

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

Reaktionen der Nasenschleimhaut auf Piper nigrum bei Gesunden

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Ken Marvin Verhees

aus Mechnich

Dresden 2022

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung	9
1.1. Überblick	9
1.2. Olfaktorisches System.....	10
1.2.1. Makroskopischer Aufbau des Riechorgans	10
1.2.2. Mikroskopischer Aufbau der Riechschleimhaut	11
1.2.3. Neurophysiologische Signalkaskade	12
1.2.4. Beeinträchtigung der olfaktorischen Wahrnehmung	13
1.3. Trigeminales System.....	14
1.3.1. Allgemeiner Überblick	14
1.3.2. Periphere trigeminale Rezeptoren	15
1.3.3. Beeinträchtigung der trigeminalen Wahrnehmung.....	16
1.4. Interaktionen des olfaktorischen und trigeminalen Systems	17
1.5. Testverfahren	18
1.5.1. Psychophysische olfaktorische Testverfahren	18
1.5.2. Subjektive trigeminale Testverfahren	19
1.5.3. Elektrophysiologische Testverfahren zur Erfassung trigeminaler Sensitivität...19	
2. Ziele der Arbeit.....	21
3. Material und Methoden.....	21
3.1. Auswahl der ProbandInnen	21
3.2. Duftstoffe.....	22
3.3. Eingesetzte subjektive Testverfahren	23
3.3.1. Sniffin' Sticks.....	23
3.3.2. Hedonik und Intensität.....	24
3.3.3. Lateralisierung.....	24

3.3.4.	CO ₂ -Schwelle	25
3.4.	Eingesetzte objektive Testverfahren – NMP	25
3.5.	Versuchsablauf	27
3.5.1.	Die velopharyngeale Atemtechnik	27
3.5.2.	Aufzeichnung der Elektroofokulogramme	29
3.5.3.	Geräte- und Versuchseinstellungen	29
3.6.	Statistische Analyse	29
3.6.1.	Einfaktorielle Varianzanalyse	30
3.6.2.	Korrelationsanalyse	30
4.	Auswertung	31
4.1.	Deskriptive Statistik	31
4.2.	Psychophysische Testungen	31
4.2.1.	Riechvermögen	32
4.2.2.	CO ₂ -Schwelle	32
4.2.3.	Lateralisierung	32
4.2.4.	Intensität und Hedonik	33
4.3.	Elektrophysiologische Messwerte	34
4.3.1.	P1-Amplitude	36
4.3.2.	N1-Amplitude	37
4.3.3.	P2-Amplitude	38
4.3.4.	Spitze-zu-Spitze-Wert P1N1	39
4.3.5.	Spitze-zu-Spitze-Wert N1P2	40
4.3.6.	Ip1-Latenzzeiten	41
4.3.7.	In1-Latenzzeiten	42
4.3.8.	Ip2-Latenzzeiten	43
4.4.	Korrelationen	44
4.4.1.	Signifikante Korrelationen der Psychophysischen Messwerte	44
4.4.2.	Signifikante Korrelationen der Reizantworten von Pfefferöl	45
4.4.3.	Signifikante Korrelationen der Reizantworten von Piperin	46

4.4.4.	Signifikante Korrelationen der Reizantworten von CO ₂	47
4.4.5.	Signifikante Korrelationen der Reizantworten zwischen Pfefferöl und Piperin .	48
4.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
5.	Diskussion.....	51
5.1.	Lateralisierungstest und psychophysische Messungen	51
5.2.	CO ₂ -Schwelle.....	52
5.3.	Elektrophysiologische Methodik	52
5.4.	Aktuelle wissenschaftliche Einordnung	53
5.5.	Erklärungshypothesen	54
5.6.	Schlussfolgerungen	55
5.7.	Fehlerbetrachtung.....	56
6.	Zusammenfassung.....	57
7.	Summary.....	58
	Quellenverzeichnis:	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schleimhaut der Nasenhaupthöhle, aus: Schünke et al. (2015)	11
Abbildung 2: Nerven des Nasenseptums, aus: Schünke et al. (2015).....	15
Abbildung 3: Sniffin' Sticks	19
Abbildung 4: Skizze eines NMP.....	20
Abbildung 5: Strukturformel von Piperin und Caryophyllene	22
Abbildung 6: Polyethylenflaschen im Lateralisierungstest.....	25
Abbildung 7: Olfaktometer OM6b.....	27
Abbildung 8: Darstellung des Luftflusses mittels Thermistor	28
Abbildung 9: Boxplot des Lateralisierungsversuchs	33
Abbildung 10: Exemplarische NMPs.....	34
Abbildung 11: Boxplots der Amplitudenstärken bei N=22.....	35
Abbildung 12: Boxplots der Amplitudenstärken bei N= 28.....	35
Abbildung 13: Streudiagramm der Amplitudenstärken N1/P1 für Pfefferöl.....	45
Abbildung 14: Streudiagramm der Amplitudenstärken N1 für Pfefferöl/Piperin.....	48
Abbildung 15: Streudiagramm der Spitze-zu-Spitze-Werte für Pfefferöl/Piperin.....	48
Abbildung 16: Streudiagramm der Latenzzeiten für Pfefferöl/Piperin.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängige SDI-Normwerte.....	24
Tabelle 2: Psychophysische Messwerte	31
Tabelle 3: Mittelwert und Standardabweichung P1	36
Tabelle 4: Mittelwertdifferenz und Standardfehler P1.....	36
Tabelle 5: Mittelwert und Standardabweichung N1	37
Tabelle 6: Mittelwertdifferenz und Standardfehler N1.....	37
Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung P2	38
Tabelle 8: Mittelwertdifferenz und Standardfehler P2.....	38
Tabelle 9: Mittelwert und Standardabweichung P1N1	39
Tabelle 10: Mittelwertdifferenz und Standardfehler P1N1	39
Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung N1P2.....	40
Tabelle 12: Mittelwertdifferenz und Standardfehler N1P2	40
Tabelle 13: Mittelwert und Standardabweichung Ip1	41
Tabelle 14: Mittelwertdifferenz und Standardfehler In1	41
Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichung In1	42
Tabelle 16: Mittelwertdifferenz und Standardfehler In1	42
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichung Ip2	43
Tabelle 18: Mittelwertdifferenz und Standardfehler Ip2	43
Tabelle 19: Korrelationen der Psychophysischen Messwerte.....	44
Tabelle 20: Korrelationen der Reizantworten auf Pfefferöl	45

Tabelle 21: Korrelationen der Reizantworten auf Piperin.....	46
Tabelle 22: Korrelationen der Reizantworten auf CO ₂	47
Tabelle 23: Korrelationen zwischen Pfefferöl und Piperin (P1N1/N1P2)	49
Tabelle 24: Korrelationen zwischen Pfefferöl und Piperin (Ip1/In1/Ip2).....	50

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
Aufl.	Auflage
bspw.	beispielsweise
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
D	Deutschland
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
EOG	Elektroolfaktogramm
EO	essential oil
et al.	et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fMRI	functional magnetic resonance imaging
F	Frankreich
ggf.	gegebenenfalls
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
Hrsg.	Herausgeber
Hz	Hertz
IQA	Interquartilsabstand
Ill.	Illinois
Inc.	Incorporated
J	Japan
Ip1 / Ip2 / In1	Latenzzeiten der Amplituden P1 / P2 / N1
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MWD	Mittelwertdifferenz
N. / Nn. / n.	Nervus / Nervi / nervi

N1	erster negativer Amplitudengipfel
N1P2	Amplitudendifferenz zwischen erstem negativen und zweitem positiven Amplitudengipfel
NMP	Negatives Mukosapotential
P1	erster positiver Amplitudengipfel
P2	zweiter positiver Amplitudengipfel
P1N1	Amplitudendifferenz zwischen erstem positiven und ersten negativen Amplitudengipfel
PEA	Phenylethylalkohol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pip/pip	Piperin
S.	Seite
s	Sekunden
S.A.R.L.	Société à responsabilité limitée
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIR	Sampling-importance resampling
SDI	Schwellen- Diskriminierungs- und Identifikationstest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TRP	Transient receptor potential channel
TRPV1	Transient receptor potential channel vanilloid family 1
TRPV3	Transient receptor potential channel vanilloid family 3
TRPA1	Transient receptor potential channel ankyrin-1
TRPM8	Transient receptor potential channel melastin-8
TU	Technische Universität
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
USA	United States of America
v.l.n.r.	von links nach rechts
°C	Grad Celsius
ηp^2	partielltes Eta-Quadrat
μV	Mikrovolt

1. Einleitung

1.1. Überblick

Entgegen seiner Faszinationskraft und dem Einfluss auf unseren bewusst erlebten Alltag galt der Riechsinn viele Jahre als eine etwa gegenüber dem Sehen oder Hören vernachlässigbare Wahrnehmung. Der Verlust des Riechvermögens fand außerhalb der HNO-Klinik lange keine Beachtung.

Ein reduzierter oder fehlender Geruchssinn, welcher als Hyp- bzw. Anosmie bezeichnet wird, ist jedoch als mögliches Symptom mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert und steht in Zusammenhang mit dem Entstehen psychischer Erkrankungen (Croy et al., 2014a). So ganz kann und will der Mensch also nicht ohne Geruchssinn gut leben.

Es gibt Belege für metabolisch-nephrologische (Müller et al., 2005; Leon et al., 2007), neurodegenerative (Doty et al., 1988; Hähner et al., 2011) und infektiologische Erkrankungen (Frasnelli et al., 2010), die mit einer Einschränkung des Geruchssinns assoziiert sind. Auch traumatische Ereignisse können zum Verlust der Riechfunktion führen (Frasnelli et al., 2016). Gerade der Zusammenhang zu Infektionen ist jüngst durch Forschung und Berichterstattung zu SARS-CoV2 bekannt geworden (Lechien et al., 2021). Es wird mehr und mehr deutlich, welche Chancen eine genauere Betrachtung dieser Sinneswahrnehmung bietet.

Das Einbinden von Geruchstests in die klinische Diagnostik verlangt jedoch nach einer Möglichkeit der Objektivierung der Empfindung. Eine solche Möglichkeit, die in dieser Arbeit genauer betrachtet wird und experimentell zum Einsatz gekommen ist, sind elektrophysiologische Messverfahren. Schwerpunkt der durchgeführten Untersuchungen wird die Betrachtung der elektrophysiologischen Reaktion auf Pfefferduft - genauer der Duft der Früchte des Pfefferstrauchs *Piper nigrum* – hinsichtlich seiner sensorischen Eigenschaften sein. Der Duft unterteilt sich in den vom Nervus trigeminus weitergeleiteten Anteil, der das typische Kitzeln in der Nase erzeugt und den vom Nervus olfactorius weitergeleiteten Anteil, der den typischen Pfefferduft ausmacht. Durch chemische Verfahren ist es möglich, ätherische Öle herzustellen, die die für die Aktivierung des Nervus trigeminus als notwendig erachtete chemische Substanz Piperin nicht mehr enthalten.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass aber auch eben genanntes ätherisches Pfefferöl Zentren im Gehirn aktiviert, die mit der Verarbeitung trigeminaler Reize assoziiert sind (Han et al., 2018). Läuft also doch eine trigeminale Reaktion, vielleicht sogar bereits in der Peripherie – an der Nasenscheidewand – ab? Oder handelt es sich um ein durch Assoziation und Gewohnheit erzeugtes Phänomen?

Die folgenden Hypothesen wurden aufgestellt:

Nullhypothese: Pfefferöl, als Duftstoff ohne bekannten rezeptoraktiven trigeminale Reizstoff ist **nicht** in der Lage, eine trigeminale Reaktion an der Nasenschleimhaut auszulösen.

Alternativhypothese: Pfefferöl **ist** in der Lage, eine trigeminale Reaktion auszulösen.

Aus dem Nachweis der Alternativhypothese ergäbe sich folgende Fragestellung:

Nullhypothese: Die peripheren Reizreaktionen auf die Stimulation mit Piperin und ätherischem Pfefferöl **unterscheiden** sich voneinander.

Alternativhypothese: Die peripheren Reizreaktionen auf die Stimulation mit Piperin und ätherischem Pfefferöl unterscheiden sich **nicht** voneinander.

Grundlegend geht es um die Beantwortung dieser Frage. Darüber hinaus werden aber auch weitere relevante Beobachtungen, wie die Analyse peripherer trigeminaler Signale durch CO₂ sowie eine Vielzahl psychophysischer Messwerte, dargestellt.

Einleitend sind zunächst eine grobe Abhandlung über Anatomie und Funktion des Riechapparates sowie den Ablauf der Geruchswahrnehmung und mögliche Testverfahren zu dessen Graduierung zusammengetragen.

1.2. Olfaktorisches System

1.2.1. Makroskopischer Aufbau des Riechorgans

Die Nase strukturiert sich in die Äußere Nase, sowie Innere Nase. Die Äußere Nase besteht aus Teilen des Nasenskeletts und dem Nasenknorpel.

Am kaudalen Ende der Äußeren Nase befinden sich die von außen erkennbaren Nasenlöcher, die lateral von den Nasenflügeln, medial vom Nasensteg eingegrenzt werden. Kranial des Nasenstegs ist das Philtrum gelegen. Am deutlichsten von außen erkennbar ist der knöcherne Nasenrücken.

Durch die Nasenlöcher gelingt der einfache Zugang zur Inneren Nase.

Die Nasenscheidewand unterteilt die Nasenhöhle sagittal in zwei Hälften. Die Nasenhöhle wird unterteilt in den Nasenvorhof und die kranial gelegene Nasenhaupthöhle. An der lateralen Nasenwand der Nasenhaupthöhle existieren die drei Nasenmuscheln mit den dazwischen befindlichen Nasengängen. Der oberste Nasengang und der ihm gegenüberliegende Teil des Nasenseptums enthält das eigentliche Geruchsorgan, welche als Gesamtheit der spezialisierten Riechschleimhaut definiert ist.

Abbildung 1: Schleimhaut der Nasenhaupthöhle. aus: Schünke et al. (2015)

1.2.2. Mikroskopischer Aufbau der Riechschleimhaut

Die Riechschleimhaut stellt sich als mehrreihiges Epithel mit einer Basalzellschicht dar. Weitere relevante Strukturen sind die der mechanischen Stabilität dienenden Stützzellen, die Gerüche wahrnehmenden Sinneszellen und die schleimproduzierenden Bowman-Kapseln. Die Basalzellen dienen der ständigen Regeneration der Stütz- und Riechzellen. Dies stellt im neurologischen System des adulten Organismus eine erwähnenswerte Ausnahme dar, da auch nach Schädigung oder Zerstörung daraus neue Neuronen entstehen können (Müller et al., 2005; Kahle et al., 2018).

Die Riechzellen werden als primäre Nervenzellen bezeichnet (Linß & Fanghänel, 1998), da sie sowohl über die langen dünnen Axone direkten Zugang zum Gehirn als auch mit den an den apikal sitzenden Zilien Kontakt zur Außenwelt haben. Im Riechsystem bilden die Riechzellen die erste neuronale Verbindung. Besagte Zilien besetzen die Oberfläche der das Riechepithel annähernd kegelförmig überragenden Sinneszellen und tragen auf ihrer Oberfläche die für die olfaktorische Signaltransduktionskette notwendigen Rezeptoren (Müller et al., 2005).

Die Oberfläche des Riechepithels mit den Zilien ist bedeckt durch einen von den Bowman-Kapseln produzierten und den das Odorant-Bindungs-Protein enthaltenden Schleim (Hummel & Welge-Lüssen, 2008; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019). Dieses ist in der Lage, hydrophobe Duftstoffmoleküle zu binden und damit deren Diffusion zu den Rezeptoren der Sinneszellen zu ermöglichen.

Gelangt ein Duftstoffmolekül an die Rezeptoren der Zilienmembran, löst es eine G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signalkaskade aus, welche über Aktivierung der Adenylatzyklase III

ATP in cAMP umwandelt. Das cAMP-aktivierte Einströmen von Natrium- und Kalziumionen und die damit einhergehende Depolarisation in der Riechsinneszelle löst anschließend ein Membranpotential aus. Jeder Rezeptor ist wahrscheinlich nur in der Lage einen speziellen Rezeptortyp auszubilden (Malnic et al., 1999).

1.2.3. Neurophysiologische Signalkaskade

Das durch Duftstoffmoleküle ausgelöste Membranpotential zieht über den rezeptorischen Abschnitt des Axons in das aus mehreren Axonen bestehende Bündel und schließlich in deren Kumulation, den ersten Hirnnerv. Im Schädel setzt sich das Potential im Nerven durch die perforierte knöcherne Struktur fort, gelangt in die vordere Schädelgrube und erreicht den paarig angelegten Bulbus olfactorius. Die Axone bilden synaptische Kontakte mit den Mitral- und Büschelzellen und damit das zweite Neuron der Riechbahn in den Glomeruli aus. Gleiche Rezeptortypen der Sinneszellen konvergieren innerhalb der Glomeruli als gemeinsames Signal in dieselben Mitralzellen, oft mehr als 1000 Axone gleichzeitig (Müller et al., 2005; Müller & Kaupp, 2013). Zusätzlich verschaltete Körnerzellen und Interneurone wirken als hemmende Zellen. Sie werden über Verbindungen mit den Mitral- und Büschelzellen erregt und ermöglichen so den Aufbau negativer Schaltkreise innerhalb des Bulbus (Aumüller et al., 2010). Anschließend sammeln sich die Axone der Büschel- und Mitralzellen im Riechtrakt, verlassen den Bulbus und ziehen in unterschiedliche sekundäre olfaktorische Strukturen und anschließend in die Projektionsgebiete der tertiären Riechzentren. Erwähnung soll hier als großflächigster und relevantester Projektionsort der sekundären Strukturen (bspw. Piriformer Cortex, Amygdala, Entorhinaler Cortex) der Orbitofrontale Cortex finden. Die anatomische enge Beziehung zu weiteren Assoziationsarealen ermöglicht die Interaktion wahrgenommener Gerüche mit anderen Sinneswahrnehmungen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Neuroanatomisch findet sich hier ein Erklärmodell für die enge Paarung des Geruchssinns mit Erinnerungen und Emotionen, da durch Projektionen aus Amygdala, Hippocampus und Thalamus enge Bindungen zu den mit diesen Phänomenen assoziierten Strukturen besteht (Albrecht & Wiesmann, 2006; Witt & Hansen, 2009).

1.2.4. Beeinträchtigung der olfaktorischen Wahrnehmung

Eine qualitative und quantitative Unterscheidung von geruchsspezifischen Veränderungen erfolgt in den kompletten oder partiellen Verlust (Anosmie, Hyposmie), die übernormale Funktion (Hyperosmie), die Fehlinterpretation und damit meist einhergehende qualitative Missempfindung eines oder mehrerer Duftstoffe (Parosmie), sowie die Wahrnehmung von Gerüchen bei Abwesenheit eines auslösenden Duftstoffes (Phantosmie).

Eine weitere Unterteilung ist anhand der Ursachen der Riechstörung möglich.

Bei konduktiv-respiratorischen Riechstörungen erreicht der Duftstoff schlichtweg nicht mehr das Riechepithel. Ursache dafür können entzündliche oder traumatische Veränderungen sein. Kommt es zu Störungen der Reizaufnahme bzw. der Reizleitung oder -verarbeitung spricht man von senso-neuralen Riechstörungen. Häufigste Ursache dafür sind intrakranielle Verletzungen oder neurodegenerative Erkrankungen (Toth & Temmel, 2004; Frasnelli et al., 2016). Im Zuge anatomischer Anlagestörungen, etwa beim hypogonadotropen Hypogonadismus (olfaktogenitales Syndrom, Morbus Kallmann), treten bedingt durch A- bzw. Hypoplasie des Bulbus olfactorius Anosmien auf.

