

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Untersuchung der trigeminalen Sensitivität bei Patienten mit nasaler Obstruktion

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Tobias Axel Springer

aus Frankfurt am Main

Dresden 2020

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis.....	VIII
II.	Tabellenverzeichnis.....	IX
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	X
1	Einleitung	12
2	Grundlagen	14
2.1	Anatomie der Nase	14
2.2	Funktionen der Nase	15
2.3	Olfaktorisches System	15
2.3.1	Neuroanatomie des olfaktorischen Systems	15
2.3.2	Funktion des olfaktorischen Systems.....	16
2.4	Der Nervus trigeminus	17
2.4.1	Neuroanatomie des Nervus trigeminus	17
2.4.2	Funktionen des Nervus trigeminus.....	18
2.4.3	Das trigeminale nozizeptive System	20
2.4.4	Trigeminale Chemosensorik	21
2.4.5	Die Bedeutung des Alters für die trigeminale Funktion.....	22
2.4.6	Die Bedeutung des Geschlechts für die trigeminale Funktion	24
3	Fragestellungen und Hypothesen	28
4	Material und Methoden.....	29
4.1	Ethische Grundlagen	29
4.2	Studiendesign.....	29
4.3	Untersuchungsparameter	31
4.4	Versuchsablauf.....	31
4.4.1	Überprüfung der olfaktorischen Funktion	32
4.4.2	Menthol-Test.....	34
4.4.3	Überprüfung der nasalen Strömungsgeschwindigkeit	35
4.4.4	Messung der Wahrnehmungsschwelle	36

4.5	Methodik bei der statistischen Auswertung	37
5	Ergebnisse	39
5.1	Riechtest	39
5.2	Menthol-Test.....	41
5.3	Rhinomanometrie (RMM).....	42
5.4	Wahrnehmungsschwelle der Nasenschleimhaut.....	43
5.4.1	Unterschiede in Abhängigkeit vom Reizort	45
5.4.2	Unterschiede zwischen Patienten und Probanden.....	45
5.4.3	Vergleich der drei Reizorte	46
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
6	Diskussion	49
6.1	Topographie der trigeminalen Chemorezeptoren.....	49
6.2	Einfluss des Alters auf die trigeminale Sensibilität.....	53
6.3	Einfluss von nasaler Obstruktion auf die trigeminale Sensibilität.....	54
7	Zusammenfassung/Summary	56
7.1	Abstract (Deutsch)	56
7.2	Abstract (English)	58
8	Literaturverzeichnis.....	59
9	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10	Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10.1	Dokumentationsbögen zur Untersuchung . Fehler! Textmarke nicht definiert.	
10.2	Ausdruck Riechtest..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
10.3	Ausdruck Rhinomanometrie..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
11	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12	Anlagen	Fehler! Textmarke nicht definiert.

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TRP-Kanäle in der Membran thermosensitiver Nervenzellen mit Darstellung der chemischen Reize und Temperaturen, auf die sie ansprechen	22
Abbildung 2: Proband während der Rhinomanometrie mit dem Gerät Rhino-sys (Firma Happersberg otopront GmbH, Hohenstein/Breithardt).....	32
Abbildung 3: Proband während des 16-teiligen Identifikationstests (Firma Burghart, Wedel)	33
Abbildung 4: Versuchsaufbau: Kontrolle der Kugelelektrodenlage mithilfe einer 30°-Optik an einem Probanden mit glaslosem Brillengestell	36
Abbildung 5: Versuchsaufbau: Proband mit fixierter Kugelelektrode	37
Abbildung 6: Graphische Darstellung der mithilfe des 48-item „Sniffin` Sticks“-Tests bestimmten mittleren Riechschwellenwerte zur Abschätzung der Riechleistung der Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung).....	40
Abbildung 7: Graphische Darstellung der mithilfe des 16-item „Sniffin` Sticks“-Tests bestimmten mittleren Identifikationswerte zur Abschätzung der Riechleistung der Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung).....	41
Abbildung 8: Graphische Darstellung der mittleren subjektiven Nasenweite zur Abschätzung der trigeminalen Funktion der Nasenschleimhaut von Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung).....	42
Abbildung 9: Paarweise Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeit für Probanden (blau) und Patienten (grün) (inkl. Standardabweichung)	43
Abbildung 10: Paarweise Darstellung der mittleren Empfindungsschwellen der drei Reizorte für Probanden (blau) und Patienten (grün) mit eingezeichneter Standardabweichung	45

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu operierenden Patienten	30
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der gesunden Probanden mit einer Septumdeviation	30
Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der vier Antwortmöglichkeiten der Geruchsproben des 16-teiligen Identifikationstests (richtige Lösungen sind rot markiert)	34
Tabelle 4: Deskriptive Statistik des inspiratorischen Volumenstroms in ml/s separat vor und nach Abschwellung bei einem Druck von 150 Pa und Probandengruppe mit Markierung des größten (blau) bzw. kleinsten (rot) Volumenstroms.....	42
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der mittleren Empfindungsschwellen in mA separat für Reizorte und Probandengruppe mit Markierung der empfindlichsten (blau) bzw. unempfindlichsten (rot) Reizstelle	44
Tabelle 6: Paarweise Vergleiche der mittleren Empfindungsschwellen der drei Reizorte (Reizstelle 1 = Nasenseptum, Reizstelle 2 = untere Nasenmuschel, Reizstelle 3 = mittlere Nasenmuschel; signifikant ist null, nicht signifikant ist eins).....	47

III. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

ASIC	Acid-sensing ionic channel
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
ERP	Event related potential
F	F-Wert
H ⁺	Proton
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
inkl.	Inklusive
insp.	Inspiratorisch
M.	Morbus
NMP	Negative mucosal potential
OP	Operation
p	p-Wert; Signifikanzwert
PubMed	Public Medicine
RMM	Rhinomanometrie
t	t-Test für Mittelwertgleichheit
TDI-Score	Threshold-Discrimination-Identification-Score
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA	Transient Receptor Potential Ankyrin
TRPC	Transient Receptor Potential Canonical
TRPM	Transient Receptor Potential Melastatin
TRPML	Transient Receptor Potential Mucolipin
TRPP	Transient Receptor Potential Polycystin
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
z.B.	zum Beispiel

Abkürzungsverzeichnis

Einheiten

%	Prozent
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
mA	Milliampere
min	Minute
ml	Milliliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
ms	Millisekunde
N	Anzahl
Pa	Pascal
sec	Sekunde
V	Volt
v/v	Volumenprozent

1 Einleitung

Jeder kennt das scharfe, brennende Gefühl in der Nase, wenn man beim Lieblingsitaliener eine Pizza Diavolo isst oder das kühlende, frische Gefühl bei einer verstopften Nase durch das Inhalieren von Menthol. Diese Empfindungen, die wir durch Reizstoffe wie Menthol oder einer scharfe Chilischote wahrnehmen, werden über trigeminale Chemorezeptoren in der Nasenschleimhaut vermittelt. Die meisten Reizstoffe, die den Nervus olfactorius erregen, können auch das trigeminale System erregen. Dies gilt vor allem bei Reizstoffen in höherer Konzentration. Es gibt jedoch auch Reizstoffe wie beispielsweise CO₂, die relativ spezifisch das trigeminale System reizen und dem olfaktorischen System weitestgehend verborgen bleiben.

Zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System besteht eine enge Korrelation. Sie können sich in ihrer Sensibilität stark beeinflussen (Bouvet et al., 1987; Hummel und Livermore, 2002). Der Grund der engen Beziehung dieser beiden Hirnnerven ist der Schutz der tieferen Atemwege vor potenziell schädlichen Substanzen.

In den letzten 30 Jahren gewann die Erforschung des olfaktorischen und trigeminalen Schutzsystems immer mehr an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit. Thürauf et al. zeigten bereits im Jahre 1993 negative Mukosapotentiale am menschlichen respiratorischen Nasenepithel auf. Sie zeigten so, dass die negativen Mukosapotentiale ein peripheres neurogenes Signal darstellen und direkt an der Nasenschleimhaut entstehen (Thürauf et al., 1993).

Wenig später stellte man sich die Frage nach der topografischen Verteilung der trigeminalen Chemorezeptoren. Es kristallisierte sich in den letzten Jahren heraus, dass die trigeminalen und olfaktorischen Rezeptoren inhomogen über die gesamte Nasenschleimhaut verteilt sind. Mithilfe chemischer Reizung an verschiedenen Orten der Nasenschleimhaut konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass besonders die vorderen Areale der Nasenmukosa sensibler auf chemische Reize reagieren als die hinteren Areale (Hummel et al., 1996; Frasnelli et al., 2007; Scheibe et al., 2006; Scheibe et al., 2008; Meusel et al., 2010). Eine detailliertere Karte über die Verteilung der trigeminalen und olfaktorischen Rezeptoren auf der Nasenmukosa lieferten Ishimaru et al. im Jahr 2011. Sie kamen zu dem Erkenntnis, dass es einen fließenden Übergang zwischen Regio olfactoria und Regio respiratoria auf der Nasenschleimhaut gibt (Ishimaru et al., 2011). Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die topografische Verteilung der trigeminalen Rezeptoren anhand von elektrischer Stimulation an drei definierten Stellen der Nasenschleimhaut genauer zu charakterisieren. Zudem untersucht die vorliegende Studie, ob

Einleitung

Patienten mit einer nasalen Obstruktion mit Symptomen, in diesem Fall einer Nasenscheidewanddeviation, eine verminderte trigeminale Sensitivität an diesen drei definierten Stellen aufweisen. Aus bisherigen Studien geht hervor, dass diese Frage noch nicht einheitlich geklärt wurde (André et al., 2009). Die Bedeutung im klinischen Alltag ist dabei vor allem, den Zusammenhang zwischen nasaler Obstruktion mit starken und weniger ausgeprägten Symptomen und deren Korrelation mit der trigeminalen Sensibilität genauer zu verstehen und daraus therapeutische Schlüsse ziehen zu können.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie der Nase

Die Nase hat für jeden Menschen eine große Relevanz. Sie bildet den Mittelpunkt des Gesichtes, hat eine physiologische Funktion und eine ästhetische Bedeutung.

Die äußere Nase weist die Form einer 3-seitigen Pyramide auf und ragt als prominentester Teil im Zentrum des Gesichtes in den Raum. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Wiedererkennung und der subjektiven Beurteilung der Attraktivität anderer Menschen.

Die innere Nase wird durch knorpelige und knöcherne Strukturen begrenzt. Die Nasenscheidewand, das Septum nasi, bildet die mediale Nasenwand, welche die Nasenhöhle in eine rechte und linke Nasenhaupthöhle trennt. Das Septum besteht aus einem hinteren knöchernen Teil, der sich aus dem Vomer und der Lamina perpendicularis des Siebbeins zusammensetzt und dem vorderen knorpeligen Teil, der Lamina quadrangularis sowie dem Nasensteg.

Die Nasenhaupthöhle erstreckt sich vom Nasenvorhof bis zu den Choanen. Die laterale Nasenwand enthält drei paarig angeordnete Nasenmuscheln (Conchae nasales). Die obere- und mittlere Nasenmuschel gehören zum Siebbein, die untere Nasenmuschel wird von einem eigenen Knochen gebildet. Durch die drei Nasenmuscheln kommt es in der Nasenhaupthöhle zu einer Oberflächenvergrößerung der Schleimhaut. Diese ist besonders reich an Venengeflechten (Plexus cavernosus conchae), Schwellkörper der Nasenschleimhaut, welche durch wechselnde Füllungszustände die Strömungsverhältnisse in der Nasenhöhle beeinflussen können (Lenarz und Boenninghaus, 2012; Lippert, 2017).

Neben der Nasenhaupthöhle bilden die Nasennebenhöhlen einen weiteren wichtigen Bestandteil der inneren Nase. Zu den Nasennebenhöhlen gehören die paarig angelegte Kieferhöhle (Sinus maxillaris), die Siebbeinzellen (Cellulae ethmoidales = Sinus ethmoidalis), die paarig angelegte Stirnhöhle (Sinus frontalis) und die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Sie stehen alle durch ihre Ausführungsgänge (Ostien) mit der Nasenhaupthöhle in Verbindung.

Die Schleimhautauskleidung der Nasenhaupthöhle besteht aus zwei Bereichen. In der Regio respiratoria besteht die Schleimhaut aus einem mehrschichtigen, Schleimdrüsen enthaltenden Flimmerepithel, dessen Flimmerstrom zum Rachen hin ausgerichtet ist.

Die Regio olfactoria, welche den Bereich der obere Nasenmuschel, Nasendach und oberes Nasenseptum beinhaltet, ist mit Sinnesepithel bestehend aus Riechzellen und Stützzellen ausgekleidet (Lenarz und Boenninghaus, 2012).

2.2 Funktionen der Nase

Die wichtigsten respiratorischen Funktionen der Nase sind die Regulierung des Atemstroms sowie die Erwärmung, Reinigung und das Anfeuchten der Atemluft auf dem Weg zu den Lungenbläschen. Durch die offene Verbindung zwischen Nase und Umwelt können Warnhinweise über olfaktorische und trigeminale Reize abgegeben werden. Diese führen dann meist zu einem Nies-, Tränen-, Husten- oder Atemreflex (z.B. Atemstillstand beim Tauchen) (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Die abwehrende Reflexantwort der Nase hat somit eine wichtige Schutzfunktion gegen giftige oder andere schädliche Substanzen. Zudem bewirken die feinen Flimmerhärchen auf den Deckzellen der Schleimhaut der Regio respiratoria, einen Abtransport von Staubteilchen und Schleim in Richtung Rachenraum und einen Abtransport von Krankheitserregern in Richtung lymphatischem Gewebe. Dort werden sie dann für den Organismus unschädlich gemacht. Mithilfe des Geruchssinnes können Gase auf ihre Beschaffenheit geprüft werden. Dabei werden giftige Gase meist als übel riechend empfunden und ihre weitere Einatmung möglichst vermieden (Lippert, 2017).

Das trigeminale und olfaktorische System löst jedoch nicht nur eine Warn- und Abwehrreaktion aus, sondern vermittelt auch positive Sinneseindrücke.

2.3 Olfaktorisches System

2.3.1 Neuroanatomie des olfaktorischen Systems

Der Nervus olfactorius ist ein viszerosensibler Nerv. Seinen Ursprung nimmt er im Bereich der Riechschleimhaut (Regio olfactoria) von der oberen Nasenmuschel und Riechspalte aus. Zum Beginn der Riechbahnen bündeln sich die primären Sinneszellen zu den marklosen Fortsätzen, den Filia olfactoria und ziehen zwischen den Cellulae ethmoidales zur Schädelbasis, wo sie die Lamina cribrosa durchtreten. Von dort verlaufen sie in das Großhirn und enden im Bulbus olfactorius. Hier werden die Neuronen zum ersten Mal verschaltet. Somit erfüllt der Bulbus olfactorius die Aufgaben eines Hirnnerchenkerns. Von hier aus werden die olfaktorischen Impulse über den Tractus olfactorius

in die primäre Riechrinde weitergeleitet (Trepel, 2017). Der Tractus olfactorius teilt sich in eine Stria olfactoria medialis und in eine Stria olfactoria lateralis, die zu den kortikalen Projektionszielen der Riechbahn insbesondere ins limbische System ziehen. Die Geruchsinformationen werden hier analysiert, interpretiert und erkannt (Trepel, 2017).

Durch Inspiration und Expiration gelangen Geruchsmoleküle zur Riechschleimhaut (Regio olfactoria). Das mehrreihige Sinnesepithel der Riechschleimhaut wird von langen Kinozilien, den sogenannten Riechhärchen, überragt. Die Riechmoleküle werden mithilfe der Kinozilien und einem speziellen Schleim aus der Atemluft gebunden und es kommt zu einer Aktivierung der primären Sinneszellen, von denen aus die Riechbahn ihren Anfang nimmt (Trepel, 2017).

