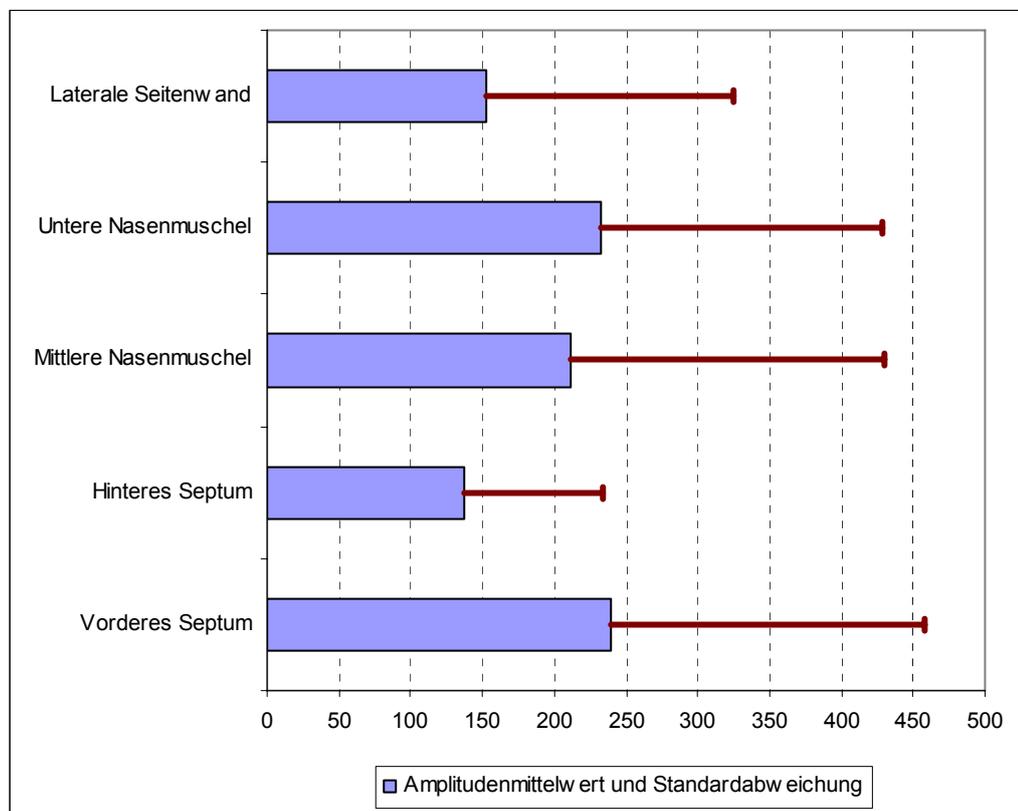
Ging es in den Abschnitten 5.1 und 5.2 um die Betrachtung der Rezeptorverteilung und der Rezeptorempfindlichkeit, so steht jetzt die Betrachtung der Reizeigenschaften der einzelnen Stoffe im Mittelpunkt. Es geht also darum zu zeigen, ob die Reizstoffe für sich betrachtet signifikant unterschiedliche Reaktionen in der Nasenhöhle hervorrufen können.

5.3.1 Die Reaktion auf den Reizstoff Kohlendioxid (CO₂)

Die Ergebnisse für 47 Probanden, die dem Reizstoff Kohlendioxid ausgesetzt wurden, konnten ausgewertet werden, wobei zunächst die Frage beantwortet werden sollte, ob sich die Amplituden, die an den verschiedenen Reizorten gemessen werden konnten, statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Die geringen Unterschiede zwischen den Ableitpositionen (Ort) manifestieren sich in einem etwas geringeren Wert für eta-Quadrat von 0.064. Hier ergibt sich eine erklärte Varianz von 0.064 oder 6.4%. So kann gesagt werden, dass sich die Amplitudenwerte an den verschiedenen Ableitpositionen signifikant voneinander unterscheiden ($F(4,184) = 3.13$, $\eta^2 = 0.06$, $p = 0.02$). Tabelle 8 im Anhang zeigt, dass der Mittelwert der Amplitudenwerte mit 240 μV am höchsten ausfällt, wobei sich hier auch die größte Streuung der Werte ergibt. Der geringste Wert für die Amplitude ergibt sich für das hintere Septum (SHI) mit 137 μV .

Die entsprechende Analyse, die in dieser Tabelle nicht dargestellt wird, zeigt, dass sich statistisch signifikante Unterschiede ($p \leq 0.05$) zwischen dem vorderen Septum und dem hinteren Septum und zwischen dem hinteren Septum und der unteren Nasenmuschel ergeben. Wie ein Blick auf Tabelle 8 zeigt, sind die signifikanten Unterschiede darauf zurückzuführen, dass CO_2 am vorderen Septum und an der unteren Nasenmuschel größere Antworten auslöst, als am hinteren Septum (Abb 25).

Abbildung 25: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes CO_2



5.3.2 Die Reaktion auf den Reizstoff Zimtaldehyd

Die Analysen, die im Hinblick auf die Reaktion auf Zimtaldehyd beschrieben werden, basieren auf den verwertbaren Reizantworten von 23 der 60 Probanden, für die komplette Ergebnisse erhalten werden konnten. Wie sich aus Tabelle 3 ergibt, lassen sich für Zimtaldehyd keinerlei signifikante Unterschiede der Amplitudenwerte an den verschiedenen Ableitpositionen feststellen. ($F(4,88) = 0.33$, $\eta^2 = 0.02$, $p = 0.86$).

Abbildung 26 stellt die Ergebnisse (Mittelwerte und Standardabweichungen aus Tabelle 9 im Anhang) graphisch dar.

Abbildung 26 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Zimtaldehyd.

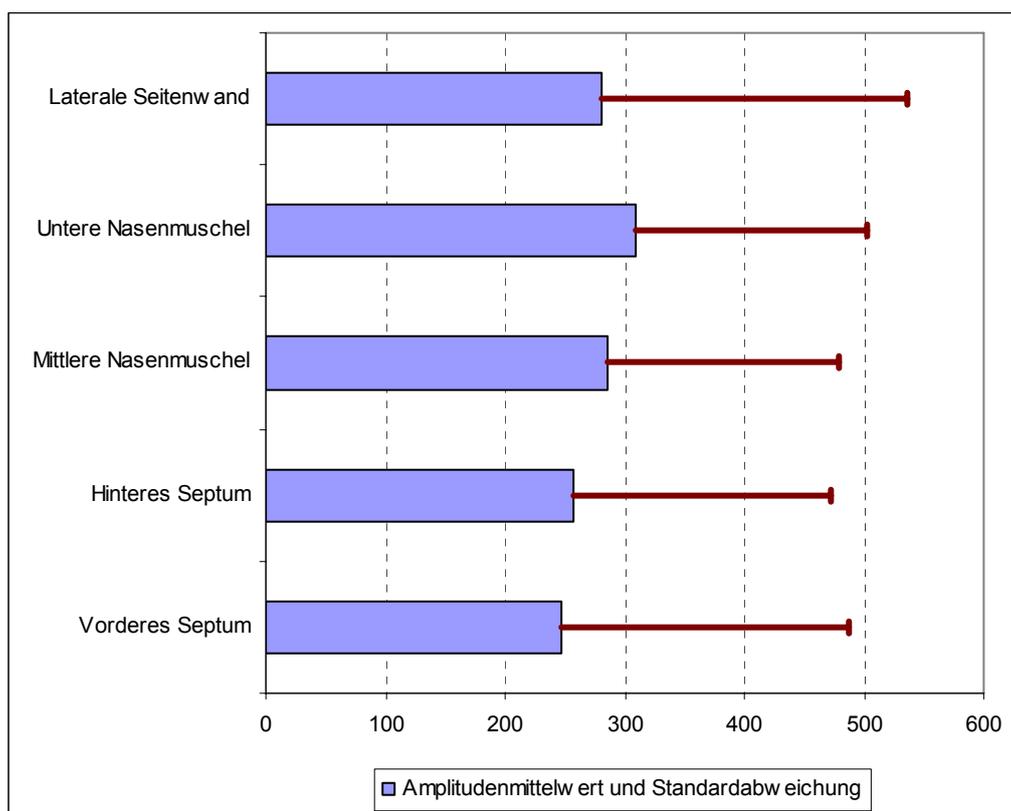
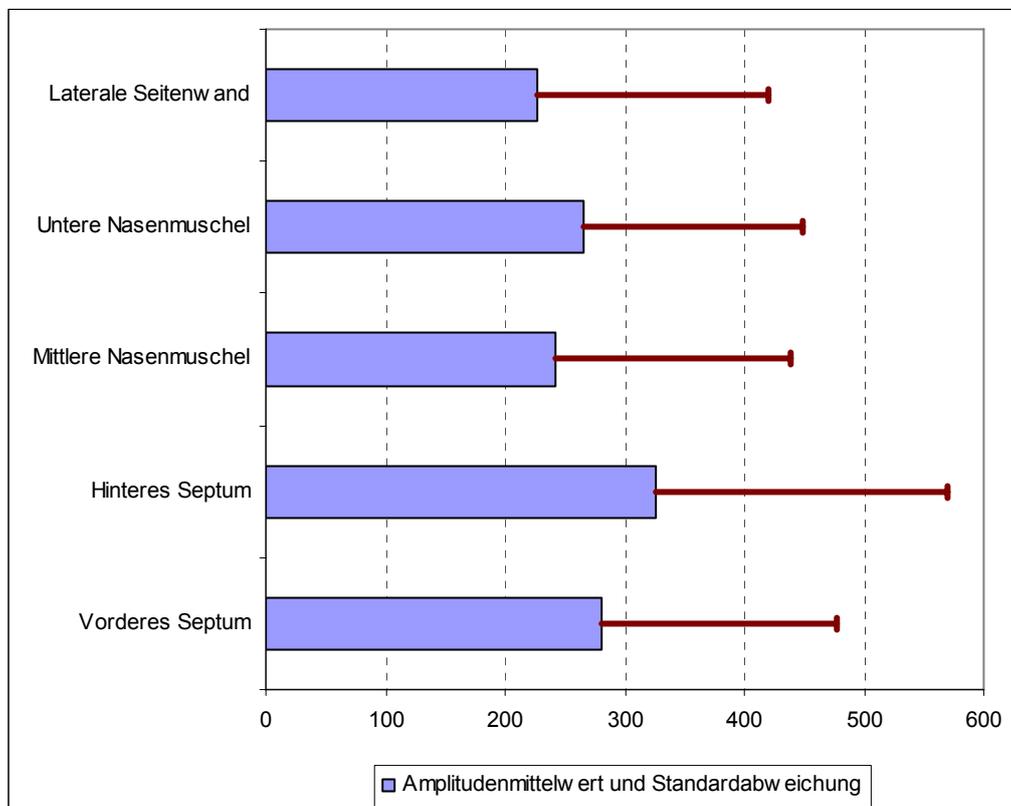


Abbildung 26 stellt bildlich die relativ geringe Variation der Reaktion dar, die an den verschiedenen Ableitpositionen auf die Gabe von Zimtaldehyd gemessen werden konnte.