Schon seit mehreren Jahren steht die Betrachtung des idiopathischen Parkinsonsyndroms im Zentrum olfaktorischer Forschung. Die hier eintretende Hyposmie kann sowohl neurophysiologisch als auch psychophysisch objektivierbar gemacht werden. Diese Störungen zeigten sich dabei teilweise unabhängig vom motorischen Defizit, der Kognition und aktuellen Behandlung der Erkrankten (Doty et al., 1988; Doty et al., 1992). Doch auch krankheitsspezifische Störungsbilder wie der zunehmende Verlust motorischer Fähigkeiten zur Durchführung eines aktiven Duftstofftransportes durch „Schnüffeln“ machen sich bemerkbar (Sobel et al., 2001). Ein elektrophysiologisches Korrelat lässt sich unter Auswertung der mittels eines Olfaktometers evozierten Potentiale im Vergleich zu Gesunden feststellen. 81% der an einem idiopathischen Parkinsonsyndrom Erkrankten zeigten entweder keine olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentiale oder nur solche mit signifikant verlängerten Latenzzeiten (Hawkes et al., 1997). Da diagnostische Verfahren hoher Aussagekraft (PET, SPECT) im Vergleich zu jeder Form der Riechtestung deutlich kostspieliger sind, kann die olfaktorische Analyse eine sinnvolle Erweiterung bei der Früh- bzw. Differentialdiagnose des Parkinsonsyndroms darstellen (Eibenstein et al., 2005; Herting et al., 2008).

1.3. Trigeminales System

1.3.1. Allgemeiner Überblick

Die meisten Düfte lösen nicht nur Membranpotentiale am Nervus olfactorius, sondern auch an den Axonen des Nervus trigeminus aus (Doty et al. 1978). Trigeminale Reaktionen auf Duftstoffe werden jedoch meist weniger empfindlich wahrgenommen (Hummel & Livermore, 2002) und äußern sich als Wärme, Stechen, Ziehen oder Kribbeln in der Nase, dem Rachenraum, entlang des Nackens und im Gesicht.

Als 5. Hirnnerv führt der Trigeminus gemischt sensibel und motorische Faserqualitäten. Wie der Name bereits vermuten lässt, spaltet er sich, nachdem er das Ganglion trigeminale durchzogen hat in drei Äste auf: den Nervus ophthalmicus, Nervus maxillaris und Nervus mandibularis. Die Innervation des Mandibularis ist motorisch und sensorisch im Bereich des Kinns, Unterkiefers, der Kaumuskulatur, der vorderen zwei Drittel der Zunge sowie der Wangenschleimhaut weniger relevant für den Riechprozess. Dagegen versorgen sowohl der Ophthalmicus (neben innervierten Arealen der Augen und der Stirnhaut), als auch der Maxillaris (neben Arealen der Gesichtshaut zwischen Augen und Lippen, dem vorderen Schläfenbereich und dem Oberkiefer) die Schleimhäute der Nasenhöhlen und den Bereich der Nasenscheidewand sensibel (Trepel & Dalkowski, 2015).

Neurophysiologische Unterschiede der trigeminalen Sinneswahrnehmung konnten hier bei der Empfindung von brennenden/schmerzhaften gegenüber scharf/stechenden Qualitäten festgestellt werden. Der Klassifikation von Erlanger und Gasser folgend, ergibt sich die Unterteilung in dünn myelinisierte A δ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern (Anton & Peppel, 1991, Sekizawa & Tsubone, 1994).

Die von A δ -Fasern wahrgenommenen scharf/stechenden Qualitäten können direkt nach einem Reiz wahrgenommen werden. Die brennend/schmerzhaftige Wahrnehmung der C-Fasern ist erst nach wenigen Sekunden Verzögerung möglich (Hummel, 2000).

Die trigeminalen Nozizeptoren können empfindlicher auf Reize reagieren als ihre vergleichbaren Äquivalente in der Haut, da sie im Unterschied dazu nicht mit Plattenepithel bedeckt, sondern freiliegend in der Schleimhaut exponiert sind (Hummel & Livermore, 2002).

Abbildung 2: Nerven des Nasenseptums. aus: Schünke et al., (2015)

1.3.2. Periphere trigeminale Rezeptoren

Viele Rezeptoren des trigeminalen Systems gehören zur Familie der Transient receptor potential channels (TRP). Es konnten bereits mehrere Unterkategorien dieser TRP-Kanäle nachgewiesen werden.

Bekannte trigeminale Rezeptoren sind der TRPV1 (V1 = vanilloid family 1), TRPM8 (M8 = melastin-8), TRPA1 (A1 = ankyrin 1), TRPV3 (V3 = vanilloid family 3) und nicht zur TRP-Familie gehörende Rezeptoren endodermaler Herkunft, die bspw. Bitterstoffe wahrnehmen.

Der für diese Arbeit relevanteste Rezeptor ist der TRPV1 (V1 = vanilloid family 1), der auf Temperaturen über 42°C und chemische Reizstoffe wie Gingerol, CO₂, sowie das in Pfeffer enthaltene Capsaicin reagiert (Caterina & Julius, 1999). Der TRPV1-Rezeptor vermittelt brennende bzw. stechende Eindrücke (Filiou et al., 2015). CO₂ ist in der Lage, den TRPV1-Rezeptor eigenständig zu reizen und die Wirkung anderer Reizstoff zu potenzieren (Caterina & Julius, 1999).

Der TRPM8-Rezeptor nimmt kalte Temperaturen von 8-25°C und unterschiedliche chemische Reizstoffe wie Menthol wahr. Von TRPM8-Rezeptoren wahrgenommene Reize

führen zu einem kühlen, frischen Gefühl (Frasnelli et al., 2011a; Zhao et al., 2014; Filiou et al., 2015).

Sowohl bei den TRPV1- als auch TRPM8-Rezeptoren ist ein Habituationseffekt erkennbar, der bei längerer Erregung nachweisbar wird (McKemy, 2011).

TRPA1-Rezeptoren reagieren auf Temperaturen unter 18°C und chemische Substanzen wie Allylisothiocyanat, einem Bestandteil von Senföl (Bandell et al., 2004). Von TRPA1-Rezeptoren wahrgenommene Reize führen zu dumpf, schmerzhaft, brennendem Gefühl (Frasnelli et al., 2011a; Filiou et al., 2015).

Der TRPV3-Rezeptor reagiert auf Temperaturen über 39°C (Peier et al., 2002) und chemische Substanzen wie Thymol (Vogt-Eisele et al., 2007). Die von TRPV3-Rezeptoren wahrgenommenen Reize vermitteln ein warmes Gefühl (Xu et al., 2006).

1.3.3. Beeinträchtigung der trigeminalen Wahrnehmung

Die Verringerung der trigeminalen Wahrnehmung kann das Gefühl einer verstopften Nase erzeugen bzw. verstärken. Dies erklärt sich vermutlich durch die deutlich reduzierte Wahrnehmung des Luftstroms (Li et al., 2018a; Lit et al., 2018b). Umgekehrt konnte nachgewiesen werden, dass PatientInnen mit verstopfter Nase eine verringerte trigeminale Sensitivität besitzen (Scheibe et al., 2014; Poletti et al., 2017). Dies ist bspw. bei chronischer Rhinosinusitis der Fall (Gudziol et al., 2001).

In Untersuchungen mit Menthol als Reizstoff, der am TRPM8-Rezeptor bindet, konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer subjektiven Verbesserung der Nasenbelüftung kommt, obwohl die Nasengänge sich simultan nicht weiteten (Lindemann et al., 2008; Eccles & Jones, 1983; Schriever & Hummel, 2015; Sozansky & Houser, 2014). Dies kann klinisch eingesetzt werden, um die nasale Durchlässigkeit bei PatientInnen mit verstopfter Nase durch Riechtraining mit trigeminalen Reizstoffen zu erhöhen (Oleszkiewicz et al., 2018).

Im Gegensatz dazu bewirkt eine allergische Rhinitis ein stärkeres Ansprechen auf trigeminale Reizstoffe (Shusterman, 2014; Singh & Bernstein, 2014). Insbesondere die Gegenwart des auslösenden Allergens führt zu einer signifikanten Verkürzung der Amplitudenlatenzzeiten der ereigniskorrelierten Potentiale (Doerfler et al., 2006; Pacharra et al., 2017).

Die trigeminale Wahrnehmung wird durch eine vorliegende Hypo- oder Anosmie verschlechtert. So liegen Nachweise für eine häufige Mitbetroffenheit der trigeminalen Sensitivität bei anosmischen Versuchspersonen in psychophysischen Messungen der

trigeminalen Funktion vor (Gudziol et al., 2001; Oleszkiewicz et al., 2017). Dies konnte auch in klinischen Beobachtungen festgestellt werden (Pellegrino et al., 2017; Poletti et al., 2017). Mit Hilfe von fMRT wurde belegt, dass anosmische Versuchspersonen schwächere cerebrale Reaktionen nach Reizung mit CO₂ zeigten als Riechgesunde (Iannilli et al., 2007).

Sowohl die olfaktorische als auch trigeminale Wahrnehmbarkeit von Reizen nehmen mit dem Alter als Teils eines altersentsprechenden neurodegenerativen Prozesses ab (Murphy et al., 2002; Stuck et al., 2006; Frasnelli & Hummel, 2003). Dieses Phänomen wird als Presbyosmie bezeichnet. So kommt es im Alter insbesondere zu einer Atrophie des Bulbus und Tractus olfactorius sowie zum Rückgang der Anzahl der Glomeruli und Mitralzellen (Murphy et al., 2002).

1.4. Interaktionen des olfaktorischen und trigeminalen Systems

Es bestehen neben den bereits deutlich gewordenen anatomisch topographischen Zusammenhängen eine Vielzahl weiterer Verknüpfungen zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System. Dies erschwert schon auf Stimulus-Ebene die isolierte Analyse der einzelnen Wahrnehmungsebenen. An dieser Stelle sei versucht, einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu schaffen.

Als rein selektiver trigeminaler Reiz geltendes CO₂ (Kobal & Hummel, 1988; Frasnelli et al., 2010) bewirkt die Aktivierung als olfaktorisch eingestufte Strukturen wie des orbitofrontalen und piriformen Kortex (Lundström et al., 2011; Albrecht et al., 2010). Frasnelli und Manescu schlugen darauf aufbauend vor, die genannten Hirnareale als chemosensorische Areale zu betiteln (Frasnelli & Manescu, 2017). Umgekehrt können auch von Anosmikern nicht wahrnehmbare Düfte (die dadurch als rein olfaktorisch definiert sind) in genügend hoher Konzentration den Trigemini-Nerv reizen (Doty et al., 1978) und die Aktivierung zentraler trigeminaler Areale bildgebend nachgewiesen werden (Croy et al., 2014b). Eine Vielzahl von Duftmolekülen neigt dazu, sowohl das trigeminale als auch das olfaktorische System zu beeinflussen (Brand et al., 2006). Die Rekrutierung intranasaler Trigemini-Fasern hat ab bestimmten Grenzwerten der Reizintensität und -konzentration eine verminderte Wahrnehmung von Gerüchen durch hemmende Einflüsse des Nervus trigeminus auf den Nervus olfactorius zur Folge (Daiber et al., 2013; Genovese et al., 2017; Cain & Murphy, 1980). Ein physiologisches Erklärmodell für diesen Vorgang stellt die Dominanz von körperlichen Abwehrreflexen wie Niesen gegenüber der Geruchsverarbeitung dar (Genovese et al., 2017). Elektrophysiologisch gelang dahingehend der Nachweis, dass die Antwort auf trigeminale Reize zunächst afferent motorische und atemregulatorische Hirngebiete ansteuert, während die Reaktionen auf Duftstoffe olfaktorische Areale ansteuern. Erst nach

einer Latenz von >300ms beginnt die überlappende kognitive Verarbeitung (Iannilli et al., 2013). Hier kann die Überlagerung trigeminaler und olfaktorischer Reize auch konzentrationsabhängig dazu in der Lage sein, die Reizantwort zu steigern (Kobal & Hummel, 1988; Livermore et al., 1992; Gudziol et al., 2001) und eine stärkere zentrale Reaktion als die Summe der Einzelreize zu bewirken (Boyle et al., 2007). Eine Anosmie hat damit auch die Verminderung der Aktivierung des chemosensorisch trigeminalen Systems zur Folge (Migneault-Bouchard et al., 2020). Ergänzend sei erwähnt, dass die Lokalisierung eines Duftstoffes nur dann sicher möglich ist, wenn dieser eine trigeminale Komponente besitzt (Hummel & Kobal, 1992; Kleemann et al., 2009; Croy et al., 2014b).

1.5. Testverfahren

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Hypo- und Anosmien sowie zur generellen Beurteilung des Geruchssinns stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Während psychophysische Tests rein subjektiv, aber dafür schnell und einfach in der Durchführung sind, stellen objektivierende Verfahren (elektrophysiologisch und bildgebend) meist höhere Voraussetzungen an Materialien, Testzeit und teilweise Einarbeitung sowohl seitens der zu Untersuchenden als auch der Anwendenden.

1.5.1. Psychophysische olfaktorische Testverfahren

Zu den standardisierten psychophysischen Testverfahren, die globale Nutzung finden, zählen der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT), der „Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test“ (CCCRC) und der – auch in dieser Arbeit eingesetzte und seit über 20 Jahren als präferiertes klinisches Testverfahren in Deutschland eingesetzte – Sniffin' Stick Test (Wolfensberger, 2000; Eibstein et al., 2005, Hummel et al., 2007). Ein weiteres im Zuge dieser Forschungsarbeit eingesetztes Verfahren ist die Bestimmung der CO₂-Schwelle (siehe dazu 3.3.4).

Nennenswerte objektivierende Testverfahren sind das Elektroolfaktogramm (EOG) sowie das Ableiten ereigniskorrelierter olfaktorischer Potentiale (OEP) mittels auf Höhe des Riechepithels angebrachter Silberdrahtelektrode (EOG) bzw. am Kopf befestigter Elektroden (OEP) und die bildgebenden Verfahren der Positronenemissionstomographie und der funktionellen Magnetresonanztomographie (Kobal & Kettenmann, 2000).



Abbildung 3: Sniffin' Sticks - v.l.n.r. Duftstifte zur Überprüfung von Schwelle, Diskrimination und Identifikation.

1.5.2. Subjektive trigeminale Testverfahren

Ein Test zur subjektiven Bestimmung der Reizschwelle von ProbandInnen, ab der ein trigeminaler Reiz bewusst wahrgenommen wird, ist die CO₂-Schwelle. Um diese zu bestimmen, wurde ein vor wenigen Jahren für diesen Zweck entwickeltes Gerät verwendet (Hummel et al., 2016).

In einem kleinen Koffer ist eine CO₂-Gasflasche mit einem Druckregulator verbunden, der über eine Konsole steuerbar ist. ProbandInnen erhalten über ein Schlauchsystem mit angeschlossener Nasenbrille CO₂ in beide Nasenlöcher appliziert und betätigen eine Taste, sobald sie das typische Kribbelgefühl wahrnehmen. Die Konzentration der Stimuli beträgt konstant 100%, allerdings passt der Regulator die Reizdauer je nach

Wahrnehmungsvermögen der ProbandInnen um jeweils 50ms auf bis zu 2000ms an. Ähnlich wie bei Berechnung der Geruchsschwelle mittels Sniffin' Sticks werden durch das Betätigen der Taste Wendepunkte markiert, an denen die Reizdauer wechselnd reduziert oder gesteigert wird. Das Gerät gibt als Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte die durchschnittliche Stimulusdauer aus, die für eine subjektiv wahrnehmbare Reizreaktion notwendig ist.

1.5.3. Elektrophysiologische Testverfahren zur Erfassung trigeminaler Sensitivität

Eine objektive Darstellung der Reizwahrnehmung trigeminaler Signale ermöglicht die Ableitung des Negativen Mukosapotentials (NMP). Dieses Verfahren beruht auf dem wissenschaftlich schon früh beschriebenen Erkenntnis, dass ein Zusammenhang von in Elektrotrigeminogrammen aufgezeichneten negativen Amplituden und dem Auftreten von Kribbelempfindungen in der Nase besteht (Kobal, 1981). Eine eigens dafür hergestellte Silberdrahtelektrode in einem dünnen Plastikschauch, eingefasst in Agar, wird innerhalb der Regio respiratoria am Nasenseptum unter endoskopischer Kontrolle eingebracht und

ermöglicht den Nachweis der Reizung trigeminaler Nozizeptoren (Thuerauf et al., 2006). Das NMP gilt als peripheres, nicht als zentrales Schmerzsignal (Lötsch et al., 1997). Die elektrophysiologische Reizreaktion des Nervus trigeminus leitet sich aus der simultanen Aktivität zahlreicher Neurone ab. Daher ist es wichtig, die entstehenden Ableitungen von physiologischen Artefakten kumulativer Aktionspotentiale durch Mechano- oder Thermorezeptoren zu verhindern.

Für die Auswertung von NMPs steht eine nach internationalen Richtlinien angefertigte festgelegte Nomenklatur zur Verfügung. Potentialgipfel negativer Polarität zeigen nach oben und werden mit „N“ bezeichnet, Potentiale positiver Polarität zeigen nach unten und werden mit „P“ bezeichnet (Hummel et al., 2000). Im zeitlichen Verlauf werden die Potentiale entsprechend durchnummeriert. Der erste positive Gipfel erhält die Bezeichnung „P1“, der erste negative Gipfel „N1“.

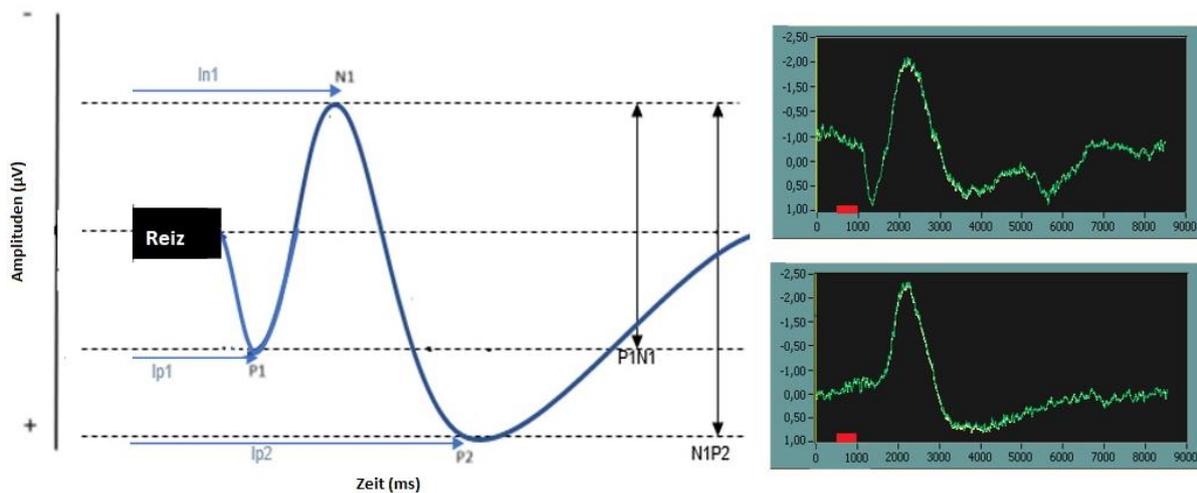


Abbildung 4: Skizze eines NMP. P1 = erster positiver Gipfel, N1 = erster negativer Gipfel, P2 = zweiter positiver Gipfel, Ip1 = Latenzzeit bis P1, In1 = Latenzzeit bis N1, Ip2 = Latenzzeit bis P2, P1N1 = Amplitudendifferenz zwischen P1 und N1, N1P2 = Amplitudendifferenz zwischen N1 und P2 daneben: exemplarische NMPs aus den Versuchen dieser Arbeit
X-Achse: Zeit in ms (der Zeitabschnitt der Duftapplikation ist rot markiert), Y-Achse: Amplitude in μV

Die Differenz der Amplituden wird als Spitze-zu-Spitze-Wert in Mikrovolt (μV) zwischen P1 und N1 (P1N1) bzw. N1 und P2 (N1P2) angegeben.

