

Intranasale trigeminale Sensitivität bei Kindern und Erwachsenen

DISSERTATIONSSCHRIFT

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von Wolfgang Kempter
Dresden 2008

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

Zweiter Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung: Die Eintragung des zweiten Gutachters und Tag der mündlichen Prüfung erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden. Sie wird durch die Promovierenden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin vorgenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen.....	2
2.1.	OLFAKTORISCHE WAHRNEHMUNG	2
2.1.1.	Anatomie des Nervus olfactorius.....	2
2.1.2.	Zentrale Verschaltung	5
2.1.3.	Physiologie des Riechens	7
2.2.	TRIGEMINALE WAHRNEHMUNG	10
2.2.1.	Anatomie des Nervus trigeminus	10
2.2.2.	Zentrale Verschaltung	13
2.2.3.	Physiologie trigeminaler Struktur	17
2.3.	OLFAKTORISCH-TRIGEMINALE INTERAKTIONEN	20
2.4.	EINFLUSSVARIABLEN OLFAKTORISCHER UND TRIGEMINALER FUNKTIONEN	24
2.4.1.	Geschlecht	24
2.4.2.	Alter.....	24
2.5.	OLFAKTORISCHE UND TRIGEMINALE FUNKTION BEI KINDERN.....	26
3.	Materialien	29
3.1.	DIE DUFTSTOFFE.....	29
3.2.	DER APPARAT ZUR APPLIKATION DER DUFTSTOFFE	30
3.3.	DIE STIMMGABEL ZUR VIBRATIONSTESTUNG.....	31
3.4.	DER FRAGEBOGEN	32
4.	Methoden	34
4.1.	ZEIT UND ORT DER TESTS.....	34
4.2.	DER VERSUCHSAUFBAU	34
4.3.	DER VERSUCHSABLAUF	36
5.	Ergebnisse.....	38
5.1.	DIE VARIABLEN	38
5.2.	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	39
5.2.1.	Alter	39
5.2.2.	Geschlecht	40
5.2.3.	Klinische Daten	41
5.2.4.	Vibrationsreiz	42
5.2.5.	Phenylethylalkohol, Eucalyptol	43
5.3.	SCHLIESSENDE STATISTIK: VARIANZANALYSE	49
5.4.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	51
6.	Diskussion	52
	Literatur.....	55
	Erklärung des Bewerbers	63

1. *Einleitung*

Es ist bisher wenig über die chemosensorische intranasale trigeminale Funktion oder direktionales Riechen bei Kindern bekannt. Gründe hierfür sind unter anderem das Fehlen von geeigneten Meßmethoden, die kindergerecht entwickelt und auf deren kognitive Reife ausgerichtet sind, trotz allem aber die geforderte wissenschaftliche Genauigkeit erfüllen.

Dass Kleinkinder und Säuglinge über ein funktionierendes olfaktorisches sowie über ein voll entwickeltes trigeminales System verfügen, wurde berichtet (Pomares 2002, Schaal 2004, Pihet 1997,1996). Tests, die gezielt auf die Frage nach Lateralisierung olfaktorischer und trigeminaler Reize bei Kindern hin ausgerichtet sind, wurden bisher nicht konzipiert.

Diese Studie wollte der Frage nachgehen, ob Kinder trigeminale Reize wie Erwachsene lateralisieren können und ob bei Kindern die Fähigkeit eines direktionalen Riechens vorhanden ist. Darüber hinaus sollte ein Test geschaffen werden, der klinisch anwendbar ist.