5.3.3 Die Reaktion auf den Reizstoff Menthol

Die Reaktion auf die Gabe von Menthol an den fünf Ableitpositionen konnte für insgesamt 30 der 60 Probanden gemessen werden. Dabei ergaben sich - ähnlich wie bei Zimtaldehyd – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ableitpositionen im Hinblick auf die auf Menthol gemessene Reaktion. $F(4,116) = 1.251$, $\eta^2 = 0.041$, $p = 0.041$

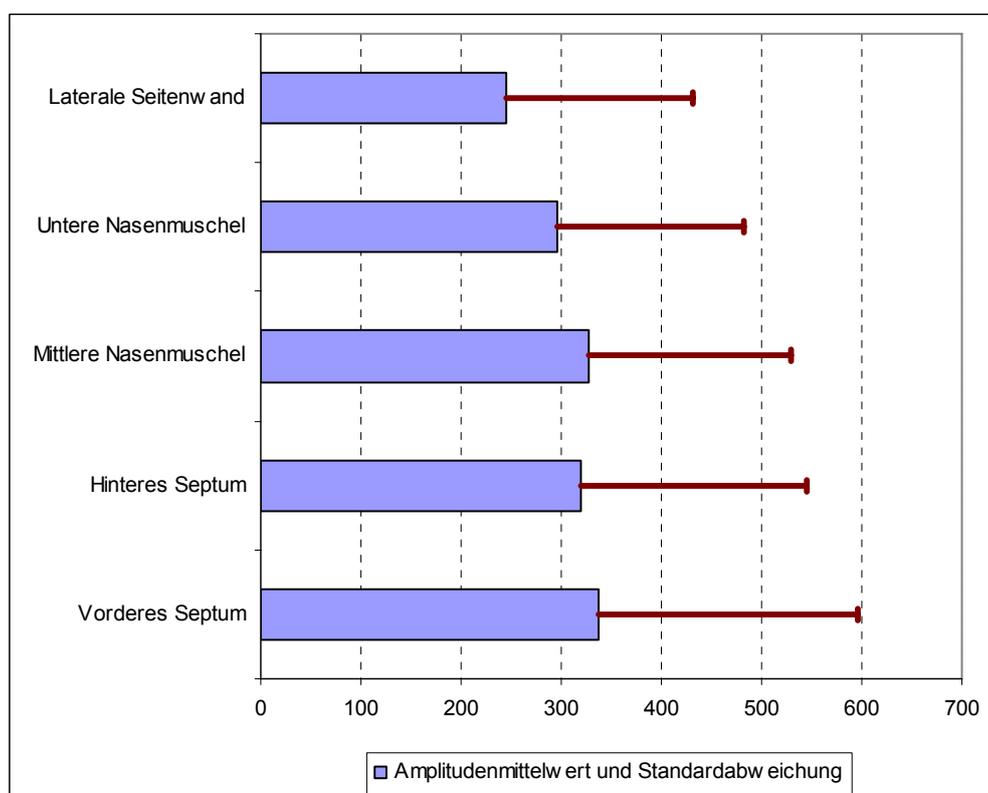
Abbildung 27: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Menthol



5.3.4 Die Reaktion auf den Reizstoff Ethanol

Die Analyse der Reaktionen auf die Gabe des Reizstoffes Ethanol kann auf Ergebnisse für 42 der 60 Probanden zurückgreifen. Aber auch hier ergeben sich auch für Ethanol keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Ableitpositionen: ($F(4,164) = 1.49$, $\eta^2 = 0.04$, $p = 0.21$).

Abbildung 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Ethanol



5.4 Die Reaktionen auf Reizstoffe in Abhängigkeit von bestimmten Ableitposition und Geschlecht

Eine weitere Frage, die vor dem Hintergrund der bisher beschriebenen Ergebnisse geklärt werden sollte war, ob das Geschlecht der Probanden in einem Zusammenhang zur Amplitude der Reaktion auf verschiedene Reizstoffe steht. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen, die für 17 Probanden gewonnen werden konnten, da alle Variablen nur für 17 Probanden und an den Ableitpositionen „vorderes Septum“, „hinteres Septum“ und „laterale Seitenwand“ vorlagen.

Tabelle 12 im Anhang stellt die deskriptiven Statistiken für das allgemeine lineare Modell zusammen, in dem die Ableitposition, der Reizstoff und das Geschlecht der Probanden als Variablen enthalten sind. Dabei zeigt sich, dass für alle Kombinationen der berücksichtigten Ableitpositionen und Reizstoffe der errechnete Amplitudenmittelwert für männliche Probanden höher ist als für weibliche Probanden. Entsprechend kann festgestellt werden, dass männliche Probanden stärker auf die entsprechenden Reizstoffe reagieren als weibliche Probanden. Da diese stärkere Reaktion aber an allen Ableitpositionen und für alle Reizstoffe zu finden ist, erklärt es sich, dass keinerlei Effekt von Ableitposition bzw. Reizstoff im Gesamtmodell zu finden ist. Und da die Effekte der Variablen „Geschlecht“ immer in dieselbe Richtung gehen, verwundert es auch nicht, dass die Interaktionseffekte zwischen Geschlecht (sex) und Ableitposition (ort) und zwischen Geschlecht (sex) und Reizstoff (duft) nicht signifikant sind.

In Abbildung 29 sind die Ergebnisse aus Tabelle 12 im Anhang, die etwas unübersichtlich erscheint, noch einmal anschaulich und übersichtlich dargestellt:

Abbildung 29: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen nach Geschlecht

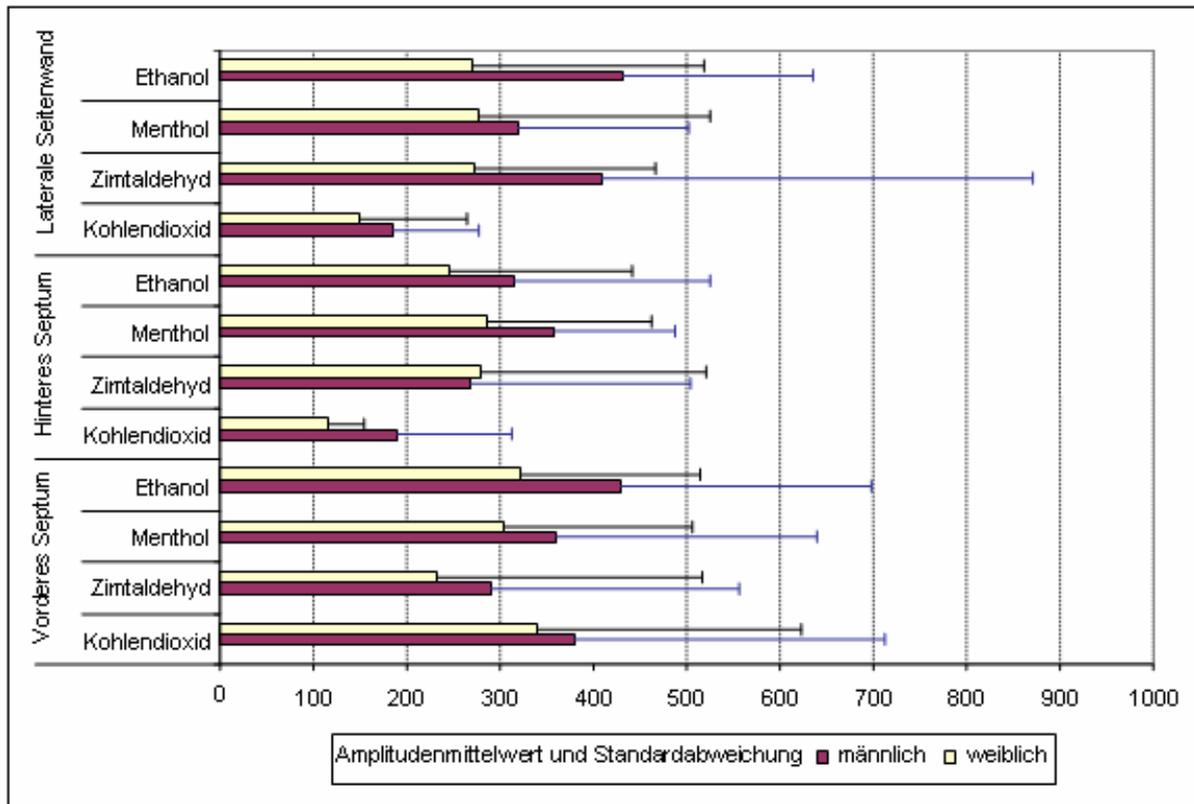


Abbildung 29 zeigt sehr anschaulich, dass männliche Probanden die „empfindlicheren Nasen“ haben, d.h. auf intranasale Reizung mit stärkeren Reizantworten des respiratorischen Epithels reagieren. Die Amplitudenwerte, die für männliche Probanden gemessen werden konnten, sind durchweg (deutlich) höher als die entsprechenden Werte, die für weibliche Probanden gemessen werden konnten. Allerdings basieren die Ergebnisse auf 17 weiblichen und 5 männlichen Probanden, was bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Da sich hierfür aber keine Signifikanz einstellt, ist aufgrund der errechneten Werte aus der Varianzanalyse zusammenfassend festzustellen, dass das Geschlecht der Probanden in keinem Zusammenhang zur Amplitude der Reaktion auf verschiedene Reizstoffe steht.

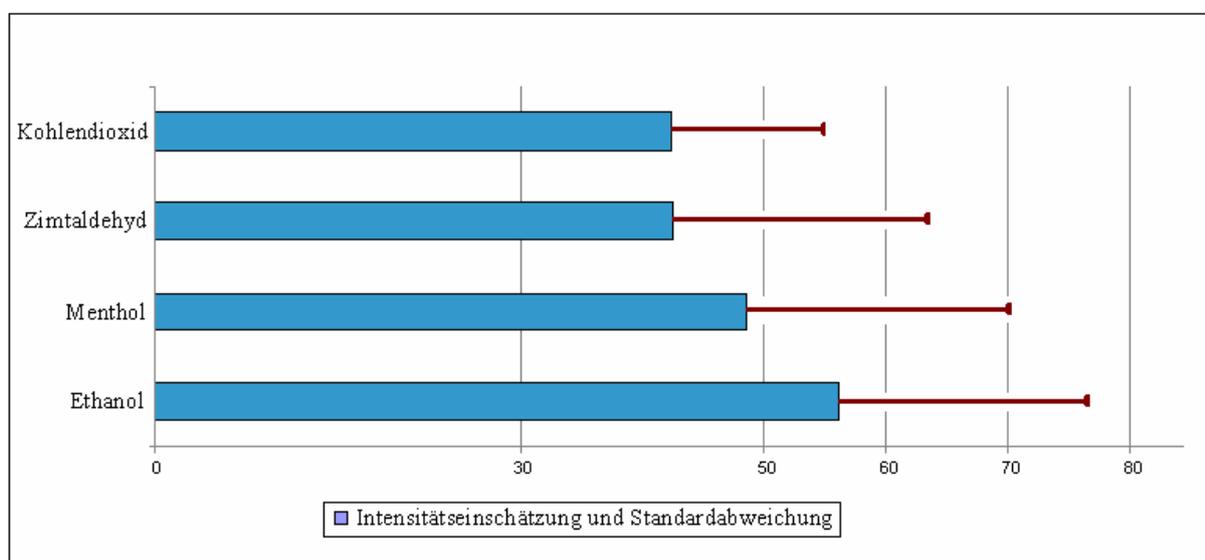
5.6 Ergebnisse der Untersuchungen des subjektiven Schmerzempfindens

Im Folgenden werden nun noch die Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen dh. die Untersuchungen des subjektiven Schmerzempfindens der Probanden beschrieben. Zum einen ging es bei den Untersuchungen darum zu zeigen, welcher Reizstoff an sich subjektiv am schmerzhaftesten empfunden wird, unabhängig von den Reizantworten der Nasenschleimhaut. Zweitens ging es darum, herauszufinden, ob eine Korrelation zwischen hohen Amplitudenwerten in den NMP-Ableitungen und einer hohen subjektiven Schmerzempfindung besteht oder anders ausgedrückt, ob sich objektiv gemessene hohe Reizantworten auch in den subjektiven Schmerzempfinden widerspiegelt.