Am Ende der Riechbahn findet im olfaktorischen Kortex das eigentliche Riechen statt. Vom olfaktorischen Kortex wird die olfaktorische Information über den Thalamus zum orbitofrontalen Kortex (auch sekundärer olfaktorischer Kortex genannt) geleitet, in dem die Analyse, Interpretation und Erkennung von Geruchsinformationen erfolgt. Zudem werden die Sinnesreize eines Geruchs zu verschiedenen vegetativen Zentren überwiegend zum limbischen System projiziert. Hier erfolgt sowohl eine emotionale Bewertung als auch eine emotional betonte Gedächtnisentwicklung von Gerüchen. Dies erklärt zum Teil die Zu- oder Abneigung eines Geruchs (Trepel, 2017).

2.3.2 Funktion des olfaktorischen Systems

Das Wahrnehmen und Erkennen von Gerüchen ist die Hauptfunktion des ersten Hirnnervs. Die gustatorische- und olfaktorische Wahrnehmung wird häufig verwechselt. Vieles, was vermeintlich geschmeckt wird, wird tatsächlich gerochen. Über den Geschmackssinn werden nur die Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami (fleischig, würzig, wohlschmeckend) vermittelt (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Am deutlichsten spüren dies Anosmiker, die die reinen Riechkomponenten nicht wahrnehmen können. Bei totalem Verlust des Riechvermögens können nur noch Stoffe mit Trigeminalreizkomponente (z.B. Menthol) gespürt bzw. geschmeckt werden (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Dies führt häufig zu Appetitlosigkeit und einem Verlust der Lebensqualität. Begleitend kann eine depressive Verstimmung entstehen. Hierbei sind jüngere Menschen gleichermaßen betroffen wie ältere, Frauen empfinden die Situation belastender als Männer (Toller, 1999; Temmel et al., 2002).

Das olfaktorische System besitzt zudem eine schützende Funktion für die Atemwege. Es dient als Frühwarnsystem für schädliche oder giftige Stoffe. Viele schädliche Stoffe

werden als übelriechend oder irritativ reizend wahrgenommen. Dadurch kann deren Einatmung frühzeitig vermieden werden (Lippert, 2017). Dieses Frühwarnsystem erfolgt im Wechselspiel mit dem intranasalen trigeminalen System (siehe Kapitel 2.4.2).

2.4 Der Nervus trigeminus

2.4.1 Neuroanatomie des Nervus trigeminus

Der Nervus trigeminus ist der fünfte Hirnnerv der sensible und motorische Fasern führt. Das gesamte Gesicht, die Kopfhaut, die Mund- und Nasenschleimhaut, sowie ein Großteil der Hirnhäute werden durch den sensiblen Anteil (Radix sensoria), die Kaumuskulatur vom motorischen Anteil (Radix motoria) versorgt. Er tritt als dickster Hirnstammnerv an der Lateralseite der Pons aus, zieht nach vorne über die Felsenbeinpyramide und unter die Dura mater. Das große Ganglion trigeminale wird dort in einer Duratasche gebildet. Es enthält alle sensiblen Neurone des Nervus trigeminus. Im Anschluss an dieses Ganglion teilt sich der fünfte Hirnnerv in die drei großen Hauptäste auf: den Nervus ophthalmicus, den Nervus maxillaris und den Nervus mandibularis. Diese drei Hauptäste des Nervs ziehen durch drei unterschiedliche Foramina der Schädelbasis. Sie versorgen mit ihren sensiblen Fasern verschiedene Bereiche der Gesichts- und Kopfhaut. Eine sensible Innervation der Nasenschleimhaut erfolgt nur durch den Nervus ophthalmicus und den Nervus maxillaris. Der Nervus mandibularis besitzt vorwiegend motorische Aufgaben für die Kaumuskulatur (Trepel, 2017).

Der Nervus ophthalmicus tritt nach Verlassen des Ganglions in den Sinus cavernosus ein, er gibt den rückläufigen Ramus meningeus recurrens zu den Hirnhäuten ab und zieht dann durch die Fissura orbitalis superior in die Augenhöhle. Dort teilt sich der Nervus ophthalmicus in seine drei Endäste auf, den Nervus nasolacrimalis, den Nervus frontalis und den Nervus lacrimalis.

Der Nervus maxillaris ist ebenso wie der Nervus ophthalmicus ein rein sensibler Nerv. Nach Verlassen des Ganglions zieht der Nervus maxillaris an der basolateralen Seite des Sinus cavernosus nach ventral. Nach Abgabe eines Astes zu den Hirnhäuten tritt er durch das Foramen rotundum durch die Schädelbasis und zieht in die Fossa pterygopalatina, wo er sich in drei Hauptäste aufteilt: Rami ganglionares, Nervus zygomaticus und Nervus infraorbitalis (Trepel, 2017).

2.4.2 Funktionen des Nervus trigeminus

Der Nervus trigeminus besitzt unterschiedliche Aufgaben. Der Nervus ophthalmicus versorgt den gesamten Bereich der Orbita bzw. des Auges einschließlich der Cornea, Stirnhaut, Nasenhaut, Schleimhaut der oberen Nasennebenhöhlen und Nasenscheidewand sensibel. Der Nervus maxillaris versorgt mit seinen sensiblen Ästen die Gesichtshaut der Wange sowie den vorderen Schläfenbereich lateral des Auges. Außerdem versorgt er mit weiteren sensiblen Ästen einen Großteil der Schleimhaut der Nasenhaupthöhle sowie den Gaumen, den knöchernen Oberkiefer und sämtliche Oberkieferzähne. Der Nervus mandibularis versorgt mit seinen sensiblen Ästen die Gesichtshaut des Kinns, den angrenzenden Unterkieferbereich und die Kopfhaut bis hinauf zur Schläfe. Außerdem innerviert er die vorderen zwei Drittel der Zunge sowie den Unterkiefer mit allen Unterkieferzähnen und die Wangenschleimhaut sensibel. Der motorische Anteil des Nervus mandibularis innerviert die gesamte Kaumuskulatur (Trepel, 2017).

Damit besitzt der Nervus trigeminus drei wichtige Funktionen:

- I: Stäube und Bakterien führen zu trigeminal vermittelten Reizen, die als gefährlich wahrgenommen werden und damit Schutzreflexe auslösen können (Cain und Murphy, 1980). Der menschliche Organismus wird auf diesem Wege vor irritierenden oder giftigen Gasen durch den Nervus trigeminus geschützt. Er hat somit eine Wächterfunktion inne (Hummel und Livermore, 2002).

- II: Die Nervi trigeminus und olfactorius bilden ein komplex zusammenschaltetes System, in dem nicht der Nervus trigeminus alleinig durch die chemisch irritierenden Reizstoffe und der Nervus olfactorius durch die Geruchstoffe erregt werden, sondern viele Gerüche auch den Nervus trigeminus aktivieren. Bei allen Duftstoffen, vor allem in steigender Konzentration, werden beide Nerven erregt und es kann zu einer Reflexantwort kommen (Cain und Murphy, 1980; Bouvet et al., 1987). Sehr verblüffend ist dabei, dass die trigeminale Empfindsamkeit scheinbar vom olfaktorischen System gesteuert werden kann. Ein trigeminaler Reiz wird als intensiver empfunden, wenn eine vorherige, spezifische olfaktorische Stimulation erfolgt ist.

Bei einem Funktionsausfall des Nervus olfactorius bleibt die Funktion des Nervus trigeminus erhalten, kann jedoch abgeschwächt sein (Hummel, 2000; Frasnelli et

al., 2007). Die trigeminale Aktivierbarkeit liegt bei Patienten mit reduzierter Leistung des Nervus olfactorius höher als bei normal riechenden Personen. Dies verdeutlicht nochmals die Zusammenarbeit der beiden Nerven (Doty et al., 1978). Andererseits steigt die olfaktorische Sensibilität bei vorheriger trigeminaler Stimulation an, dementsprechend sinkt die Riechschwelle oder ein Geruch wird intensiver empfunden, wenn vorher eine trigeminale Reizung erfolgte (Jacquot et al., 2004).

Bei einem Verlust der Funktion des Nervus trigeminus kann es zu Riechstörungen kommen, da auch die Funktion des Nervus olfactorius maßgeblich beeinflusst wird (Husner et al., 2006).

Eine weitere Besonderheit des Nervus trigeminus scheint zu sein, dass er in der Lage ist, räumliche Reizinformationen zu erkennen. So können Normosmiker die Nasenseite identifizieren, auf der ein irritierender Reiz gesetzt wird. Bei einer rein olfaktorischen Stimulation ist dies jedoch nicht möglich (Wysocki et al., 2003).

- III. Neben den beiden Funktionen Riechwahrnehmung und Schutz der Atemwege vor schädlichen Substanzen hat der Nervus trigeminus noch eine weitere Funktion. Er kann zusätzlich den nasalen Luftstrom erkennen. Über die Reizung trigeminaler Kälterezeptoren wie dem TRPM8-Rezeptor kann beispielsweise Menthol, das Gefühl einer „freien Nase“ suggerieren. Es kommt zu einer erhöhten Sensibilität der Nasenschleimhaut, wodurch der intranasale Luftstrom als intensiver wahrgenommen wird (Peier et al., 2002; Nishino et al., 1997). Der Nervus trigeminus ist somit entscheidend für die Wahrnehmung des Nasenluftstroms in der Nasenhöhle (Saliba et al., 2016).

Andererseits wird bei Verabreichung eines Lokalanästhetikums in die Nasenhaupthöhle der Eindruck erweckt, sie sei verstopft, obwohl eine Obstruktion der oberen Atemwege in einer rhinomanometrischen Untersuchung nicht nachgewiesen werden kann. Auch hier täuscht die subjektive Wahrnehmung die objektive Gegebenheit (Jones et al., 1987).

2.4.3 Das trigeminale nozizeptive System

Neben feinen und groben Berührungs- bzw. Druckempfindungen vermittelt der Nervus trigeminus auch Schmerz- und Temperaturwahrnehmungen (Trepel, 2017). Die verschiedenen Reize werden als stechend, brennend oder kribbelnd empfunden, als kühlend oder wärmend wahrgenommen (Sekizawa und Tsubone, 1994; Doty, 1975).

Die Thermosensoren werden in Wärmesensoren und Kältesensoren unterteilt. Beide sind freie Nervenendigungen. Die Warmfasern sind marklose Fasern der Faserklasse IV/C. Sie vermitteln eher einen tiefen Schmerz mit einem dumpfen Schmerzcharakter. Dieser Schmerz kann oftmals nicht genau lokalisiert werden und hält auch meist über die eigentliche Reizdauer an.

Kaltfasern sind überwiegend markhaltige Klasse III/A δ Fasern. Sie vermitteln direkt nach der Reizung einen stechend-spitzen Schmerz mit einem hellen Charakter, der relativ genau lokalisiert werden kann und nach Wegfallen der Noxen rasch wieder abklingt. Eine adäquate Reizung der Kältesensoren kann beispielsweise durch Mentholapplikation auf der Haut/Schleimhaut ausgelöst werden. Andererseits kann auch durch scharfe Capsaicin enthaltende Gewürze eine adäquate Reizung von Wärmesensoren mit Auslösung von Wärmegefühlen erfolgen (Hick und Hick, 2017).

Eine Studie von Hummel et al., 1996 zeigte eine erhebliche Störung der festen Reihenfolge des Oberflächen- und des Tiefenschmerzes, wenn man in kurzen Reizintervallen von zwei Sekunden einen Reiz wiederholt an die Schleimhaut setzt. Alle Teilnehmer verspürten einen stechend-spitzen Schmerz, jedoch stieg im Laufe des Versuchs auch die dumpf-brennende Schmerzempfindung stetig an. Bei einer repetitiven Reizung kommt es zu einer dumpf-brennenden Schmerzwahrnehmung, vermittelt durch die C-Fasern. Jedoch kommt es gleichzeitig bei einer wiederholten Stimulation zu einer Abnahme der Amplituden der negativen Schleimhautpotentiale (NMP).

Dieses Phänomen ist damit zu erklären, dass die Signale der Nervenfasern über eine bestimmte „Sättigungsrate“ von Aktionspotentialen nicht hinauskommen. Dies führt zu einer Latenz der Übertragung und zum Absinken der Amplituden der negativen Schleimhautpotentiale (NMP). Werden jedoch die Reizintervalle von beispielsweise 2 sec auf 6 sec verlängert, dominieren wieder die A δ - Fasern und es kommt zu einer stechend, spitzen Schmerzwahrnehmung. Die negativen Schleimhautpotentiale (NMP) spiegeln die Aktivierung von epithelialen Nozizeptoren (C- Fasern/A δ -Fasern) wider (Hummel et al., 1996).

2.4.4 Trigemurale Chemosensorik

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass das intranasale trigeminale System eine Fülle an komplexen Aufgaben in der Nasenhöhle übernimmt. In der Nasenhöhle existiert eine Vielzahl an Chemorezeptoren, die in der Regio olfactoria eingebettet sind. Die sich dort befindenden Thermo-, Mechano- und Chemorezeptoren übernehmen die Aufgabe der trigeminalen Reizaufnahme, die von dort über Nervenfasern weitergeleitet werden (Trepel, 2017; Cometto-Muniz et al., 2004). Einige dieser Rezeptortypen konnte man identifizieren: Es wurde sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen eine große Anzahl an chemosensorischen Zellen auf der Oberfläche des gesamten Nasenepithels gefunden, die eine Verbindung zu den trigeminalen afferenten Nervenfasern bilden. Diese chemosensorischen Zellen beinhalten T2R-Rezeptoren mit der Vermittlung eines „bitteren Geschmacks“ und ein G-Protein, das an der chemosensorischen Transduktion beteiligt ist. Der T2R-Rezeptor gehört zu den Bitter-Rezeptoren. Kommt die Nasenschleimhaut mit bitteren Substanzen in Kontakt, erfolgt eine Aktivierung des Nervus trigeminus und damit eine Veränderung der Atemfrequenz. Diese Reizung führt zu einem Atemstopp oder auch zu einer Aktivierung weiterer trigeminaler Schutzreflexe wie Husten oder Niesen. Dies unterstreicht die Funktion des trigeminalen Systems als „Torwächter“ der Atemwege (Finger et al., 2003).

Ein weiterer Rezeptortyp sind Teile des acid-sensing ionic channel ASIC, ein H⁺ gesteuerter, säuresensitiver und unspezifischer Kationenkanal, der die Schmerzempfindung durch Absinken des extrazellulären pH-Wertes in sensorische Neuronen vermittelt. Die Stimulation der sensorischen Neuronen durch Säuren geht häufig mit schmerzhaften, entzündlichen und ischämischen Zuständen einher (Waldmann et al., 1997).

Die TRP-Kanäle (transient receptor potential channels) stellen als unspezifische Kationen-Kanäle eine wichtige Rezeptorfamilie da. Diese Moleküle können potentiell schädliche Reize erkennen. Es sind derzeit 28 TRP-Kanäle bekannt, welche in sechs Untergruppen unterteilt werden: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP und TRPML. Die bisher am besten beschriebenen TRP Kanäle sind TRP Vanilloid 1 (TRPV1), TRP melastatin 8 (TRPM8) und TRP Ankyrin 1 (TRPA1). Der TRPV1 ist der erste Rezeptor gewesen, der in sensorischen Neuronen von Säugetieren nachgewiesen werden konnte. Er ist der entscheidende Rezeptor, der auf schädliche physikalische Hitze >42°C und auf Capsaicin, den brennenden Inhaltsstoff der scharfen Chilischote anspricht. Kurze Zeit später ist

der TRPM8 entdeckt worden. Dieser ist für die Übermittlung von Kälte- und Kühlempfindungen in die sensorischen Neuronen verantwortlich. Durch Menthol erfährt dieser Rezeptor eine starke Aktivierung.