Die Latenzen, also das zeitliche Intervall, von Beginn des Stimulus bis Maximum der jeweiligen Amplituden werden als Ip1/Ip2 (Beginn Stimulus bis Maximum P1/P2) bzw. In1 (Beginn Stimulus bis Maximum N1) in Millisekunden (ms) angegeben.

Gesicherte Zusammenhänge stellen die Korrelation von Stimuluskonzentration sowie subjektiv berichteter Schmerzintensität der ProbandInnen zur gemessenen Amplitudenstärke (Kobal, 1985), die Abwesenheit verrauschender Grundaktivität bei diesem Messverfahren (Frasnelli et al., 2014) sowie der Möglichkeit des Nachweises von Amplitudenmaxima im

vorderen Septumbereich (Scheibe et al., 2008) dar. Verrauschende Grundaktivität bedeutet, dass ungewollte Einflüsse, wie ubiquitär vorhandene elektrophysiologische Vorgänge auf Zellebene, ermittelte Daten verzerren können.

2. Ziele der Arbeit

Die Arbeit mit Duftstoffen trigeminaler Natur bzw. trigeminaler Geruchsqualität lässt erkennen, dass keine bisher bekannten Wirkstoffe trigeminaler Rezeptoraktivierung notwendig zu sein scheinen, um eine zentrale trigeminale Reaktion auslösen zu können (Han et al., 2018). So erfolgte im Zuge dieser wissenschaftlichen Arbeit der Vergleich von ätherischem Pfefferöl, dem Duftstoff Piperin und CO₂ im Hinblick auf eine periphere trigeminale Reaktion an der Nasenschleimhaut mit Hilfe psychophysischer und elektrophysiologischer Methoden.

Zusammenfassend soll die Arbeit einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen leisten:

- Kann ein Duftstoff auch ohne bekannte rezeptoraktive trigeminale Reizstoffe in der Lage sein, in der peripheren Nasenschleimhaut eine trigeminale Reaktion zu erzeugen?
- Welche objektivierbaren Unterschiede bzw. Übereinstimmungen bestehen beim Vergleich der elektrophysiologischen peripheren trigeminalen Reaktionen bei Stimulation mit Pfefferöl, Piperin und CO₂ zueinander?

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl der ProbandInnen

In die Studie wurden insgesamt 59 gesunde freiwillige ProbandInnen eingebunden. Davon gehörten 30 dem weiblichen und 29 dem männlichen Geschlecht an. Die Altersverteilung lag zwischen 19-62 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren. Eine Mehrheit der ProbandInnen rekrutierte sich aus den Kreisen Studierender (56). Eine vertiefende ethnisch/sozioökonomische Verteilungsbetrachtung der ProbandInnen wurde nicht vorgenommen. Alle ProbandInnen erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die diagnostischen Abläufe und Ziele der Studie, außerdem die nach der am 25.5.2018 in Kraft getretenen DSGVO notwendige Datenrechtsbelehrung.

Alle Teilnehmenden gaben subjektiv normales Riech- und Schmeckvermögen an.

Selbstverständlich wurde die Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration von Helsinki) für die Durchführung der Studie berücksichtigt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TU Dresden positiv begutachtet (EK203052017).

3.2. Duftstoffe

In dieser Studie wurde mit ätherischem Pfefferöl als rein olfaktorischem sowie Kohlenstoffdioxid (Konzentration 50%) und Piperin (gelöst in geruchsneutralem Propylenglykol - Konzentration 3%) als trigeminalen Reizstoffen gearbeitet. Pfefferöl und Piperin liegen als klare, im Falle des Piperin mit einem Gelbstich versehene, Flüssigkeiten vor. CO₂ ist ein farbloses Gas, welches an der Mukosa appliziert als ein deutliches trigeminale Signal wahrgenommen wird. Das Pfefferöl wurde von Takasago Europe Perfumery Laboratory S.A.R.L. (Paris, F) bereitgestellt. Das Piperin/Propylenglykol-Gemisch wurde mit dem als Feststoff vorliegenden Piperin in der Klinikapotheke des Universitätsklinikums Dresden hergestellt. Eine Untersuchung des Pfefferöls mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie ergab Caryophyllen als Hauptbestandteil des Öls (Konzentration 27,7%), welches verantwortlich für den typischen Pfefferduft ist. Eine in-vivo Ligandenanalyse an TRP-Rezeptoren zeigte starke Reaktionen der TRPV1-Zellreihe auf Piperin, nicht aber auf das Pfefferöl. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass das ätherische Öl keine die trigeminalen Rezeptoren aktivierenden Bestandteile besitzt. Oben genannte Untersuchungen wurden vom Hersteller durchgeführt.

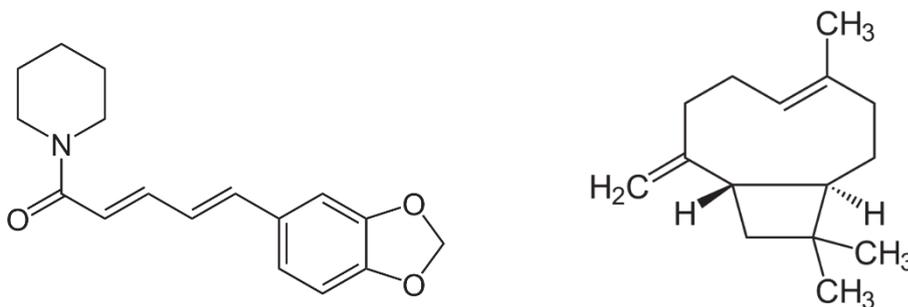


Abbildung 5: Strukturformen von Piperin (links) und Caryophyllen (rechts)

3.3. Eingesetzte subjektive Testverfahren

3.3.1. Sniffin' Sticks

Der Sniffin' Stick Test ist ein Untersuchungsverfahren mit insgesamt 112 Stiften, deren Minen aber nicht mit Farbe, sondern Duftstoffen unterschiedlicher Wahrnehmbarkeit, Intensität, Qualität und chemischer Zusammensetzung befüllt sind. Jeder im Test genutzte Stift wird zu mindestens einem Zeitpunkt für ein kurzes Intervall von etwa 3-5 Sekunden ohne Kappe unter beiden Nasenlöchern der Testpersonen sanft geschwenkt. Um eine bessere Durchführung zu gewährleisten, sind die Stifte farbig markiert, dem daraus entstehenden Problem einer Testbeeinflussung der Teilnehmenden wird begegnet, indem deren Augen mit Masken abgedeckt werden. Der Untersuchungsraum sollte frei von ablenkenden Einflüssen, besonders intensiver Düfte oder Zugluft sein.

Alle PatientInnen führen dann drei Subtests durch: einen Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest (SDI).

Der Schwellentest setzt sich aus 48 Duftstiften - je drei Stiften in 16 Konzentrationsstufen - zusammen. Je einer der drei Stifte enthält Phenylethylalkohol (PEA = Rosenduftstoff), die anderen beiden geruchslose Lösungsmittel. Begonnen wird mit der niedrigsten Konzentrationsstufe – die ProbandInnen erhalten jeweils die Aufgabe, den Stift mit enthaltenem PEA zu identifizieren. Der korrekte Stift wird randomisiert präsentiert. Erkennt die Testperson den korrekten Stift zweimal nacheinander richtig, gilt die Konzentrationsstufe als korrekt identifiziert, und es kann die nächstverdünnte Konzentrationsstufe genutzt werden. Liegt die Testperson falsch, wird die nächstniedrigere Konzentrationsstufe präsentiert. Der Test endet, nachdem ein solcher Intensitätswechsel 7mal durchlaufen wurde. Der mittlere Zahlenwert der letzten 4 Konzentrationsstufen, an denen ein Intensitätswechsel erfolgte, fließt als absoluter Zahlenwert in den SDI-Test ein. Der Diskriminationstest prüft die Fähigkeit der Testperson eindeutig wahrnehmbare Düfte voneinander abzugrenzen. Erneut wird mit 16 mal 3 Stiftriplets geprüft. Die Summe aller richtig abgegrenzten Düfte geht als absoluter Zahlenwert in den SDI-Test ein. Die 16 unterschiedlichen, beim Identifikationstest zu erkennenden Düfte, sollen anhand einer Multiple-Choice-Vorlage möglicher Antworten mit ausgeschriebenem Begriff und dazugehöriger Abbildung (bspw. „Melone“, „Rauch“, „Rose“) von der Testperson korrekt benannt werden. Hier ist es der Testperson möglich, ohne Verblindung und länger als 5s Kontakt zum Riechstift zu haben. Die Summe richtig zugeordneter Düfte geht als absoluter Zahlenwert in den SDI-Test ein. Das Berühren der Sniffin' Sticks sollte stets mit Handschuhen erfolgen, um eine Verunreinigung durch Körper- oder sonstige Gerüche zu verhindern.

Nach Angabe einer konkreten Antwort durch die Testperson ist keine Korrektur mehr

möglich. Für Normosmie ergeben sich altersabhängige Richtwerte, die der Tabelle 1 zu entnehmen sind (Kobal & Kettenmann, 2000; Wolfensberger et al., 2000; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

Tabelle 1: Altersabhängige SDI-Normwerte

Alter in Jahren	SDI-Normwerte der Altersgruppe
5-10	≥ 19,4
11-20	≥ 28,5
21-30	≥ 30,75
31-40	≥ 30,5
41-50	≥ 28,15
51-60	≥ 27,25
61-70	≥ 24,88
71-80	≥ 19,2
≥80	≥ 13

3.3.2. Hedonik und Intensität

Zur individuellen Einschätzung der Hedonik und Intensität der eingesetzten Duftstoffe wurden je 10ml der Piperin-Mischung und des Pfefferöls in geruchsneutrale Polyethylen-Flaschen (Gesamtfüllmenge ca. 200ml) umgefüllt. Diese sind leicht eindrückbar und ermöglichen dadurch den Austritt der darin enthaltenen Luft durch einen schmalen Schlauch. Die Testpersonen wurden gebeten, die Intensität des Dufts mit Hilfe einer Numerischen Rating Skala von 1 (kaum wahrnehmbar) bis 10 (starke Intensität) einzuordnen. Die Einschätzung der Hedonik der Düfte geschah anhand einer Numerischen Skala von -5 (äußerst unangenehm) bis 5 (sehr angenehm) und wurde je einmal vor und nach Durchführung der am Olfaktometer durchgeführten Untersuchungen erhoben (siehe 3.4.).

3.3.3. Lateralisierung

Die unter 3.3.2. beschriebenen Flaschen wurden für ein zusätzliches Prüfverfahren eingesetzt, bei dem je eine Flaschen mit Duftstoff und eine ohne Inhalt in einer eigens dafür vorgesehenen Apparatur eingesetzt werden. Diese ermöglicht es den Testpersonen, selbstständig gleichzeitig geringe Mengen Luft (14ml) aus den beiden Flaschen herauszudrücken. Die Ausführungsgänge mündeten dabei in die Nasenlöcher der jeweiligen Testperson, mit dem Ziel, eine möglichst hohe Duftkonzentration am Riechepithel zu erreichen. In je 40 Wiederholungen mussten die Testpersonen angeben, auf welcher Seite

sie den Duftstoff lokalisieren. Ähnlich wie beim Sniffin' Stick Verfahren wurden die Testpersonen verblindet und die Position der Flasche mit Duftstoff vom Versuchsleiter zufällig vor Duftdarbietung festgelegt. Dabei wurde der Duftstoff je 20mal rechts und 20mal links mit Pausen von ca. 30s zwischen den Versuchen präsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass Düfte, die gut lateralisiert sind, eine trigeminale Komponente besitzen (Frasnelli et al., 2010).

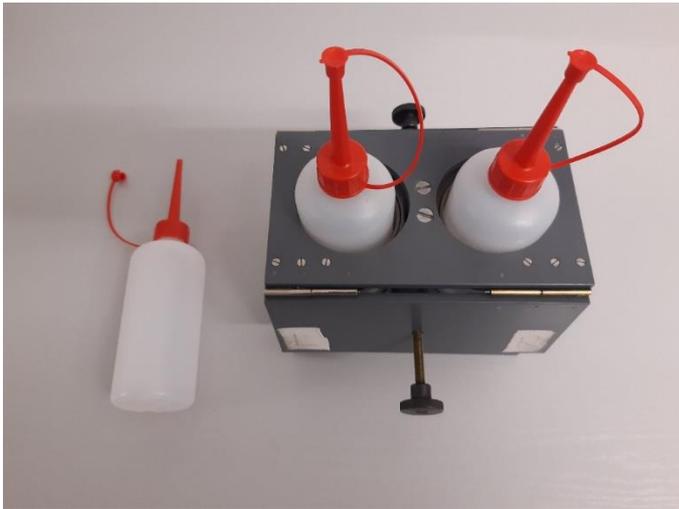


Abbildung 6: Polyethylenflaschen im für den Lateralisierungstest eingesetzten Apparat

3.3.4. CO₂-Schwelle

Zur Einschätzung, ab welcher Reizstärke die Testpersonen das trigeminale Reizgas CO₂ bewusst haben wahrnehmen können, wurde deren CO₂-Schwelle bestimmt.

Dabei wurden durch beidseitig in die Nasenlöcher eingeführten Kanülen, die mit einer CO₂ enthaltenen Gasflaschen verbunden waren, im Abstand von je 10s CO₂-Stimulationen unterschiedlicher Dauer (je Vielfache von 50ms) appliziert. Sobald die Testpersonen eine trigeminale Reizung verspürten, mussten sie einen Knopf betätigen. Dieses Verfahren stellt eine zuverlässige, schnelle und kostengünstige Routinemethode dar, um das trigeminale System zu untersuchen (Hummel et al. 2016).

3.4. Eingesetzte objektive Testverfahren – NMP

Um die für eine verwertbare Messung der NMPs notwendigen Ausgangsvoraussetzungen zu erfüllen, bedient man sich eines Olfaktometers. In dieser Studie wurde ein Olfaktometer vom Typ OM6b der Firma Burghart aus Wedel/Deutschland genutzt. Dieses Olfaktometer ist in der Lage, bis zu 6 Düfte in eine Versuchsreihe einzubringen, die nach dem Schaltprinzip von

Kobal zuschaltbar sind (Kobal, 1985). Hauptfunktionsweise ist die rechteckige Applikation exakt definierter Konzentrationen eines Duftstoffes in Trägergas, in einer bestimmten Reizdauer. Rechteckig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass sowohl Anstieg als auch Abfall der Reizkonzentration schnellstmöglich erfolgen soll. Im Falle des Olfaktometers OM6b sind es 66% der voreingestellten Konzentration in weniger als 20ms. Im Interstimulusintervall wird das reine, saubere, duftstofffreie Trägergas appliziert. So bleibt die effektive Stromstärke stets gleich, nur die molekulare Zusammensetzung ändert sich. Das bereits erwähnte Trägergas wurde dem Olfaktometer über die zentrale Druckluftanlage des Universitätsklinikums Dresden mittels eines Überdrucks von 1,5bar zugeführt. Während des Versuches waren je ein Aufbereitungsmodul pro Duftstoff und ein Modul für CO₂ zugeschaltet. Die zusätzlich verschalteten Mischluft- und Reinluftmodule enthalten destilliertes Wasser. Durchströmt das Trägergas die Module, so wird es mit den Reiz-/Duftstoffen gesättigt. Nun wird der Luftstrom über Schläuche, die in einem frei beweglichen und höhenvariabel einstellbaren Haltestativ fixiert sind, bis in ein Nasenstück aus Teflon (Innendurchmesser 2-3mm) weitergeleitet, welches in ca. 1-2cm Tiefe frei schweben intranasal platziert wird.

Die Kontrolle darüber, welche Gase in das Nasenstück weitergeleitet werden, ermöglicht ein über Magnetventile und eine Vakuumpumpe funktionierender Absaugmechanismus. Dieser saugt je nach vorprogrammierter Einstellung Reinluft bzw. Duftgemisch ab, um die gewünschten Duftreize und Stimulusintervalle zu erzeugen.

Das eingebaute Heizsystem des Olfaktometers erlaubt die Erwärmung des applizierbaren Luftstroms auf Körpertemperatur vom Eintritt in die Duftkammern bis zum Austritt aus dem intranasalen Schlauch. Besagtes System ist sowohl zentral als auch innerhalb der Befeuchtungsmodule eingebaut. Dem Luftstrom wird feuchtwarmer destillierter Wasserdampf zugeführt, welcher ein Milieu schafft, in dem dieser als subjektiv nicht unangenehm wahrgenommen wird und keine trigeminalen Rezeptoren mehr erregt ($\geq 80\%$ relative Feuchtigkeit) (Hummel & Kobal 2001; Hummel & Livermore 2002). Die Kontrolle und Aufzeichnung der Messungen erfolgt mit Hilfe der Steuerungssoftware OM6b4.2 (Kobal, Erlangen, D). Dieses ermöglicht außerdem die manuelle Steuerung von Reizauslösung, -dauer und -intervall und speichert alle erfassten Daten ab 530ms vor jeder Reizapplikation. Zur Auswertung der Daten, inklusive teils manueller, teils automatischer Korrektur anfallender Messartefakte, wie etwa durch falsche Atmung oder Bewegungen der ProbandInnen, steht das Programm EPEvaluate (Kobal, Erlangen, D) zur Verfügung.



Abbildung 7: Das für die experimentelle Durchführung zum Einsatz gekommene Olfaktometer der Baureihe OM6b (Burghart, Wedel, Deutschland)

3.5. Versuchsablauf

3.5.1. Die velopharyngeale Atemtechnik

Nach erfolgreichem Abschluss aller Voruntersuchungen war die Einweisung der Testpersonen in das Olfaktometer notwendig. Unkontrollierte Atmung ist in der Lage, die gemessenen intranasalen Reize intensiv zu beeinflussen. Eine spezielle Atemtechnik – die Mundatmung mittels velopharyngealem Verschluss – hebt diese Reizbeeinflussung effektiv auf (Kobal, 1981). Mittels eines Anemometers, das mit einem Oszilloskop verbunden ist, kann diese Atmung effektiv trainiert werden. Dafür wird ein elektrischer Widerstand, dessen Wert sich temperaturabhängig ändert (Thermistor), von der Testperson direkt unterhalb der Nasenlöcher positioniert. Dieser macht die warmen Luftströme der Atemluft durch den Ausschlag der Linie des Oszilloskops visuell darstellbar. Nach spätestens 5min waren alle ProbandInnen in der Lage, den velopharyngealen Übergang bei der Atmung gut genug zu schließen, um keinen nasalen Luftstrom mehr zu erzeugen.