Zusammengefasst betrug die Anzahl auswertbarer Intensitätsangaben immer mindestens 31, der F-Wert war immer größer 8.30 und das Signifikanzniveau lag durchgehend unter 0.001 ($N \geq 31$; $F > 8.30$; $p < 0.001$).

Im Folgenden fasst Abbildung 30 die Intensitätseinschätzungen zusammen, die von den Probanden während der Reizung und elektrophysiologischen Messung an allen fünf Ableitpositionen abgegeben wurden.

Abbildung 29: Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichung der Intensitätseinschätzungen für die verschiedenen Reizstoffe an allen Ableitpositionen



Die Graphik für die Stärke des Schmerzempfindens verbildlicht folgendes zusammenfassendes Ergebnis für das subjektive Schmerzempfinden bei Gabe der einzelnen Reizstoffe:

Ethanol wird signifikant stärker schmerzhaft empfunden als die anderen Reizstoffe. Gefolgt im subjektiven Schmerzempfinden wird es von Menthol, mit dem es eine Gruppe starker Schmerzwahrnehmung bildet, die im Gegensatz zu CO₂ und Zimtaldehyd steht, die signifikant schwächer schmerzhaft empfunden werden.

5.6.1 Korrelation des subjektiven Schmerzempfindens und der Amplitudenhöhe der Negativen Mukosapotentiale

Bei der Untersuchung einer möglichen Korrelation eines starken subjektiven Schmerzempfindens und hoher NMP- Amplituden, zeigten sich folgende Ergebnisse:

5.6.1.1 Korrelationen am vorderen Septum

Bei der Reizung mit CO₂ und auswertbaren Daten von 56 Probanden ergab sich keine Signifikanz in der Korrelation ($p = 0.66$). Ebenso ergab sich keine Signifikanz bei der Reizung mit Menthol (32 auswertbare Probanden; $p = 0.75$), Zimtaldehyd (48 auswertbare Probanden; $p = 0.67$) und Ethanol (55 auswertbare Probanden; $p = 0.36$).

5.6.1.2 Korrelationen am hinteren Septum

Im Gegensatz zum vorderen Septum ergeben sich bei der Betrachtung des hinteren Septums signifikante Korrelationen. Bei der Reizung mit CO₂ und den verwertbaren Daten von 58 Probanden war $p = 0.04$. Ebenso signifikant waren die Korrelationen bei der Reizung mit Menthol ($N = 42$; $p = 0.002$), Zimtaldehyd ($N = 52$; $p = 0.004$) und Ethanol ($N = 58$; $p = 0.009$).

5.6.1.3 Korrelationen an der lateralen Seitenwand

Bei der Untersuchung der lateralen Seitenwand auf mögliche Korrelationen zwischen der NMP- Amplitudenhöhe und den Intensitätseinschätzungen zeigten sich auch hier einige signifikante Ergebnisse. Bei einer Anzahl von 56 auswertbaren Probanden bei Reizung mit CO₂ zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p = 0.008$). Dies war ebenso bei der Reizung mit Menthol der Fall (31 auswertbare Probanden, $p = 0.001$). Keine Signifikanz ergab sich bei der Reizung mit Zimtaldehyd ($N= 51$; $p = 0.11$) und Ethanol ($N= 57$; $p = 0.68$).

5.6.1.4 Korrelationen an der unteren Nasenmuschel

Hier gab es bei zwei Reizstoffen nämlich CO₂ und Ethanol signifikante Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen Ergebnissen und dem subjektiven Schmerzempfinden. Bei Einsatz von CO₂ und den verwertbaren Daten von 57 Probanden war $p = 0.015$. Keine Signifikanz war bei der Reizung mit Menthol ($N= 28$; $p = 0.07$) und Zimtaldehyd ($N= 54$; $p = 0.40$) festzustellen. Die Reizung mit Ethanol erbrachte aber wiederum eine signifikante Korrelation: bei 51 auswertbaren Probanden war $p = 0.003$.

5.6.1.5 Korrelationen an der mittleren Nasenmuschel

An der mittleren Nasenmuschel zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen NMP-Amplituden und subjektiven Schmerzempfinden.

Bei der Reizung mit CO₂ und 57 auswertbaren Probanden war $p = 0.134$ nicht signifikant. Dasselbe Bild zeigte sich bei der Verwendung von Menthol ($N= 31$; $p = 0.74$), Zimtaldehyd ($N= 50$; $p = 0.26$), und Ethanol ($N= 56$; $p = 0.611$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich signifikante Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen Messergebnissen und den Einschätzungen hinsichtlich des subjektiven Schmerzempfindens hauptsächlich in den hinteren Anteilen der Nasenhöhle (hinteres Septum und laterale Seitenwand) finden lassen, auch wenn signifikante Korrelationen in einem vorderen Nasenteil (untere Muschel) gefunden werden können.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es sich beim menschlichen respiratorischen Epithel der Nasenschleimhaut in Hinsicht auf die Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren um ein gleichmäßig versorgtes Gewebe handelt, oder ob das nasale trigeminale System in Bezug auf die topographische Verteilung seiner Chemorezeptoren komplexer ist und Orte höherer bzw. niedrigerer Chemorezeptordichte aufweist. Die Ergebnisse, die diese Studie lieferte, deuten darauf hin, dass dies tatsächlich so ist, dass also in der lokalen Verteilung intranasaler trigeminaler Chemorezeptoren deutliche Unterschiede bestehen.

6.1 Rezeptorverteilung

Der Hauptinteressensschwerpunkt der durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen lag darin, zu zeigen, dass sich die jeweiligen Antwortmuster, die vom respiratorischen Epithel erhalten werden können bei Reizung mit den verschiedenen Agonisten signifikant voneinander unterscheiden. Dies würde bedeuten, dass das menschliche respiratorische Epithel der Nasenhöhle bezüglich der Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren kein homogenes Verteilungsmuster aufweist, sondern dass hier topographische Unterschiede vorliegen.

Schon von Skramlik untersuchte 1924, ob es eine regionalspezifische Verteilung trigeminaler nozizeptiver Afferenzen in der Nase gibt (von Skramlik, 1924). Vor zehn Jahren untersuchten dann Lee et al. die Nasenmukosa der Ratte auf topographische Besonderheiten. Die Ableitung von negativen Mukosapotentialen am Tier ist schon 1991 durchgeführt worden (Thürauf, 1991). Die Untersuchungen beschränkten sich damals auf die Reizung Capsaicin-empfindlicher Afferenzen und ergaben, dass vor allem das vordere Nasenseptum eine hohe Empfindlichkeit gegenüber nozizeptiven Reizen aufweist, was auf eine höhere Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren in diesem Bereich schließen lässt (Lee et al. 1995). Nun stellte man sich natürlich die Frage, ob diese oder vielleicht auch noch andere topographische Besonderheiten auch in der menschlichen Nasenmukosa zu finden wären. Die geeignete Stelle in der Nasenhöhle, um den Luftstrom beim Einatmen zu kontrollieren, ist der vordere Anteil der Nasenhöhle. Daher ist zu vermuten, dass die Mukosa, die die vorderen Anteile der Nasenhöhle auskleidet, funktionell unterschiedlich Eigenschaften im Vergleich

zur Mukosa in der Tiefe der Nasenhöhle hat. 2004 untersuchten Frasnelli et al., ob sich unterschiedliche Antworten von der Nasenmukosa im vorderen bzw. hinteren Anteil

der Nasenhöhle aufzeichnen lassen, wenn man mechanische und chemosensorische Reize (in diesem Fall CO₂) appliziert. Dabei kamen elektrophysiologische Messungen in Form von ERP's (Ereignis-bezogene Potentiale in der EEG-Ableitung) und psychophysische Messungen, wie sie in Kap. 4.9 beschrieben sind, zum Einsatz. Bezogen auf die elektrophysiologischen Messungen ergab diese Studie, dass intranasale trigeminale Reize Aktivierungsmuster auslösen, abhängig von den Eigenschaften des Reizes und dem Ort der Reizpräsentation. Dies war ein weiterer Hinweis darauf, dass das menschliche respiratorische Epithel nicht als ein chemosensorisch homogen versorgtes Gewebe betrachtet werden sollte (Frasnelli et al. 2004).

Unterstützung erhielt diese These durch eine Arbeit von 1996, in der Probanden mittels NMP- Ableitungen in gleicher Art und Weise wie in der vorliegenden Studie untersucht wurden. Dazu wurden CO₂-Reize in 70%iger Konzentration verabreicht. In der Studie ging es darum herauszufinden, ob die elektrophysiologischen Antworten der Nasenmukosa in Abhängigkeit eines kürzeren Interstimulusintervalls abnehmen (was der Fall war). Eine Beobachtung, die sich hierbei ergab, war, dass sich eine Anhäufung von Ableitpositionen, an denen sich erfolgreich deutliche NMP's gefunden werden konnten, am Septum entlang einer Linie zwischen knorpeliger und knöcherner Nasen ergab (Hummel et al, 1996), was anders ausgedrückt der vorderen Nasenregion entspricht. Dies deutet wiederum auf eine hohe Dichte von Chemorezeptoren des ASIC- Typs in diesem Gebiet hin.

Weitere Arbeiten von Scheibe et al. aus den Jahren 2006 und 2008, in denen ebenfalls negative Mukosapotentiale abgeleitet wurden, zeigten ebenfalls Unterschiede zwischen verschiedenen Arealen der Nasenschleimhaut bezüglich ihrer Antwortmuster auf trigeminale Reizstoffe auf. In der Studie von 2006 ergab ein Vergleich der drei Ableitpositionen „vordere Riechrinne“, „vorderes Nasenseptum“ und „untere Nasenmuschel“ bei Reizung mit CO₂ überall verschiedene Amplituden als Reizantwort an den unterschiedlichen Arealen. Dabei zeigte sich, dass die kleinsten Amplituden an der Riechrinne und die größten Amplituden am vorderen Nasenseptum gefolgt von etwas kleineren Amplituden an der unteren Nasenmuschel

aufgezeichnet werden konnten. Dies deutet darauf hin, dass besonders im vorderen Anteil der Nasenhöhle eine höhere Sensitivität gegenüber trigeminaler Reizung vorzuliegen scheint (Scheibe et al. 2006).