Ein weiterer Rezeptor ist der TRPA1. Dieser ähnelt dem TRPV1 Rezeptor zu 20%. Er wird durch scharfe oder reizende reaktive chemische Verbindungen aktiviert, beispielsweise durch Senföl, Zimtöl, rohen Knoblauch oder rohe Zwiebeln.

Eine Aktivierung der eben beschriebenen TRP-Kanäle führt einerseits zu Schmerzempfindungen und andererseits zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren (Stucky et al., 2009; Caterina et al., 1997).

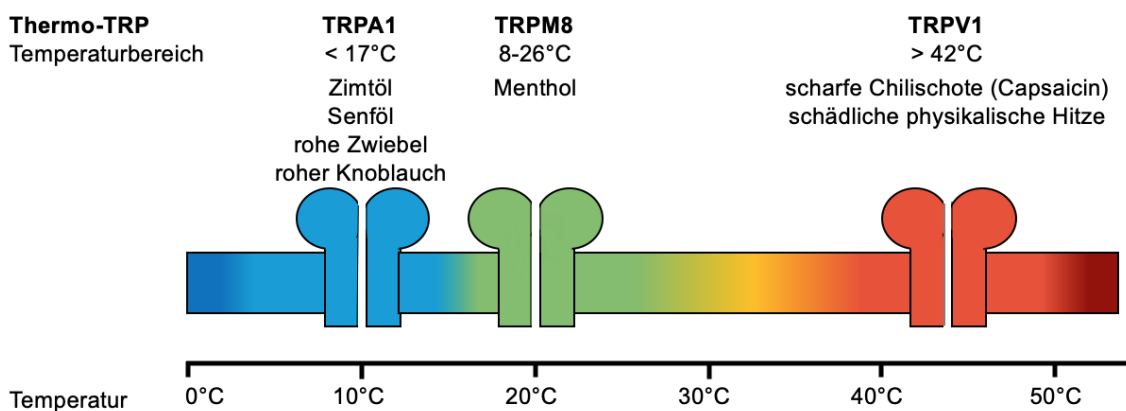


Abbildung 1: TRP-Kanäle in der Membran thermosensitiver Nervenzellen mit Darstellung der chemischen Reize und Temperaturen, auf die sie ansprechen

2.4.5 Die Bedeutung des Alters für die trigeminale Funktion

In den 90er Jahren hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass im Alter ein Rückgang der olfaktorischen Leistung zu erwarten ist. Zu den altersbedingten Geruchsbeeinträchtigungen gehören Defizite in der absoluten Geruchsempfindlichkeit, Geruchsunterscheidung, Geruchsidentifikation, Geruchserkennung und im Geruchsgedächtnis (Doty, 1991; Schiffman, 1997; Larsson und Bäckman, 1998; Lehrner et al., 1999). Überraschenderweise beschäftigten sich bisher nur wenige Studien mit den altersbedingten Veränderungen zwischen olfaktorischen Störungen und nasalen Trigeminstörungen. Auch liegen kaum Studien vor, die sich ausschließlich mit der altersbedingten Veränderung der nasalen Trigeminafunktion beschäftigen. Wysocki et al. befassten sich 2003 mit der altersbedingten Abnahme der nasalen trigeminalen Chemosensorik. Sie stellten hierbei fest, dass im Vergleich zur Abnahme der olfaktorischen Empfindlichkeit, die Abnahme

der nasalen trigeminalen Chemosensorik mit fortschreitendem Alter viel weniger ausgeprägt ist. Stevens et al. kamen in einer Studie 1982 zu dem Schluss, dass ein Verlust der olfaktorischen Empfindlichkeit und der Verlust der trigeminalen Chemosensorik in keinem Zusammenhang zu stehen scheinen, da ein signifikanter Anteil ihrer älteren Probanden eine gute olfaktorische Empfindlichkeit und eine schlechte trigeminale Chemosensorik aufwiesen und umgekehrt (Stevens et al., 1982; Wysocki et al., 2003).

In einer Studie aus dem Jahr 2001 verglich Laska die trigeminale Leistungsfähigkeit von Probanden unterschiedlichen Alters. Die zwei Kohorten bestanden aus 100 Personen im Alter von 23 bis 36 und 65 bis 88 Jahren. Die Studie befasste sich mit zwei Aspekten: Die Empfindungsqualitäten auf Reizstoffe und die Diskriminationsfähigkeit von Duftstoffen. Hierbei stellte Laska fest, dass sowohl bei den Jungen als auch bei den Alten Probanden die Funktion des Nervus trigeminus die gleichen Empfindungsqualitäten auf Reizstoffe hervorriefen. Im Alter bleibt die Funktion des Nervus trigeminus als „Torwächter der Atemwege“ und damit die Fähigkeit zur Erkennung von potentiell gefährlichen Substanzen durch eine Reizwahrnehmung erhalten. Die Empfindlichkeit des Nervus olfactorius nahm im Alter hingegen signifikant ab. Dies konnte durch den Diskriminationstest gezeigt werden. Bei der Diskrimination wiesen die Jüngeren deutlich bessere Werte auf als die Älteren (Laska, 2001).

Hummel et al. befassten sich 2003 erneut mit den Auswirkungen trigeminusvermittelter Empfindungen im Alter. Dazu wurde die Fähigkeit der Lateralisierung mit den Reizstoffen Eukalyptol und Benzaldehyd bei älteren und jüngeren Probanden untersucht. Ältere Probanden schnitten hierbei signifikant schlechter ab als die jüngere Kontrollgruppe. Die Daten deuteten darauf hin, dass eine altersbedingte Abnahme der intranasalen Trigeminusempfindlichkeit bei gesunden Probanden sehr wahrscheinlich ist. Hierbei wurde gezeigt, dass eine enge Korrelation zwischen den olfaktorischen und trigeminalen Empfindungen besteht (Hummel et al., 2003). Vermutlich nimmt die Reaktion von A δ -Fasern auf trigeminale Reizstoffe im Alter ab, während die C-Faserfunktion weitestgehend unbeeinträchtigt bleibt. Diese funktionalen Beobachtungen werden auch auf histologischer Ebene bestätigt (Hummel und Livermore, 2002).

Mit dieser Thematik setzten sich auch Frasnelli und Hummel in einer Studie von 2003 auseinander. Diese Studie beschäftigte sich mit zwei Fragestellungen. Zum einen wurde die trigeminale Leistung von jungen und alten Probanden verglichen, zum anderen wurde untersucht, ob die Änderung der trigeminalen Sensibilität ein peripheres oder zentrales Phänomen darstellt. Die beiden Probandenkohorten bestanden aus vier weib-

lichen und vier männlichen Teilnehmern. Die jungen Probanden hatten ein Durchschnittsalter von 25 Jahren, die älteren von 62 Jahren. Nach Stimulation der Schleimhaut mit Menthol wurde das negative Schleimhautpotential aufgezeichnet. Dabei wiesen ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden einen höheren Schwellenwert auf. Somit konnte auch in dieser Studie ein Absinken der trigeminalen Sensibilität im Alter festgestellt werden. Die höheren Schwellenwerte bei den älteren Probanden erklärten Frasnelli und Hummel mit dem Absinken der Reaktionsfähigkeit der A δ -Fasern im Alter. Dies würde für ein peripheres Phänomen sprechen. Diese These deckt sich mit vorangegangenen Studien. Jedoch können nach Frasnelli und Hummel andere Ursachen wie beispielsweise eine trockene Nasenschleimhaut im Alter und damit eine reduzierte Empfindlichkeit nicht komplett ausgeschlossen werden (Frasnelli und Hummel, 2003). Eine weitere Studie, von Wysocki et al. aus dem Jahr 2003, befasste sich mit der Frage der Veränderlichkeit der trigeminalen Sensibilität im Laufe des menschlichen Lebens. Es wurden sowohl die trigeminalen Funktionen mit 1-Butanol als auch die olfaktorischen Funktionen mithilfe von Riechtests überprüft. Hierbei wurden 142 Probanden im Alter von 20 bis 89 Jahren berücksichtigt. In dieser Studie wurde gezeigt, dass sowohl die trigeminale Leistung als auch die olfaktorische Leistung im Alter signifikant nachlässt, insbesondere nach dem 60. Lebensjahr (Wysocki et al., 2003).

2.4.6 Die Bedeutung des Geschlechts für die trigeminale Funktion

Es liegt eine Reihe von Studien vor, die sich mit dem Thema der trigeminalen Funktion und der Rolle des Geschlechtes befassen. Dabei werden die Ergebnisse sehr kontrovers diskutiert. Laska untersuchte in einer Studie im Jahr 2001 die trigeminale Chemosensorik zwischen Männern und Frauen. Er ließ die Probanden zuerst die Qualität des Reizstoffes benennen und führte anschließend einen Lateralisierungstest mit verschiedenen Reizstoffen durch. Hierbei kam er zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt (Laska, 2001).

Ein Jahr später fanden Hummel und Livermore in einer Studie Hinweise darauf, dass gesunde weibliche Probanden wesentlich empfindlicher auf trigeminale Reize reagieren als gesunde männliche Probanden. Die Amplituden der „event related potential“ (ERP) fielen bei den weiblichen Probanden deutlich höher aus als bei den männlichen. Die Schwelle zur Auslösung einer trigeminal vermittelten Apnoe liegt bei Frauen zudem niedriger als bei Männern. Die trigeminale Reizverarbeitung scheint also bei Männern und Frauen unterschiedlich zu sein (Hummel und Livermore, 2002).

Grundlagen

In einer weiteren Studie von Hummel et al. im Jahr 2003 wurden die Auswirkungen der Riechfunktion und der trigeminalen Chemosensorik in Bezug auf Alter und Geschlecht untersucht. Dabei wurden 24 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Riechfunktion wurde unter Verwendung des Testkits „Sniffin' Sticks" (Butanol-Geruchsschwelle, Geruchsunterscheidung, Geruchsidentifizierung) bewertet. Die Fähigkeit der Probanden trigeminale Reize zu lateralisieren wurde mithilfe von Benzaldehyd und Eukalyptol untersucht. Bei der Untersuchung der normosmischen Probanden war kein geschlechtsspezifischer Unterschied bei den Lateralisierungswerten festzustellen. Das Alter und die olfaktorische Funktion zeigten jedoch einen signifikanten Einfluss auf die trigeminale Funktion (Hummel et al., 2003).

Sowohl weibliche als auch männliche Probanden stellten Frasnelli und Hummel in einer Studie aus dem Jahr 2003 gegenüber. Sie verglichen dabei die negativen Mukosapotentiale ohne ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen. Die Tendenz, dass weibliche Probanden sensibler auf trigeminale Reize reagieren als männliche Probanden und ältere Männer deutlich höhere Schwellenwerte besitzen als ältere Frauen, ließ sich dennoch erkennen. Da in der vorliegenden Studie lediglich 16 Probanden, vier junge Männer, vier junge Frauen, vier alte Männer und vier alte Frauen einbezogen wurden, sollte laut Frasnelli und Hummel eine größere Zahl an Probanden eingeschlossen werden, um ein statistisch relevantes Ergebnis zu erzielen (Frasnelli und Hummel, 2003).

Frasnelli und Hummel verglichen im Jahr 2005 zwei psychophysische Methoden miteinander. Hierbei war das Ziel, eine möglichst genaue Beurteilung der intranasalen Trigeminalschwelle zu erhalten. Dieses Mal wurden 32 Probanden berücksichtigt. Bei Methode A wurde den Probanden in ansteigenden Konzentrationen die trigeminalen Reizstoffe Menthol, eine kühlende und Frische vermittelnde Substanz, und Linalool, ein Stoff, der ein brennendes Gefühl auslöst, präsentiert. Die beiden Substanzen wirken gleichermaßen anregend auf den Nervus trigeminus. Beim ersten kühlenden bzw. brennenden Gefühl wurde die Empfindungsschwelle erhoben. Durch diese Methode wird die „subjektive“ Trigeminalschwelle ermittelt. Bei Methode B wurde ein Lateralisierungstest mit den Reizstoffen Menthol und Linalool mit aufsteigenden Konzentrationen durchgeführt. Es wurde erneut die Empfindungsschwelle bestimmt und die „objektive“ Trigeminalschwelle ermittelt.

Methode A wies deutlich niedrigere Schwellenwerte auf als Methode B. Dies erklären Frasnelli und Hummel mit dem Schnüffelvolumen. Bei Methode A konnten die Probanden so oft wie nötig an den präsentierten Duftstoffen riechen, daraus resultiert ein Schnüffelvolumen von einem Liter. Der Lateralisierungstest bot jedoch nur ein Volumen

von 15 ml. Ein kleines Volumen mit einer hohen Konzentration enthält die gleiche Masse wie ein großes Volumen mit einer niedrigen Konzentration, daher spiegeln möglicherweise die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Methoden den gleichen Schwellenwert wieder. Die weiblichen Probanden erreichten bei Methode A deutlich niedrigere Empfindungsschwellen als die männlichen Probanden. Bei Methode B wurde kein signifikanter Schwellenunterschied festgestellt. Frasnelli und Hummel folgerten daraus, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Aufmerksamkeit in Bezug auf unangenehme Empfindungen gibt. Da Frauen den Reizstoff bei niedrigen Konzentrationen nicht lateralisierten konnten, unterschied sich die Empfindlichkeitsschwelle nicht „objektiv“ von denen der Männer. Möglicherweise schenken Frauen Empfindungen mehr Aufmerksamkeit und verbalisieren diese auch schneller als Männer. Der Grund hierfür ist jedoch weitestgehend unklar und bedarf weiterer Studien (Frasnelli und Hummel, 2005).

Im darauffolgenden Jahr führten Lundström und Hummel eine Studie durch, bei der sie sich mit der kortikalen Aktivierung bei bimodalen Gerüchen mit olfaktorischen und trigeminalen Komponenten beschäftigten. An der Studie nahmen je 17 weibliche und männliche rechtshändige, normosmische Probanden teil. Der erste Versuchsteil bestand aus der Überprüfung der Geruchsfunktion mithilfe der „Sniffin` Sticks“. Dabei wurden die Geruchsschwelle, Geruchsunterscheidung und Geruchsidentifikation getestet. Die Summe der Ergebnisse (TDI-Score) wurde dazu verwendet, die Geruchsempfindlichkeit der Probanden abzuschätzen. Dabei stellte sich heraus, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen vorherrschen. Der zweite Versuchsteil bestand aus einem Lateralisierungstest mit Pfefferminzöl, um die Trigemineempfindlichkeit der Probanden zu überprüfen. Einen signifikanten Unterschied bei der trigeminalen Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen, konnten Lundström und Hummel nicht feststellen. Sie fanden jedoch heraus, dass möglicherweise ein geschlechterspezifischer Unterschied in der sensorischen Verarbeitung von trigeminalen Stoffen vorliegt. Die Ergebnisse von Lundström und Hummel zeigen, dass bei Frauen die linke Hemisphäre und bei Männern im gleichen Maße die rechte Hemisphäre bei Gerüchen aktiv ist. Welche Auswirkung die aufgestellte These von Lundström und Hummel auf die trigeminale Funktion letztendlich hat, müssen weitere Studien klären (Lundström und Hummel, 2006).

Frasnelli et al. untersuchten in einer weiteren Arbeit im Jahr 2006 erneut die Unterschiede der trigeminalen Sensibilität von Frauen und Männern, dieses Mal mit einer deutlich größeren Probandengruppe. Sie schloss 91 Personen ein. Davon waren 45 Probanden gesund und 46 zeigten eine Hyposmie. Dabei konnte ein statistisch relevanter Effekt des Geschlechts auf die trigeminale Funktion nachgewiesen werden. Es stellte

Grundlagen

sich heraus, dass Frauen wesentlich empfindlicher auf trigeminale Reize reagieren als Männer. Dieses Ergebnis bekräftigt die Vermutung aus dem Jahr 2003, dass Männer tatsächlich weniger sensibler auf trigeminale Reizung reagieren als Frauen (Frasnelli et al., 2006).