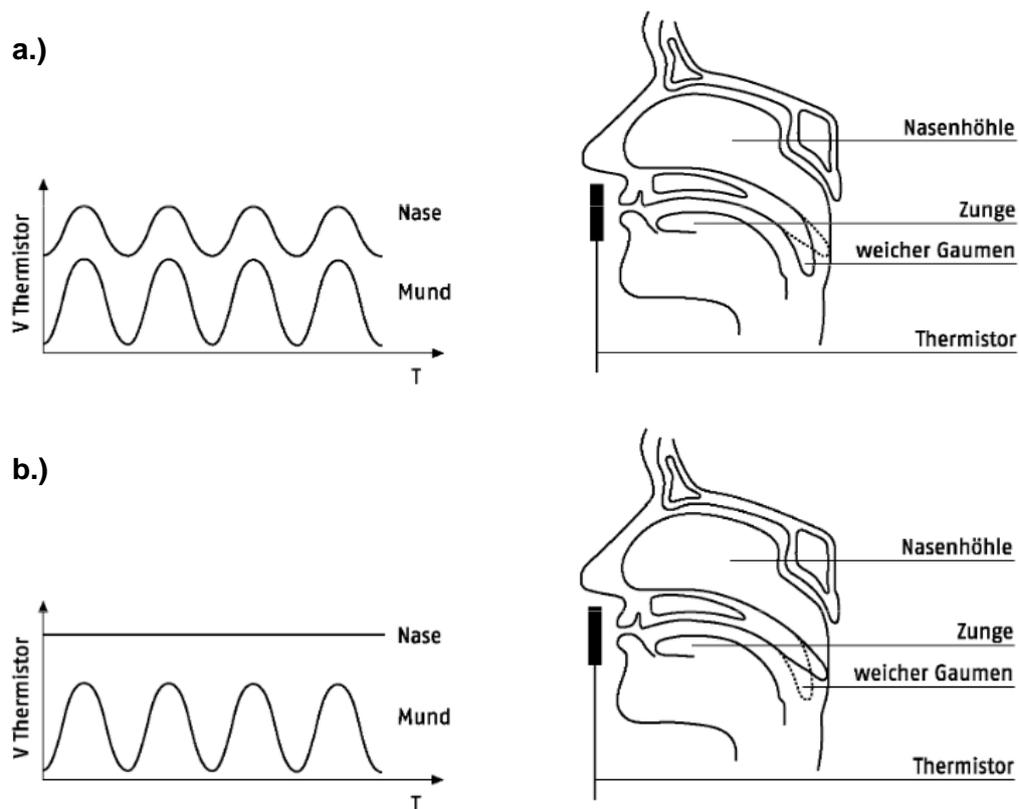


Abbildung 8: Dargestellt ist der Luftfluss aus Nase und Mund sowie die entsprechende Haltung des weichen Gaumens in der Sagittalebene bei unterschiedlichen Atemmethoden.

a.) Dargestellt ist die freie Atmung bei geöffnetem Mund. Diese führt zu einem Luftfluss aus Mund und Nase.

b.) Dargestellt ist die Kontrolle des velopharyngealen Überganges durch Anheben des Weichen Gaumens bei geöffnetem Mund. Es besteht ein Luftfluss durch den Mund, nicht aber mehr durch die Nase.

T = Zeit, V Thermistor = Spannung durch Thermistor beeinflusst. aus: Grünewald (2009)

Die Testpersonen wurden instruiert, während der Messungen möglichst nicht zu zwinkern. Wenn ein Zwinkern unvermeidbar erschien, sollte es kurz nach Applikation eines Duftstoffs geschehen. Ein Zwinkern direkt während der Applikation, und damit dem Zeitpunkt der Aufzeichnung von Potentialen, sollte vermieden werden. Um die Ablenkung der ProbandInnen durch Störgeräusche zu verhindern, wurde den Testpersonen ein rauschendes Geräusch in einem gleichbleibenden Frequenzbereich und konstanter Lautstärke (70dB) über Kopfhörer eingespielt. Dieser Klang wird als Weißes Rauschen bezeichnet (Müller, 1979).

3.5.2. Aufzeichnung der Elektrokulogramme

Es wurde ipsilateral der Messelektrode eine Elektrode über der Augenbraue mittels Elektrodencreme (EC2™, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) befestigt. Diese dient dazu, Artefakte durch Augenbewegungen und -zinkern besser detektierbar zu machen und entsprechend in der Auswertung zu berücksichtigen. Die Messelektrode wurde zur Stabilisierung in einem speziellen Brillengestell fixiert.

3.5.3. Geräte- und Versuchseinstellungen

Reize wurden für alle Duftstoffe mit einer Vorlaufzeit von 500ms über eine Dauer von 1000ms nasal appliziert, die Aufzeichnungsdauer dabei auf 8.2s eingegrenzt. Es wurde mit einer Abtastfrequenz von 125 Hz mit einem Band-pass Filter von 0.01-15 Hz gemessen. Die Signale wurden mit einem 14-Kanal-Verstärker aufgezeichnet (Neurofax, Nihon Kohden, Japan).

Die Temperatur des Olfaktometers wurde auf 37°C eingestellt. Die Luftfeuchtigkeit betrug durchgehend 80%, der Luftstrom 6 l/min. Während der Duftapplikation wurde dies mit der Mischung von je 4 l/min Luftstrom der Duftproben von Piperin und Pfefferöl mit einer Verdünnung geruchsneutraler Luft mit 2 l/min bzw. 2.2 l/min CO₂ mit einer Verdünnung von 3.8 l/min erzielt. Die Duftgemische für Piperin, Pfefferöl und CO₂ wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge jeweils 20mal mit einem Interstimulusintervall von 45 Sekunden präsentiert.

3.6. Statistische Analyse

Die Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha < 0,05$ sowie für Trends $\alpha < 0,1$ festgelegt. Soweit für notwendig erachtet ist bei multiplen Tests die Alpha-Fehler-Kumulierung nach Bonferroni korrigiert. Die Parameter wurden vor Analyse nach den drei Duftstoffen aufgeteilt:

Reiz 1 = Pfefferöl, Reiz 2 = Piperin und Reiz 3 = CO₂. Eine mit Sternchen gesetzte Markierung in den nachfolgenden Tabellen bedeutet, dass Signifikanz auf dem 0,05-Niveau besteht.

Der zwischen dem 1. und 3. Quartil der Werte einer Datengesamtheit befindliche Bereich wird als Interquartilsabstand (IQA) bezeichnet. Ausreißer in der Analyse werden unterschieden zwischen milden und extremen Ausreißern. Ein moderater Ausreißer liegt vor, wenn der Messwert einen Abstand zur 1. oder 3. Quartile von 1,5*IQA bis 3*IQA besitzt. Mehr als 3*IQA Abstand zur 1. oder 3. Quartile zeichnet einen extremen Ausreißer aus. Sobald extreme Ausreißer in der Auswertung ersichtlich geworden sind, wurde darauf

hingewiesen und alle mit dem extremen Ausreißer assoziierten Messwerte verworfen (siehe 4.3).

3.6.1. Einfaktorielle Varianzanalyse

Für die Auswertung der objektivierenden Messverfahren (Latenz sowie Amplituden des NMP) wurde der Effekt der Duftstoffe auf das Reizverhalten mittels einfaktorieller ANOVA (engl. Analysis of variance) geprüft. Die post-hoc Berechnungen wurden nach Bonferroni analysiert. Nach Cohen wurde die Stärke des Effekts wie folgt definiert: Werte $<0,06$ = kleiner Effekt, Werte $0,06-0,14$ = mittlerer Effekt, Werte $>0,14$ = starker Effekt (Cohen, 1988). Die Stärke des Effekts ist angegeben als partielles Eta-Quadrat (η^2).

Analog zu vorangegangenen Forschungsarbeiten, die sich mit der Analyse elektrophysiologischer Reizreaktionen befassten, wurde von mittels Shapiro-Wilk-Test beurteilter Normalverteilung ausgegangen. Gleiches gilt für die Annahme der Varianzhomogenität im Levene-Test. Die ANOVA verhält sich nicht normalverteilten Daten gegenüber robust (Schmider et al., 2010). Die Sphärizität als notwendige Voraussetzung einer ANOVA mit Messwiederholung wurde für Werte im Mauchly-Test $\geq 0,05$ akzeptiert (Salkind, 2006). Vor Datenauswertung wurde festgelegt, dass bei Verletzung der Annahme die Freiheitsgrade abhängig von Huynh-Feldt Epsilon bei Werten $\geq 0,75$ nach Huynh-Feldt sowie bei Werten $<0,75$ nach Greenhouse-Geisser korrigiert werden (Salkind, 2006). Der genannte Kasus ist nicht eingetreten.

3.6.2. Korrelationsanalyse

Es wurden Korrelationsanalysen nach Pearson bestimmt, um Zusammenhänge zwischen den einzelnen psychophysischen und objektiv eruierten Messwerten zu betrachten. Nach Cohen wurde die Stärke der Korrelation wie folgt definiert: $|r| = 0,1-0,3$ geringe/schwache Korrelation, $|r| = 0,3-0,5$ mittlere/moderate Korrelation, $|r| > 0,5$ große/starke Korrelation (Cohen, 1988). Durch die Quadratsumme der Korrelationswerte kann weiterhin das Bestimmtheitsmaß als Gütemaß der linearen Regression berechnet werden. Der Wert gibt in Prozent an, wie gut die unabhängige Variable dazu geeignet ist, die Varianz der abhängigen Variablen zu erklären. Dabei entspräche ein Wert von 0% einem unbrauchbaren Modell, ein Wert von 100% einem perfekten Modell.

4. Auswertung

4.1. Deskriptive Statistik

Von anfänglich 59 ProbandInnen wurden vier wegen des Unterschreitens der Schwelle für Normosmie im SDI-Test (siehe Tabelle 1: Altersabhängige SDI-Normwerte) ausgeschlossen. Zur Durchführung der subjektiven Einschätzung von Hedonik, Intensität und der Lateralisierungsversuche erklärten sich 50 ProbandInnen bereit. Das aus 59 Personen bestehende Gesamtkollektiv umfasste 29 Männer sowie 30 Frauen im Alter von 19 bis 62 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren (± 7 Jahre). Der Altersmedian lag bei 23 Jahren. In der verbleibenden aus 50 Personen bestehenden Gruppe befanden sich 23 Männer und 27 Frauen.

4.2. Psychophysische Testungen

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der psychophysischen Testungen im Überblick unter Angabe der Standardabweichung. Die detailliertere Aufarbeitung wird im weiteren Verlauf dargestellt.

Tabelle 2: Angegeben sind jeweils Durchschnittswert und Standardabweichung. SDI = Summe von Geruchsschwelle, -diskriminierung und -identifikation S = Geruchsschwelle, D = Geruchsdiskriminierung, I = Geruchsidentifikation, CO₂ = Kohlenstoffdioxid, N = Anzahl, ms = Millisekunden.

	Anzahl	Ø-Werte
SDI	N=59	36,23 ($\pm 3,84$)
S	N=59	8,46 ($\pm 2,20$)
D	N=59	13,80 ($\pm 1,42$)
I	N=59	13,95 ($\pm 2,53$)
CO ₂ -Schwelle (ms)	N=59	686,51 ($\pm 469,82$)
Lateralisierung Piperin links	N=50	10,86 ($\pm 2,97$)
Lateralisierung Piperin rechts	N=50	10,30 ($\pm 2,53$)
Lateralisierung Piperin gesamt	N=50	10,58 ($\pm 2,77$)
Intensität Piperin vor Versuch	N=50	3,22 ($\pm 1,68$)
Hedonik Piperin vor Versuch	N=50	0,32 ($\pm 1,42$)
Intensität Piperin nach Versuch	N=50	3,02 ($\pm 1,64$)
Hedonik Piperin nach Versuch	N=50	0,30 ($\pm 1,31$)
Lateralisierung Pfefferöl links	N=50	12,00 ($\pm 3,08$)
Lateralisierung Pfefferöl rechts	N=50	10,98 ($\pm 3,51$)

Lateralisierung Pfefferöl gesamt	N=50	11,49 ($\pm 3,32$)
Intensität Pfefferöl vor Versuch	N=50	6,80 ($\pm 1,75$)
Hedonik Pfefferöl vor Versuch	N=50	0,14 ($\pm 2,35$)
Intensität Pfefferöl nach Versuch	N=50	6,12 ($\pm 1,86$)
Hedonik Pfefferöl nach Versuch	N=50	0,22 ($\pm 2,06$)

4.2.1. Riechvermögen

Die Riechtestung mittels Sniffin' Sticks ergab durchschnittlich in der Schwellenmessung einen Wert von 8,46 Punkten ($\pm 2,20$), in der Diskriminierungsmessung einen Wert von 13,80 Punkten ($\pm 1,42$) und in der Identifikationsmessung einen Wert von 13,95 Punkten ($\pm 2,53$). Es ergab sich ein SDI-Wert von durchschnittlich 36,23 Punkten ($\pm 3,84$).

Es zeigten sich 4 ProbandInnen mit einer Hyposmie.

4.2.2. CO₂-Schwelle

Die CO₂-Schwelle der ProbandInnen lag durchschnittlich bei 687ms (± 470 ms). Der Median lag hier bei 562ms. Es konnte kein Deckeneffekt beobachtet werden.

4.2.3. Lateralisierung

Die Auswertung der Lateralisierungsversuche zeigte ähnliche Ergebnisse für die unterschiedlichen Duftstoffe und Nasenlöcher.

So gelang durch das linke Nasenloch das korrekte Erkennen von durchschnittlich 11,86 der mit Piperin gefüllten Flaschen ($\pm 2,97$ / 54,3% korrekte Antworten) sowie 12 der mit Pfefferöl gefüllten Flaschen ($\pm 3,08$ / 60% korrekte Antworten).

Durch das rechte Nasenloch gelang durchschnittlich das korrekte Erkennen von 10,30 der mit Piperin gefüllten Flaschen ($\pm 2,53$ / 51,5% korrekte Antworten) sowie 10,98 der mit Pfefferöl gefüllten Flaschen ($\pm 3,51$ / 54,9% korrekte Antworten). Insgesamt konnte damit Piperin weniger gut im Lateralisierungstest detektiert werden als Pfefferöl mit Werten von insgesamt 10,58 ($\pm 2,77$ – 52,9%) korrekt erkannten Flaschen für Piperin und 11,49 ($\pm 3,32$ – 57,45%) korrekt erkannten Flaschen für Pfefferöl. Besonders einer Probandin gelang es, überdurchschnittlich viele richtige Angaben zu machen. Sie erkannte durch das linke Nasenloch 17/20-mal Piperin sowie 19/20-mal Pfefferöl sowie durch das rechte Nasenloch 18/20-mal Piperin und 20/20-mal Pfefferöl. Mit einem Wert von $p = 0,136$ zeigte die Berechnung der Pearson-Korrelation, dass nur eine geringe positive Korrelation zwischen

dem Ergebnis insgesamt richtiger Angaben im Lateralisierungsversuch mit Piperin und Pfefferöl besteht.

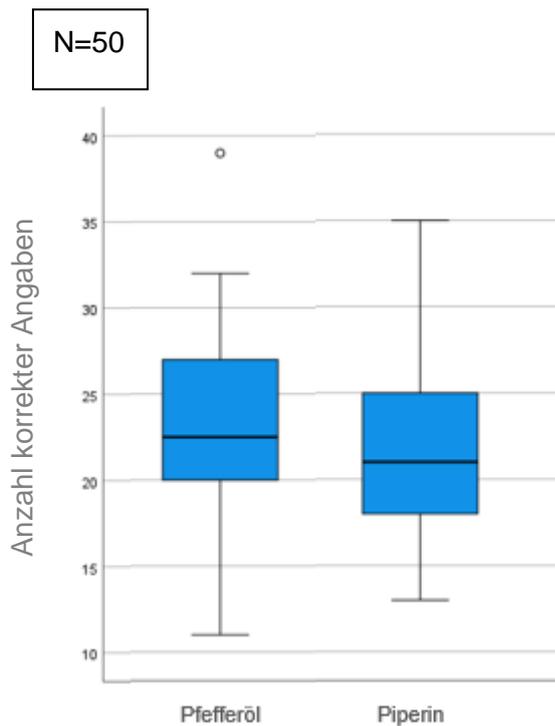


Abbildung 9: Boxplot des Lateralisierungsversuchs bei N=50.

4.2.4. Intensität und Hedonik

Die durchschnittlich wahrgenommene Intensität des Piperins auf einer Skala von 1 bis 10 betrug vor Durchführung der Versuche am Olfaktometer 3,22 ($\pm 1,68$) und danach durchschnittlich 3,02 ($\pm 1,64$). Die Hedonik des Piperins wurde auf einer Skala von -5 bis 5 vor dem Versuch durchschnittlich mit 0,32 ($\pm 1,42$) und nach dem Versuch durchschnittlich mit 0,30 ($\pm 1,31$) angegeben.

Die durchschnittlich wahrgenommene Intensität des Pfefferöls auf einer Skala von 1 bis 10 betrug vor Durchführung der Versuche am Olfaktometer 6,8 ($\pm 1,75$) und danach durchschnittlich 6,12 ($\pm 1,86$). Die Hedonik des Pfefferöls wurde auf einer Skala von -5 bis 5 vor dem Versuch durchschnittlich mit 0,14 ($\pm 2,35$) und nach dem Versuch durchschnittlich mit 0,22 ($\pm 2,06$) eingeschätzt.

4.3. Elektrophysiologische Messwerte

Die Auswertung des NMP und Anfertigung der statistischen Analyse erfolgte nach Ausschluss der hyposmotischen ProbandInnen und erforderte das Ausschließen weiterer 27 ProbandInnen. Grund dafür war, dass in den Messungen zu viele Artefakte vorlagen. Besagte artefakt- und störungsfreie Messungen der Werte der Amplituden P1, N1, P2 sowie der Latenzzeiten Ip1, In1, Ip2 aller genutzten Duftstoffe gelang bei 28 der ProbandInnen. Die Ableitung von NMPs aufgeschlüsselt nach eingesetztem Duftstoff gelang bei 35 ProbandInnen unter Einsatz von Piperin (59%), 38 ProbandInnen unter Einsatz von Pfefferöl (64%) sowie 31 ProbandInnen unter Einsatz von CO₂ (53%). In der zur Übersichtlichkeit der Daten angefertigten Darstellung der Messwerte im SPSS Boxplot zeigten 4 der Datensätze Messwerte mit extremen Ausreißern, was zum Ausschluss dieser ProbandInnen führte. Der Ausschluss dieser Versuchsteilnehmenden führte wiederum dazu, dass zwei vorher mäßige Ausreißer nun extreme Ausreißer wurden. Diese wurden ebenfalls ausgeschlossen. Alle nachfolgenden Daten beziehen sich damit auf die Daten eines ProbandInnenkollektivs von N= 22, davon 9 Männer (ca. 41%) und 13 Frauen (ca. 59%) mit einem Altersdurchschnitt von 23 (±3) Jahren.