2008 konnte dann in einer ähnlichen Studie gezeigt werden, dass es in der Nasenhöhle topographische Unterschiede bezüglich trigeminaler Chemorezeption gibt. Auch hier wurden wieder negative Mukosapotentiale der menschlichen Nasenmukosa untersucht. Gereizt wurde hier mit Unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Säuren: CO₂, Ethyl-Acetat und Essigsäure. Ableitorte waren hier die mittlere Nasenmuschel, das mittlere Nasenseptum und der Nasenboden. Die Größten Amplituden als Reizantworten wurden hier am Nasenseptum gefunden, die kleinsten Amplituden am Nasenboden gefolgt von der mittleren Nasenmuschel. Dieses Ergebnis Bestätigt alle vorangegangenen Thesen und Untersuchungen in Bezug auf die Verteilung der chemosensorischen Inervation des menschlichen respiratorischen Epithels der Nasenhöhle. Alle diese Untersuchungen führen zusammenfassend zu zwei wichtigen Aussagen, die der vorliegenden Studie ihre Grundlage gaben:

- 1) Es gibt topographische Unterschiede in Bezug auf das Antwortverhalten der Nasenmukosa auf chemische, trigeminal stimulierende Reizstoffe.
- 2) Es scheinen die vorderen Schleimhautareale der Nasenhöhle zu sein, die besonders empfindlich gegenüber nozizeptiven Reizen reagieren.

Da vor dem Hintergrund dieser Tatsachen anzunehmen ist, dass es eine ganze Reihe weiterer sensibler Bezirke in der Nasenmukosa gibt, die spezifisch auf bestimmte Reize reagieren, wurde in der vorliegenden Studie versucht, unter Verwendung von vier für jeweils einen in trigeminalen chemosensiblen Afferenzen vorkommenden Rezeptortyp spezifischen Reizstoffen und der Berücksichtigung von insgesamt fünf Ableitpositionen ein umfassenderes und deutlicheres Bild der topographischen Gegebenheiten der Nasenmukosa in Bezug auf ihre trigeminale Inervation zu schaffen.

In Kapitel 5.1 wurde der Interaktionseffekt zwischen den Faktoren „Reiz“ und „Ableitlokalisation“ untersucht. Die Untersuchung ergab, dass der Interaktionseffekt zwischen den Ableitpositionen „ vorderes Nasenseptum“, „hinteres Nasenseptum“ und „laterale Seitenwand“ statistisch signifikant ist, für die Lokalisationen „ untere

und mittlere Nasenmuschel“ jedoch nicht. Es ist der Bereich der hinteren Nasenhöhle, nämlich das hintere Septum und die laterale Seitenwand, an dem sich ein signifikant stärkeres Antwortmuster auf die Reizung mit Ethanol zeigt, als auf die Reizung mit CO₂. Umgekehrt ist es das vordere Nasenseptum, an dem sich ein signifikant stärkeres Antwortmuster auf den nozizeptiven Reiz CO₂ feststellen lässt, als auf Ethanol. Es erscheint also hier, als ob verschiedene Reizstoffe an unterschiedlichen Positionen unterschiedliche Reaktionen hervorrufen.

Diese Tatsache bestätigt die Ergebnisse der oben erwähnten Studien, die nahe legten, dass es topographische Unterschiede in Bezug auf die Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren und somit auch chemosensibler Afferenzen gibt. Es zeigt sich, dass es aufgrund der stärkeren Reaktion auf Ethanol im hinteren Bereich der Nasenhöhle dort eine höhere Dichte an TRPV-1 enthaltenden chemosensiblen Afferenzen zu geben scheint. Analog scheint es im vorderen Nasenteil eine höhere Dichte von Afferenzen zu geben, die den ASIC- Ionenkanal enthalten. Dadurch wird die zweite Vermutung, dass es wohl die vorderen Nasenteile sind, die eine hohe Chemosensitivität aufweisen, was sich mit der Idee einer Wächterfunktion des trigeminalen Systems für die Atemwege deckt (Scheibe, 2006), teilweise bestätigt – denn die hohe Chemosensibilität gilt nur für CO₂- und noch etwas differenziert. Wie auch schon in den vorangegangenen Studien zeigte sich auch hier signifikant stärkere Antwortmuster als an den hinteren Anteilen der Nasenhöhle.

Die Ergebnisse der eigenen Studie passen also sehr gut in das Bild, das sich aus den Studien von Hummel et al. 1996 sowie Scheibe et al. 2006 und 2007 ergibt nämlich, dass es sich beim Nasenseptum, insbesondere dem vorderen Anteil, um eine Lokalisation der Nasenhöhle handelt, die im Vergleich zu anderen Lokalisationen sehr starke Antwortmuster auf die Reizung mit CO₂ produziert und deshalb so wie oben schon erwähnt auf eine besonders hohe Dichte an ASIC- Ionenkanälen geschlossen werden kann. Umgekehrt handelt es sich bei dem hinteren Bereich der Nasenhöhle, dem Bezirk hinteres Septum und laterale Seitenwand um einen Ort hoher Dichte an TRPV-1 – Rezeptor enthaltenden chemosensitiven Afferenzen

Dass es der hintere Anteil der Nasenhöhle ist, der bei der Reizung mit Ethanol die höchsten NMP- Amplituden liefert, muss nicht im Widerspruch zur hohen Sensibilität der vorderen Nase gegenüber CO₂-Reizen stehen. Zunächst lässt dieses Ergebnis

wie oben beschrieben, den Schluss zu, dass es sich um eine Lokalisation hoher TRPV-1 – Dichte handelt. Eine Einordnung in Ergebnisse früherer Studien kann hier nicht getroffen werden, da Untersuchungen von NMP- Ableitungen bei Reizung mit Ethanol fehlen. Es kann beispielsweise vermutet werden, dass für die postulierte Wächterfunktion des trigeminalen Systems insbesondere ASIC-Ionenkanäle in den chemosensitiven trigeminalen Afferenzen eine Rolle spielen; beispielsweise aber auch, dass der eingeatmete Luftstrom nicht an einer Lokalisation der Nase auf alle potentiellen Noxen hin überprüft wird. Hier bleibt Raum für weitere elektrophysiologische Nachforschungen.

Ein Punkt der bei der Betrachtung dieser Ergebnisse nicht unerwähnt bleiben darf und in Kap. 5.1 schon angerissen wurde, ist die Überlegung, dass es nicht nur die Rezeptorverteilung sondern auch die anatomische Gegebenheiten der Nasenhöhle sowie physikalische Effekte sein können, die zu unterschiedlichen Antwortmustern an verschieden Ableitpositionen führen können. So könnte man annehmen, dass aufgrund der Tatsache , dass die Nasenhöhle nach posterior immer enger wird, der Luftstrom weiter hinten gelegene Lokalisationen wie die laterale Seitenwand oder das hintere Nasenseptum nicht gut erreichen kann und es deshalb an diesen Arealen zu schwächer ausfallenden Antwortmustern kommt. Eine andere Überlegung wäre der gaschromatographische Effekt, der die Auftrennung einer mobilen Phase (hier der Reizgas beladene Luftstrom) die an einer stationären Phase (hier die Wände der Nasenhöhle) entlangströmt, beschreibt. Sie kommt durch verschiedene Faktoren wie Adsorption und Ionenaustausch zustande, aber auch die Länge der Wegstrecke der mobilen Phase spielt eine Rolle. Dabei lagert sich am Beginn der stationären Phase die meiste Menge der im Trägergas gelösten Stoffe ab, gegen Ende immer weniger (Zeeck, 2000).

Diesen Einwänden stehen in dieser Studie allerdings zwei Fakten im Wege. Zum einen die hohe Sensibilität der hinteren Nasenanteile bei der Reizung mit Ethanol im Gegensatz zur vorderen Nase. Andererseits wurde diese Überlegung schon in der Studie von Scheibe aus 2006 angestellt. Zu diesem Zweck wurden damals intranasale Konzentrationsmessungen im Bereich der Riechspalte, des vorderen Nasenseptums und der Unteren Nasenmuschel für das verwendete CO₂ durchgeführt. Dort zeigte sich aber, dass überall in der Nasenhöhle ähnliche Reizstoffkonzentrationen zu finden waren, wenn der den Reizstoff-geladenen Luftstrom führende Schlauch am Nasenvestibulum platziert wurde. Daraus schloss man, dass die Verteilung der Reizstoffe im Inneren der Nasenhöhle nicht der

Schlüsselfaktor sein kann, der für die gemessenen Unterschiede in den NMP-Amplituden verantwortlich ist. Diese Schluss soll auch bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Grunde liegen.

6.2 Rezeptorempfindlichkeit

Nachdem die Frage nach einer unterschiedlichen topographischen Verteilung trigeminaler chemosensibler Afferenzen bzw. Chemorezeptoren geklärt wurde, geht es nun darum, die Empfindlichkeit der Rezeptoren an sich an den verschiedenen Ableitpositionen zu diskutieren. Weisen einzelne Nasenareale unterschiedliche Antworten auf unterschiedliche trigeminale Reize auf? Dies würde bedeuten, dass es in der Empfindlichkeit bezüglich bestimmter Reizstoffe Unterschiede zwischen den verschiedenen Ableitpositionen in der Nase gibt. Um dies zu klären, wurden die Amplitudenhöhen bei Reizung mit den verschiedenen Stimulantien zwischen den einzelnen Lokalisationen miteinander verglichen, um zu sehen, ob dort die Antworten auf die jeweiligen Reizungen zwar gleich im Muster aber stärker bzw. schwächer in der Amplitudenhöhe, also sozusagen in die eine oder andere Richtung parallel verschoben sind.

Wie schon in den Kapiteln 5.2.1 - 5.2.5 beschrieben, ergab sich für das vordere Nasenseptum, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Empfindlichkeit auf die einzelnen Reizstoffe in Vergleich zu anderen Ableitpositionen zeigte. Das vordere Nasenseptum scheint den eigenen Ergebnissen nach also gegenüber den anderen untersuchten Lokalisationen in der Nasenhöhle keine empfindlicheren Chemorezeptoren in den trigeminalen Afferenzen aufzuweisen.

Ähnlich war die Situation an den Ableitpositionen „untere und mittlere Nasenmuschel“: Auch hier war es nicht möglich, signifikante Unterschiede in den Reizantwortstärken zu finden. So kommt man wieder zu dem Schluss, dass auch hier im Vergleich mit anderen Lokalisationen keine Chemorezeptoren in den trigeminalen terminalen Nervenendigungen befinden, die eine signifikant höhere Empfindlichkeit gegenüber den verwendeten Reizstoffen aufweisen. Bezogen auf die Reizantwortstärken fiel auf, dass sie, wenn auch nicht signifikant unterschiedlich zu anderen Ableitpositionen, bei Verwendung von Ethanol heftiger ausfielen, als bei allen anderen Reizstoffen, bei Verwendung von Kohlendioxid am geringsten. Ganz anders bezogen auf die Reizantwortstärken stellt sich die Situation im hinteren Bereich der Nase dar: Verglichen mit den anderen Ableitpositionen bestanden hier

zum Teil hochsignifikante Unterschiede in der Reaktionsstärke auf die einzelnen Reizstoffe.