Abschließend lässt sich festhalten, dass nicht einheitlich geklärt ist, ob Frauen sensibler auf trigeminale Reize reagieren oder ob die kortikale Verarbeitung der Stimulation unterschiedlich verläuft und so nur der Eindruck einer größeren Sensibilität erweckt wird. Es könnte jedoch sein, dass Frauen tatsächlich auf Empfindungen stärker achten und diese schneller zum Ausdruck bringen.

Möglicherweise müsste die trigeminale Sensibilität von weiblichen und männlichen Probanden erneut mit einer größeren Probandenzahl untersucht werden, da die Schwellenwerte in den vorangegangenen Studien eine große Streuung aufgewiesen haben.

3 Fragestellungen und Hypothesen

Das Zusammenspiel zwischen olfaktorischen- und trigeminalen Reizverarbeitungssystem und die Verdeutlichung der komplexen Struktur des trigeminalen Systems wurden in Kapitel „Grundlagen“ anhand von vorausgegangenen Studien beschrieben. Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Komplexität mithilfe von geeigneten Fragestellungen und Hypothesen weiter zu bearbeiten und zu entschlüsseln.

Als Erstes wurde die Frage nach der genauen Charakterisierung der topographischen Verteilung der trigeminalen Chemosensorik in der Nasenschleimhaut untersucht. Die Hypothese ist, dass die Nasenschleimhaut dort, wo sie eine hohe Rezeptordichte besitzt, besonders empfindlich auf elektrische Reizung reagiert.

Als Zweites sollte die Annahme überprüft werden, dass die Nasenschleimhaut am Nasenseptum und der unteren Nasenmuschel deutlich sensibler auf elektrische Reize reagiert, als an der weiter hinten liegenden mittleren Nasenmuschel. Dies würde die Hauptfunktion des Nervus trigeminus als „Torwächter“ sowie Ergebnisse vorheriger Studien bestätigen.

Als Drittes wurde untersucht, welche Veränderung bei Patienten mit dem Wunsch zur Korrektur der Nasenscheidewandverkrümmung auftreten. Die Hypothese ist, dass Patienten mit einer zu den Probanden vergleichbaren Nasenscheidewandverkrümmung eine geringere Sensibilität in der Nasenschleimhaut aufweisen und somit den Luftstrom in der Nase schlechter wahrnehmen. Dadurch haben diese Patienten ein stärkeres Krankheitsgefühl und entscheiden sich eher für eine Operation.

Abschließend beschäftigte sich die vorliegende Studie mit der Frage, welche Veränderungen in der Sensibilität bei Patienten und Probanden in der Nasenschleimhaut unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht auftreten. Es sollte die Hypothese überprüft werden, ob die olfaktorische und/oder trigeminale Sensibilität im Alter abnimmt und ob Frauen eine größere olfaktorische und/oder trigeminale Sensibilität aufweisen als Männer.

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Grundlagen

Die vorliegende Studie wurde am 21.02.2013 durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet (Aktenzeichen: EK 20012013). Die Durchführung der Untersuchung richtete sich nach der aktuellen Fassung der Erklärung von Helsinki.

Die an der Studie teilnehmenden Probanden wurden unter anderem über persönliche Kontakte rekrutiert. Bei der Patientengruppe handelte es sich um ambulant und stationär aufgenommene Patienten kurz vor einer Nasenseptumplastik der HNO-Klinik des Universitätsklinikum Dresden (Einschlusskriterien siehe Tabelle 1, 2). Hintergründe, Ablauf und Ziele der Studie wurden den Patienten und Probanden erläutert. Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer über den Datenschutz und die Anonymisierung der Daten aufgeklärt. Außerdem wurden sie über mögliche Nebenwirkungen, die Freiwilligkeit der Studienteilnahme sowie über die Möglichkeit des Abbruchs ihrerseits, zu jedem Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen informiert. Die Aufklärung erfolgte sowohl schriftlich als auch mündlich und wurde durch die Unterschrift der Teilnehmer bestätigt.

4.2 Studiendesign

Das Ziel der Studie war zum einen die Sensitivität der Nasenschleimhaut bei Personen mit Septumdeviationen zu untersuchen. Zum anderen wurden die Probanden mit einer Septumdeviation, die diesbezüglich beschwerdefrei waren, mit Patienten, bei denen aufgrund einer nasalen Obstruktion eine Septumplastik indiziert war, verglichen, um zu untersuchen, ob die Sensitivität der Nasenschleimhaut einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Nasenatmung hat.

An der Untersuchung nahmen insgesamt 64 Personen, 48 Männer und 16 Frauen, im Alter von 18 bis 75 Jahren teil. Dabei teilten sich die Probanden in zwei Gruppen auf:

Die erste Probandengruppe beinhaltete 31 gesunde, nicht zu operierende Probanden mit einer Septumdeviation, 21 Männer und 10 Frauen im Alter von 24 bis 75 Jahren. Die zweite Gruppe bestand aus 33 Patienten mit einer Septumdeviation, 27 Männer und 6 Frauen im Alter von 18 bis 72 Jahren, bei denen eine Septumplastik indiziert war. Die

Material und Methoden

Untersuchung fand bei allen Patienten am Vortag ihrer Operation statt, um möglichst gleiche Bedingungen unter den Patienten zu schaffen.

Die Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie waren neben der Einwilligungserklärung der Studienteilnehmer verschiedene, vorher genau festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mindestens 18 Jahre	Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, gravierende Nierenkrankheiten), die zu einer Störung der olfaktorischen Funktion führen können.
Patienten mit Septumdeviation vor Septumplastik	Wesentliche Vorerkrankungen bzw. gegenwärtige Erkrankungen im HNO Bereich (z.B. akute Sinusitis)
Freiwilligkeit	Schwangerschaft oder Stillzeit
	Patienten mit derzeit aktiver Rhinitis allergica

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der **zu operierenden Patienten**

Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Mindestens 18 Jahre	Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, gravierende Niereninsuffizienz) die zu einer Störung der olfaktorischen Funktion führen können.
Symptomfreie Probanden mit Septumdeviation	Wesentliche Vorerkrankungen bzw. gegenwärtige Erkrankungen im HNO Bereich (z.B. akute Sinusitis)
Freiwilligkeit	Schwangerschaft oder Stillzeit
	Patienten mit derzeit aktiver Rhinitis allergica

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der **gesunden Probanden mit einer Septumdeviation**

4.3 Untersuchungsparameter

Die Kernuntersuchung der Studie befasste sich mit der elektrischen Stimulation der Nasenschleimhaut in der Nasenhaupthöhle an drei vorher genau definierten Reizstellen. Es wurde die Wahrnehmungsschwelle/Empfindungsschwelle der verschiedenen Reizorte bestimmt. Bei den definierten Reizstellen handelt es sich um die untere Nasenmuschel, die mittlere Nasenmuschel und das mittlere Nasenseptum. Im Vorfeld wurde die Funktionstüchtigkeit der Nase hinsichtlich des Riechvermögens, die objektive Nasendurchgängigkeit und die trigeminale Funktion orientierend durch die drei Voruntersuchungen Riechtest, Menthol-Test und Rhinomanometrie überprüft.

4.4 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf der Studie teilt sich in vier Untersuchungen, die in einer etwa 2 bis 2,5 stündigen Sitzung durchgeführt wurden. Nach der Aufklärung der Probanden und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurde die Nase aller Versuchsteilnehmer endoskopisch untersucht. Bei den Teilnehmern wurde so die Ausprägung der Septumdeviation beurteilt, die bei beiden Gruppen, also den gesunden und den zu operierenden Patienten, eine ähnliche Ausprägung aufweisen sollte. Anschließend erfolgte die elektrische Reizung auf der anatomisch besser zugänglichen Seite. Für die gesamte Untersuchung wurde eine Hopkins-II-Großbild-Vorausblickoptik 30° (Firma Karl Storz, Tuttlingen) verwendet.

Nach der Nasenendoskopie folgte ein orientierender Riechtest zur Erkennung von Gerüchen. Dieser wurde mithilfe von sechzehn Riechstiften durchgeführt, den sogenannten „Sniffin‘ Sticks“. Zur Riechschwellenbestimmung wurden 3x16 Riechstifte verwendet. Es schloss sich ein Menthol-Test zur Überprüfung der trigeminalen Funktion (Screening) an. Die Dauer des Riechtests nahm dabei 40 Minuten ein, während der Menthol-Test fünf Minuten in Anspruch nahm.

Anschließend wurde vor und nach Abschwellen der Nasenschleimhaut unter Verwendung von Otriven Nasenspray der Firma GlaxoSmithKline aus München eine Rhinomanometrie mit dem Gerät Rhino-sys (Firma Happersberg otopront GmbH, Hohenstein/Breithardt) durchgeführt (siehe Abbildung 2).

Die Dauer der gesamten Strömungsgeschwindigkeitsmessung nahm 30 bis 45 Minuten in Anspruch.



Als letzter Teil der Studie folgte die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle der Nasenschleimhaut. Sie wurde mithilfe einer Kugelelektrode untersucht, über die Stromreize appliziert werden konnten. Diese Untersuchung dauerte zwischen 45 und 60 Minuten.

Abbildung 2: Proband während der Rhinomanometrie mit dem Gerät Rhino-sys (Firma Happersberg otopront GmbH, Hohenstein/Breithardt)

4.4.1 Überprüfung der olfaktorischen Funktion

Als erster Test, nach der endoskopischen Untersuchung der Versuchsteilnehmer, erfolgte die orientierende Überprüfung des Riechvermögens mit einem 48-teiligen „Sniffin` Sticks“ – Riechschwellentest und einem 16-teiligen „Sniffin` Sticks“ – Identifikationstest (Firma Burghart, Wedel)

Bei dem Riechschwellentest, einem so genannten „Staircase-Verfahren“, bekommt der Proband eine Startkonzentration angeboten. Ausgehend von dieser Startkonzentration werden anschließend die Verdünnungsstufen festgestellt, bei welcher Verdünnungsstufe der Proband noch eine Geruchsprobe von einer „Leerprobe“ unterscheiden kann. Der Test besteht aus 48 Riechstiften. Dabei handelt es sich, um 32 sogenannte „Leerproben“, Stifte ohne Geruchsbestückung und 16 Stifte (Targets), die mit 2-Phenylethanol gefüllt sind.

Dem zu Untersuchenden wurden die Augen verbunden und danach die geöffneten Stifte im Abstand von 3 cm für ca. 2 Sekunden präsentiert, ohne die Nase zu berühren. Der Proband musste nun zwischen drei Stiften den riechenden Stift identifizieren. Die Geruchsprüfung erfolgte bei beiden Nasenlöchern zeitgleich. Der Proband hatte zwischen Riechen und Nicht riechen zu wählen. Die Zeitspanne, in der der Stift geöffnet war, wurde möglichst geringgehalten, um eine weitestgehend geruchsneutrale Umgebung zu schaffen. Eine Wiederholung der Geruchspräsentation war ausgeschlossen.



Abbildung 3: Proband während des 16-teiligen Identifikationstests (Firma Burghart, Wedel)

(siehe Abbildung 3 und Tabelle 3).

Eine Normosmie verlangt bei dem Test eine Identifikation von mindestens zehn Gerüchen.

Bei dem Identifikationstest handelt es sich um ein Screeningverfahren, bei dem der Proband sechzehn aus dem täglichen Leben bekannte Geruchsstoffe angeboten bekommt, die mithilfe von 16 Riechstiften präsentiert werden. Die Geruchsprüfung erfolgte beidseitig für beide Nasenlöcher. Dabei war darauf zu achten, die Nase mit den Riechstiften nicht zu berühren, einen Abstand von mindestens 3 cm einzuhalten und eine Präsentationszeit von 3 Sekunden nicht zu überschreiten. Eine Wiederholung der Geruchsprobe war nicht erlaubt. Zudem musste der Proband sich immer direkt nach Präsentation der Geruchsprobe für eine der vier Antwortmöglichkeiten entscheiden („forced choice“)

Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras
Honig	Vanille	Zimt	Schokolade
Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	Pfefferminz
Kokos	Kirsche	Walnuss	Banane
Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
Gummibär	Lakritz	Kaugummi	Kekse
Terpentin	Gummi	Menthol	Senf
Knoblauch	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
Zigaretten	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
Melone	Pfirsich	Apfel	Orange
Senf	Pfeffer	Zimt	Gewürznelke
Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
Rum	Anis	Honig	Fichte
Fisch	Brot	Käse	Schinken

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der vier Antwortmöglichkeiten der Geruchsproben des 16-teiligen Identifikationstests (richtige Lösungen sind rot markiert)

4.4.2 Menthol-Test

Der Menthol-Test überprüft die Funktionsfähigkeit der trigeminalen Chemorezeptoren der Nase. Für diesen Test wurden Hustenbonbons mit einem Menthol-Gehalt von 0,2% (Firma Katjes Fassin GmbH, Emmerich) verwendet. Dabei gibt der zu Untersuchende nach 30 Sekunden Bonbon lutschen an, ob sich seine Nasendurchgängigkeit subjektiv verändert hat. Nach einer Minute ohne Bonbon im Mund wird er erneut zu seiner subjektiven Nasendurchgängigkeit befragt. Dabei stehen ihm bei beiden Teilen des Versuchs vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: unverändert, etwas weiter, deutlich weiter und sehr viel weiter. Der Proband musste sich für eine Antwortmöglichkeit entscheiden („forced choice“).

Charakterisierung des verwendeten Reizstoffs Menthol

Menthol ist ein monocyclischer Monoterpen-Alkohol, der bei Raumtemperatur in Form eines kristallinen farblosen Feststoffes mit Pfefferminzgeruch vorliegt. Die Mentholkristalle sind nadelförmig und das Kristallgitter weist eine trigonale Symmetrie auf. Menthol

besitzt acht Stereoisomere, die sich in ihren Eigenschaften stark unterscheiden können. Beim vorliegenden Menthol-Test wurde das natürliche, linksdrehende (-)-Menthol (Firma Katjes Fassin GmbH+Co.KG) verwendet. Dieses Stereoisomer kommt in vielen ätherischen Ölen vor z.B. in den Minzölen. Bei dem (-)-Menthol kommt es zu dem typischen Pfefferminzgeruch, der aus einem frischen, minzigen und süßen Geruch resultiert (Wikipedia Menthol, 2020). Menthol steigert die Erregbarkeit der Thermorezeptoren und es kommt zu einem kühlenden Gefühl auf der Nasenschleimhaut. Die Körperkerntemperatur bleibt dabei konstant (Zotterman, 1955).

4.4.3 Überprüfung der nasalen Strömungsgeschwindigkeit

Als letzte Voruntersuchung der Studie erfolgte eine rhinomanometrische Untersuchung. Hierbei können anhand der nasalen Strömungsgeschwindigkeit vor und nach Abschwellen der Nasenschleimhaut skelettale- und mucosale Pathologien der Nase erkannt werden. In diesem Messverfahren wird der Volumenluftstrom, der durch die Nasenhaupthöhle fließt, ($\text{ml/s Luftstrom/Zeit} = \text{Flow}$) objektiviert und man kann ihn mit den subjektiven Empfindungen der Probanden/Patienten zur Nasendurchgängigkeit vergleichen.

Um den Druck im Nasenrachen zu bestimmen, wird jeweils ein Nasenloch mit einem Klebestreifen verschlossen, durch den ein Druckmessschlauch führt. Die Messung erfolgt seitengetreunt sowohl im linken als auch im rechten Nasenloch. Dabei wird der Volumenluftstrom bei 150Pa abgelesen.