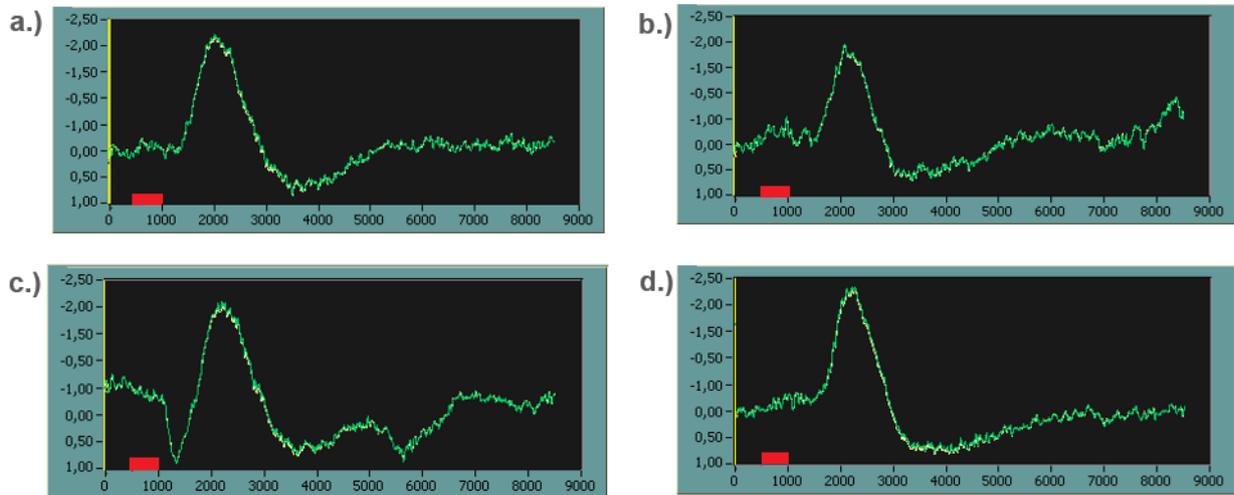


Abbildung 10: Exemplarische in dieser Arbeit erfasste NMPs für a.) Pfefferöl b.) Piperin sowie c.) und d.) CO₂. Die Dauer der Reizapplikation ist rot markiert.

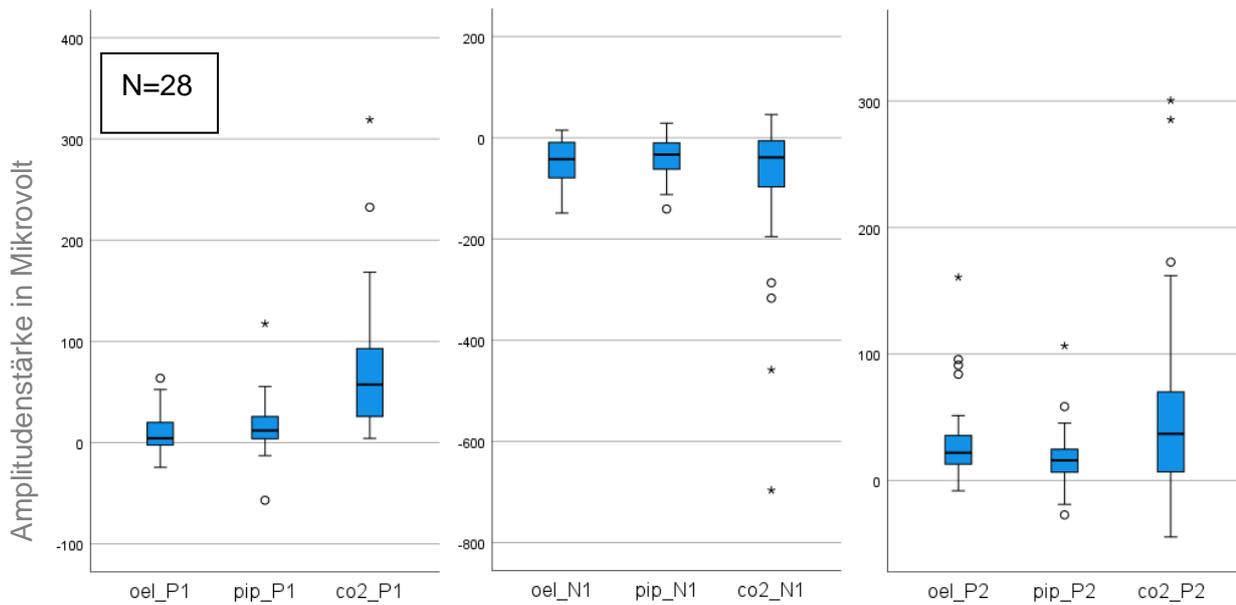


Abbildung 11: Boxplots der Amplitudenstärken bei N=28. Mit * sind extreme Ausreißer gekennzeichnet. Mit ° sind moderate Ausreißer gekennzeichnet. oel = ätherisches Pfefferöl, pip = Piperin, co2 = Kohlenstoffdioxid, N1/P1/P2 = Gipfel der Amplituden

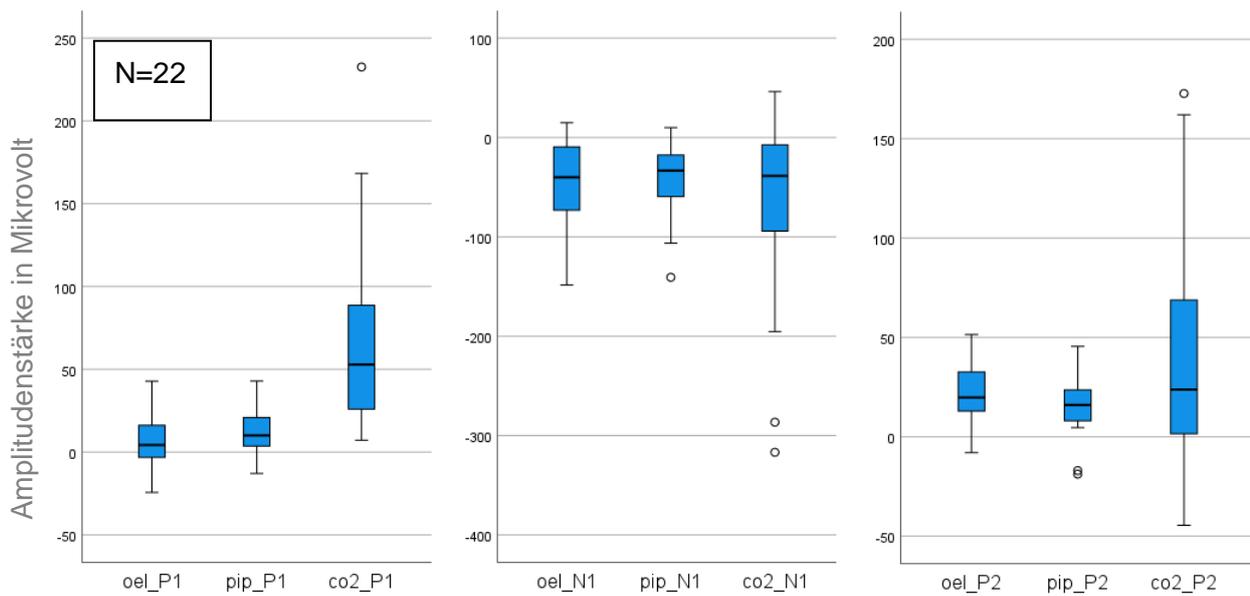


Abbildung 12: Boxplots der Amplitudenstärken bei N=22. Mit * sind extreme Ausreißer gekennzeichnet. Mit ° sind moderate Ausreißer gekennzeichnet. oel = ätherisches Pfefferöl, pip = Piperin, co2 = Kohlenstoffdioxid, N1/P1/P2 = Gipfel der Amplituden

4.3.1. P1-Amplitude

Tabelle 3: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der P1-Amplitude in Mikrovolt (μV) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in μV	Standardabweichung in μV
Pfefferöl	7,08	15,73
Piperin	11,67	14,80
CO ₂	68,30	55,68

Die Amplitude von P1 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 7,08 μV ($\pm 15,73\mu\text{V}$), für Piperin 11,67 μV ($\pm 14,80\mu\text{V}$) und für CO₂ 68,30 μV ($\pm 55,68\mu\text{V}$), was zeigt, dass die P1-Amplituden für CO₂ am höchsten, für Pfefferöl am niedrigsten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaften der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,27$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Amplitudenstärke von P1 [$F(1,21)=35,97$; $p < 0,001$; $\eta^2=0,63$].

Tabelle 4: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der P1-Amplituden in Mikrovolt (μV), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert, * = Signifikanz auf dem 0,05-Niveau.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in μV	Standardfehler in μV	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	4,58	3,56	0,64
Pfefferöl	CO ₂	61,22*	11,96	< 0,001
Piperin	CO ₂	56,63*	10,96	< 0,001

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 4,58 μV (Standardfehler 3,56 μV). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,64$).

Der mittlere Unterschied zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 61,22 μV (Standardfehler 11,96 μV). Dieser Wert zeigte sich signifikant auf dem 0,05-Niveau.

Nach Bonferroni bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p < 0,001$). Der mittlere Unterschied zwischen Piperin und CO₂ betrug 56,63 μV (Standardfehler 10,96 μV). Dieser Wert zeigte sich signifikant auf dem 0,05-Niveau.

Nach Bonferroni korrigiert bestand hier ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p < 0,001$).

4.3.2. N1-Amplitude

Tabelle 5: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der N1-Amplitude in Mikrovolt (μV) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in μV	Standardabweichung in μV
Pfefferöl	-45,94	42,35
Piperin	-40,93	37,64
CO ₂	-67,06	92,86

Die Amplitude von N1 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl $-45,94\mu\text{V}$ ($\pm 42,35\mu\text{V}$), für Piperin $-40,93\mu\text{V}$ ($\pm 37,64\mu\text{V}$) und für CO₂ $-67,06\mu\text{V}$ ($\pm 92,86\mu\text{V}$), was zeigt, dass die N1-Amplituden für CO₂ am höchsten, für Piperin am niedrigsten waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,14$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Amplitudenstärke von N1 [$F(1,21)=36,38$; $p<0,001$; $\eta^2=0,63$].

Tabelle 6: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der N1-Amplituden in Mikrovolt (μV), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in μV	Standardfehler in μV	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	5,00	5,19	1,00
Pfefferöl	CO ₂	21,12	20,59	0,95
Piperin	CO ₂	26,12	22,62	0,78

Es wurden die gleichen Berechnungen wie bereits für die P1-Amplitude durchgeführt. Es ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von $5,00\mu\text{V}$ (Standardfehler $5,19\mu\text{V}$). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistischer Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$). Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug $21,12\mu\text{V}$ (Standardfehler $20,59\mu\text{V}$). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,95$). Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ $26,12\mu\text{V}$ (Standardfehler $22,62\mu\text{V}$). Auch hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,78$).

4.3.3. P2-Amplitude

Tabelle 7: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der P2-Amplitude in Mikrovolt (μV) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in μV	Standardabweichung in μV
Pfefferöl	20,87	14,02
Piperin	15,43	14,78
CO ₂	40,34	59,62

Die Amplitude von P2 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 20,87 μV ($\pm 14,02\mu\text{V}$), für Piperin 15,43 μV ($\pm 14,78\mu\text{V}$) und für CO₂ 40,34 μV ($\pm 59,62\mu\text{V}$), was zeigt, dass die P2-Amplituden für CO₂ am höchsten, für Pfefferöl am niedrigsten waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,23$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Amplitudenstärke von P2 [$F(1,21)=37,09$; $p < 0,001$; $\eta^2=0,639$].

Tabelle 8: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der P2-Amplituden in Mikrovolt (μV), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in μV	Standardfehler in μV	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	5,44	3,98	0,56
Pfefferöl	CO ₂	19,46	13,35	0,48
Piperin	CO ₂	24,90	13,75	0,25

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 5,44 μV (Standardfehler 3,98 μV). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistischer Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,56$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 19,46 μV (Standardfehler 13,35 μV). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistischer Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,48$). Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ 24,90 μV (Standardfehler 13,75 μV). Auch hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistischer Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,25$).

4.3.4. Spitze-zu-Spitze-Wert P1N1

Tabelle 9: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 in Mikrovolt (μV) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in μV	Standardabweichung in μV
Pfefferöl	53,02	34,21
Piperin	52,60	30,59
CO ₂	135,35	126,31

Der Spitze-zu-Spitze-Wert von P1N1 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 53,02 μV ($\pm 34,21\mu\text{V}$), für Piperin 52,60 μV ($\pm 30,59\mu\text{V}$) und für CO₂ 135,35 μV ($\pm 126,31\mu\text{V}$), was zeigt, dass die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 für CO₂ am höchsten, für Piperin am niedrigsten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,08$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Spitze-zu-Spitze-Werte von P1N1 [$F(1,21)=63,42$; $p < 0,001$; $\eta^2=0,75$].

Tabelle 10: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 in Mikrovolt (μV), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert, * = Signifikanz auf dem 0,05-Niveau.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in μV	Standardfehler in μV	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	0,42	5,27	1,00
Pfefferöl	CO ₂	82,34*	26,32	0,02
Piperin	CO ₂	82,76*	28,76	0,03

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 0,42 μV (Standardfehler 5,27 μV). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 82,34 μV (Standardfehler 26,32 μV). Dieser Wert zeigte sich signifikant auf dem 0,05-Niveau.

Nach Bonferroni korrigiert bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,02$). Weiterhin beträgt die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ 82,76 μV (Standardfehler 28,76 μV). Hier bestand nach Bonferroni korrigiert ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,03$).

4.3.5. Spitze-zu-Spitze-Wert N1P2

Tabelle 11: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der Spitze-zu-Spitze-Werte N1P2 in Mikrovolt (μV) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in μV	Standardabweichung in μV
Pfefferöl	66,81	43,62
Piperin	56,36	46,10
CO ₂	107,39	123,64

Der Spitze-zu-Spitze-Wert von N1P2 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl $66,81\mu\text{V}$ ($\pm 43,62\mu\text{V}$), für Piperin $56,36\mu\text{V}$ ($\pm 46,10\mu\text{V}$) und für CO₂ $107,39\mu\text{V}$ ($\pm 123,64\mu\text{V}$), was zeigt, dass die Spitze-zu-Spitze-Werte N1P2 für CO₂ am höchsten, für Pfefferöl am niedrigsten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,07$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Spitze-zu-Spitze-Werte von N1P2 [$F(1,21)=49,92$; $p<0,001$; $\eta^2=0,704$].

Tabelle 12: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der Spitze-zu-Spitze-Werte N1P2 in Mikrovolt (μV), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in μV	Standardfehler in μV	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	10,45	4,85	0,13
Pfefferöl	CO ₂	40,59	26,61	0,43
Piperin	CO ₂	51,03	28,94	0,28

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von $10,45\mu\text{V}$ (Standardfehler $4,85\mu\text{V}$). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,13$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug $40,59\mu\text{V}$ (Standardfehler $26,61\mu\text{V}$). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,43$). Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ $51,03\mu\text{V}$ (Standardfehler $28,94\mu\text{V}$). Hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,28$).

4.3.6. Ip1-Latenzzeiten

Tabelle 13: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der Ip1-Latenzzeiten in Millisekunden (ms) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in ms	Standardabweichung in ms
Pfefferöl	859	547
Piperin	869	505
CO ₂	1181	240

Die Latenzzeit von Ip1 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 859ms (± 547 ms), für Piperin 869ms (± 505 ms) und für CO₂ 1181ms (± 240 ms), was zeigt, dass die Latenzzeiten Ip1 für Pfefferöl am längsten, für CO₂ am kürzesten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys W = 0,7). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Latenzzeit von Ip1 [$F(1,21)=182$; $p<0,001$; $\eta^2=0,9$].

Tabelle 14: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der In1-Latenzzeiten in Millisekunden (ms), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert, * = Signifikanz auf dem 0,05-Niveau.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in ms	Standardfehler in ms	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	10	75	1,00
Pfefferöl	CO ₂	321*	120	0,04
Piperin	CO ₂	311	130	0,08

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 10ms (Standardfehler 75ms). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 321ms (Standardfehler 120ms). Dieser Wert war signifikant auf dem 0,05-Niveau. Nach Bonferroni korrigiert bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,04$).

Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ 246ms (Standardfehler 108ms). Hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,08$).

4.3.7. In1-Latenzzeiten

Tabelle 15: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der In1-Latenzzeiten in Millisekunden (ms) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in ms	Standardabweichung in ms
Pfefferöl	1756	575
Piperin	1854	564
CO ₂	2110	417

Die Latenzzeit von In1 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 1756ms (± 575 ms), für Piperin 1854ms (± 564 ms) und für CO₂ 2110ms (± 417 ms), was zeigt, dass die Latenzzeiten In1 für Pfefferöl am längsten, für CO₂ am niedrigsten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys $W = 0,72$). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Latenzzeit von In1 [$F(1,21)=515$; $p<0,001$; $\eta^2=0,96$].

Tabelle 16: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der In1-Latenzzeiten in Millisekunden (ms), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in ms	Standardfehler in ms	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	97	88	0,84
Pfefferöl	CO ₂	353	146	0,07
Piperin	CO ₂	256	140	0,25

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 97ms (Standardfehler 88ms). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,84$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 353ms (Standardfehler 146ms). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,07$).

Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ 256ms (Standardfehler 140ms). Hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=0,25$).

4.3.8. Ip2-Latenzzeiten

Tabelle 17: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung der Ip2-Latenzzeiten in Millisekunden (ms) für die eingesetzten Duftstoffe.

Duftstoff	Mittelwert in ms	Standardabweichung in ms
Pfefferöl	3174	939
Piperin	3120	734
CO ₂	3150	663

Die Latenzzeit von Ip2 im Gesamtdurchschnitt der 22 ProbandInnen betrug für Pfefferöl 3174ms (± 939 ms), für Piperin 3120ms (± 734 ms) und für CO₂ 3150ms (± 663 ms), was zeigt, dass die Latenzzeiten Ip2 für Pfefferöl am längsten, für CO₂ am niedrigsten waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Daten Eigenschaft der Sphärizität besaßen (Mauchlys W = 0,62). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und starker Effekt des eingesetzten Reizstoffes auf die Latenzzeit von Ip2 [$F(1,21)=546$; $p<0,001$; $\eta^2=0,96$].

Tabelle 18: Angegeben sind Mittelwertdifferenz und Standardfehler des Vergleichs der Ip2-Latenzzeiten in Millisekunden (ms), Sig. B = Signifikanz nach Bonferroni korrigiert.

Duftstoffe im Vergleich		Mittelwertdifferenz in ms	Standardfehler in ms	Sig. B
Pfefferöl	Piperin	55	119	1,00
Pfefferöl	CO ₂	24	215	1,00
Piperin	CO ₂	31	172	1,00

In der post-hoc Berechnung ergab sich zwischen Pfefferöl und Piperin eine Mittelwertdifferenz von 55ms (Standardfehler 119ms). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$).

Die Mittelwertdifferenz zwischen Pfefferöl und CO₂ betrug 24ms (Standardfehler 215ms). Nach Bonferroni korrigiert bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$).

Weiterhin betrug die Mittelwertdifferenz zwischen Piperin und CO₂ 31ms (Standardfehler 172ms). Hier bestand nach Bonferroni korrigiert kein statistisch signifikanter Unterschied im Mittelwertvergleich ($p=1,00$).

4.4. Korrelationen

Gegenüberstellungen, die im Folgenden nicht aufgelistet sind, zeigten keine signifikanten Korrelationen. So bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Reizantworten von Pfefferöl und CO₂ sowie Piperin und CO₂. Korrelationen der Amplitudendifferenzen zu den Amplitudenwerten wurden als redundant eingestuft und daher nicht aufgelistet.

4.4.1. Signifikante Korrelationen der Psychophysischen Messwerte

Die Ergebnisse im Lateralisierungstest im Vergleich der Duftstoffe Pfefferöl und Piperin korrelierten moderat positiv mit Signifikanz auf dem 0,05-Niveau, $r = 0,47$, $r^2 = 0,22$ $p = 0,036$.