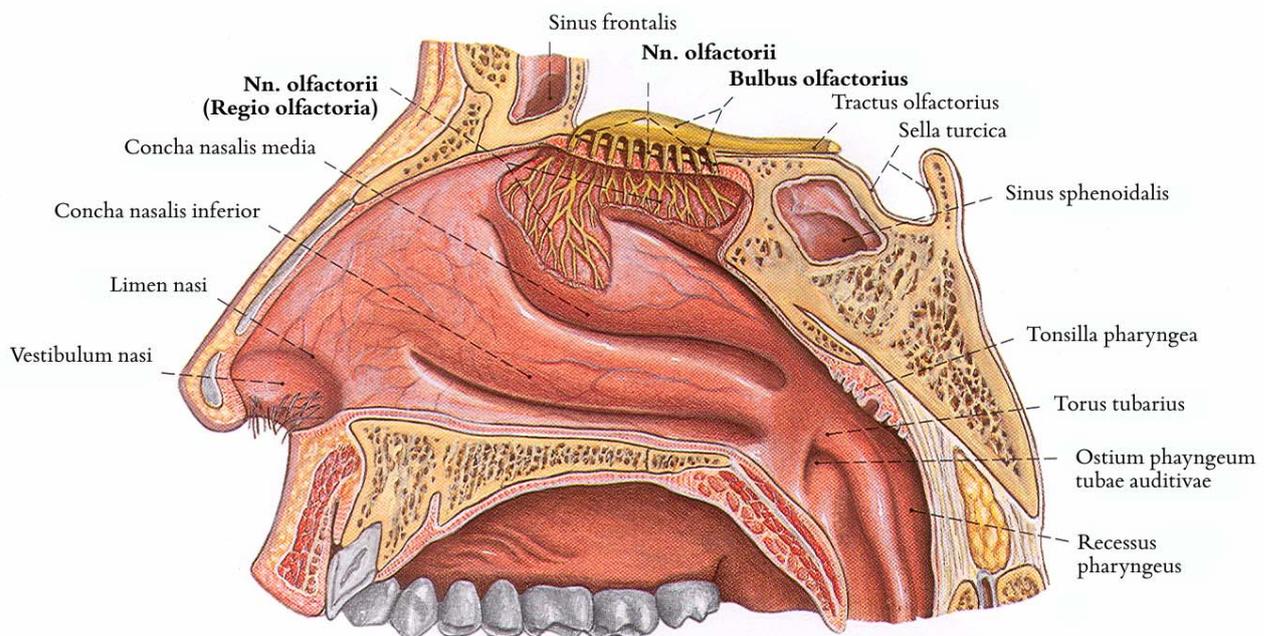
2. Grundlagen

2.1. OLFAKTORISCHE WAHRNEHMUNG

2.1.1. Anatomie des Nervus olfactorius

Durch Ein- und Ausatmen gelangen Duftstoffe mit der Luftströmung in den Rachenraum zur *Regio olfactoria* (**Abbildung 2.1.|1**), der Riechschleimhaut, erreichen über Duftstoff bindende Proteine die Rezeptoren der Riehzellen und lösen letztlich ein Aktionspotential aus, welches im *Bulbus olfactorius* entschlüsselt wird, über weitere Bahnen im Zentralnervensystem (ZNS) zu den Riechzentren gelangt und letztlich über Verschaltung mit dem Frontalhirn auch bewusst wahrgenommen werden kann.

Abbildung 2.1.|1: Laterale Wand der Nasenhöhle, *Cavitas nasi*



Paramedianschnitt; Schleimhaut zum Teil entfernt; von medial (rechts).

Quelle: Putz/Pabst 2000: 91 und eigene Überarbeitung.

Die *Regio olfactoria* nimmt eine Fläche von etwa 4-6 cm² ein, liegt im mittleren Teil der oberen Nasenmuschel und den gegenüberliegenden Abschnitten des *Septum nasi*. Sie ist von einem speziellen

Epithel, dem Riechepithel ausgestattet. Der Übergang des Riechepithels in das Flimmerepithel der *Regio respiratoria* verläuft unregelmäßig und kann von Ausläufern und Inseln der Riechschleimhaut im respiratorischen Epithel unterbrochen sein (Morrison und Constanzo 1990).

Mikroskopisch besteht die *Regio olfactoria* aus pigmentiertem, mehrreihigem, hochprismatischem Epithel mit Stützzellen, Basalzellen und Sinneszellen. Die **Stützzellen** sind apikal breit und zylindrisch, basal schmal. Sie haben ein gut entwickeltes raues endoplasmatisches Retikulum (RER)¹. An ihrer freien Oberfläche haben sie fadenförmige Zellfortsätze - Mikrovilli. Gut entwickelte Verbindungskomplexe verknüpfen die Stützzellen mit den benachbarten Sinneszellen. Die **Basalzellen** sind klein, rund oder kegelförmig und liegen einschichtig an der Basis des Epithels. Sie haben verzweigte Fortsätze, die sich zwischen den anderen Zellen des Epithels ausbreiten. Sie werden aufgrund ihrer Zytologie und ihres Zytokeratingehaltes in zwei Klassen eingeteilt: zytokeratinpositive (flache) und zytokeratinnegative (runde) Basalzellen (Calof und Chikaraishi 1989). Sie besitzen die Fähigkeit zur Differenzierung in adulte Rezeptorzellen (Feron et al. 1999).