Die nasale Obstruktion wird dabei wie folgt bestimmt:

- keine $>800 \text{ ml/s}$
- leicht $500\text{-}800 \text{ ml/s}$
- moderat $300\text{-}500 \text{ ml/s}$
- schwer $<300 \text{ ml/s}$

Zum Abschwellen der Nasenschleimhaut erfolgte die Gabe von Otriven-Nasenspray (Firma GlaxoSmithKline, München). Die zweite Messung wurde nach 10 Minuten durchgeführt. Auf diesem Wege gelingt es Schleimhautschwellungen von strukturellen Pathologien zu unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Gerät Rhino-Sys der Firma Otopront benutzt (Abbildung 2).

4.4.4 Messung der Wahrnehmungsschwelle

Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag auf der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle der Nasenschleimhaut bei elektrischen Reizen. Mithilfe dieses Verfahrens kann die Topographie der trigeminalen Somatosensorik bestimmt werden. In einer randomisierten Reihenfolge wurde mit einer Kugelelektrode an drei vorher genau festgelegten Reizorten in der Nasenhaupthöhle elektrisch gereizt. Die in der vorliegenden Studie festgelegten Reizorte lagen auf der unteren Nasenmuschel in ca. 2 cm Entfernung vom Naseneingang, auf der mittleren Nasenmuschel in ca. 4 cm Entfernung vom Naseneingang und auf dem mittleren Teil des Nasenseptums in ca. 3 cm Entfernung vom Naseneingang. Die Kugelelektrode wurde vorsichtig, unter Sichtkontrolle, mithilfe einer 30°-Optik (Firma Karl Stolz, Tuttlingen) positioniert und über eine Feststellklammer, die an einem glaslosen Brillengestell befestigt war, an der exakten Position fixiert. Die Elektrode wurde am Handgelenk geerdet (Abbildung 4 und 5). Anschließend wurde mit der elektrischen Reizung begonnen.



Abbildung 4: Versuchsaufbau: Kontrolle der Kugelelektrodenlage mithilfe einer 30°-Optik an einem Probanden mit glaslosem Brillengestell



Abbildung 5: Versuchsaufbau: Proband mit fixierter Kugelelektrode

Für die Reizapplikation wurde ein Konstantstrom Stimulator, Digitimer Constant Current Stimulator model DS 7A (Firma Digitimer North America, LLC Ft. Lauderdale, Florida USA), für die perkutane Stimulation von peripheren trigeminalen Nervenfasern verwendet. Dieser Stimulator ist in der Lage, mit kurzen Impulsen einen präzisen Reiz zu setzen. Dabei wurde in der vorliegenden Studie die Quellenspannung auf 200 V und die Reizdauer auf 0,5 ms festgelegt.

Der erste Reizimpuls hatte eine Stromstärke von 0,5 mA bei einer Triggerzeit von 0,5 ms. Ausgehend von diesem Impuls wurde die Stromstärke schrittweise um 0,05 mA erhöht, bis der Versuchsteilnehmer ein leichtes Kribbeln in der Nase verspürte. Sobald diese Wahrnehmung seitens des Probanden vorlag, wurde

die Stromstärke um 0,05 mA verringert und der Proband wurde zur Wahrnehmung eines Stromreizes erneut befragt. Gab der Teilnehmer erneut an, einen elektrischen Impuls zu verspüren, wurde die Stromstärke wieder um 0,05 mA abgesenkt. Dieser Vorgang wiederholte sich so lange, bis der Proband kein Signal mehr wahrnahm. Dann wurde die Stromstärke schrittweise um 0,01 mA erhöht, bis der Teilnehmer erneut einen elektrischen Impuls verspürte. Der erste Wert, den der Proband hier wieder als Veränderung angab, wurde als Wahrnehmungsschwelle der jeweiligen Messregion notiert.

4.5 Methodik bei der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Software SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Kernuntersuchung der vorliegenden Studie war der Vergleich der trigeminalen Sensibilität zwischen gesunden Probanden und zu operierenden Patienten sowie die Charakterisierung der topographischen Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren an drei verschiedenen Reizorten.

Die in der Studie vorliegenden Messgrößen in rational/metrischer Form bieten sich vor allem für die einfache Varianzanalyse zur Suche nach einem signifikanten Reaktionseffekt bei Reizung der Nasenschleimhaut mit elektrischem Strom an. Die Varianzanalyse wird auch Streuungszerlegung genannt, denn sie zerlegt die beobachtete Messwertstreuung in einzelne Anteile und beschreibt so die Mittelwertdifferenz. Anhand der Mittelwertdifferenz kann eine Untersuchung auf ihre statistisch signifikante Relevanz geprüft werden. Für die Prüfgröße F sollten immer die Varianzen innerhalb der Stichproben, z.B. die Unterschiede der Reaktion der Patienten auf Reizung an der unteren Nasenmuschel, kleiner sein als die Varianzen zwischen den Stichproben, beispielsweise die unterschiedliche Reaktion der Patienten bei Reizung der unteren Nasenmuschel und der mittleren Nasenmuschel. Zunächst wird bei der Auswertung der Varianzanalyse die Frage geklärt, ob die Unterschiede der Untersuchungsgruppen eine statistisch signifikante Relevanz aufweisen oder nicht. Erst wenn diese Frage beantwortet ist, werden die Unterschiede der Stichproben genauer beleuchtet (Harten et al., 1994).

Um zwischen den Versuchsgruppen signifikante Abweichungen der Mittelwerte bei verschiedenen Parametern (Alter, Geruchserkennung) zu ermitteln, wurden sogenannte t-Tests durchgeführt. Der t-Test vergleicht zwei empirisch ermittelte Mittelwerte der beiden Versuchsgruppen und ist somit ein Maß für die „Lage“ einer Messreihe. Somit liefert er Klarheit darüber, ob Mittelwertdifferenzen rein zufällig entstehen oder ob eine statistische Relevanz vorliegt (Harten et al., 1994).

Es nahmen insgesamt 64 Personen an der vorliegenden Studie teil. Die Studienteilnehmer teilten sich in zwei Personenkohorten auf. Die erste Kohorte enthielt 31 gesunde Probanden mit moderaten Nasenscheidewandverkrümmungen. Die zweite Kohorte bestand aus 33 zu operierenden Patienten mit moderaten Nasenscheidewandverkrümmungen. Die Probandengruppe setzte sich zusammen aus 21 Männern und 10 Frauen. Die Patientengruppe setzte sich aus 27 Männern und 6 Frauen zusammen.

Es wurden die vier Versuche (Riechtest, Mentholtest, Rhinomanometrie und elektrische Reizung) an der kompletten Studiengruppe durchgeführt. Alle Ergebnisse der Versuchsteilnehmer wurden ausgewertet.

5 Ergebnisse

Das Durchschnittsalter lag bei den gesunden Probanden bei 34,2 Jahren und bei den zu operierenden Patienten bei 36,5 Jahren. Mithilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben unterschieden sich die Mittelwerte für das Alter der Probanden nicht signifikant voneinander ($t = -0,64$; $p = 0,64$; $p > 0,05$).

Auch die Kohortenverteilung zwischen Probanden und Patienten war ausgewogen. Es waren 31 Probanden und 33 Patienten. Die Verteilung der Geschlechter zwischen den Gruppen war homogen. Es nahmen 21 männliche Probanden und 27 männliche Patienten sowie 10 weibliche Probanden und 6 weibliche Patienten an der vorliegenden Studie teil.

5.1 Riechtest

Die Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der vorliegenden Studie war, dass die Probanden mit einer Septumdeviation, bei denen aufgrund fehlender Symptomatik keine OP-Indikation bestand, ein normales Riechvermögen aufwiesen. Bei allen Untersuchungsteilnehmern wurde dies mithilfe eines Riechschwellentest und einem Identifikationstest überprüft. Im Riechschwellentest zeigten alle nicht zu operierenden Probanden einen Schwellenwert von mindestens 4,75 (Mittelwert für die gesunden Probanden: 8,69). Beim Identifikationstest hatten alle nicht zu operierenden Probanden einen Identifikationswert von mindestens elf richtig erkannten Duftstoffen (Mittelwert für die gesunden Probanden: 14,16). Es zeigte sich bei beiden Tests, dass die nicht zu operierenden Probanden ein normales Riechvermögen haben (Oleszkiewicz et al., 2019).

Im Riechschwellentest zeigten alle zu operierenden Patienten einen Schwellenwert von mindestens 2 (Mittelwert für die Patienten: 7,36). Beim Identifikationstest ergab sich für alle zu operierenden Probanden ein Identifikationswert von mindestens zehn richtig erkannten Duftstoffen (Mittelwert für die Patienten: 13,97). Somit zeigte sich ebenfalls in dieser Gruppe ein normales Riechvermögen. Nach dem t-Test für unabhängige Stichproben unterschieden sich die mittleren Schwellenwerte des Riechtests von Probanden und Patienten nicht signifikant voneinander ($t = 2,72$; $p = 0,51 \rightarrow p > 0,1$). Das heißt, die nicht zu operierenden Probanden wiesen keine signifikant niedrigere Riechschwelle auf, als die zu operierenden Probanden. Außerdem lässt sich feststellen, dass die Streuung der Werte bei Probanden (mit Standardabweichung von 1,94) denen der zu operierenden Patienten (mit Standardabweichung von 1,96) ähnelt (Abbildung 6).

Ergebnisse

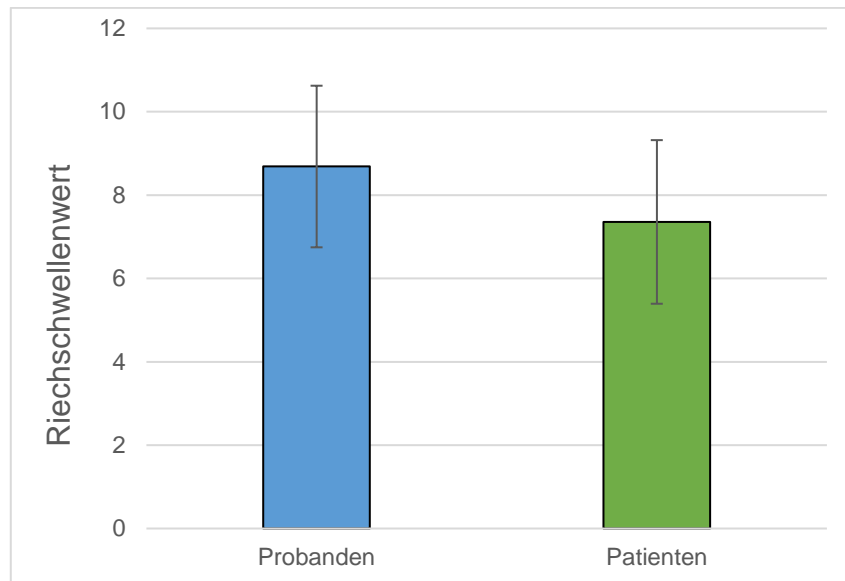


Abbildung 6: Graphische Darstellung der mithilfe des 48-item „Sniffin` Sticks“-Tests bestimmten mittleren Rieschwellenwerte zur Abschätzung der Riechleistung der Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung)

Auch nach dem t-Test für unabhängige Stichproben der Identifikationswerte unterschieden sich die mittleren Werte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($t = 0,58$; $p = 0,26 \rightarrow p > 0,1$). Folglich können gesunde Probanden nicht signifikant besser Gerüche erkennen, als die Patienten, die sich einer Nasenscheidewandkorrektur unterziehen. Zudem kann man auch hier erkennen, dass die Streuung der gesunden Probanden (mit Standardabweichung von 1,19) denen der Patienten (mit Standardabweichung von 1,45) sehr ähnlich ist. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 7).

Ergebnisse

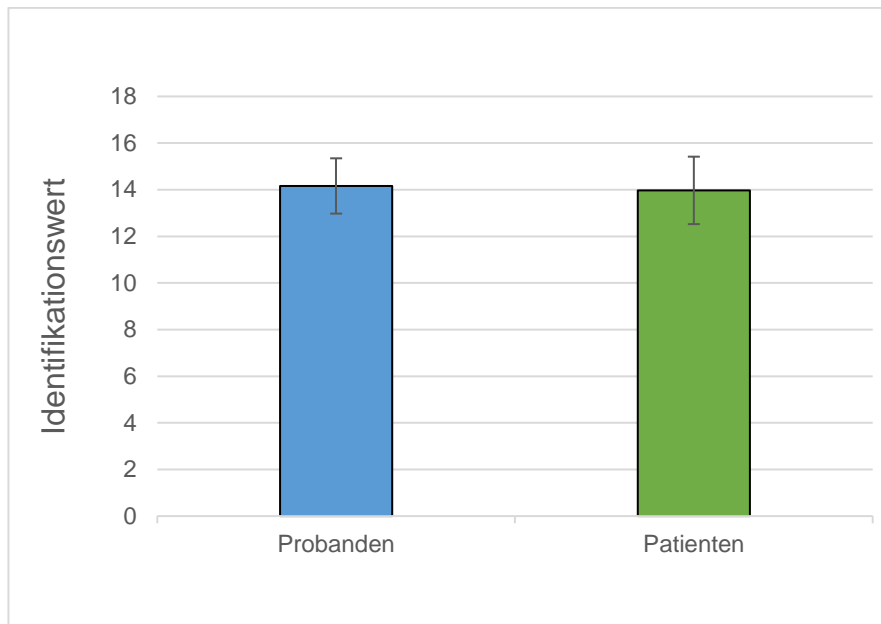


Abbildung 7: Graphische Darstellung der mithilfe des 16-item „Sniffin` Sticks“-Tests bestimmten mittleren Identifikationswerte zur Abschätzung der Riechleistung der Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung)

5.2 Menthol-Test

Bei der Analyse mithilfe des Mann-Whitney-Tests zeigte sich kein statistisch relevantes Ergebnis (30 sec: $p = 0,08 \rightarrow p < 0,1$; 1 min: $p = 0,13 \rightarrow p > 0,1$). Der Menthol-Test ergab, dass die gesunden Probanden und die zu operierenden Patienten keinen signifikanten Unterschied bei der Beantwortung der Fragen zur subjektiven Empfindung der trigeminalen Funktion aufwiesen. Nach einer Minute ohne Bonbon im Mund veränderte sich die trigeminale Empfindung nicht signifikant. Sie blieb in beiden Gruppen unverändert. Die Streuung der Werte bei den Patienten (mit Standardabweichung von 0,56 nach 30 sec und 0,59 nach 1 min) und Probanden (mit Standardabweichung von 0,63 nach 30 sec und 0,72 nach 1 min) waren nicht signifikant zu unterscheiden (Abbildung 8).