Die wahrgenommenen Intensitäten für Pfefferöl und Piperin korrelierten sowohl vor als auch nach den Untersuchungen stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, vor: $r = 0,67$, $r^2 = 0,45$, $p = 0,001$; nach: $r = 0,65$, $r^2 = 0,39$, $p = 0,002$.

Tabelle 19: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse der Parameter Intensität und Hedonik vor und nach Versuchsablauf sowie korrekte Lateralisierung von Piperin und Pfefferöl.

		Piperin Intensität vorher	Piperin Intensität nachher	Öl Intensität vorher	Öl Intensität nachher	Piperin Lateralisierung	Öl Lateralisierung
Piperin Intensität vorher	Pearson- Korrelation	1	,699**	,673**	,674**	,024	,349
	Sig. (2-seitig)		,001	,001	,001	,920	,132
Piperin Intensität nachher	Pearson- Korrelation	,699**	1	,505*	,652**	-,396	,207
	Sig. (2-seitig)	,001		,023	,002	,084	,382
Öl Intensität vorher	Pearson- Korrelation	,673**	,505*	1	,644**	,170	,333
	Sig. (2-seitig)	,001	,023		,002	,473	,152
Öl Intensität nachher	Pearson- Korrelation	,674**	,652**	,644**	1	-,270	,013
	Sig. (2-seitig)	,001	,002	,002		,249	,958
Piperin Lateralisierung	Pearson- Korrelation	,024	-,396	,170	-,270	1	,471*
	Sig. (2-seitig)	,920	,084	,473	,249		,036
Öl Lateralisierung	Pearson- Korrelation	,349	,207	,333	,013	,471*	1
	Sig. (2-seitig)	,132	,382	,152	,958	,036	

4.4.2. Signifikante Korrelationen der Reizantworten von Pfefferöl

Die Werte der P1-Amplituden und der N1-Amplituden von Pfefferöl korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,65$, $r^2 = 0,42$, $p = 0,001$.

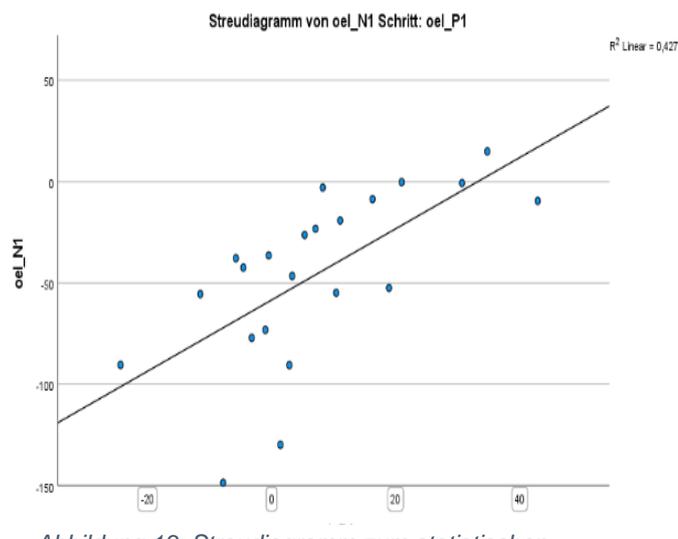


Abbildung 13: Streudiagramm zum statistischen Zusammenhang von P1 und N1 bei Reizung mit Pfefferöl

Die Werte der Latenzzeiten Ip1 und In1 bei Reizung mit Pfefferöl korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,73$, $r^2 = 0,53$, $p < 0,001$.

Die Werte der Latenzzeiten In1 und Ip2 bei Reizung mit Pfefferöl korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,6$, $r^2 = 0,36$, $p = 0,003$.

Tabelle 20: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse der Parameter Amplitudenstärke N1, P1 und P2 sowie Latenzzeiten Ip1, In1 und Ip2 bei Applikation von Pfefferöl.

		ÖI N1	ÖI P1	ÖI P2	ÖI Ip1	ÖI In1	ÖI Ip2
ÖI N1	Pearson-Korrelation	1	,653**	,073	,601**	,137	-,441*
	Sig. (2-seitig)		,001	,746	,003	,543	,040
ÖI P1	Pearson-Korrelation	,653**	1	,044	,455*	,201	-,254
	Sig. (2-seitig)	,001		,846	,034	,370	,255
ÖI P2	Pearson-Korrelation	,073	,044	1	-,122	-,273	,114
	Sig. (2-seitig)	,746	,846		,589	,218	,612
ÖI Ip1	Pearson-Korrelation	,601**	,455*	-,122	1	,734**	,126
	Sig. (2-seitig)	,003	,034	,589		,000	,578
ÖI In1	Pearson-Korrelation	,137	,201	-,273	,734**	1	,606**
	Sig. (2-seitig)	,543	,370	,218	,000		,003
ÖI Ip2	Pearson-Korrelation	-,441*	-,254	,114	,126	,606**	1
	Sig. (2-seitig)	,040	,255	,612	,578	,003	

4.4.3. Signifikante Korrelationen der Reizantworten von Piperin

Die Werte der P1-Amplituden und der N1-Amplituden von Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,63$, $r^2 = 0,4$, $p = 0,002$.

Die Werte der N1-Amplituden und der P2-Amplituden von Piperin korrelierten moderat negativ mit Signifikanz auf dem 0,05-Niveau, $r = -0,44$, $r^2 = 0,19$, $p = 0,04$.

Die Werte der N1-Amplituden und der Latenzzeiten Ip1 von Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,65$, $r^2 = 0,42$, $p = 0,002$.

Die Werte der Latenzzeiten Ip1 und In1 bei Reizung mit Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,7$, $r^2 = 0,49$, $p < 0,001$.

Die Werte der Latenzzeiten In1 und Ip2 bei Reizung mit Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,6$, $r^2 = 0,36$, $p = 0,003$.

Tabelle 21: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse der Parameter Amplitudenstärke N1, P1 und P2 sowie Latenzzeiten Ip1, In1 und Ip2 bei Applikation von Piperin.

		Piperin N1	Piperin P1	Piperin P2	Piperin Ip1	Piperin In1	Piperin Ip2
Piperin N1	Pearson-Korrelation	1	,629**	-,440*	,653**	,254	-,413
	Sig. (2-seitig)		,002	,040	,001	,254	,056
Piperin P1	Pearson-Korrelation	,629**	1	-,127	,330	,175	-,122
	Sig. (2-seitig)	,002		,574	,134	,436	,590
Piperin P2	Pearson-Korrelation	-,440*	-,127	1	-,436*	-,326	,373
	Sig. (2-seitig)	,040	,574		,042	,139	,087
Piperin Ip1	Pearson-Korrelation	,653**	,330	-,436*	1	,689**	,021
	Sig. (2-seitig)	,001	,134	,042		,000	,924
Piperin In1	Pearson-Korrelation	,254	,175	-,326	,689**	1	,596**
	Sig. (2-seitig)	,254	,436	,139	,000		,003
Piperin Ip2	Pearson-Korrelation	-,413	-,122	,373	,021	,596**	1
	Sig. (2-seitig)	,056	,590	,087	,924	,003	

4.4.4. Signifikante Korrelationen der Reizantworten von CO₂

Die Werte der N1-Amplituden und der Latenzzeiten lp2 von CO₂ korrelierten stark negativ mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = -0,57$, $r^2 = 0,32$, $p = 0,006$.

Die Werte der Latenzzeiten lp1 und ln1 bei Reizung mit CO₂ korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,6$, $r^2 = 0,36$, $p = 0,003$.

Die Werte der Latenzzeiten ln1 und lp2 bei Reizung mit CO₂ korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,79$, $r^2 = 0,62$, $p < 0,001$.

Tabelle 22: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse der Parameter Amplitudenstärke N1, P1 und P2 sowie Latenzzeiten lp1, ln1 und lp2 bei Applikation von CO₂.

		CO ₂ N1	CO ₂ P1	CO ₂ P2	CO ₂ lp1	CO ₂ ln1	CO ₂ lp2
CO ₂ N1	Pearson-Korrelation	1	-,409	-,281	,031	-,234	-,567**
	Sig. (2-seitig)		,059	,206	,893	,294	,006
CO ₂ P1	Pearson-Korrelation	-,409	1	,148	-,052	,214	,262
	Sig. (2-seitig)	,059		,511	,819	,340	,238
CO ₂ P2	Pearson-Korrelation	-,281	,148	1	-,054	-,302	-,036
	Sig. (2-seitig)	,206	,511		,813	,172	,873
CO ₂ lp1	Pearson-Korrelation	,031	-,052	-,054	1	,596**	,445*
	Sig. (2-seitig)	,893	,819	,813		,003	,038
CO ₂ ln1	Pearson-Korrelation	-,234	,214	-,302	,596**	1	,794**
	Sig. (2-seitig)	,294	,340	,172	,003		,000
CO ₂ lp2	Pearson-Korrelation	-,567**	,262	-,036	,445*	,794**	1
	Sig. (2-seitig)	,006	,238	,873	,038	,000	

4.4.5. Signifikante Korrelationen der Reizantworten zwischen Pfefferöl und Piperin

Die Werte der N1-Amplituden bei Reizung mit Pfefferöl und Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,82$, $r^2 = 0,67$, $p < 0,001$.

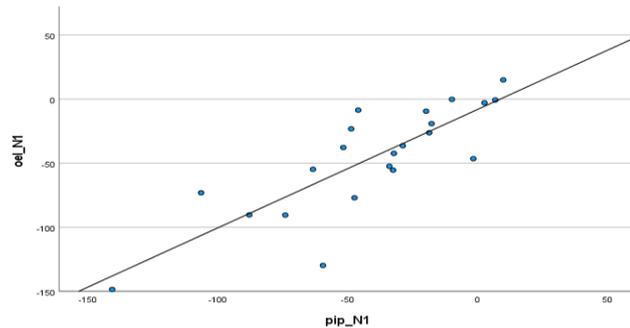
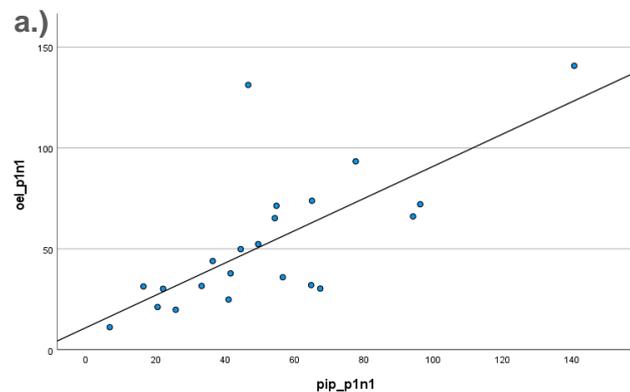


Abbildung 14: Streudiagramm zum statistischen Zusammenhang der N1-Amplituden zwischen Piperin und Pfefferöl

Die Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 bei Reizung mit Pfefferöl und Piperin korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,71$, $r^2 = 0,51$, $p < 0,001$.



Gleiches gilt für die Spitze-zu-Spitze-Werte N1P2 bei Reizung mit Pfefferöl und Piperin. Sie korrelierten stark positiv mit Signifikanz auf dem 0,01-Niveau, $r = 0,87$, $r^2 = 0,76$, $p < 0,001$.

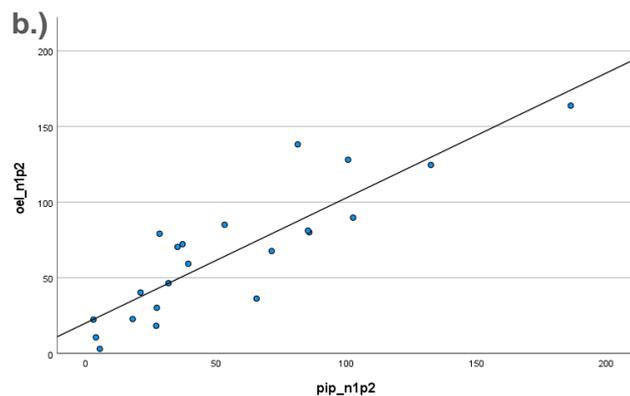
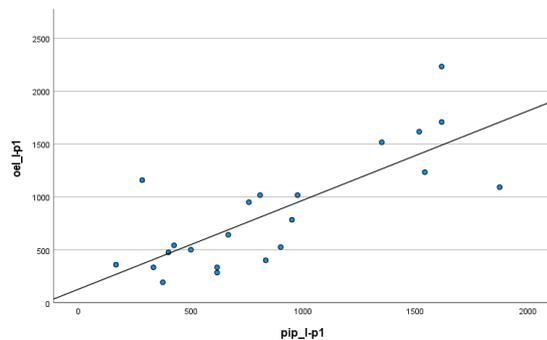


Abbildung 15: Streudiagramme zum statistischen Zusammenhang der Spitze-zu-Spitze-Werte a.) P1N1 sowie b.) N1P2 zwischen Piperin und Pfefferöl

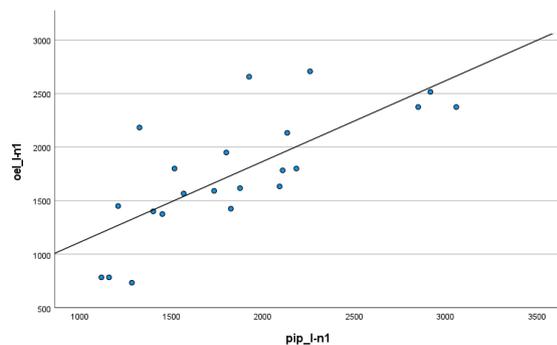
Tabelle 23: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse des Vergleichs der Amplitudenstärkendifferenz P1N1 und N1P2 zwischen Pfefferöl und Piperin.

		ÖI P1N1	Piperin P1N1	ÖI N1P2	Piperin N1P2
ÖI P1N1	Pearson-Korrelation	1	,714**	,887**	,787**
	Sig. (2-seitig)		,000	,000	,000
Piperin P1N1	Pearson-Korrelation	,714**	1	,761**	,911**
	Sig. (2-seitig)	,000		,000	,000
ÖI N1P2	Pearson-Korrelation	,887**	,761**	1	,873**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000		,000
Piperin N1P2	Pearson-Korrelation	,787**	,911**	,873**	1
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	

Bei Reizung mit Pfefferöl und Piperin korrelierten die Latenzzeiten für P1 stark. ($r = 0,78$, $r^2 = 0,61$, $p < 0,001$).



Gleiches gilt für die Latenzzeiten für N1, ($r = 0,74$, $r^2 = 0,55$, $p < 0,001$).



sowie für die Latenzzeiten für P2. ($r = 0,80$, $r^2 = 0,65$, $p < 0,001$).

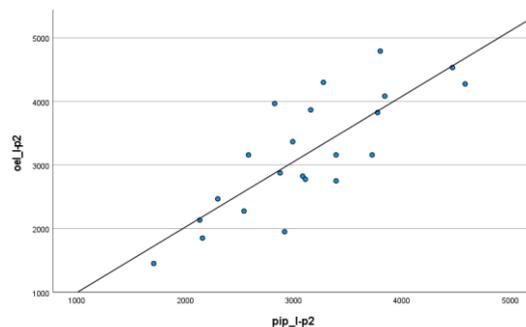


Abbildung 16: Streudiagramme zum statistischen Zusammenhang der Latenzzeit für a.) P1 b.) N1 sowie c.) P2 zwischen Piperin und Pfefferöl

Tabelle 24: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanzanalyse des Vergleichs der Latenzzeiten Ip1, In1 und Ip2 zwischen Pfefferöl und Piperin.

		Öl Ip1	Piperin Ip1	Öl In1	Piperin In1	Öl Ip2	Piperin Ip2
Öl Ip1	Pearson-Korrelation	1	,778**	,734**	,642**	,126	,143
	Sig. (2-seitig)		,000	,000	,001	,578	,527
Piperin Ip1	Pearson-Korrelation	,778**	1	,621**	,689**	-,037	,021
	Sig. (2-seitig)	,000		,002	,000	,870	,924
Öl In1	Pearson-Korrelation	,734**	,621**	1	,739**	,606**	,528*
	Sig. (2-seitig)	,000	,002		,000	,003	,011
Piperin In1	Pearson-Korrelation	,642**	,689**	,739**	1	,437*	,596**
	Sig. (2-seitig)	,001	,000	,000		,042	,003
Öl Ip2	Pearson-Korrelation	,126	-,037	,606**	,437*	1	,804**
	Sig. (2-seitig)	,578	,870	,003	,042		,000
Piperin Ip2	Pearson-Korrelation	,143	,021	,528*	,596**	,804**	1
	Sig. (2-seitig)	,527	,924	,011	,003	,000	

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle Duftstoffe konnten vom ProbandInnen-Kollektiv wahrgenommen werden.

In Abhängigkeit des Duftstoffes gelang in 53-64% der Fälle die periphere Reaktion des Nervus trigeminus als Negatives Mukosapotential mittels Olfaktogramm elektrophysiologisch nachzuweisen.

Dem ProbandInnen-Kollektiv gelang eine korrekte Lokalisierung der Duftstoffe im Lateralisierungsversuch nur in rund 53% der Fälle für Pfefferöl bzw. 57% für Piperin.

Die elektrophysiologisch messbaren Reaktionen für die Reizung mit Pfefferöl und Piperin konnten nicht signifikant voneinander unterschieden werden. Im Gegenteil bestehen eine Vielzahl positiver signifikanter Korrelationen zwischen den Messwerten.

Es unterscheiden sich lediglich die Messwerte von P1 sowie konsekutiv P1N1 von Piperin und Pfefferöl signifikant von den Reizreaktionen bei Stimulation mit CO₂.

5. Diskussion

Die genauen Eigenschaften der elektrophysiologischen Reizantworten auf Duftstoffe unterschiedlicher Zusammensetzung trigeminaler und olfaktorischer Reizstoffe sind bereits gut für die zentrale Informationsverarbeitung, weniger aber für die periphere Reizantwort belegt. Bisherige Studien konnten verwertbare Ergebnisse teils nur für relativ kleine ProbandInnen-Kollektive erhalten und beschäftigten sich kaum mit dem peripher entstehenden Signal. In dieser Arbeit wurde das Riechvermögen und die periphere Reizantwort gesunder ProbandInnen auf intranasale trigeminale und olfaktorische Stimuli hin verglichen. Es wurde davon ausgegangen, dass sich die durch olfaktorische und trigeminale Reizstoffe ausgelösten elektrophysiologischen Reaktionen voneinander unterscheiden, da rein olfaktorische Duftstoffe keine trigeminalen Reizstoffe enthalten. Die gesammelten Daten werden auf den folgenden Seiten im Hinblick auf bisherige wissenschaftliche Ergebnisse interpretiert und diskutiert.