Zwischen den Basal- und den Stützzellen liegen die **Sinneszellen**, deren Gesamtzahl beim Menschen ungefähr 10-25 Millionen beträgt. Es handelt sich um bipolare Nervenzellen. Ihre Kerne liegen weiter basal als die der Stützzellen. Die Spitzen der Riechzellen sind verbreitert, ragen etwas über die Epitheloberfläche heraus (Riechkolben) und tragen an ihrer Oberfläche 8-20 Zilien, peitschenartige Erweiterungen, welche 30-200 Mikrometer lang sind. Diese Zilien (Riechhärchen) sind passiv beweglich und vergrößern die Zelloberfläche erheblich. Sie ragen aus dem olfaktorischen Epithel in eine Schleimhautschicht hinein, welche über 60 Mikrometer dick ist. Diese Schleimhautschicht besteht aus Wasser, Elektrolyten, Mukopolysacchariden und Proteinen. Produziert wird diese muköse Schicht von den Bowman'schen Drüsen, welche sich in der Lamina propria des olfaktorischen Epithels befinden. Der Mukus hilft die Duftmoleküle zu transportieren und wirkt einer Austrocknung entgegen.

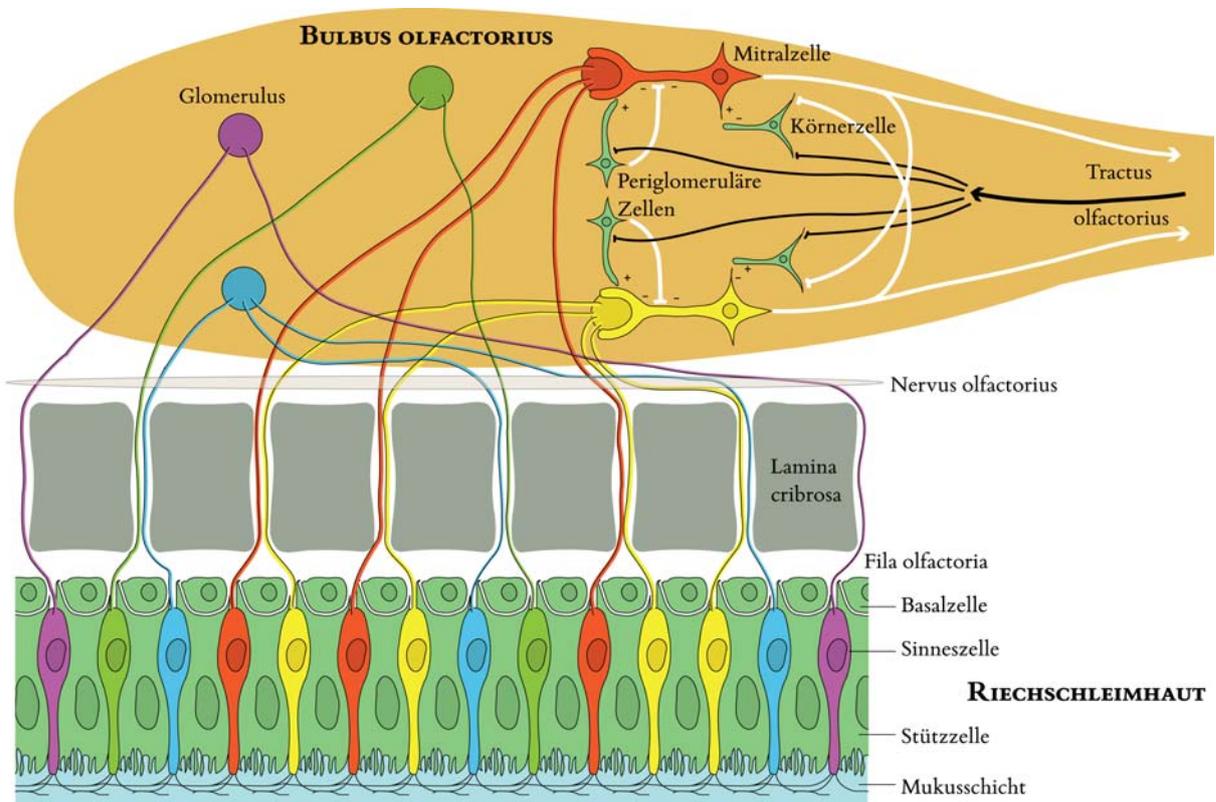
Die Zilien sind mit Duftstoffrezeptoren bestückt. Derzeit erhältliche Daten deuten daraufhin, dass jedes olfaktorische Rezeptorneuron nur einen einzigen funktionellen olfaktorischen Rezeptor ausbildet und dass nur ein einziges Allel eines Rezeptors exprimiert wird (Mombaerts 1999; Chess et al. 1994). Man weiß heute, dass der Mensch etwa 350 dieser Rezeptoren exprimiert (Gilad et al. 2003).