Am hinteren Nasenseptum ergaben sich hochsignifikante Unterschiede bezogen auf die Stärke der Antworten verglichen mit den übrigen Ableitpositionen. Hier war zu beobachten, dass die heftigsten Reaktionen auf die Reizung mit Ethanol erfolgten, die schwächsten auf die mit Kohlendioxid. Auch an der lateralen Seitenwand zeigten sich signifikante Unterschiede in der Reaktionsstärke auf die Reizstoffe. Ober- und Untergrenze bei den Reizantwortstärken wurden auch hier wieder von Ethanol bzw. CO₂ gebildet. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass es der hintere Bereich der Nasenhöhle ist, der in den trigeminalen chemosensiblen Afferenzen Chemorezeptoren aufweist, die bei Verwendung trigeminaler Reizstoffe im Vergleich zu anderen Lokalisationen eine signifikant höhere Empfindlichkeit aufweisen. Da die heftigsten Reaktionen bei der Reizung mit Ethanol auftraten, kann man schließen, dass es sich hierbei um TRPV1-Ionenkanäle handelt, für die Ethanol ein spezifischer Aktivator ist.

Zusammengefasst kommt man also beim Vergleich der Reizantwortstärken an den fünf verschiedenen Ableitpositionen der Nasenhöhle zu folgenden Schlüssen: Die vordere und mittlere Nasenhöhle besitzt keine Chemorezeptoren in den trigeminalen Afferenzen, die sich in ihrer Empfindlichkeit signifikant von denen anderer Lokalisationen unterscheiden. Dagegen sind in der hinteren Nasenhöhle trigeminale Chemorezeptoren in den trigeminalen Afferenzen lokalisiert, die empfindlicher auf die Stimulierung mit trigeminalen Reizstoffen reagieren, als die der übrigen Nasenhöhle. Da es der Reizstoff Ethanol war, der in diesem Bereich die stärksten Reizantworten hervorrufen konnte, ist darauf zu schließen, dass es sich dabei um TRPV-1-Ionenkanäle handelt. Anders ausgedrückt: Die TRPV-1-Ionenkanäle der hinteren Nasenhöhle sind die Empfindlichsten Chemorezeptoren.

Schon länger nimmt man an, dass es der vordere Bereich der Nasenhöhle ist, der am empfindlichsten gegenüber trigeminalen Reizstoffen ist, wie Untersuchungen von Frasnelli et al ergaben (Frasnelli 2004). Allerdings ist die Empfindlichkeit mittels CO₂ untersucht worden; Untersuchungen mit Ethanol fehlen bislang. Auch liegen bis jetzt noch keine Nachforschungen vor, die die Rezeptorempfindlichkeit der hinteren Nasenanteile „hinteres Septum“ und „laterale Seitenwand“ diesbezüglich untersucht haben. Eine ausschließliche hohe Sensitivität der vorderen Nase würde gut in das Bild der Detektions- und Schutzfunktion der Nase passen (Stevens, 1986). Da es aber nun doch auch in der hinteren Nase Bereiche zu geben scheint, die sehr

empfindliche Chemorezeptoren beinhalten, bleibt Raum für weitere elektrophysiologische Nachforschungen.

6.3 Reizeigenschaften der verschiedenen Stimuli

Die Fragen nach der topographischen Verteilung sowie der Empfindlichkeit der Chemorezeptoren sind geklärt worden, nun geht es um die Reizstoffe selbst, bzw. die Frage, welche Reizeigenschaften die unterschiedlichen Reizstoffe an den untersuchten Ableitpositionen haben. Dazu interessierte, ob vordere und hintere Nasenaale eine unterschiedliche Reaktivität auf die verschiedenen trigeminalen Reizstoffe aufweisen.

Beim Reizstoff Kohlendioxid zeigte sich, dass er an verschiedenen Lokalisationen der Nasenhöhle ein signifikant unterschiedliches Reizpotential besitzt. Dabei nahm es von den vorderen zu den hinteren Nasenarealen hin ab. Am vorderen Nasenseptum besaß CO₂ die größte Reizeigenschaft und konnte die größten NMP-Amplituden erzeugen. An der unteren Nasenmuschel konnte CO₂ etwas kleinere, aber dennoch sehr große Amplituden erzeugen, während sich zeigte, dass das Reizpotential am hinteren Nasenseptum am geringsten war, da CO₂ hier die kleinsten Amplituden hervorrief. Ein statistisch signifikant höheres Reizpotential besitzt CO₂ also am vorderen Nasenseptum und an der unteren Nasenmuschel im Vergleich zum hinteren Nasenseptum. Daraufhin kommt man zu dem Schluss, dass CO₂ in der vorderen Nasenhöhle ein größeres Reizpotential entfaltet als in der hinteren Nasenhöhle.

Keine derartigen Unterschiede waren allerdings bei der Verwendung von Zimtaldehyd festzustellen. Es gab keine Ableitposition, an der festzustellen gewesen wäre, dass Zimtaldehyd stärkere oder schwächere Reizeigenschaften besitzt. So kann man davon ausgehen, dass Zimtaldehyd in der gesamten Nasenhöhle die gleichen Reizeigenschaften entfaltet.

Die selbe Aussage lässt so auch ohne weiteres für den Reizstoff Ethanol verwenden. Auch der Reizstoff Menthol besitzt in keinem Areal der Nasenhöhle ein unterschiedliches Reizpotential.

Zusammengefasst heißt dies: lediglich für den Reizstoff Kohlendioxid konnte nachgewiesen werden, dass er in der Nasenhöhle unterschiedliche Reizeigenschaften besitzt. Dies sind die Lokalisationen „vorderes Septum“ und „untere Nasenmuschel“, die als „vordere Nase“ zusammengefasst werden können.

Somit lässt sich das Ergebnis aus Kapitel 6.1 noch weiter spezifizieren: Der vordere Bereiche der Nasenhaupthöhle ist empfindlicher gegenüber dem Stimulans CO₂ als die übrigen Areale. Dies beruht auf zwei Tatsachen: Erstens liegt dort wie oben beschrieben eine höhere Dichte an ASIC- Rezeptoren vor, zweitens entfaltet CO₂ hier sein größtes Reizpotential.

6.4 Auswirkung des Geschlechts auf die Reizstoffreaktion

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte außerdem untersucht werden, ob der Faktor „Geschlecht“ einen Einfluss auf die Reizantworten nach trigeminaler Stimulierung hat, ob sich also bei Männern bzw. Frauen bei gleicher trigeminaler Stimulierung unterschiedliche NMP-Amplituden ergeben und so eventuell ein Rückschluss auf einen geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber trigeminalen Reizstoffen gezogen werden kann.

Es gab in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Studien in denen geklärt werden sollte, ob es sowohl bei trigeminaler als auch bei olfaktorischer intranasaler Stimulierung signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern hinsichtlich elektrophysiologischer Reizantworten gibt. 2003 untersuchten Hummel et al. neben den Faktoren olfaktorische Funktion und Alter auch den Faktor Geschlecht als Einflussgröße auf trigeminal vermittelte Empfindungen. Zur Testung der trigeminalen Sensitivität wurde der in Kapitel 4.64 beschriebene Lateralisationstest verwendet. Bei der Untersuchung normosmischer Probanden ergab sich jedoch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Lateralisationsstellen (Hummel 2003). Lundström et al. untersuchten 2006 mittels Ergebnis- verbundenen Potentialen (Event-related potentials/ ERP's), ob es geschlechterspezifische hemispherische Unterschiede corticaler Aktivierung bei Reizung mit gemischt olfaktorisch-trigeminalen Duftstoffen gibt und fanden, dass Frauen bei trigeminaler Reizung im Gegensatz zu Männern und mit größeren Amplituden und mit längeren Latenzen im EEG antworteten, dass also in der zentralen Verarbeitung trigeminaler Reize ein signifikanter Geschlechterunterschied besteht (Lundström 2005). 2006 schließlich erschien eine Arbeit in der Stuck et al. mittels psychophysischer Verfahren (Lateralisierungstest, Kap. 4.64) und ERP's die neben den Einflüssen der Faktoren „Seite der Stimulation“, „Alter“ und „Stimulus-Konzentration“ auch den Einfluss des Faktors „Geschlecht“ auf die Verarbeitung trigeminaler Stimulation untersuchte. Da die Frauen in der Studie sowohl in der Lateralisation höhere Punktzahlen erreichten

als auch bei den ERP's im Gegensatz zu den Männern höhere Amplituden und kürzere Latenzen aufwiesen, ergab sich auch hier wieder ein Hinweis, dass verbunden mit dem Geschlecht eine unterschiedliche Empfindlichkeit bezüglich trigeminaler Stimulation bzw. auch eine andere Verarbeitung vorliegt. Auffällig in allen Studien war, dass es immer die weiblichen Probanden waren, die stärker auf Reizung mit trigeminal aktivierenden Substanzen reagierten (Stuck, 2006). Allerdings wurden die Reaktionen mittels unterschiedlicher Verfahren nämlich Psychophysik und Elektrophysiologie untersucht. Nachforschungen mit negativen Mukosapotentialen waren nicht dabei, deshalb war es von Interesse zu sehen, ob sich in der vorliegenden Studie ebenfalls Geschlechterunterschiede zeigen.

Die Auswertung der negativen Mukosapotentiale in der vorliegenden Studie zeigte nun, dass Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren zwar deutlich, letztendlich aber nicht signifikant waren. Der aufgrund der besprochenen Studien zu vermutende Geschlechterunterschied ließ sich also mit der Ableitung von negativen Mukosapotentialen nicht bestätigen. Daraus kann man nun schließen, dass ein Geschlechterunterschied nur in der zentralen Wahrnehmung vorliegt, da es sich beim NMP ja um ein peripheres Ereignis handelt. Ein anderer Grund dafür könnte auch darin liegen, dass für die Klärung dieser Frage nur die Daten von 17 Probanden zu verwenden waren, dh. dass die Fallzahl einfach zu gering war. Es bleibt also Raum, um in weiteren Untersuchungen den sich ergebenden Hinweis einer je nach Geschlecht unterschiedlichen peripheren Verarbeitung von trigeminalen Reizen zu bestätigen oder zu widerlegen. So bleibt hier also vorerst festzuhalten, dass es bezüglich der elektrophysiologisch messbaren Reizantworten auf intranasale trigeminale Reizung keinerlei Geschlechterunterschiede gibt.

6.5 Subjektives Schmerzempfinden

Neben den elektrophysiologisch messbaren Reizantworten war gleichzeitig von Interesse, welcher Reizstoff von den Probanden subjektiv als der Schmerzhafteste empfunden wird. Dabei ergab sich Folgendes: Es ist der Reizstoff Ethanol, der durchweg als am schmerzhaftesten empfunden wird. Gefolgt in der subjektiven Schmerzhaftigkeit wird er von Menthol, Zimtaldehyd und schließlich Kohlendioxid.

6.5.1 Korrelation subjektives Schmerzempfinden- NMP Amplituden

Noch interessanter erscheint allerdings die Untersuchung, ob eine Korrelation zwischen subjektiven Schmerzempfinden und objektiv messbaren Schmerzantworten in Form von hohen NMP- Amplituden besteht. Tatsächlich sind an den zwei Ableitpositionen der Nasenhaupthöhle solche Korrelationen zu finden.