5.1. Lateralisierungstest und psychophysische Messungen

Der Vergleich von Piperin und Pfefferöl im Lateralisierungsversuch zeigte kaum Unterschiede in der Trefferquote bzgl. richtig lokalisiertem Duft. Keiner der Duftstoffe konnte signifikant häufiger der korrekten Seite zugeordnet werden. Dies widerspricht zunächst den bisherigen Erkenntnissen von Frasnelli et al. 2010, die festgestellt haben, dass trigeminale im Gegensatz zu olfaktorischen Reizen mit nahezu 100 prozentiger Trefferquote der korrekten Seite zugeordnet werden können. Nach Frasnelli et al. haben Konzentration und Intensität des Reizstoffes signifikanten Einfluss auf die Lateralisierbarkeit (Frasnelli et al., 2006; Frasnelli et al., 2011b). Bei den Ergebnissen dieser Studie konnten keine Korrelationen zwischen angegebener Intensität des Duftstoffes und korrekten Angaben im Lateralisierungsversuch festgestellt werden. Jedoch existieren starke Korrelationen der angegebenen Intensität für Pfefferöl und Piperin sowohl vor als auch nach dem Versuch (vor: $r = 0,67$, $p = 0,001$; nach: $r = 0,65$, $p = 0,002$). Dies spricht für ähnliche Zusammenhänge der Wahrnehmbarkeit von Piperin und Pfefferöl im Lateralisierungstest trotz angenommener unterschiedlicher Reizqualität. Ein Durchschnittswert der Intensität von $3,22 (\pm 1,68)$ bei Piperin im Gegensatz zu dem von $6,80 (\pm 1,75)$ bei Pfefferöl kann vermuten lassen, dass die Wahrnehmung von Piperin beim Lateralisierungstest aufgrund mangelnder Intensität nur erschwert möglich war.

$10,58 (\pm 2,77)$ richtig zugeordnete Flaschen im Lateralisierungsversuch mit Piperin entsprechen mit etwa 50% dem mathematisch zu erwartenden Wert eines reinen Rateversuchs.

Es muss berücksichtigt werden, dass auch der beim Lateralisierungstest durch Drücken erzeugte Luftstrom als trigeminaler Reiz wahrgenommen werden kann (Eccles et al. 2009). Dies könnte die Unterscheidung zu einem wenig intensiv ausgeprägten trigeminalen Reiz durch Piperin zusätzlich erschweren.

Im Vergleich von Hedonik und Intensität der Düfte konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden. Eine in anderen Arbeiten geäußerte Vermutung, dass höhere Intensität zu niedrigerer Hedonik führt, konnte für Piperin und Pfefferöl nicht bestätigt werden (Han et al., 2018).

5.2. CO₂-Schwelle

Die Auswertung der Reizschwelle für CO₂ zeigt sich bei einem Durchschnittswert von 687ms ($\pm 469,82$ ms) vergleichbar zu anderen mit diesem Gerät durchgeführten Studien (Hummel et al., 2016; Masala et al., 2019). Zwar konnten im Gegensatz zu den oben genannten Arbeiten keine signifikanten Korrelationen der CO₂-Schwelle zu psychophysischen Messwerten nachgewiesen werden, dies erklärt sich aber am ehesten durch die hohe Variabilität innerhalb der Messungen. Die Bestimmung der CO₂-Schwelle sichert hier die Annahme, dass das ProbandInnenkollektiv ein mit der gesunden Durchschnittsbevölkerung vergleichbar ausgeprägte trigeminale Wahrnehmung besitzt. So wurde von erhöhten Schwellen bei PatientInnen mit nicht-Parkinson-assoziierten Riechstörungen, wie etwa Riechstörungen mit postinfektiöser Genese, berichtet (Frasnelli et al., 2010; Hummel et al., 2016; Oleszkiewicz et al., 2018).

5.3. Elektrophysiologische Methodik

Die Auswertung der NMPs gelang je nach Duftstoff bei 53-64% der ProbandInnen. Verwertbare Daten für die periphere Reizreaktion aller drei Duftstoffe gelang nur 47% der ProbandInnen. Dies entspricht weniger erfolgreichen Ableitungen als in der Literatur geschildert. Zu erwarten gewesen wäre eine Erfolgsrate von 60-80% (Frasnelli et al., 2007a; Frasnelli et al., 2007b; Scheibe et al., 2008).

Es kann an dieser Stelle bereits darauf hingewiesen werden, dass Pfefferöl wie auch Piperin in der Lage ist, zu einer trigeminalen Aktivierung zu führen.

Der Altersdurchschnitt der ProbandInnen mit auswertbaren Daten für alle Duftstoffe war mit 23 Jahren vergleichsweise niedrig. Durch den geringen Altersdurchschnitt ist davon auszugehen, dass altersbedingte Änderungen der trigeminalen Reizreaktion nicht aufgetreten sind. Als solche wurden niedrigere Amplitudenstärken und verlängerte Latenzzeiten beschrieben (Hummel et al., 1998; Rombaux et al., 2006).

Zwar liegen keine Vergleichswerte für die Messung peripherer Signale mit Pfeffer-Duftstoffen

bzw. einer Reizdauer von 1000ms vor, bei Reizung mit 500ms CO₂ in gleicher Konzentration wurde bisher von Latenzen im Bereich um 1500ms, sowie Amplituden-Mittelwerten der N1-Amplitude zwischen -100 bis -200µV berichtet (Frasnelli et al., 2007a; Frasnelli et al., 2007b). Die in dieser Arbeit erhobenen Daten weichen davon insofern ab, dass der Mittelwert der Latenzzeit In1 für CO₂ mit 2110ms länger und der Mittelwert der Amplitudenstärke mit -67,06µV niedriger ausfällt. Die elektrophysiologischen Reaktionen der Nasenscheidewand zeigten, dass kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte sämtlicher Datenpunkte zwischen Pfefferöl und Piperin besteht. Dies gilt für die Amplituden von N1, P1, P2 sowie die Latenzzeiten In1, Ip1, Ip2 und den Spitze-zu-Spitze-Werten P1N1 und N1P2. Weiterhin konnten moderat bis stark positive Korrelationen dieser Werte nachgewiesen werden. Dies betrifft die Werte der Amplitudenstärken N1 ($r = 0,821$, $p < 0,001$), der Latenzzeiten Ip1 ($r = 0,778$, $p < 0,001$), In1 ($r = 0,739$, $p < 0,001$) sowie Ip2 ($r = 0,804$, $p < 0,001$) und der Spitze-zu-Spitze-Werte P1N1 ($r = 0,714$, $p < 0,001$) und N1P2 ($r = 0,873$, $p < 0,001$).

Der starke Effekt des eingesetzten Duftstoffes im paarweisen Vergleich erschließt sich stets aus den Reizreaktionen auf CO₂, welche teils deutlich von denen des Pfefferöls und Piperins abweichen. Die Stimulation mit CO₂ bewirkt eine deutlich von denen der anderen eingesetzten Duftstoffe abweichende Reizreaktion. Es liegen auch keine signifikanten Korrelationen im Vergleich der Reizantworten von CO₂, weder mit Pfefferöl noch mit Piperin, vor.

5.4. Aktuelle wissenschaftliche Einordnung

Diese Beobachtung ist im Hinblick auf die bisher bekannten Untersuchungen und Vergleiche von rein olfaktorischen und trigeminalen Duftstoffen sowie Duftstoffen gemischter Reizkomponenten durchaus relevant. So konnte bei Untersuchung der ablaufenden Reaktion bereits festgestellt werden, dass trigeminale Reizstoffe zu einer Aktivierung des olfaktorischen Systems führen können (Cain & Murphy, 1980; Hummel et al., 1992; Jacquot et al., 2004; Kobal & Hummel, 1988; Livermore et al., 1992), und umgekehrt (Cain and Murphy, 1980; Kobal and Hummel, 1988; Livermore et al., 1992). Diese Zusammenhänge werden sowohl auf einem zentralen (Inokuchi et al., 1993; Jacquot et al., 2004) als auch peripheren - wie in dieser Arbeit beschriebenen – Niveau erkennbar (Bouvet et al., 1987; Finger et al., 2002).

Das Ansprechen zentraler olfaktorischer Hirnareale auf trigeminale Reize und trigeminaler Areale auf olfaktorische Reize konnte sowohl für S(-)-Nikotin in unterschiedlicher Konzentration (Albrecht et al., 2009) als auch jüngst im Vergleich zwischen Piperin und Pfefferöl (Han et al., 2018) festgestellt werden. Albrecht et al. haben nachweisen können,

dass Nikotin in der Lage ist, auf einem für eine nozizeptive Reaktion nicht ausreichendem Konzentrationslevel das trigeminale Netzwerk zentral zu reizen.

Generell konnten Studien der letzten zwei Dekaden zeigen, dass die meisten Duftmoleküle die Neigung besitzen, simultan das olfaktorische und trigeminale System zu beeinflussen (Brand et al., 2006). In den von Han et al. durchgeführten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Piperin Teile des nozizeptiven Netzwerks inklusive Gyrus opercularis frontalis inferior, Lobus parietale, den somatosensorischen Cortex cingularis posterior und weitere somatosensorische Areale erregt hat. Dagegen aktivierte Pfefferöl nicht nur olfaktorisch assoziierte Hirnareale wie Amygdala und Cortex cingularis anterior, sondern auch Teile des trigeminalen Netzwerks wie die Insel oder den primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Die Konjunktionsanalyse zeigte weiterhin sich überschneidende Aktivierungen im Gyrus frontalis medialis, Lobus parietalis, Gyrus triangularis inferior, Thalamus und der Insel.

Diese Überschneidungen wurden sowohl von Albrecht et al. als auch Han et al. damit begründet, dass der mit einer trigeminalen Reaktion assoziierte Pfeffer- bzw. Nikotinduft auch ohne Vorhandensein trigeminaler Reizstoffe trigeminale Zentren erregt. Vermutet wurde ein durch Assoziation und Antizipation ausgelöster Top-Down-Effekt.

5.5. Erklärungshypothesen

Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten ist davon auszugehen, dass bereits in der Peripherie kaum eine Trennung der elektrophysiologischen Reaktion auf einen trigeminalen und einen olfaktorischen Pfefferduftstoff mit den verwendeten Duftstoffkonzentrationen möglich ist. Sowohl Amplitudenstärke als auch Latenzzeiten zeigen keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Eine Reizantwort des trigeminalen Systems in der Peripherie ist durch Aktivierung des TRPV1-Kanals zu erwarten. Piperin ist in der Lage, diesen zu aktivieren. Das ätherische Pfefferöl dagegen enthält soweit bekannt keine Inhaltsstoffe, die eine Erregung der Kanäle bewirken.

Zweifel an einer Erregung der peripheren Trigeminusfasern im Sinne eines Top-Down-Effekts lässt die Betrachtung der Latenzzeiten von Pfefferöl und Piperin aufkommen. Die Durchschnittswerte der Latenzen bei Reizung mit Pfefferöl und Piperin zeigen keinen signifikanten Unterschied und sind im Falle der Latenzzeiten Ip1 und In1 in der Mittelwertdifferenz geringfügig kürzer (Ip1: MWD= 10ms, In1: MWD = 97ms). Bei einem Top-Down-Effekt wären längere Latenzzeiten für Pfefferöl zu erwarten. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Latenzzeiten festgestellt werden.

Wahrscheinlicher ist die Möglichkeit, dass der jetzige Kenntnisstand über vorhandene intranasale Rezeptoren nicht ausreichend ist, um eine Aktivierung des Trigeminus durch Inhaltsstoffe des Pfefferöls zu erklären. So ist es möglich, dass noch unentdeckte Gruppen von Rezeptoren des Trigeminus auf Bestandteile des Pfefferöls wie das Caryophyllen reagieren und damit eine primäre Reaktion auf Bestandteile des Pfefferöls trotz Eradikation des Piperins besteht.

Auch ein Gerätefehler ist nicht ausgeschlossen, da eine trigeminale Reaktion durch thermale und physikalische Faktoren möglich ist. So kann der TRPV3-Rezeptor durch Temperaturen über 39°C (Peier et al., 2002) oder der TRPA1-Rezeptor durch Temperaturen unter 18°C (Bandell et al., 2004) aktiviert werden. Ein solcher Gerätefehler konnte jedoch durch die Kontrollen mittels CO₂ ausgeschlossen werden. Die peripheren Reaktionen auf den rein trigeminalen Reizstoff zeigten eine Vielzahl statistisch signifikanter Unterschiede von Latenzzeit und Amplitudenstärke sowohl zu Piperin als auch zu Pfefferöl. Ein Gerätefehler hätte die Ergebnisse jedoch gleichmäßig verzerrt.

5.6. Schlussfolgerungen

Die peripheren elektrophysiologischen Reizreaktionen von Piperin und Pfefferöl unterscheiden sich nicht signifikant voneinander und weisen im Vergleich fast aller Messgrößen signifikant moderate bis starke Korrelationen auf. Die periphere trigeminale Reaktion von Piperin und Pfefferöl unterscheidet sich von der auf den rein trigeminalen Reizstoff CO₂. Dieser Unterschied wurde auch auf zentralem Niveau beschrieben (Han et al., 2018). Weiterhin war die korrekte Lateralisierbarkeit von Pfefferöl entgegen vorigen Annahmen überproportional häufig möglich und korrelierte positiv mit der von Piperin. Es kann geschlussfolgert werden, dass Pfefferöl einen trigeminalen Effekt, vergleichbar dem des Piperin, auslöst.

Weiterhin kann gemutmaßt werden, dass ein peripheres trigeminales Signal, welches zur Wahrnehmung sensibler und nozizeptiver Reize führt, unabhängig von der Aktivierung eines bekannten sensiblen oder nozizeptiven Rezeptors ausgelöst werden kann.

Dieses Resultat kann durch bisher mangelnde Kenntnisse über trigeminale Rezeptoren erklärt werden. So existieren entweder bisher unbekannte Rezeptoren, die in der Lage sind, einen solchen trigeminalen Effekt auszulösen, oder bekannte Rezeptoren haben in den bisher stattgefundenen Versuchen keine ausreichende Sensitivität auf Pfefferöl gezeigt bzw. die Intensität des eingesetzten Öls war nicht stark genug.

Hinsichtlich der Ergebnisse der Lateralisierungstests ist bemerkenswert, dass die Ableitung trigeminaler Potentiale mittels NMP auch dann möglich war, wenn in vorangegangenen Versuchen keine korrekte Lokalisierung der Düfte gelang. Die Vermutung liegt nahe, dass

schon vermeintlich unwesentliche trigeminale Reizkomponenten mittels NMP objektivierbar sind. Das NMP bestätigt sich somit als Messverfahren mit außerordentlich hoher Sensitivität, während Lateralisierungsexperimente eine eher niedrige Sensitivität mit hoher Spezifität aufweisen.

In weiteren Studien sollten die Reaktionen von anderen Düften miteinander verglichen werden, die bekannte trigeminale Komponenten besitzen, welche vom Duftgemisch trennbar sind. Beispielhaft sei hier Ingwerduft mit dem vom ätherischen Ingweröl losgelösten trigeminalen Reizstoff Gingerol genannt. So kann man eingrenzen, welche weiteren Stoffe trigeminale Reize in der Peripherie auslösen, ohne bekannte zugehörige Rezeptoren zu besitzen. Darüber hinaus erscheint es notwendig, genauere Untersuchungen der schon bekannten Rezeptoren mit der Fragestellung nach noch unbekanntem Agonisten bzw. die molekularbiologische Suche nach unentdeckten Rezeptoren durchzuführen.

5.7. Fehlerbetrachtung

Die Ergebnisse dieser Arbeit können durch mehrere – teilweise bereits genannte Faktoren – potenziell limitiert worden sein. Das ProbandInnenkollektiv war mit einem Durchschnittsalter von 24 vergleichsweise jung. Das Durchschnittsalter in Deutschland lag am 31.12.2019 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes bei 44,5 Jahren.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein normales altersentsprechendes Riechvermögen. Im Alter nimmt die Fähigkeit, Reize sowohl olfaktorischer als auch trigeminaler Natur wahrzunehmen, eher ab (Murphy et al., 2002; Stuck et al., 2006; Frasnelli & Hummel, 2003). Ein jüngeres ProbandInnenkollektiv ist also für die Studie von Vorteil.

Die Untersuchung des Riechvermögens der ProbandInnen erfolgte mittels Sniffin' Sticks. Hier können Fehler sowohl durch die Riechstifte selbst als auch durch die Umgebungsbedingungen entstehen. Effekte wie das Nachlassen der Geruchsintensität oder Veränderungen durch Verunreinigung bzw. Gerüche in der Umgebung tragen aber eher zu schlechteren Ergebnissen bei und würden folglich nicht dazu führen, dass eigentlich nicht geeignete ProbandInnen in die Studie eingeschlossen würden.

Durch Ausschluss aktiver Nasenatmung hat die velopharyngeale Atmung einen positiven Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und reduziert die Menge an Artefakten in den Messungen (Hornung et al., 2001). Das Beibehalten dieses Atemmanövers durch die ProbandInnen konnte jedoch im Verlauf des Versuchs nicht weiter kontrolliert werden.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Der in Pfeffer enthaltene Stoff Piperin und das geruchslose Gas CO₂ besitzen trigeminalen Reizcharakter und erzeugen über Aktivierung am TRPV1-Rezeptor ein kribbelndes Gefühl in der Nase. Dies konnte auch durch den Nachweis der Aktivierung trigeminaler Strukturen auf zentralem Niveau, wie dem Gyrus opercularis frontalis inferior oder dem Lobus parietale, bei Stimulation mit Piperin mittels fMRT in früheren Forschungsarbeiten bestätigt werden. Bei der Herstellung von deutlich nach Pfeffer riechendem ätherischem Pfefferöl verbleibt kein Piperin im Öl. Trotzdem hat die Stimulation mit Pfefferöl ebenso zur Aktivierung besagter zentraler trigeminaler Strukturen geführt. In dieser Studie wurde untersucht, ob bzw. wie sich Pfefferöl und Piperin sowie CO₂ in ihrer peripheren elektrophysiologischen Reaktionsantwort voneinander unterscheiden.

Methode: Es wurde bei 59 ProbandInnen mit normalem Riechvermögen mittels in Agar eingefasster an der Nasenscheidewand angebracht Silberdrahtelektrode unter Nutzung eines Olfaktometers zur kontrollierten Duftpräsentation die elektrophysiologischen messbaren Reizreaktionen abgeleitet. Das Riechvermögen wurde mittels Sniffin' Sticks überprüft. Zusätzlich wurden Intensität und Hedonik der Duftstoffe erfragt und die Lateralisierbarkeit der Duftstoffe geprüft.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen konnten bei 22 der 59 ProbandInnen verwertet werden. Die peripheren Reizantworten auf Piperin und Pfefferöl unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch unterscheiden sie sich von den Reizreaktionen auf CO₂. Dieses führte bei Duftpräsentation zu stärkere Amplitudenausschlägen mit kürzeren Latenzzeiten. Es bestanden eine Vielzahl positiver Korrelationen zwischen den peripheren Reizantworten der beiden Duftstoffe sowie zwischen den Ergebnissen im Lateralisierungsversuch. Das NMP besitzt eine hohe Sensitivität für den Nachweis trigeminaler Duftkomponenten.

Schlussfolgerung: Trotz Eradikation des Piperins im ätherischen Pfefferöl ist dieses in der Lage, in der Peripherie ein trigeminales Signal vergleichbar mit dem von Piperin auszulösen und stellt sich als lateralisiert dar. In Ermangelung eines bekannten, im Pfefferöl enthaltenen trigeminalen Reizstoffes, hätte dies nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht möglich sein dürfen. Es sind weder molekularbiologische noch zellphysiologische Prozesse bekannt, die diesen Sachverhalt erklären können. Diese Arbeit weckt Grund zur Annahme, dass noch unbekannte Rezeptorkanäle existieren oder bereits bekannte Kanäle nicht mit entsprechender Sensitivität auf in Pfefferöl enthaltene chemische Verbindungen untersucht wurden. Sie schafft durch den Nachweis einer hohen Sensitivität des NMP die Grundlage für vertiefende und vergleichende Forschungsarbeiten und erfüllt nicht zuletzt durch die ungewöhnlich hohe Anzahl an untersuchten ProbandInnen hohe Gütekriterien für experimentelle Arbeiten im Bereich der Otorhinolaryngologie.