¹ Das raue endoplasmatische Retikulum besteht aus einem anastomosierenden Kanalsystem aus fluiden Membranen und dient der Synthese von strukturellen, sekretorischen und enzymatischen Proteinen, wie auch dem Transport der Proteine zum Golgi-Apparat, transmembranaler Proteine innerhalb der Zelle und der Vorbereitung der Glykosylierung.

Basal gehen aus den bipolaren Rezeptorzellen marklose Nervenfasern hervor. Diese Axone lagern sich in Bündeln von etwa 10-100 zusammen – die *Nervi olfactorii*, zusammengefasst auch *Nervus olfactorius* genannt – und durchbrechen, von Schwannschen Zellen umgeben, die *Lamina cribrosa* zum (ipsilateralen) *Bulbus olfactorius*. Im *Bulbus olfactorius* erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron. Alle Rezeptoren, die denselben Rezeptortyp aufweisen treffen sich im Bulbus olfactorius in den so genannten Glomeruli (**Abbildung 2.1.|2**).

Abbildung 2.1.|2: Neuronale Verbindungen zwischen Riechschleimhaut und Bulbus olfactorius

Schematische Darstellung. Rezeptoren, desselben Rezeptortyps treffen sich in einem Glomerulus.



Die Rezeptorzellen werden alle 40 bis 60 Tage erneuert (Silbernagel 2001). Dabei unterscheiden sie sich von vielen anderen Neuronen. Erstaunlich dabei ist, dass ihre Axone in den Glomeruli neue Synapsen bilden müssen, was auch heißt, dass die Zellen im *Bulbus olfactorius*, die sich wie andere Zellen des ZNS nicht erneuern, diese neuen Synapsen stets zulassen müssen (Brand 1989). Die molekularen Mechanismen, die für die Regulierung zuständig sind, wie jedes reife olfaktorische Rezeptorneuron einen speziellen olfaktorischen Rezeptor aussucht und wie deren Expressionsmuster angesichts der andauernden neuronalen Ersetzung erhalten bleibt, ist noch nicht geklärt.