Es zeigt sich, dass es die hinteren Anteile der Nasenhöhle sind, in denen sich signifikante Korrelationen erkennen lassen. Dies sind das hintere Septum sowie die laterale Seitenwand. Korrelationen können natürlich nur an den Stellen der Nasenmukosa erwartet werden, an denen sie besonders empfindlich ist. Das die Korrelationen nicht an allen Ableitpositionen vorzufinden sind, ist nach den vorliegenden Ergebnissen nicht anders zu erwarten und unterstützt die Aussagen aus den Kapiteln 6.1 und 6.2 : Die trigeminale Inervation der menschlichen respiratorischen Nasenmukosa ist inhomogen, sondern weist zwei Orte verschiedener Rezeptorakkumulation auf. Zudem sind die trigeminalen Chemorezeptoren nicht an allen Orten der Nasenhöhle gleich empfindlich, vielmehr ist die Empfindlichkeit posterior am höchsten. Dies konnte hiermit nochmals bestätigt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Ahern, G.P., Wang, X., Miyares, R.L.(2006). Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J.Biol.Chem.* **281**: 8991-8995
- Anton, F., Peppel, P.(1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* **41**: 617-628
- Anton, F., Euchner, I., Handwerker, H.O.(1992). Psychophysical examination of pain induced by defined CO₂ pulses applied to the nasal mucosa. *Pain* **49**: 53-60
- Babinski, K., Le, K.T., Seguela, P.(1999). Molecular cloning and regional distribution of a human proton receptor subunit with biphasic functional properties. *J.Neurochem.* **72**(1): 51-57
- Bandell, M. et al.(2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* **41**:849–857.
- Barrel, J.J., Price, D.D.(1975). The perception of first and second pain as a function of psychological set. *Perceptions in Psychophysiology* **2**: 163-166
- Bautista, DM., Siemens J., Glazer JM., Tsuruda PR., Basbaum AI., Stucky CL., Jordt SE., Julius, D., (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* **448**(7150): 204-208
- Behrend, H. J. et al.(2004). Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. *Br.J.Pharmacol.* **141**(4): 737-745
- Bellmonte, C., Gallar, J., Pozo, M.A., Rebollo, I. (1991). Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J.Physiol.(Lond.)* **437**: 709-725
- Bryant, B., Silver, W.L.(2000). Kapitel 4. In: Finger, T.E., Silver, W.L., Restrepo, D. (Herausgeber); *The neurobiology of smell and taste*. Wiley-Liss Verlag, New York, S. 73-100
- Bevan, S., Yeats J. (1991). Protons activate a cation conductance in a subpopulation of rat dorsal root ganglion neurones. *J. Physiol. (Lond.)* **433**: 145–161.
- Bortz, J., (1999).Kapitel X. In: Bortz, J., (Herausgeber); *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer Verlag, Berlin, S. 478-493
- Cain, W.S. (1989). Testing olfaction in a clinical setting. *ENT J.* **68**: 316-328
- Cain, W.S., Murphy, C. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* **284**: 255-257
- Cain, W.S., Cometto-Muniz, J.E., de Wijk, R.A. *Techniques in the quantitative study of human olfaction*. In: Serby, M.J. and Chobor, K.L. (Herausgeber); *Science of Olfaction*. Springer-Verlag, New York, S.279-308
- Caterina, M.J. et al.(1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389** (6653): 816-824

- Caterina M.J., Leffler A., Malmberget A.B. et al. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288**:306–313
- Cesare, P., Dekker, L.V., Sardini, A., Parker, P.J., Mc Naughton, P.A., (1999). Specific involvement of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat. *Neuron* **23**: 617-624
- Chen, C.C., England, S., Akopian, A.N. et al. (1998). A Sensory Neuron-Specific, Proton-Gated Ion Channel. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **95**:10240–10245
- Chen, X., Gallar, J., Pozo, M.A., Bazea, M., Belmonte, C. (1995). CO₂ Stimulation of the cornea: A comparison between human sensation and nerve activity in polymodal nociceptive afferents of the cat. *European Journal of Neuroscience* **7**: 1154-1163
- Chuang, H.H., et al., (2001). Bradykinin and nerve growth factor release in the capsaicin receptor from PtdIns (4,5) P₂- mediated inhibition. *Nature* **411**: 957-962
- Cross, S.A. (1994). Pathophysiology of pain. *Mayo Clinic Proceedings* **69**: 375-383
- Cometto-Muniz, J.E., Cain, W.S. (1998). Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **71**: 105-110.
- Cometto-Muniz, J.E., Cain, W.S., Abraham, M.H. (2005). Determinants for nasal trigeminal detection of volatile organic compounds. *Chem. Senses* **30**: 627-642
- Cuypers, E., Yanagihara, A., Karlsson, E., Tytgat, J. (2006). Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. *FEBS Lett.* **580**: 5728-5732
- Barnett, E.M., Evans, G.D., Sun, N., Perlman, S., Cassel, M.D. (1995). Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J.Neurosci*, **15**: 2972-2984
- Bryant, B., Silver, W.L. (2000). Chemestesis: the common chemical sense. In: Finger, T.E., Silver, W.L. and Restrepo, D. (Herausgeber); *The Neurobiology of Taste and Smell*, 2^{te} Ausgabe. Wiley-Liss Verlag, New York, S. 73-100.
- Dai, Y., Wang S., Tominaga M., Yamamoto S., Fukuoka T., Higashi T., Kobayashi K., Obata K., Yamanaka H., Noguchi K. (2007). Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain. *J.Clin.Invest.* **117** (7): 1979-1987
- Davis J.B., Gray J., Gunthorpe M.J. et al. (2000) Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* **405**:183–187
- De Weille, J.R. et al. (1998). Identification, functional expression and chromosomal localisation of a sustained human proton-gated cation channel. *FEBS Lett.* **433**(3): 257-260
- DeLong, R.E., and Getchell, T. V. (1987). Nasal respiratory function-vasomotor and secretory regulation. *Chem.Senses* **12** : 3-36

- Doty, R.L., Brugger, W.P.E., Jurs, P.C., Orndorff, M.A., Snyder, P.J., Lowry, L.D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol.Behav.* **20**: 175-185
- Doty, R.L., Cometto-Muniz, J. E. (2003). Trigeminal chemosensation. In: Doty, R.L. (Herausgeber); *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2te Ausgabe. Marcel Dekker Verlag, New York, S. 981-1000
- Doty, R.L., Lainig, D.G. (2003). Psychophysical measurement of human olfactory function, including odorant mixture assessment. In: Doty, R.L. (Herausgeber); *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2te Ausgabe. Marcel Dekker Verlag, New York, S. 203-228.
- Eccles R. (1990). *Effects of menthol on nasal sensation to airflow*. In: Green, B.G., Mason J.R., Kare M.R. (Herausgeber); *Chemical Sense*. 2te Ausgabe: Irritation. Marcell Dekker Verlag, New York. S. 275-295
- Eccles R., Lancashire B., Tolley N.S, (1987). Experimental studies on nasal sensation of airflow. *Acta Otolaryngol.*, **103** (3-4): 303-306
- Finger, T.E., Getchell, M.L., Getchell, T.V., Kinnamon I.C., (1990 a). *Affector and effector functions of peptidergic innervation of the nasal cavity*. In: Green, B.G., Mason J.R., Kare M.R. (Herausgeber); *Chemical Sense*. 2te Ausgabe: Irritation. Marcell Dekker Verlag, New York. S. 1-17
- Finger, T.E., St Jeor, V.L., Kinnamon, J.C. & Silver, W.L. (1990 b) Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. *J.Comp Neurol.* **294**: 293-305.
- Finger, T.E., Bottger, B. (1993). Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat. *J.Comp Neurol.* **334**: 117-124
- Frasnelli, J., Heilmann, S., Hummel, T. (2004). Responsivness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neurosci. Lett.* **362**: 65-69
- Fröhlich, R., (1851). Über einige Modifikationen des Geruchssinns. *Akad. Wiss. Wien., math.-nat.CL.* **6**: 322-228
- Garcia-Anoveros J., Derfler B., Neville-Golden J. et al. (1997). BNaC1 and BNaC2 Constitute a New Family of Human Neuronal Sodium Channels Related to Degenerins and Epithelial Sodium Channels. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **94**:1459–1464
- Ganchrow, D. (1978). Intratrigeminal and thalamic projections of nucleus caudalis in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) : A degeneration and autorasiographic study. *J. Comp. Neurol.* **178**, 281-312
- Geppetti, P., Bertrand C., Ricciardolo, F.L., Nadel, J.A. (1995). New aspects on the role of kinins in neurogenic inflammation. *Can.J.Physiol.Pharmacol.* **73**: 843-847
- Graumann, W. , Sasse, D.(2004). Kapitel 2. In: Graumann, W. , Sasse, D. (Herausgeber); *Compact Lehrbuch Anatomie*, Band 3. Schattauer Verlag, Stuttgart 2004. S.150-161

- Graumann, W. , Sasse, D.(2004). Kapitel 2. In: Graumann, W. , Sasse, D. (Herausgeber); Compact Lehrbuch Anatomie, Band 4. Schattauer Verlag, Stuttgart 2005. S. 458-482
- Green, B.G., Flammer, L.J. (1989). Localization of chemical stimulation: capsaicin on hairy skin. *Somatosensory Motor. Res.* **6**: 553-556
- Green, B.G., Lawless, H.T. (1991). Kapitel.12 . In: T.V Getchell, et al. (Herausgeber); Smell and Taste in Health and Disease. Raven Press, New York, 1991. S. 235-254
- Grunder S., Geissler H.S., Bassler E.L. et al. (2000). A New Member of Acid-Sensing Ion Channels from Pituitary Gland. *Neuroreport* **11**:1607–1611
- Gu, Y., Huang, L.Y. (1994). Modulation of glycine affinity for NMDA receptors by extracellular Ca²⁺ in trigeminal neurons. *J.Neurosci.* **14**: 4561-4570.
- Hatt, H. (2003). Kapitel B15. In: Birnbaumer, N., Kurtz, A., Scharl, M., Unsicker, K. (Herausgeber). Lehrbuch Vorklinik. Deutscher Ärzte Verlag, Köln. S.
- Handwerker H., Kobal G. (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol.Rev.* **73**: 639-671
- Hensel, H., Zotterman, Y. (1951). The effect of menthol on the thermoreceptors. *Acta Physiol.Scand.* **24**(1): 27-34
- Hummel, T., Kobal, G. (1992). Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **84**: 84-89
- Hummel, T., Gruber, M., Pauli, E., Kobal, G. (1994). Chemosomatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **92**: 426-432
- Hummel T., Knecht M., Kobal G. (1996). Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electroolfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res.* **717**: 160-164
- Hummel, T., Schiessl, C., Wendler, J., Kobal, G. (1996). Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. *Neurosci.Lett.* **212**:37-40
- Hummel, T., Kraetsch H.-G., Pauli E., Kobal G. (1998). Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa. *Rhinology* **36**: 168-172
- Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *Int. J. Psychophysiol.* **36**: 147-155
- Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J., Hüttenbrink, K.B. (2003). Effectsof olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters* **140-141**: 273-280

Holzer, P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* **43**: 143-201

Hornung D.E. (Karger Verlag 2006). Taste and Smell an Update, Kap.1 Nasal Anatomy and the Sense of Smell; Herausgeber: Hummel, T., Welge-Lüssen, A.