Ergebnisse

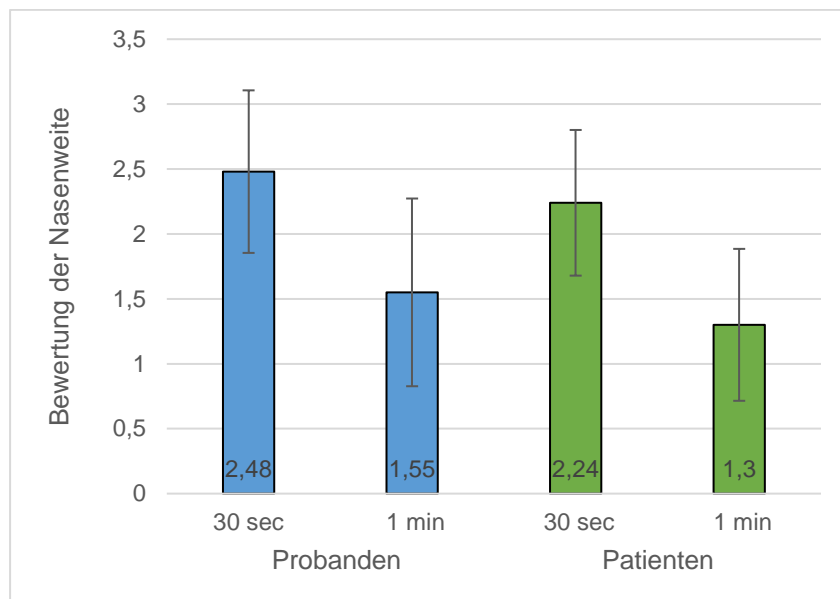


Abbildung 8: Graphische Darstellung der mittleren subjektiven Nasenweite zur Abschätzung der trigeminalen Funktion der Nasenschleimhaut von Probanden und Patienten (inkl. Standardabweichung)

5.3 Rhinomanometrie (RMM)

Mithilfe der Rhinomanometrie war es möglich, die Luftstromgeschwindigkeit der Nase zu beurteilen.

RMM	Probanden- gruppe	Mittelwert des Flow insp. [ml/s]	Standardab- weichung	Anzahl der Probanden
Rechts vor Ab- schwellung	Proband	324,45	210,48	31
	Patient	251,29	215,54	31
Rechts nach Ab- schwellung	Proband	499,42	195,19	19
	Patient	388,36	264,47	28
Links vor Ab- schwellung	Proband	332,97	168,20	31
	Patient	259,28	226,41	29
Links nach Ab- schwellung	Proband	441,45	157,60	20
	Patient	377,20	277,20	30

Tabelle 4: Deskriptive Statistik des inspiratorischen Volumenstroms in ml/s separat vor und nach Abschwellung bei einem Druck von 150 Pa und Probandengruppe mit Markierung des größten (blau) bzw. kleinsten (rot) Volumenstroms

Ergebnisse

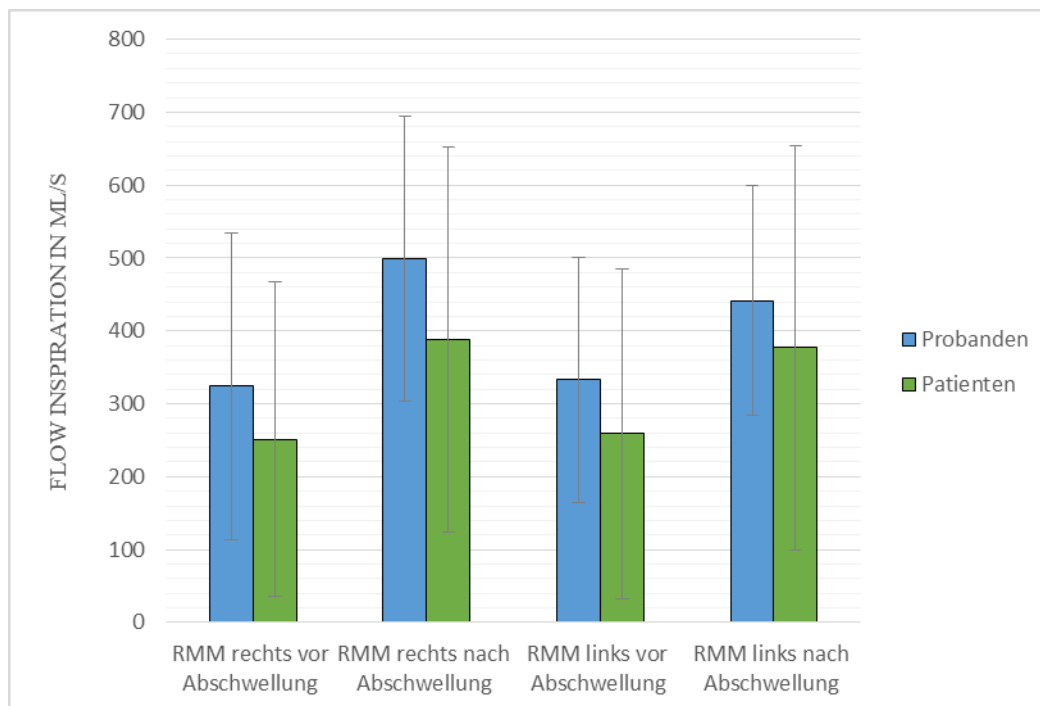


Abbildung 9: Paarweise Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeit für Probanden (blau) und Patienten (grün) (inkl. Standardabweichung)

Daraus ergab sich, dass die rechte Nasenseite vor dem Abschwellen sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden am undurchlässigsten war. Nach dem Abschwellen hingegen war die rechte Nasenseite sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden am durchlässigsten (siehe Tabelle 4; Abbildung 9). Der Effekt des Abschwellens war somit bei Probanden als auch bei Patienten auf der rechten Nasenseite am größten. Auf der linken Nasenseite fiel dieser Effekt wesentlich geringer aus. Es lässt sich ein schwacher statistisch relevanter Trend erkennen ($t = 1,66$; $p = 0,105 \rightarrow p = 0,1$).

Erkennen lässt sich aus den Messergebnissen außerdem, dass die Patienten bei allen Messzuständen eine geringere mittlere Luftstromfließgeschwindigkeit aufwiesen als die Vergleichsgruppe der Probanden (siehe Tabelle 4; Abbildung 9). Jedoch hat diese Erkenntnis keine statistische Relevanz.

5.4 Wahrnehmungsschwelle der Nasenschleimhaut

Zunächst stellte sich die Frage nach dem sensibelsten Reizort der Nasenschleimhaut bei elektrischer Reizung. Bei der Analyse wurden die arithmetischen Mittelwerte der Empfindungsschwellen (in mA) einmal für die Probanden, einmal für die Patienten und einmal für alle Studienteilnehmer bestimmt und miteinander verglichen.

Ergebnisse

Dabei ergab sich, dass die mittlere Nasenmuschel bei Patienten und das Nasenseptum bei Probanden die sensibelsten Orte darstellten. Die Sensibilität der mittleren Nasenmuschel wies bei Probanden und Patienten einen signifikanten Unterschied auf ($t = 2,41$; $p = 0,02 \rightarrow p < 0,05$) (siehe Tabelle 5; Abbildung 10). Die unsensibelste Stelle war bei den Probanden die mittlere Nasenmuschel, bei den Patienten das Nasenseptum. Die Sensibilität der unteren Nasenmuschel und des Nasenseptums wies bei Probanden und Patienten keinen signifikanten Unterschied auf (untere Nasenmuschel: $t = -0,14$; $p = 0,89 \rightarrow p > 0,1$; Septum: $t = -1,23$; $p = 0,22 \rightarrow p > 0,1$) (siehe Tabelle 5, Abbildung 10).

Reizort	Probanden- gruppe	Mittelwert der Empfindungs- Schwelle (in mA)	Standard- abweichung	Anzahl der Probanden (N)	Signifikanz p
untere Muschel	Proband	0,73	0,24	31	0,89
	Patient	0,74	0,28	33	
mittlere Muschel	Proband	0,92	0,42	31	0,02
	Patient	0,71	0,27	33	
Septum	Proband	0,66	0,31	31	0,22
	Patient	0,76	0,37	33	

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der mittleren Empfindungsschwellen in mA separat für Reizorte und Probandengruppe mit Markierung der empfindlichsten (blau) bzw. unempfindlichsten (rot) Reizstelle

Ergebnisse

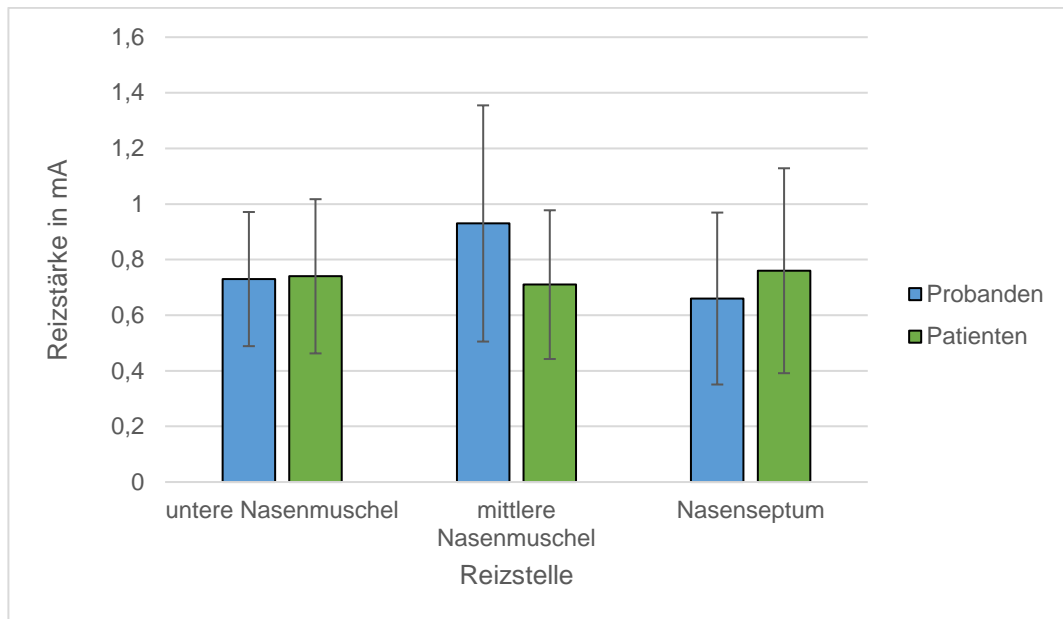


Abbildung 10: Paarweise Darstellung der mittleren Empfindungsschwellen der drei Reizorte für Probanden (blau) und Patienten (grün) mit eingezeichneter Standardabweichung

5.4.1 Unterschiede in Abhängigkeit vom Reizort

Die Überprüfung des Faktors „Reizort“ befasste sich mit der Frage, ob es eine statistische Relevanz hat, an welcher der drei Reizstellen elektrisch stimuliert wird. Es sollte untersucht werden, ob sich beim Wechseln der Reizstelle die gegebenen Impulsstärken signifikant ändern oder ob alle drei Reizorte gleich sensibel auf die elektrischen Reize reagieren. Bei der Analyse mithilfe des F-Tests zeigte sich eine statistische Relevanz (Reizort: $F = 9,24$; $p < 0,01$). Bei einem starken Signifikanzniveau von $p < 0,01$ kann man mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit sagen, dass ein Reizortwechsel einen bedeutenden Einfluss ausübt und die gegebenen Stromstärken zur Ermittlung der Wahrnehmungsschwelle bei den einzelnen Reizstellen stark variiert (siehe Tabelle 6). In Kapitel 5.4.5 werden die Unterschiede der einzelnen Reizorte detailliert beschrieben und dargestellt.

5.4.2 Unterschiede zwischen Patienten und Probanden

Durch die Untersuchung der Bedeutung der Gruppenzugehörigkeit, lässt sich kein statistisch relevantes Ergebnis feststellen. Demnach hatte es keine Bedeutung, ob ein Studienteilnehmer operiert werden sollte oder nicht. Die zu operierenden Patienten hatten

keine signifikant höhere Empfindungsschwelle als die gesunden Probanden (Gruppe: F = 0,22; $p > 0,1$).

Mithilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde gezeigt, dass sich die Mittelwerte für das Alter bei Patienten und Probanden nicht signifikant voneinander unterscheiden ($t = -0,64$; $p = 0,52 \rightarrow p > 0,1$).

5.4.3 Vergleich der drei Reizorte

Beim Vergleich der mittleren Reizwerte des Nasenseptums (Reizstelle 1) mit den anderen zwei Reizstellen ergab sich ein signifikanter Unterschied zur Empfindungsschwelle der mittleren Nasenmuschel. Das heißt, bei Reizung am Nasenseptum können signifikant niedrigere Stromstärken verwendet werden, damit der Studienteilnehmer eine Empfindung des Stroms angibt, als bei der mittleren Nasenmuschel, $p < 0,05 \rightarrow$ Signifikanz = 0 (siehe Tabelle 6, 1 Zeile). Der Unterschied der mittleren Differenz der Werte des Nasenseptums zur unteren Nasenmuschel ergab dagegen keinen signifikanten Wert, $p > 0,05 \rightarrow$ Signifikanz = 1 (siehe Tabelle 6, 1 Zeile).

Beim Vergleich der mittleren Wahrnehmungsschwelle der unteren Nasenmuschel (Reizstelle 2) mit den zwei übrigen Reizstellen ergaben sich entsprechend signifikante Unterschiede zur mittleren Nasenmuschel $p < 0,05 \rightarrow$ Signifikanz = 0 (siehe Tabelle 6, 2 Zeile). Der Unterschied zur Wahrnehmungsschwelle des Nasenseptums war dagegen nicht signifikant $p > 0,05 \rightarrow$ Signifikanz = 1 (siehe Tabelle 6, 2 Zeile).

Der Vergleich der Werte für die mittlere Nasenmuschel (Reizstelle 3) ergab folgende Ergebnisse: Es bestand ein signifikanter Unterschied zu den Wahrnehmungsschwellen des Nasenseptums und der unteren Nasenmuschel $p < 0,05 \rightarrow$ Signifikanz = 0 (siehe Tabelle 6, 3 Zeile).

Abschließend lässt sich sagen, dass sich bei den paarweisen Vergleichen immer ein signifikanter Unterschied der mittleren Differenz der mittleren Nasenmuschel zu den beiden anderen Reizstellen zeigte und umgekehrt. Werden jedoch die Probandengruppe und Patientengruppe getrennt voneinander betrachtet, ist diese Signifikanz nicht mehr vorhanden (siehe Tabelle 5, Abbildung 9). Bemerkenswert ist auch, dass für die zu operierenden Patienten keine höheren Stromstärken benötigt wurden als für die gesunden Probanden, um die Wahrnehmungsschwelle zu erreichen.

Ergebnisse

Reizstelle A	Reizstelle B	Mittlere Differenz der Reizstellen (A-B) in mA	Standardfehler	Signifikanz p
1	2	-0,02	0,04	1
	3	-0,1	0,04	0
2	1	0,02	0,04	1
	3	-0,08	0,04	0
3	1	0,1	0,04	0
	2	0,08	0,04	0

Tabelle 6: Paarweise Vergleiche der mittleren Empfindungsschwellen der drei Reizorte (Reizstelle 1 = Nasenseptum, Reizstelle 2 = untere Nasenmuschel, Reizstelle 3 = mittlere Nasenmuschel; signifikant ist null, nicht signifikant ist eins)

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

- (1) Die Patienten mit einer bevorstehenden Nasenseptumplastik weisen ein normales Riechvermögen auf.
- (2) Die Patienten mit einer bevorstehenden Nasenseptumplastik können nicht signifikant schlechter Gerüche erkennen als die Probanden ohne bevorstehende Nasenseptumplastik.
- (3) Die subjektive Empfindung der trigeminalen Funktion unterscheidet sich nicht signifikant.
- (4) Ein statistisch relevanter Trend ist bei der Volumenstrommessung im abgeschwollenen Zustand der rechten Nasenseite zu erkennen. Der Effekt des Abschwellens ist hier am größten.
- (5) Der sensibelste Reizort der Nasenschleimhaut ist bei gesunden Probanden das Nasenseptum und bei Patienten, die unmittelbar vor einer Nasenseptumplastik stehen, die mittlere Nasenmuschel.
- (6) Der unsensibelste Reizort der Nasenschleimhaut ist bei gesunden Probanden die mittlere Nasenmuschel und bei Patienten, die unmittelbar vor einer Nasenseptumplastik stehen, das Nasenseptum.
- (7) Ein Reizortwechsel hat mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit einen bedeutenden Einfluss auf die notwendige Höhe der Impulsstärke der elektrischen Reizung, um die Wahrnehmungsschwelle zu erreichen.