7. Summary

Piperin, a substance found in black pepper, or the odourless gas CO₂, possess a trigeminal stimulatory component and can induce a tingling sensation in the nose, through activation of the TRPV1-channel receptor as part of the trigeminal nerve. Previous studies were able to further elucidate these findings through the activation of central trigeminal structures, such as the pars opercularis of the inferior frontal gyrus or the parietal lobe, which were able to be observed in fMRI, as a result of stimulation with Piperin. No substances that may stimulate the trigeminal nerve remain when black pepper essential oil is manufactured, which nevertheless still smells strongly of pepper. However, stimulation with pepper EO has been shown to activate the aforementioned central trigeminal structures. In this study, we investigated whether and how black pepper EO, a piperin-propyleneglycol mixture, and CO₂ differ in their peripheral electrophysiological stimulus response.

The electrophysiological, measurable stimulus reactions were derived from 59 subjects with a normal sense of smell, as evaluated with Sniffin' Sticks. This was achieved by means of a silver electrode immersed in agar, which we attached to the nasal septum, and the use of an olfactometer for the controlled application of the scents in question. Additionally, the intensity and hedonics of the scents were enquired, and their lateralisability was assessed.

The results of the measurements of 22 of the 59 total subjects were able to be utilised. The peripheral stimulus reactions to piperin and pepper EO do not display a significant difference. Several positive correlations appear to exist between the peripheral stimulus reactions of the two scents and the results of the lateralisation test. However, the peripheral stimulus responses to Piperin, as well as to pepper EO, differ from those to CO₂.

The NMP shows a high sensitivity for trigeminal activities on the nasal septum.

Although piperin is eliminated from black pepper EO in its manufacturing process, we were able to demonstrate that the latter is indeed able to induce a peripheral trigeminal signal comparable to that of Piperin and can also be lateralised. Due to the lack of a trigeminal stimulatory component within pepper EO, this should not be possible according to the current literature. This phenomenon cannot be fully explained through known biochemical and electrophysiological processes. Therefore, the results of this study give reason to infer that, to date, undiscovered receptor channels may exist. Alternatively, it may be postulated that the known receptor channels have not yet been investigated with an appropriate sensitivity, with regard to the chemical compounds included in black pepper EO. The findings of this study lay a high-quality groundwork for future studies, not only due to the high volume of subjects assessed but also in proving the high sensitivity of the NMP for further comparative and in-depth investigations in the field of otorhinolaryngology.

Quellenverzeichnis:

- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931-939.
<https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, 62(2), 183-196.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.001>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schreder, T., Pollatos, O., Brückmann, H., Kobal, G., & Wiesmann, M. (2009). Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapor-an fMRI study on chemosensory perception. *Human Brain Mapping*, 30(3), 699-710. <https://doi.org/10.1002/hbm.20535>
- Anton, F., Peppel, P. (1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 41(2-3), 617-628. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90354-Q](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90354-Q)
- Bandell, M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S. R., Petrus, M. J., Earley, T. J., & Patapoutian, A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, 41(6), 849–857. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00150-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00150-3)
- Bouvet, J. F., Delaleu, J. C., & Holley, A. (1987). Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neuroscience Letters*, 77(2), 181-186.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90583-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90583-0)
- Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007). Cross-modal integration of intranasal stimuli: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.045>
- Brand, G. (2006). Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(7), 908–917. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.01.002>
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, 284(5753), 255–257. <https://doi.org/10.1038/284255a0>

- Caterina, M. J., & Julius, D. (1999). Sense and specificity: A molecular identity for nociceptors. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(5), 525–530.
[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00009-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00009-4)
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2. Aufl.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014a). Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chemical Senses*, 39(3), 185-194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Croy, I., Schulz, M., Blumrich, A., Hummel, C., Gerber, J., & Hummel, T. (2014b). Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *NeuroImage*, 98(1), 289-295.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.004>
- Daiber, P., Genovese, F., Schriever, V. A., Hummel, T., Möhrlen, F., & Frings, S. (2013). Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *European Journal of Neuroscience*, 37(4), 572-582.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12066>
- Doerfler, H., Hummel, T., Klimek, L., & Kobal, G. (2006). Intranasal trigeminal sensitivity in subjects with allergic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 263(1), 86-90. <https://doi.org/10.1007/s00405-005-0954-x>
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.8.1237>
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology and Behavior*, 20(2), 175-185.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(2), 138-142.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.2.138>
- Eccles, R., Jawad, M. S. M., & Morris, S. (2009). Olfactory and Trigeminal Thresholds and Nasal Resistance to Airflow. *Acta Oto-Laryngologica*, 108(3-4), 268-273.

<https://doi.org/10.3109/00016488909125527>

Eccles, R., & Jones, A.S. (1983). The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *The Journal of Laryngology & Otology*, *97*(8), 705-709.

<https://doi.org/10.1017/s002221510009486x>

Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Lena, C., Rosati, N., Amabile, G., & Fusetti, M. (2005). Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Sciences*, *26*(3),

147-155. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0452-3>

Filiou, R.-P., Lepore, F., Bryant, B., Lundström, J. N., & Frasnelli, J. (2015). Perception of trigeminal mixtures. *Chemical Senses*, *40*(1), 61-69.

<https://doi.org/10.1093/chemse/bju064>

Finger, T. E., Böttger, B., Schaefer, M. L., & Silver, W. L. (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, *444*(3), 221–226.

<https://doi.org/10.1002/cne.10143>

Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B., & Lundström, J. N. (2011a). Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, *189*(1), 377-383.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.065>

Frasnelli, J., & Hummel, T. (2003). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: Is it a peripheral event? *Brain Research*, *987*(2), 201–206. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03336-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03336-5)

Frasnelli, J., Hummel, T., Berg, J., Huang, G., & Doty, R. L. (2011b). Intranasal localizability of odorants: Influence of stimulus volume. *Chemical Senses*, *36*(4), 405-410.

<https://doi.org/10.1093/chemse/bjr001>

Frasnelli, J., Laguë-Beauvais, M., Leblanc, J., Alturki, A. Y., Champoux, M. C., Couturier, C., Anderson, K., Lamoureux, J., Marcoux, J., Tinawi, S., Dagher, J., Maleki, M., Feyz, M., & de Guise, E. (2016). Olfactory function in acute traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *140*(1), 68-72.

<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.013>

- Frasnelli J., Manescu S. (2017) The Intranasal Trigeminal System. In A. Buettner (Hrsg.) *Springer Handbook of Odor* (113-114). Springer Handbooks. Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_46
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007a). Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cerebral Cortex*, *17*(2), 370-377. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj154>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007b). Interactions between olfaction and the trigeminal system: What can be learned from olfactory loss. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2268-2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2010). Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations. *Neuroscience Letters*, *468*(3), 259-263.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.11.008>
- Frasnelli, J., Wohlgemuth, C., & Hummel, T. (2006). The influence of stimulus duration on odor perception. *International Journal of Psychophysiology*, *62*(1), 24-29.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.11.006>
- Genovese, F., Bauersachs, H. G., Gräßer, I., Kupke, J., Magin, L., Daiber, P., Sertel-Nakajima, S. N., Möhrlein, F., Messlinger, K., & Frings, S. (2017). Possible role of calcitonin gene-related peptide in trigeminal modulation of glomerular microcircuits of the rodent olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, *45*(4), 587-600.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13490>
- Grünewald, G. (2009). *Die Verarbeitung und Modulation von Riecheindrücken während des Atemzyklus: Elektrophysiologische Untersuchung unter Anwendung chemosensorisch evozierter Potentiale* [Dissertation]. Technische Universität Dresden
- Gudziol, H., Schubert, M., & Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*, *63*(2), 72-75.
<https://doi.org/10.1159/000055713>
- Hähner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2011). Olfactory loss in parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2001*, 1-6, 450939. <https://doi.org/10.4061/2011/450939>

- Han, P., Mann, S., Raue, C., Warr, J., & Hummel, T. (2018). Pepper with and without a sting: Brain processing of intranasal trigeminal and olfactory stimuli from the same source. *Brain Research, 1700*, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.07.010>
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 62*(5), 436–446. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.5.436>
- Herting, B., Bietenbeck, S., Scholz, K., Hähner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2008). Riechstörungen bei morbus Parkinson: Ein neues Kardinalsymptom mit Relevanz für die Früh- und Differenzialdiagnose?. *Der Nervenarzt, 79*(2), 175-184. <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2326-9>
- Hornung, D. E., Smith, D. J., Kurtz, D. B., White, T., & Leopold, D. A. (2001). Effect of nasal dilators on nasal structures, sniffing strategies, and olfactory ability. *Rhinology, 39*(2), 84-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11486444/>
- Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *International Journal of Psychophysiology, 36*(2), 147–155. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00108-7)
- Hummel, T., Kaehling, C., Grosse, F. (2016). Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology Journal, 54*(1), 27-31. <https://doi.org/10.4193/rhin15.002>
- Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner, B., & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO, 48*(6), 481-485. <https://doi.org/10.1007/s001060050602>
- Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory Evoked Potentials. In R. L. Doty, D. Müller-Schwarze (Hrsg.) *Chemical Signals in Vertebrates 6* (565–569). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9655-1_86
- Hummel, T., & Kobal, G. (2001). Olfactory Event-Related Potentials. In S. A. Simon & M. A. L. Nicolelis (Hrsg.) *Methods in Chemosensory Research* (428-463). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420038729-20>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European*

Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 264(3), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305-313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>

Hummel, T., Livermore, A., Hummel, C., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology / Evoked Potentials Section*, 84(2), 192-195. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90025-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90025-7)

Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2008). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und Therapeutische Ansätze*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>

Iannilli, E., Gerber, J., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2007). Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Research*, 1139, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.082>

Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A., & Seo, H. S. (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage*, 77, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.057>

Inokuchi, A., Kimmelman, C. P., & Snow, J. B. (1993). Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 249(8), 473-477. <https://doi.org/10.1007/BF00168858>

Jacquot, L., Monnin, J., & Brand, G. (2004). Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *Comptes Rendus Biologies*, 327(4), 305-311. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2004.02.004>

Kahle, W., Frotscher, M., & Schmitz, F. (2018). *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane* (12. Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-149536>

- Kleemann, A. M., Albrecht, J., Schöpf, V., Haegler, K., Kopietz, R., Hempel, J. M., Linn, J., Flanagan, V. L., Fesl, G., & Wiesmann, M. (2009). Trigeminal perception is necessary to localize odors. *Physiology & Behavior*, *97*(3–4), 401-405.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.013>
- Kobal, G. (1981). *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns* (18. Aufl.). Thieme.
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology / Evoked Potentials Section*, *71*(4), 241-250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222-226.
<https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=283>
- Kobal, G., & Kettenmann, B. (2000). Olfactory functional imaging and physiology. *International Journal of Psychophysiology*, *36*(2), 157-163.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00109-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00109-9)
- Kobal, G. (1985). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, *22*(2), 151-163.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90175-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90175-7)
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Beckers, E., Mustin, V., Ducarme, M., Journe, F., Marchant, A., Jouffe, L., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Ciciu, M. P., Hans, S., & Saussez, S. (2021). Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of Internal Medicine*.
<https://doi.org/10.1111/joim.13209>
- Li, C., Farag, A.A., Maza, G., McGhee, S., Ciccone, M.A., Deshpande, B., Pribitkin, E.A., Otto, B.A., & Zhao, K. (2018a). Investigation of the abnormal nasal aerodynamics and trigeminal functions among empty nose syndrome patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *8*(3), 444-452. <https://doi.org/10.1002/alr.22045>
- Li, C., Jiang, J., Kim, K., Otto, B.A., Farag, A.A., Cowart, B.J., Pribitkin, E.A., Dalton, P., & Zhao, K. (2018b). Nasal Structural and Aerodynamic Features That May Benefit

- Normal Olfactory Sensitivity. *Chemical Senses*, 43(4), 229-237.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjy013>
- Lindemann, J., Tsakiropoulou, E., Scheithauer, M.O., Konstantinidis, I., & Wiesmiller, K.M. (2008). Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 22(4), 402-405.
<https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3194>
- Linß, W., & Fanghänel, J. (1998). *Histologie: Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie* (2. Aufl.). Walter de Gruyter.
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(3), 201-210.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90145-8)
- Lötsch, J., Hummel, T., Kraetsch, H., & Kobal, G. (1997). The negative mucosal potential: Separating central and peripheral effects of NSAIDs in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), 359-364. <https://doi.org/10.1007/s002280050301>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (5. Aufl.). Thieme.
<https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Lundström, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2011). Central Processing of the Chemical senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(1), 5-16.
<https://doi.org/10.1021/cn1000843>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5), 713-723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)

- Masala, C., Käehling, C., Fall, F., & Hummel, T. (2019). Correlation between olfactory function, trigeminal sensitivity, and nasal anatomy in healthy subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(6), 1649-1654.
<https://doi.org/10.1007/s00405-019-05367-y>
- McKemy, D. D. (2011). A spicy family tree: TRPV1 and its thermoceptive and nociceptive lineage. *The EMBO Journal*, 30(3), 453-455. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.350>
- Migneault-Bouchard, C., Hsieh, J. W., Hugentobler, M., Frasnelli, J., & Landis, B. N. (2020). Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *Journal of Neurology*, 267(1), 138-143. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09564-x>
- Müller F., Kaupp U. B. (2013). *Olfaktorisches System*. In E.-J. Speckmann, J. Hescheler, R. Köhling (Hrsg). *Physiologie* (5. Aufl., 157-166). Urban & Fischer / Elsevier
- Müller, A., Landis, B. N., Zahnert, T., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Riechen: Normale Funktion und Störungen. *Aktuelle Neurologie*, 32(1), 15-27.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-834578>
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 521-524.
<https://doi.org/10.1054/jocn.2001.1071>
- Müller, R. (1979). Beschreibung des Rauschens im Frequenzbereich. In R. Müller (Hrsg.), *Rauschen. Halbleiter-Elektronik (Eine aktuelle Buchreihe für Studierende und Ingenieure)* (15. Aufl. 42-49). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09682-6_4
- Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E.K., Klein, R., Nondahl, D.M. (2002), Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312. doi:10.1001/jama.288.18.2307
- Oleszkiewicz, A., Meusel, T., Gupfert, M., Westermann, B., Hummel, T., Welge-Lussen, A. (2017). Olfactory deficits decrease the time resolution for trigeminal lateralization. *International Journal of Psychophysiology*, 121, 18-21.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.09.004>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V.A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European*

Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 276(723), 719-728.

<https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>

- Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1783-1788. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5>
- Pacharra, M., Kleinbeck, S., Schäper, M., Blaszkewicz, M., Golka, K., & van Thriel, C. (2017). Does seasonal allergic rhinitis increase sensitivity to ammonia exposure? *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220(5), 840-848. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.03.013>
- Peier, A. M., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Moqrich, A., Earley, T. J., Hergarden, A. C., Story, G. M., Colley, S., Hogenesch, J. B., McIntyre, P., Bevan, S., & Patapoutian, A. (2002). A Heat-Sensitive TRP Channel Expressed in Keratinocytes. *Science*, 296(5575), 2046-2049. <https://doi.org/10.1126/science.1073140>
- Pellegrino, R., Walliczek-Dworschak, U., Winter, G., Hull, D., & Hummel, T. (2017). Investigation of chemosensitivity during and after an acute cold. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(2), 185-191. <https://doi.org/10.1002/alr.21869>
- Poletti, S.C., Cuevas, M., Weile, S., & Hummel, T. (2017). Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery. *Rhinology*, 55(1), 70-74. <https://doi.org/10.4193/rhino16.194>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J., & Hummel, T. (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiologie Clinique*, 36(2), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.03.005>
- Salkind, N. J. (2006). *Encyclopedia of Measurement and Statistics* (1. Aufl.). SAGE PUBLN. <https://doi.org/10.4135/9781412952644>
- Scheibe, M., Schulze, S., Mueller, C. A., Schuster, B., & Hummel, T. (2014). Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(1), 87-92. <https://doi.org/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. *The Laryngoscope*, 118(1), 152-155. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318156599d>

- Schmider, E., Ziegler, M., Danay, E., Beyer, L., & Bühner, M. (2010). Is It Really Robust? *Methodology*, 6(4), 147-151. <https://doi.org/10.1027/1614-2241/a000016>
- Schriever, V. A., & Hummel, T. (2015). Subjective changes in nasal patency after chewing a menthos-containing gum in patients with olfactory loss. *Acta Oto.Laryngology*. 135(3), 254-257. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.980913>.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K. H. (2015). *Prometheus LernAtlas – Kopf, Hals und Neuroanatomie* (5.Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-149644>
- Sekizawa, S., Tsubone, H. (1994). Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respiration Physiology*, 96(1), 37-48. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)90104-X](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)90104-X)
- Shustermann, D. (2014). Occupational Irritant and Allergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(4), 425. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0425-9>
- Singh, U., & Bernstein, J. A. (2014). Intranasal Capsaicin in Management of Nonallergic (Vasomotor) Rhinitis. In O. Abdel-Salam (Hrsg.) *Capsaicin as a Therapeutic Molecule* (68. Aufl., 147-170). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_6
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrud, J. W., Bower, J. M., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. E. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7). <https://doi.org/10.1073/pnas.071061598>
- Sozansky, J., & Houser, S.M. (2014). The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *International Forum Allergy & Rhinology* 4(10), 834-838. <https://doi.org/10.1002/alr.21368>
- Statistisches Bundesamt. *Durchschnittsalter auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Stand am: 19.06.2020 (2020)* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus-jahre.html>.
- Stuck, B. A., Frey, S., Freiburg, C., Hörmann, K., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and

- stimulus concentration. *Clinical Neurophysiology*, 117(6), 1367-1375.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.004>
- Tateyama, T., Hummel, T., Roscher, S., Post, H., & Kobal, G. (1998). Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology / Evoked Potentials Section*, 108(5), 449-455.
[https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00022-7)
- Thuerauf, N., Markovic, K., Braun, G., Bleich, S., Reulbach, U., Kornhuber, J., & Lunkenheimer, J. (2006). The Influence of Mecamylamine on Trigeminal and Olfactory Chemoreception of Nicotine. *Neuropsychopharmacology*, 31(2), 450-461.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300842>
- Toth, J., & Temmel, A. F. P. (2004). Medikamentöse Therapie der Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 83(2), 124-132. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814246>
- Trepel, M., & Dalkowski, K. (2015). *Neuroanatomie Struktur und Funktion* (6. Aufl.). Elsevier Health Sciences Germany
- Vogt-Eisele, A. K., Weber, K., Sherkheli, M. A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G., & Hatt, H. (2007). Monoterpenoid agonists of TRPV3. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 530-540. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707245>
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 247-250. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb06998.x>
- Witt M., & Hansen A. (2009). Strukturelle und Funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel, A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (11-26). Thieme.
<https://doi.org/10.1055/b-0034-33241>
- Wolfensberger, M., Schnieper, I., & Welge-Lüssen, A. (2000). Sniffin' Sticks: a New Olfactory Test Battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 303-306.
<https://doi.org/10.1080/000164800750001134>
- Xu, H., Delling, M., Jun, J. C., & Clapham, D. E. (2006). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nature Neuroscience*, 9(5), 628-635. <https://doi.org/10.1038/nn1692>

Zhao, K., Jiang, J., Blacker, K., Lyman, B., Dalton, P., Cowart, B. J., & Pribitkin, E. A. (2014).
Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency.
The Laryngoscope, 124(3), 589-595. <https://doi.org/10.1002/lary.24265>