Huang, S.M., et al. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **99**:8400-8405

Hwang, S.W. et al. (2000). Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc.Natl. Acad.Sci. USA* **97**, 6155-6160

Janssen, J., Laatz, W. (1999). In: Janssen, J., Laatz, W. (Herausgeber); Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. Springer Verlag, Berlin. S. 307-346.

JEA, J., M de B., D., (1969). Nasal reflexes. *Proc Roy Soc Med* **62**: 1287-93

Jerusalem, F.(1994). Kapitel Nervensystem. In: Krück (Herausgeber); Pathophysiologie, Pathobiochemie. Urban& Schwarzenberg Verlag, München. S.783-821.

Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Högestätt ED, Meng ID, Julius D.(2004). Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* **427**:260-265

Keele, C.A. (1962). The common chemical sense and its receptors. *Arch.Int.Pharmacodyn* **139**: 547-557

Keiger, C.J., Walker, J.C. (2000). Individual variation in the expression profiles of nicotinic receptors in the olfactory bulb and trigeminal ganglion and identification of alpha2, alpha6, alpha9, and beta3 transcripts. *Biochem.Pharmacol.* **59**: 233-240.

Kobal, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1981). Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. **S**

Kobal, G. (1985). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain* **22**: 151-163

Kobal, G., Hummel, T. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr. Clin.Neurophysiol.* **71**. 241-250

Kobal G., Van Toller S., Hummel T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia* **45**: 130-132

Kobal G., Hummel C., Nuernberg B., Brune K. (1990). Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions* **29**: 342-359

- Laska, M., Distel, H., Hudson, R. (1997). Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem. Senses* **22**: 447-456
- Lee, SH., Iwanaga T., Hoshi O., Adachi I., Fujita T. (1995). Regional differences of CGRP-immunoreactive nerve fibers innasal epithelium of the rat. *Arch.Histol.Cytol.* **58**:117-126
- Leopold, D.A., et al. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope* **110**: 417-421
- Lindahl, O. (1961). Experimental skin pain induced by injection of water-soluble substances in humans. *Acta.Physiol.Scand.* **51**, Suppl. 179: 1-90
- Lindahl, O. (1974). Pain-a general chemical explanation. *Adv.Neurol.*, **4**: 45-47
- Lingueglia E, Weille JR de, Bassilana F et al. (1997). A Modulatory Subunit of Acid Sensing Ion Channels in Brain and Dorsal Root Ganglion Cells. *J Biol.Chem.* **272**:29778–29783
- Linschoten, M.R., Harvey, L.O., Jr, Eller, P.M., Jafek, B.W. (2001). Fast and accurate measurement of taste and smell thresholds using a maximum-likelihood adaptive staircase procedure. *Percept.Psychophys*, **63**: 1330-1347
- Liu, L., Pugh, W., Ma, H., Simon, S.A. (1993). Identification of acetylcholine receptors in adult rat trigeminal ganglion neurons. *Brain Res.* **617**: 37-42.
- Liu, L., Simon, S.A. (1996). Similarities and differences in the currents activated by capsaicin, piperine, and zingerone in rat trigeminal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* **76**: 1858-1869
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehlig, M. (2003). Kapitel 20. In: Lüllmann, H., Mohr, K., Wehlig, M. (Herausgeber); *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Verlag Stuttgart. S.495-496.
- Lundström, J.N., Hummel, T. (2006). Sex-specific hemispheric differences in cortical activation to a bimodal odor. *Behavioral Brain research.* **166**: 197-203
- Mackenzie, R.A., Burke, D., Skuse, N.F., Lethlean, A.K., (1975). Fiber function and perception during cutaneous nerve block. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **38**: 865-873
- Mc Intire, P. (2007). Kap. TRPV1 Receptor, Species, Variability. In: Mager, T., Pillman, A. (Herausgeber); *The encyclopedia of pain*. Springer Verlag, Stuttgart. S 2750
- Mc Kemy, D.D., Neuhauser, W.M., Julius, D.(2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, **416** (6876): 52-58
- Moriyama, T., et al. (2005). Sensitation of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanisms of prostaglandins. *Mol.Pain* **1**: 3-5
- Nagy, J.I., Iverson L.L., Goedert, M., Chapman, D., Hunt, S.P. (1983). Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J.Neurosci.* **3**: 1145-1150.
- Negri, L., et al. (2006). Impaired nociception and inflammatory pain sensation in mice lacking the prokineticin receptor PKR1 and the capsaicin receptor TRPV1 in pain behaviour. *J.Neurosci.* **26**: 6716-6127

- Nicoletti P., Trevisani M., Manconi M., Gatti R., De Siena G., Zagli G., Benemei S., Capone J., Geppetti P., Pini, L. (2007). Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig. *Cephalgia* **28**(1):9-17
- 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.
- Parker, G.H. (1912). The relations of smell, taste and the common chemical sense in vertebrates. *J.Acad.Nat.Sci.Phila.* **14**: 221-234
- Parker, G.H. (1922). Smell Taste and Allied Senses in the Vertebrates. J.B. Lippincott Co, Philadelphia. S.192 ff.
- Plannels-Cases, R. et al. (2005). Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. *Pflügers Arch.* **451**: 151-159
- Ray, B.S., Wolff, H.G. (1940). Xperimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.* **41**: 813-856
- Reeh, P.W., Kress, M. (2001). Molecular Physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr.Opin.Pharmacol.* **1**: 45-51
- Roos, A., Boron, W.F. (1981). Intracellular pH. *Physiol. Rev.* **61**: 296-434.
- Royster, M., Driscoll, P., Kelly, P.A., Freemark, M. (1995). The prolactin receptor in the fetal rat: cellular localization of messenger ribonucleic acid, immunoreactive protein, and ligand-binding activity and induction of expression in late gestation. *Endocrinology*, **136**: 3892-3900.
- Santamaría, R. I.; Reyes-Duarte, M. D.; Bárzana, E.; Fernando, D.; Gama, F. M.; Mota, M.; López-Munguía, A., J. Agric.(2000). *Food Chem.* **48** (7): 3063 –3067.
- Schaefer, M.L., Bottger, B., Silver, W.L. Finger, T.E. (2002) Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J.Comp Neurol.*, **444**: 221-226.
- Scheibe, M., Zahnert, T., Hummel, T. (2006). Topographical differences in the trigeminal sensivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport* **17**: 1417-1420
- Scheibe, M., van Thriel, C., Hummel, T. (2008). Responses to trigeminal irritants at different locations of the human nasal mucosa. *Laryngoscope* **118**, 152-155
- Sekizawa, S.I., Tsubone, H. (1994). Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir.Physiol.* **96**: 37-48
- Shin, J. et al. (2002). Bradykinin-12-lipoxygenase-VR1 signalling pathway for inflammatory hyperalgesia. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **99**: 10150-10155
- Silver, W.L., Finger, T.E. (1991). Kapitel.6. In T.V Getchell, et al. (Herausgeber). Smell and Taste in Health and Disease. Raven Press New York. S 97-108

Sinclair, D.C., Hinshaw, J.R. (1950). A comparison of the sensory dissociation produced by procaine and by limb compression. *Brain* **73**: 480-498

Skramlick von, E. (1926) Handbuch der Physiologie niederer Sinne. Thieme, Leipzig.

Steen, K. H., Reeh, P.W., Anton, F., Handwerker, H.O. (1992). Protons selectivity induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in the rat skin. *J.Neurosci.* **12**: 86-95

Stevens JC, Cain WS. (1986). Aging and the perception of nasal irritation. *Physiol.Behav.* **37**: 323-328

Story GM, et al. (2003). ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell.***112**:819–829.

Stuck, B.A., Frey, S., Freiburg, C., Hörmann, K., Zahnert, T., Hummel, T. (2006). Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. **117**: 1367-1375

Szallasi, A. (1994). The vanilloid (capsaicin) receptor: Receptor types and species differences. *Gen. Pharmacol.* **25**: 223-243

Szallasi, A., Nilsson, S., Farkas-Szallasi, T., Blumberg, P.M., Hokfelt, T., Lundberg, J.M. (1995). Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. *Brain Res.* **703**: 175-183

Szallasi, A., Blumberg, P.M. (1999). Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* **51**: 159-212

Szcolanyi, J., Jansco-Gabor A., Joo, F. (1975). Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. *Arch. Pharmacol.* **287**: 157-163

Szcolanyi, J., Anton, F., Reeh, P.W., Handwerker, H.O.(1988). Selective excitation by capsaicin of mechano-heat sensitive nociceptors in rat skin. *Brain. Res.* **446**: 262-268

Thürauf, N., Friedel, I., Hummel, C., Kobal, G. (1991). The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli: is it a peripheral nociceptive event. *Neurosci. Lett.* **128**:297-300

Thürauf, N., Hummel, T., Kettenmann, B., Kobal, G. (1993). Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. *Brain Res.* **629**: 293-299.

Thürauf, N., Gunther, M., Pauli, E., Kobal, G. (2002). Sensivity of the negative mucosa potential to the trigeminal stimulus CO₂. *Brain. Res.* **942**: 79-86

Torebjörk, H.E., Hallin, R.G. (1970). C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles insitu. *Acta. Soc.Med. Upsala* **75**: 81-84

Torebjörk H.E., Hallin, R.G. (1971). Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp. Brain Res.* **16**: 321-332

Torebjörk, H.E., Hallin, R.G. (1975). C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles insitu. *Acta. Soc.Med. Upsala* **75**: 81-84

Tominaga, M., Caterina M.J. (2004). Thermosensation and pain. *J.Neurobiol.* **61**(1): 3-12

Tominaga, M., Caterina M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A. I., Julius, D. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* **21**: 531-543

Tominaga, M., Wada, M., Masu M. (2001). Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **98**: 6951-6956

Trepel, M. (2004). Kapitel 2.3 In: Trepel, M. (Herausgeber). Neuroanatomie-Struktur und Funktion. Urban & Fischer Verlag, München. S.56-60

Trepel, M. (2004). Kapitel 5.2.5 In: Trepel, M. (Herausgeber). Neuroanatomie-Struktur und Funktion. Urban & Fischer Verlag, München. S.115-116

Trevisani, M., Smart, D., Gunthorpe M.J., Tognetto, M., Barbieri, M., Campi, B. et al. (2002). Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat. Neurosci.* **5**:546-551

Voilley, N., Lazdunski, M. (2007). Kapitel Acid Sensing Ion-Channels. In: Mager, T., Pillman, A. (Herausgeber); The encyclopedia of pain. Springer Verlag, Stuttgart. S. 62-65

Waldmann R, Bassilana F, de Weille J et al. (1997a). Molecular Cloning of a Non-Inactivating Proton-Gated Na⁺ Channel Specific for Sensory Neurons. *J. Biol. Chem.* **272**:20975–20978

Waldmann R, Champigny G, Bassilana F et al. (1997b). A Proton-Gated Cation Channel Involved in Acid-Sensing. *Nature* **386**:173–177

Winter, J. (1987). Characterisation of capsaicin-sensitive neurones in adult rat dorsal root ganglion cultures. *Neurosci. Lett.* **80**: 134-140

Witt, M. (2007). Kapitel 5. In: Jesko Priewe, Daniel Tümmers (Herausgeber); Das Erste kompakt, GK1 Anatomie. Springer Verlag, Stuttgart. S. 144-145

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., (Thieme Verlag Stuttgart, 2006). Prometheus Lern Atlas Anatomie (Kopf-und Neuroanatomie). Kapitel 7.2, S. 117

Xiang, Z., Bo, X., Burnstock, G. (1998). Localization of ATP-gated P2X receptor immunoreactivity in rat sensory and sympathetic ganglia. *Neurosci.Lett.*, **256**: 105-108.