Ergebnisse

- (8) Patienten, die vor einer Nasenseptumplastik stehen, haben keine signifikant höhere trigeminale Empfindungsschwelle.
- (9) Die Sensibilität an der mittleren Nasenmuschel der zu operierenden Patienten ist signifikant größer als bei den Probanden.
- (10) Das Alter hat keine statistische Relevanz auf die trigeminale Sensibilität.
- (11) Die Sensibilität der mittleren Nasenmuschel verglichen mit der Sensibilität des Nasenseptums und der unteren Nasenmuschel weist bei Probanden und Patienten bei der mittleren Differenz einen signifikanten Unterschied auf.

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie ist die funktionelle Charakterisierung der Sensitivität der trigeminalen Innervation der Nasenschleimhaut. Dazu wurden die Ergebnisse von Probanden mit einer Septumdeviation, die nicht operiert wurden, mit den Werten von Patienten mit einer Septumdeviation vor einer Nasenseptumplastik verglichen. Es wurde untersucht, ob eine zu operierende Septumdeviation einen Einfluss auf die Funktion des Nervus trigeminus hat. Allerdings sollte die Ergebnisinterpretation bei der vorliegenden Studie bei einer Teilnehmerzahl von 64 Personen nicht unkritisch betrachtet werden, da dies für eine Datenanalyse eine relativ kleine Kohorte darstellt.

6.1 Topographie der trigeminalen Chemorezeptoren

Diese Studie beschäftigt sich mit der Frage der topographischen Verteilung trigeminaler Chemorezeptoren, identifiziert anhand von elektrischen Reizen an drei verschiedenen Reizorten der Nasenschleimhaut. Es stellt sich heraus, dass die Nasenschleimhaut an der mittleren Nasenmuschel signifikant weniger sensibel auf elektrische Reize reagiert als an der unteren Nasenmuschel und am Nasenseptum. Werden jedoch die Probandengruppe und Patientengruppe isoliert voneinander betrachtet, ist diese Signifikanz nicht mehr gegeben.

Bereits 1996 beschäftigten sich Hummel et al. mit der topographischen Verteilung von trigeminalen Chemorezeptoren auf der menschlichen Nasenschleimhaut. An dieser Studie nahmen neun weibliche und zwölf männliche gesunde Freiwillige teil. Während des Experiments wurden 12 Züge von vier schmerzhaften CO₂-Stimulationen gleicher Intensität auf das respiratorische Epithel der rechten Nasenhöhle appliziert. Die Abstände zwischen den Stimulationsintervallen betragen zwei oder sechs Sekunden. Die Aufnahmeorte wurden dann in einer schematischen Zeichnung der Nasenhöhle markiert. Dabei wurde festgestellt, dass die Stellen, an denen das negative Schleimhautpotential gewonnen wurde, fast ausschließlich entlang der knöchernen und knorpeligen Septumwand verliefen. Hummel et al. kamen zu dem Ergebnis, dass im vorderen Bereich der Septumwand eine relativ hohe Dichte von trigeminalen Chemorezeptoren vorhanden sein muss (Hummel et al., 1996).

Acht Jahre später kamen Frasnelli et al. zu einem ähnlichen Ergebnis. Das Ziel ihrer Studie war der Vergleich der Reaktion auf mechanische und chemosensorische Reize, die auf den vorderen oder hinteren Teil der Nasenhöhle mittels elektrophysiologischer und psychophysikalischer Maßnahmen angewendet wurden. Hierbei untersuchten sie 40 gesunde Probanden. Die Hälfte der gesunden Probanden wurde chemosensorisch mit CO₂ stimuliert und die andere Hälfte mechanisch mit Luftstößen (air puffs) gereizt. Dabei stellten Frasnelli et al. fest, dass bei chemosensorischer Reizung im vorderen Teil der Nasenhöhle die Empfindlichkeit am höchsten ist, wohingegen bei mechanischer Reizung besonders die hinteren Bereiche der Nasenhöhle die höchste Empfindlichkeit zeigten. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass intranasale trigeminale Reize je nach Art und Ort des Reizes unterschiedliche Aktivierungen hervorrufen können. Das chemosensorische Trigeminalsystem fungiert als Wächter der Atemwege, indem es direkt am Naseneingang potenziell giftige Reizstoffe detektiert und diese gar nicht erst in die tieferen Atemwege gelangen lässt. Im Gegensatz dazu ist es von entscheidender Bedeutung, dass beim Schluckvorgang im hinteren Bereich der Nasenhöhle am nasopharyngealen Übergang auf mechanische Reize reagiert werden kann, um die Aspiration von z.B. Bestandteile der Nahrung zu verhindern (Frasnelli et al., 2004).

Auf den Erkenntnissen dieser Studie aufbauend untersuchten Scheibe et al. zwei Jahre später die Unterschiede in der Verteilung der intranasalen Trigeminalrezeptoren beim Menschen. Bei dieser Studie wurde das trigeminale Reizmittel CO₂ verwendet und mithilfe eines computerkontrollierten Olfaktometers in der Nasenhöhle appliziert. Die daraus resultierende Reizantwort wurde am vorderen Riechspalt, am vorderen Nasenseptum und an der unteren Nasenmuschel abgeleitet. Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich die geringste Amplitude bei der Reizung des vorderen Riechspalts und die höchste Amplitude bei der Reizung des vorderen Nasenseptums gefolgt von der unteren Nasenmuschel. Der Post-hoc-Test machte in dieser Studie deutlich, dass die Amplituden am vorderen Nasenseptum und an der unteren Nasenmuschel signifikant höher waren als die Reizantwort am vorderen Riechspalt. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bei den beiden vorderen Reizstellen, untere Nasenmuschel und vorderes Nasenseptum, nicht festgestellt werden. Diese Studie von Scheibe et al. bekräftigt die Annahme, dass das chemosensorische Trigeminalssystem als Torwächter für die tieferen Atemwege dient (Scheibe et al., 2006).

Im Jahr 2008 befassten sich Scheibe et al. erneut mit der Verteilung der trigeminalen Rezeptoren in der menschlichen Nasenschleimhaut. In dieser Studie wurde ebenfalls

als reiner Trigemiusreizstoff das Reizmittel CO₂ zusätzlich zu Ethylacetat und Essigsäure verwendet. Bei den beiden letzteren Substanzen handelt es sich um gemischte trigeminal-olfaktorische Reizmittel. Alle drei Reizmittel gehören der Gruppe der Säuren an. Die negativen Mukosapotentiale wurden an der Nasenscheidewand, der mittleren Nasenmuschel und am Boden der Nasenhöhle abgeleitet. Bei allen drei Reizmitteln wurden die höchsten Amplituden an der Nasenscheidewand gemessen, gefolgt von der mittleren Nasenmuschel. Die geringsten Amplituden wurden am Nasenboden beobachtet. Auch in dieser Studie wurde gezeigt, dass der vordere Bereich der Nasenhöhle eine höhere Dichte an trigeminalen Chemorezeptoren aufweist, als der hintere Teil der Nasenhöhle (Scheibe et al. 2008).

Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen Meusel et al. 2010. Sie untersuchten bei 60 gesunden Freiwilligen die Verteilung der trigeminalen Rezeptoren in der Nasenschleimhaut durch die Bestimmung des negativen Mukosopotentials. Die Aufnahme der negativen Mukosopotentiale erfolgte an fünf Reizorten. Dazu gehörten die vordere und hintere Nasenscheidewand, die Spitze der mittleren Nasenmuschel, die Spitze der unteren Nasenmuschel und die seitliche Seitenwand der hinteren Nasenhöhle. Als Reizmittel wurde Menthol, CO₂, Ethanol und Zimtaldehyd verwendet, bei denen bekannt ist, dass sie die Trigemiusrezeptoren in unterschiedlicher Form aktivieren. Die größten negativen Mukosopotentialamplituden wurden am anterioren Septum als Reaktion auf die Stimulation mit CO₂ aufgezeichnet. Signifikant dazu wurden im hinteren Bereich der Nasenhöhle, der hinteren Nasenscheidewand und der seitlichen Seitenwand der hinteren Nasenhöhle, auf Reizung mit CO₂ die geringsten Amplituden gemessen. Meusel et al. untersuchten außerdem die Unterschiede zwischen den Reaktionen auf verschiedene Reize getrennt für die fünf Reizstellen. Hierbei stellten sie signifikante Unterschiede in den Reaktionen auf die vier Reizmittel in der hinteren Nasenscheidewand fest. Die größten negativen Mukosopotentialamplituden wurden für Ethanol gefunden, gefolgt von Menthol, während CO₂ die geringsten Amplituden an dieser Reizstelle zeigte. Zusammenfassend kamen Meusel et al. zu dem Schluss, dass in die Nasenhöhle eindringende Reizstoffe einen Abwehrmechanismus auslösen, der die Beendigung der Einatmung am Naseneingang zur Folge hat. Somit werden frühere Studien bestätigt. Außerdem wurde eine hohe Sensibilität auf Menthol im hinteren Bereich der Nase festgestellt. Dies lässt vermuten, dass das Trigeminalsystem nicht nur als Wächter für Reizstoffe, die über die Nasenlöcher eindringen, fungiert, sondern auch für Reizstoffe, die über den Rachenraum in die Nase eindringen (Meusel et al., 2010).

Ein Jahr später beschäftigten sich Ishimaru et al. 2011 expliziter mit der mittleren Nasenmuschel und deren Reaktion auf olfaktorische und trigeminale Reize. Es nahmen vierzehn gesunde Freiwillige an der Studie teil, zwölf Frauen und zwei Männer. Die olfaktorische Stimulation erfolgte mit dem Reizmittel H₂S. Die trigeminale Stimulation wurde mit dem Reizmittel CO₂ durchgeführt. Es wurde dabei festgestellt, dass das Reaktionsmuster von H₂S und CO₂ auf der mittleren Nasenmuschel unterschiedlich ist. Die Reaktion auf das Reizmittel CO₂ war auf der medialen Seite der mittleren Nasenmuschel signifikant höher als die Reaktion auf der lateralen Seite. Im Gegensatz dazu war die Reaktion auf H₂S auf der lateralen Seite größer als auf der medialen Seite der mittleren Nasenmuschel. Es gab jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Chemorezeptoren des Trigeminiervens nur auf der medialen und des Riechnervs nur auf der lateralen Seite verteilt sind. Beide Nerven sind auf beiden Seiten der mittleren Nasenmuschel vorhanden. Die Nasenschleimhaut lässt sich laut Ishimaru et al. in das hauptsächlich olfaktorische Epithel und die Schleimhaut, die hauptsächlich Trigeminierezeptoren enthält, trennen. Dabei sind die oberen Regionen in der Nähe der olfaktorischen Spalte die dominant olfaktorische Region, wohingegen das vordere Septum und die untere Nasenmuschel hauptsächlich Trigeminieregionen sein sollen. Diese Erkenntnis deckt sich mit vorausgegangenen Studien und schafft Klarheit über die olfaktorische und trigeminale Karte der Nasenschleimhaut (Ishimaru et al., 2011).

Die Erkenntnisse der vorangehenden Studien von Hummel et al. 1996, Frasnelli et al. 2004, Scheibe et al. 2006, Scheibe et al. 2008, Meusel et al. 2010 sowie Ishimaru et al. 2011 werden durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie weitestgehend bestätigt. Auch in dieser Arbeit reagierte die Nasenschleimhaut an der vorderen Reizstelle, dem Nasenseptum, signifikant sensibler als an der hinteren Reizstelle, der mittleren Nasenmuschel. Allerdings zeigte sich durch diese Studie, dass die mittlere Nasenmuschel und nicht die untere Nasenmuschel die unempfindlichste Stelle ist, obwohl die untere Nasenmuschel in der Nasenhöhle weiter hinten gemessen wurde. Dies widerspricht zum Teil den Erkenntnissen vorangegangener Studien. Jedoch bekräftigt es die Erkenntnisse von Ishimaru et al., 2011, anhand derer eine genaue Karte der olfaktorischen und trigeminalen Areale in der Nasenhöhle, speziell an der mittleren Nasenmuschel, zu zeichnen versucht wurde. Zudem ergab sich in der vorliegenden Studie beim Vergleich der Reizstellen untere Nasenmuschel und Nasenseptum kein statistisch relevantes Ergebnis. Somit können vorangegangene Studien, die das vordere Nasenseptum als den Ort mit den meisten trigeminalen Rezeptoren festlegten, nicht bestätigt werden. Hierzu muss jedoch beachtet werden, dass in den vorhergehenden Arbeiten chemisch gereizt wurde und

nicht, wie bei der vorliegenden Studie, elektrisch. Die Stimulation der Nasenschleimhaut mittels elektrischer Reize entspricht eher einer subjektiven Methode zur Bestimmung der topografischen Verteilung der trigeminalen Rezeptoren. Somit bedarf es der individuellen Mitarbeit und Empfindung des jeweiligen Studienteilnehmers. Die vorliegende Studie bekommt dennoch in ihrer Glaubwürdigkeit durch das eindeutige Ergebnis und die Vereinbarkeit der Ergebnisse mit vorausgehender Studien Unterstützung. Die elektrische Stimulation ist eine weitere Methode, die komplexe Topographie und Funktion des Nervus trigeminus darzustellen.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit folgende Rückschlüsse zu:

- Die topographische Verteilung der trigeminalen Chemorezeptoren zeigt ein inhomogenes Muster in der Nasenhöhle.
- Die Nasenschleimhaut reagiert an der mittleren Nasenmuschel am wenigsten sensibel auf die trigeminale Stimulation.

Diese beiden Schlussfolgerungen stützen die Annahme, dass die obere Region der Nasenschleimhaut in der Nähe der Riechspalte die dominante olfaktorische Region ist, während das Nasenseptum und die untere Nasenmuschel hauptsächlich Trigeminalregionen sind. Auf der mittleren Nasenmuschel, mit ihrer zentralen Lage in der Nasenhöhle sind sowohl olfaktorische als auch trigeminale Chemorezeptoren lokalisiert. Diese geschickte Verteilung der trigeminalen Chemorezeptoren führt dazu, dass der Nervus trigeminus als „Torwächter“ der Atemwege dient und Schutzreflexe wie Husten, Niesen oder Tränenfluss auslöst.

6.2 Einfluss des Alters auf die trigeminale Sensibilität

Im Kapitel „Grundlagen“ wurde bereits auf die Studienlage bezüglich des Einflusses des Alters auf die trigeminale Sensibilität anhand der Studien von Laska, 2001; Hummel und Livermore, 2002; Hummel et al., 2003; Frasnelli und Hummel, 2003 und Wysocki et al., 2003 hingewiesen. In diesen Studien zeigte sich, dass die trigeminale Sensibilität im Alter abnimmt. In der Studie von Wysocki et al. aus dem Jahr 2003 ergab sich, dass sich die trigeminale Funktion vor allem ab dem 60. Lebensjahr verschlechtert. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden. Die Altersspanne in dieser Studie betrug 18 bis 75 Jahre bei einer Probandenzahl von 64 Personen. Ein möglicher

Grund, warum in dieser Studie die Wahrnehmungsschwelle des Nervus trigeminus im Alter nicht abnimmt, könnte eine zu geringe Fallzahl an Studienteilnehmern sein oder das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer mit 35,4 Jahren war zu jung. Eine weitere Erklärung dafür wäre, dass in den vorhergehenden Studien chemisch gereizt wurde und in der vorliegenden Studie elektrisch. Ob die elektrische oder chemische Stimulation des Nervus trigeminus zu einem signifikanten Unterschied bei älteren Patienten führt, müssen zukünftige Studien zeigen.