Yang, B.H., et al. (2003). Activation of vanilloid receptor 1 (VR1) by eugenol. *J. Dent. Res.* **82** (10): 781-785

Zeeck, A. (2000). Kapitel 5.7. In: Axel Zeeck, Susanne Eick, Bernd Krone, Karsten Schröder (Herausgeber); Chemie für Mediziner, vierte Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena. S. 63-66

Zhu, Y., Hsu, M.S., Pintar, J.E. (1998). Developmental expression of the my, kappa, and delta opioid receptor mRNAs in mouse. *J.Neurosci.*, **18**: 2538-2549.

Zygmund, P.M. et al. (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamid. *Nature* **400**: 452-457

<http://flexikon.doccheck.com/Riechschleimhaut>, (gesehen am 8. 10. 2007).

<http://www.tu-dresden.de/medkhno/download.htm>, (gesehen am 16.10.2007).

<http://www.burghart.net/medizintechnik/texte/de/produkte/funktionsweise.php> (gesehen am 23. 10. 2007)

<http://de.wikipedia.org/wiki/Ethanol> (gesehen am 29.10.2007).

<http://de.wikipedia.org/wiki/Menthol> (gesehen am 29.10.2007).

<http://www.chemistryworld.de/aroinfo/6500-aro.htm> (gesehen am 29.10.2007).

<http://de.wikipedia.org/wiki/Zimtaldehyd> (gesehen am 29.10.2007).

<http://de.wikipedia.org/wiki/CO2> (gesehen am 31.10. 2007).

http://flexikon.doccheck.com/Visuelle_Analogskala (gesehen am 01.11.2007)

8. Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 1 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_SVO	351.1335	288.06101	17
p1n1_1_SHI	137.8912	77.63588	17
p1n1_1_LSW	160.4241	107.53358	17
p1n1_2_SVO	250.2588	271.25565	17
p1n1_2_SHI	276.645	231.9218	17
p1n1_2_LSW	313.4571	288.30244	17
p1n1_3_SVO	320.1653	220.38214	17
p1n1_3_SHI	306.8624	163.86778	17
p1n1_3_LSW	289.3165	225.44574	17
p1n1_4_SVO	353.7771	214.64203	17
p1n1_4_SHI	265.9800	196.06590	17
p1n1_4_LSW	318.7553	241.25086	17

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 2 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_MM	263.5868	205.33429	19
p1n1_1_UM	301.8305	226.52047	19
p1n1_2_MM	267.8279	182.30479	19
p1n1_2_UM	331.9853	178.80823	19
p1n1_3_MM	299.1668	185.90422	19
p1n1_3_UM	288.3337	187.87043	19
p1n1_4_MM	324.8047	182.82899	19
p1n1_4_UM	370.165	185.2323	19

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
UM = untere Nasenmuschel, MM = mittlere Nasenmuschel

Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe am vorderen Septum

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_SVO	278.5592	257.75258	28
p1n1_2_SVO	225.8742	229.09854	28
p1n1_3_SVO	304.1142	271.02148	28
p1n1_4_SVO	305.8638	219.23504	28

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
SVO=vorderesSeptum

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe am hinteren Septum

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_SHI	151.8779	97.27239	39
p1n1_2_SHI	253.415	230.9952	39
p1n1_3_SHI	305.5179	198.88680	39
p1n1_4_SHI	317.7489	242.89733	39

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
SHI = hinteres Septum

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_MM	253.8754	189.51128	24
p1n1_2_MM	281.1508	159.34788	24
p1n1_3_MM	279.9313	159.43580	24
p1n1_4_MM	345.3929	177.06837	24

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
MM = mittlere Nasenmuschel

Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an der unteren Nasenmuschel

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_UM	262.4492	212.57898	25
p1n1_2_UM	308.8858	198.04395	25
p1n1_3_UM	313.0088	207.33718	25
p1n1_4_UM	368.904	195.0889	25

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
UM = untere Nasenmuschel

Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an der lateralen Seitenwand

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_LSW	152.9072	90.86304	25
p1n1_2_LSW	270.7476	251.95109	25
p1n1_3_LSW	307.4864	249.87430	25
p1n1_4_LSW	313.4080	221.09236	25

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes CO_2

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_SVO	240.1360	218.04576	47
p1n1_1_SHI	136.6240	96.78451	47
p1n1_1_MM	211.7085	218.12785	47
p1n1_1_UM	232.1274	198.68438	47
p1n1_1_LSW	152.6140	172.35033	47

SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, MM = mittlere Nasenmuschel,
UM = untere Nasenmuschel LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 9 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Zimtaldehyd

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_2_SVO	247.5752	240.41862	23
p1n1_2_SHI	258.977	215.0897	23
p1n1_2_MM	285.2800	193.37635	23
p1n1_2_UM	308.6052	193.68031	23
p1n1_2_LSW	280.4022	256.38725	23

SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, MM = mittlere Nasenmuschel,
UM = untere Nasenmuschel LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 10 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Menthol

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_3_SVO	280.7480	196.66285	30
p1n1_3_SHI	326.8750	242.98805	30
p1n1_3_MM	241.1880	197.59987	30
p1n1_3_UM	264.8867	184.56724	30
p1n1_3_LSW	227.3543	193.42352	30

SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, MM = mittlere Nasenmuschel,
UM = untere Nasenmuschel LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Ethanol

	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_4_SVO	337.8040	259.15828	42
p1n1_4_SHI	319.2133	225.33826	42
p1n1_4_MM	328.0562	202.16453	42
p1n1_4_UM	295.869	185.8638	42
p1n1_4_LSW	244.4093	187.67978	42

SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, MM = mittlere Nasenmuschel,
UM = untere Nasenmuschel LSW = laterale Seitenwand

Tabelle 12 Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden in μV für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen nach Geschlecht

	sex	Mittelwert	Standardabweichung	N
p1n1_1_SVO	f	339.2425	282.88027	12
	m	379.6720	332.28887	5
	Gesamt	351.1335	288.06101	17
p1n1_1_SHI	f	116.5417	38.20673	12
	m	189.1300	124.28120	5
	Gesamt	137.8912	77.63588	17
p1n1_1_LSW	f	150.3087	115.18373	12
	m	184.7080	93.40626	5
	Gesamt	160.4241	107.53358	17
p1n1_2_SVO	f	234.0458	283.26894	12
	m	289.1700	266.40903	5
	Gesamt	250.2588	271.25585	17
p1n1_2_SHI	f	280.138	240.7343	12
	m	268.280	235.9142	5
	Gesamt	276.645	231.9218	17
p1n1_2_LSW	f	273.8692	193.71599	12
	m	408.4680	461.83498	5
	Gesamt	313.4571	288.30244	17
p1n1_3_SVO	f	303.5583	202.69522	12
	m	360.0220	280.13455	5
	Gesamt	320.1653	220.38214	17
p1n1_3_SHI	f	285.0808	176.87355	12
	m	359.1380	128.60663	5
	Gesamt	306.8624	163.86778	17
p1n1_3_LSW	f	276.6817	247.71358	12
	m	319.6400	181.46422	5
	Gesamt	299.3165	225.44574	17
p1n1_4_SVO	f	322.2108	192.18796	12
	m	429.5380	269.34508	5
	Gesamt	353.7771	214.64203	17
p1n1_4_SHI	f	246.0392	195.70013	12
	m	313.8380	210.69044	5
	Gesamt	285.9800	196.06590	17
p1n1_4_LSW	f	271.7350	247.95234	12
	m	431.6040	202.94247	5
	Gesamt	318.7553	241.25086	17

p1n1_1 = Kohlendioxid, p1n1_2 = Zimtaldehyd, p1n1_3 = Menthol, p1n1_4 = Ethanol,
 SVO = vorderes Septum, SHI = hinteres Septum, LSW = laterale Seitenwand
 f = weiblich, m = männlich

8.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Nasenhaupthöhle.....	8
Abbildung 2: Innere Nase und Nerven des Nasenseptums.....	11
Abbildung 3: Afferenzen und Strukturen des somatovisceralen Systems mit Augenmerk auf trigeminale Faserverläufe	15
Abbildung 4: Schleimhautäste des ersten und zweiten Trigeminusastes.....	17
Abbildung 5: Nasale trigeminale Nervenfasern neben ihren Nachbar- Strukturen.....	27
Abbildung 6: Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus des TRPV1-Rezeptors.....	22
Abbildung 7: Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus des ASIC- Rezeptors.....	24
Abbildung 8: Probandin bei der Rhinomanometrie.....	33
Abbildung 9: Strukturformel von Ethanol.....	38
Abbildung 10: Strukturformel aller acht Stereoisomere von Menthol.....	39
Abbildung 11: Strukturformel von Zimtaldehyd.....	40
Abbildung 12: Strukturformel von CO ₂	41
Abbildung 13 : Das Olfaktometer.....	42
Abbildung 14: Schaltung des Olfaktometers im ISI.....	44
Abbildung 15: Schaltung des Olfaktometers im Reizintervall.....	44
Abbildung 16: Verfahren zum Feststellen der subjektiven Schmerzeinschätzung....	45
Abbildung 17 und 18: Die verschiedenen Ableitpositionen in der Nasenhaupt- Höhle.....	46
Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen.....	54
Abbildung 20: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe am vorderen Septum.....	56

Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe am hinteren Septum.....	57
Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel.....	59
Abbildung 23: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel.....	60
Abbildung 24: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe an der lateralen Seitenwand.....	61
Abbildung 25: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes CO ₂	64
Abbildung 26: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Zimtaldehyd.....	65
Abbildung 27: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Menthol.....	67
Abbildung 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden an den verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Ethanol.....	68
Abbildung 29: Mittelwerte und Standardabweichung der Amplituden für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen nach Geschlecht.....	71
Abbildungen 30: Mittelwerte und Standardabweichungen der Stärke des Subjektiven Schmerzempfindens an den unterschiedlichen Ableitpositionen.....	73

Tabelle 1: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen.....	97
Tabelle 2: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen.....	97
Tabelle 3: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe am vorderen Septum.....	98
Tabelle 4: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe am hinteren Septum.....	98
Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe an der mittleren Nasenmuschel.....	98
Tabelle 6: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe an der unteren Nasenmuschel.....	99
Tabelle 7: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Reizstoffe an der lateralen Seitenwand.....	99
Tabelle 8: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes CO ₂	99
Tabelle 9: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Zimtaldehyd.....	100
Tabelle 10: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Menthol.....	100
Tabelle 11: Deskriptive Statistik für die verschiedenen Ableitpositionen bei Gabe des Reizstoffes Ethanol.....	100
Tabelle 12 : Deskriptive Statistik für die verschiedenen Ableitpositionen für die verschiedenen reizstoffe an bestimmten Ableitpositionen nach Geschlecht.....	101