6.3 Einfluss von nasaler Obstruktion auf die trigeminale Sensibilität

Die zweite Aufgabe der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Folgen nasaler Obstruktionen auf die Funktion des Nervus trigeminus. Dabei stand vor allem die Frage im Raum, ob die nasale Obstruktion einen Einfluss auf die trigeminale Funktion hat und die Sensibilität der Nasenschleimhaut beeinflusst.

Schon in den neunziger Jahren beschäftigte sich die japanische Studiengruppe Nishino et al. 1997 mit der Stimulation der trigeminalen Kälterezeptoren in den oberen Atemwegen. Sie untersuchten bei 11 Testpersonen mit Atembeschwerden die Auswirkungen der nasalen Inhalation von L-Menthol und Erdbeeraroma. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Stimulation von Kälterezeptoren in den oberen Atemwegen mit der nasalen Inhalation von L-Menthol das Gefühl von Atembeschwerden reduziert, jedoch nicht das Einatmen von Luft mit Erdbeeraroma. Der Geruchssinn trägt somit nicht zur Linderung von Atembeschwerden bei (Nishino et al., 1997).

Einige Jahre später überprüften André et al. 2009 in einer strukturierten Literaturrecherche die Korrelation zwischen subjektiver und objektiver Beurteilung der nasalen Atemwege. Sie führten eine systematische Suche in der ab 1980 in englischer Sprache erschienenen Literatur durch, in der dieses Thema direkt oder indirekt behandelt wurde. Dazu zählten alle Studien in PubMed in denen die Begriffe „Rhinomanometrie“ und/oder „akustische Rhinometrie“ verwendet wurden. Sie führten auch kombinierte Suchen mit den Wörtern Rhinomanometrie, akustische Rhinometrie und nasale Obstruktion durch, um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass ein relevanter Artikel übersehen wird. Es blieben am Ende 16 relevante Studien übrig, die weiter analysiert wurden. Hierbei stellte sich heraus, dass beim Vorhandensein eines nasalen Obstruktionsgefühls häufiger ein

Zusammenhang zwischen dem nasalen Atemwiderstand und der minimalen Nasenquerschnittsfläche gefunden wurde, als beim Fehlen eines nasalen Obstruktionsgefühls (André et al., 2009).

In der vorliegenden Studie konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen nasaler Obstruktion und trigeminaler Sensibilität gefunden werden, was die Erkenntnisse von André et al. bekräftigen und ergänzen würde. Jedoch sind die Ergebnisse von André et al. kritisch zu betrachten, da die in den verwendeten Studien erhobenen Daten nicht in einer Form waren, die eine angemessene Metaanalyse erlaubte.

Scheibe et al. untersuchten 2014 in einer Studie die sensorischen Veränderungen nach nasalchirurgischen Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung der trigeminalen Sensibilität. An dieser Studie nahmen 46 Patienten mit einer Nasenscheidewanddeviation und 43 gesunde Probanden als Kontrollgruppe teil. Zur trigeminalen Stimulation wurde das chemische Reizmittel CO₂ in einer 40, 50 und 60 % v/v Konzentration verwendet. Bei der niedrigsten CO₂ Konzentration wiesen die gesunden Probanden eine signifikant geringere trigeminale Sensibilität auf als die Patienten mit der zu operierenden Nasenscheidewanddeviation. Wurden jedoch die höheren CO₂ Konzentrationen präsentiert, wiesen die Patienten eine geringere trigeminale Sensibilität auf. Eine wichtige Erkenntnis, die aus der Studie von Scheibe et al. hervorgeht, ist, dass die Patienten sowohl vor als auch nach der Operation im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe weniger empfindlich auf trigeminale Reize reagierten (Scheibe et al., 2014).

Die vorliegende Arbeit konnte mit der Methode der unspezifischen elektrischen Reizung nicht die Erkenntnisse von Scheibe et al. aus dem Jahr 2014 bestätigen, dass die Sensibilität der trigeminalen Rezeptoren bei Patienten mit nasaler Obstruktion und Symptomen signifikant geringer ist als bei Personen mit nasaler Obstruktion ohne Symptome. Gründe für diese unterschiedlichen Erkenntnisse könnten sein, dass mit 31 Probanden und 33 Patienten die Kohortengröße zu gering war oder dass in der vorliegenden Studie elektrisch gereizt wurde und nicht chemisch. Die elektrische Reizung stellt neben der Bestimmung negativer Mukosapotentiale und der Ableitung von ereigniskorrelierten Potentialen mit mechanischer oder chemosensorischer Reizung der Nasenschleimhaut einen weiteren Weg zur Charakterisierung der Funktion des Nervus trigeminus dar. Es muss in weiteren Studien gezeigt werden, ob die Art der Reizung des Nervus trigeminus eine unterschiedliche Reaktion des Nervus trigeminus bei Patienten mit nasaler Obstruktion hervorruft.

7 Zusammenfassung/Summary

7.1 Abstract (Deutsch)

Titel: Untersuchung der trigeminalen Sensitivität bei Patienten mit nasaler Obstruktion

Zielsetzung: Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die topografische Verteilung der trigeminalen Rezeptoren anhand von elektrischer Stimulation an drei definierten Stellen der Nasenschleimhaut genauer zu charakterisieren. Zudem untersucht die vorliegende Studie, ob und gegebenenfalls wie sich die Sensitivität der Nasenschleimhaut bei Patienten bzw. Probanden unterscheidet, die sich für oder gegen eine Septumplastik entschieden haben. Es wird vermutet, dass Patienten mit einer zu Probanden vergleichbaren Nasenscheidewanddeviation eine geringere Sensibilität an der Nasenschleimhaut aufweisen und somit den nasalen Luftstrom schlechter wahrnehmen.

Material und Methoden: An der Untersuchung nahmen insgesamt 64 Personen, 48 Männer und 16 Frauen, im Alter von 18 bis 75 Jahren teil. Dabei teilten sich die Studienteilnehmer in zwei Gruppen auf: Die Probandengruppe beinhaltete 31 Personen und die Patientengruppe schloss 33 Personen ein. Es wurden möglichst gleiche Bedingungen unter den Patienten geschaffen, indem die Untersuchung bei allen Patienten am Vortag ihrer Operation erfolgte. Bei den Studienteilnehmern beider Gruppen wurden jeweils vier Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen beinhalteten einen orientierenden Riechtest unter Verwendung der „Sniffin` Sticks“, einen Menthol-Test, eine Rhinomanometrie vor und nach Abschwellen der Nasenschleimhaut, gefolgt von einer Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle der Nasenschleimhaut.

Ergebnisse: Insgesamt zeigte sich, dass die Nasenschleimhaut an der mittleren Nasenmuschel signifikant weniger sensibel auf elektrische Reize reagiert als an der unteren Nasenmuschel und am mittleren Nasenseptum. Außerdem zeigte die Patientengruppe, die präoperativ vor der Nasenseptumplastik stand, keine signifikant geringeren trigeminalen Sensibilitäten der Nasenschleimhaut.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die topographische Verteilung der trigeminalen Chemorezeptoren ein inhomogenes Muster in der Nasenhöhle aufweisen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte mithilfe der elektrischen Stimulation gezeigt werden, dass die Patienten mit nasaler Obstruktion keinen trigeminalen Sensibilitätsunterschied haben. Dieses Ergebnis widerspricht früheren Studien, die mit chemischen Stimulationen die trigeminale Sensibilität untersuchten. Dieser Widerspruch sollte in zukünftigen Studien näher betrachtet werden.

7.2 Abstract (English)

Title: Study of trigeminal sensitivity of patients with nasal obstruction

Objective: The aim of this study is to characterize more precisely the topographic distribution of trigeminal receptors using electrical stimulation at three defined areas of the nasal mucosa. In addition, this study investigates whether and, if so, how the sensitivity of the nasal mucosa differs in patients and volunteers who have decided for or against septoplasty. It is suspected that patients with a nasal septum deviation comparable to the volunteers have a lower sensitivity at the nasal mucosa and therefore perceive the nasal airflow less well.

Materials and methods: A total of 64 persons, 48 men and 16 women, aged 18 to 75 years, participated in the study. The study participants were divided into two groups: The control group included 31 persons and the patient group included 33 persons. The examination was conducted on the day before the operation in order to ensure equal conditions among the patients. Four examinations were conducted respectively with the participants of both groups. The examinations included an orientation smell test using the "Sniffin` Sticks", a menthol test, a rhinomanometry before and after swelling of the nasal mucosa, followed by a determination of the perception threshold of the nasal mucosa.

Results: Overall it was shown that the nasal mucosa at the middle nasal concha is significantly less sensitive to electrical stimuli than at the lower nasal concha and the middle nasal septum. Furthermore, the group of patients who underwent nasal septoplasty pre-operatively did not show significantly lower trigeminal sensitivities of the nasal mucosa.

Conclusion: In summary, the results indicate that the topographic distribution of trigeminal chemoreceptors show an inhomogeneous pattern in the nasal cavity. In comparison to the control group, electrical stimulation was used to show that patients with nasal obstruction have no trigeminal sensitivity difference. This result contradicts previous studies that used chemical stimulation to investigate trigeminal sensitivity. This contradiction should be considered more closely in future studies.

8 Literaturverzeichnis

André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. 2009. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence: Subjective and objective evaluation of nasal patency. *Clinical Otolaryngology*, 34(6):518–525 DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x.

Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A. 1987. Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neurosci Lett*, 77(2):181–186 DOI: 10.1016/0304-3940(87)90583-0.

Cain WS, Murphy CL. 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, 284(5753):255–257 DOI: 10.1038/284255a0.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389(6653):816–824 DOI: 10.1038/39807.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH. 2004. Chemosensory additivity in trigeminal chemoreception as reflected by detection of mixtures. *Exp Brain Res*, 158(2):196–206 DOI: 10.1007/s00221-004-1890-5.

Doty RL. 1975. Intranasal trigeminal detection of chemical vapors by humans. *Physiol Behav*, 14(6):855–859 DOI: 10.1016/0031-9384(75)90081-5.

Doty RL. 1991. Olfactory capacities in aging and Alzheimer's disease. Psychophysical and anatomic considerations. *Ann N Y Acad Sci*, 640:20–27 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb00185.x.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.

Anlagen

Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(15):8981–8986 DOI: 10.1073/pnas.1531172100.

Frasnelli J, Heilmann S, Hummel T. 2004. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neuroscience Letters*, 362(1):65–69 DOI: 10.1016/j.neulet.2004.02.059.

Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res*, 987(2):201–206 DOI: 10.1016/s0006-8993(03)03336-5.

Frasnelli J, Hummel T. 2005. Intranasal trigeminal thresholds in healthy subjects. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19(3):575–580 DOI: 10.1016/j.etap.2004.12.022.

Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2007. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cereb Cortex*, 17(10):2268–2275 DOI: 10.1093/cercor/bhl135.

Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience*, 142(2):541–546 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.005.

Geißler K, Guntinas-Lichius O. 2015. Rhinomanometrie und akustische Rhinometrie. *Laryngorhinootologie*, 94(1):8–9 DOI: 10.1055/s-0034-1398353.

Harten HU, Nägerl H, Schulte H-D. 1994. *Statistik für Mediziner*. Chapman & Hall, London (Kurzlehrbuch).

Hick C, Hick A. 2017. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 8. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München.

Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36(2):147–155 DOI: 10.1016/s0167-8760(99)00108-7.

Anlagen

Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. 2003. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*, 140–141:273–280 DOI: 10.1016/s0378-4274(03)00078-x.

Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health*, 75(5):305–313 DOI: 10.1007/s00420-002-0315-7.

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(1):37–40 DOI: 10.1016/0304-3940(96)12767-1.

Husner A, Frasnelli J, Welge-Lüssen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T. 2006. Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function. *Laryngoscope*, 116(8):1520–1522 DOI: 10.1097/01.mlg.0000225946.37489.4c.

Ishimaru T, Reden J, Krone F, Scheibe M. 2011. Topographical differences in the sensitivity of the human nasal mucosa to olfactory and trigeminal stimuli. *Neuroscience Letters*, 493(3):136–139 DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.026.

Jacquot L, Monnin J, Brand G. 2004. Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *C R Biol*, 327(4):305–311 DOI: 10.1016/j.crvl.2004.02.004.

Jones AS, Crosher R, Wight RG, Lancer JM, Beckingham E. 1987. The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 12(6):461–464 DOI: 10.1111/j.1365-2273.1987.tb00233.x.

Larsson M, Bäckman L. 1998. Modality memory across the adult life span: evidence for selective age-related olfactory deficits. *Exp Aging Res*, 24(1):63–82 DOI: 10.1080/036107398244364.

Laska M. 2001. Perception of trigeminal chemosensory qualities in the elderly. *Chem Senses*, 26(6):681–689 DOI: 10.1093/chemse/26.6.681.

Anlagen

Lehrner J. P., Glück J, Laska M. 1999. Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses*, 24(3):337–346 DOI: 10.1093/chemse/24.3.337.

Lenarz T, Boenninghaus H-G. 2012. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch) DOI: 10.1007/978-3-642-21131-7.

Lippert H (Hrsg). 2017. Lehrbuch Anatomie. 8. Aufl. Urban&Fischer Verlag, München. Kapitel 7.3. p. 606–614; Kapitel 7.4.1. p. 606.

Lundström JN, Hummel T. 2006. Sex-specific hemispheric differences in cortical activation to a bimodal odor. *Behav Brain Res*, 166(2):197–203 DOI: 10.1016/j.bbr.2005.07.015.

Meusel T, Negoias S, Scheibe M, Hummel T. 2010. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa: Pain, 151(2):516–521 DOI: 10.1016/j.pain.2010.08.013.

Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. 1997. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(1):309–313 DOI: 10.1164/ajrccm.156.1.9609059.

Unbekannt, 2020. Menthol. In: Wikipedia. [Aufruf am: 11.06.2020] URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Menthol&oldid=200184450>.

Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.

Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. 2002. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*, 108(5):705–715 DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00652-9.

Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, Tewfik MA. 2016. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 126(5):E174-178 DOI: 10.1002/lary.25952.

Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. 2014. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(1):87–92 DOI: 10.1007/s00405-013-2466-4.

Scheibe M, van Thriel C, Hummel T. 2008. Responses to Trigeminal Irritants at Different Locations of the Human Nasal Mucosa. *Laryngoscope*, 118(1):152–155 DOI: 10.1097/MLG.0b013e318156599d.

Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa: *NeuroReport*, 17(13):1417–1420 DOI: 10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8.

Schiffman SS. 1997. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*, 278(16):1357–1362.

Sekizawa SI, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*, 96(1):37–48 DOI: 10.1016/0034-5687(94)90104-x.

Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. 1982. Reduction of Odor and Nasal Pungency Associated with aging. *Neurobiol Aging*, 3(2):125-32 DOI: 10.1016/0197-4580(82)90008-2.

Stucky CL, Dubin AE, Jeske NA, Malin SA, McKemy DD, Story GM. 2009. Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev*, 60(1):2–23 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.018.

Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.

Anlagen

Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G. 1993. Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. *Brain Res*, 629(2):293–299 DOI: 10.1016/0006-8993(93)91333-n.

Toller SV. 1999. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire's findings. *Chem Senses*, 24(6):705–712 DOI: 10.1093/chemse/24.6.705.

Trepel M (Hrsg). 2017. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 7. Auflage, Urban&Fischer Verlag, München: Kapitel 2.31 p. 55; Kapitel 2.36 p. 58-65; Kapitel 5.2.5 p. 120-121; Kapitel 9.3 p. 208-209; Kapitel 13.3 p. 337-339.

Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. 1997. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 386(6621):173–177 DOI: 10.1038/386173a0.

Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T. 2003. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys*, 65(1):115–122 DOI: 10.3758/bf03194788.

Zotterman Y. 1955. Die Funktion der Thermorezeptoren. *Acta Neurovegetativa*, 11(1):130–141 DOI: 10.1007/BF01241223.