2.1.2. Zentrale Verschaltung

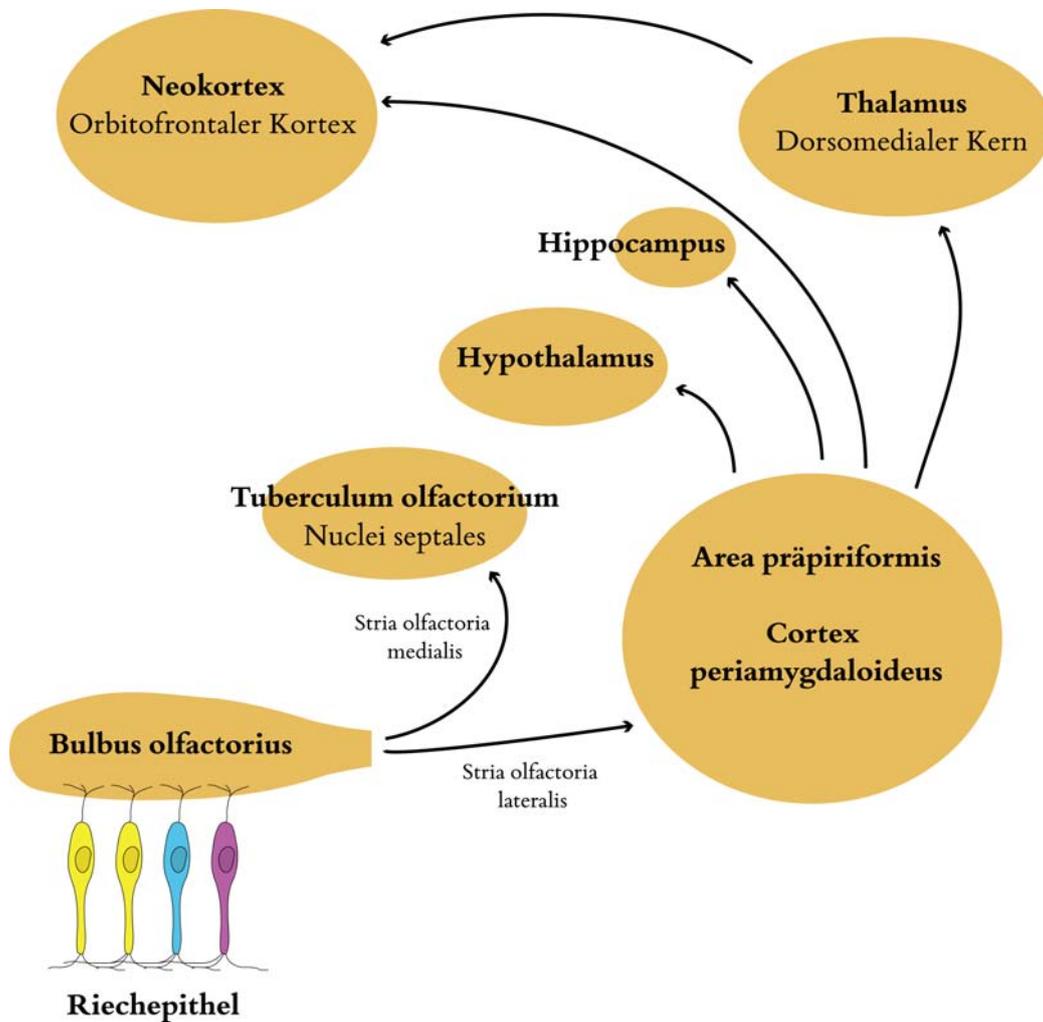
Im *Glomerulus* bilden die Axone von etwa 25000 Rezeptorzellen Synapsen mit ca. 25 Mitralzellen, die wiederum Signale ins ZNS weiterleiten (Brand 1989). Um die Glomeruli befinden sich periglomeruläre Zellen und Körnerzellen (**Abbildung 2.1.|2**). Diese beiden Zellarten stehen über dendrodendritische Synapsen mit den Mitralzellen in Verbindung. Sie sind ebenfalls untereinander, innerhalb eines Glomerulus, als auch mit anderen Glomeruli synaptisch verbunden (Pinching 1970). Sie übernehmen inhibitorische Funktion – sowohl als Selbsthemmung der Ausgänge eines Glomerulus, als Hemmung benachbarter Glomeruli, als auch als Hemmbefehle vom gegenüberliegenden Bulbus und Riechhirn (Silbernagel 2001).

Die Axone der Mitralzellen bilden den *Tractus olfactorius*, der an der basalen Fläche des Frontallappens liegt. Der *Tractus olfactorius* teilt sich nach einem Verlauf von 3-4 cm in die *Stria olfactoria lateralis* und die *Stria olfactoria medialis*. Zwischen den beiden Striae befindet sich das *Trigonum olfactorium* (*Substantia perforata anterior*).

Die Fasern der Riechbahn verlaufen durch die lateralen *Striae* zur *Area präpiriformis* und zum *Cortex periamygdaloideus* (**Abbildung 2.1.|3**). Die *Area präpiriformis* liegt lateral der *Stria olfactoria lateralis* und ist Teil des *Paleocortex*, zu dem auch der *Cortex amygdaloideus* gehört. Von hier gelangen die Signale zum *Corpus amygdaloideum* und über die *Regio entorhinalis* zum *Hippocampus*. Auf diesem Wege ist das Riechsystem an das limbische System angeschlossen.

Abbildung 2.1.|3: Die zentrale Verarbeitung des Riechsignals

Schematische Darstellung olfaktorischer Bahnen im Gehirn.



Von der *Area präpiriformis* und vom *Corpus amygdaloideum* gelangen Fasern via den *Thalamus* (über den dorsomedialen Teil) außerdem zu einem umschriebenen Gebiet im orbitofrontalen Kortex, womit auch dieser mit dem olfaktorischen System verbunden ist. Über diese Verbindungen zum Vorderhirn ist eine bewusste Wahrnehmung der Geruchsinformation möglich.

Die *Stria olfactoria medialis* enthält Fasern des *Tractus olfactorius*, die weitere paleokortikale Regionen, das *Tuberculum olfactorium* und die *Nuclei septales* erreichen. Hier werden die Signale auf Neurone umgeschaltet, deren Axone im *Fasciculus medialis teleencephali* verlaufen (Schiebler et al. 1999). Vom *Bulbus olfactorius* ziehen ebenfalls Fasern zu Pyramidenzellen des *Nucleus olfactorius anterior*. Von dort projizieren sie entweder wieder zum ipsilateralen Bulbus, oder sie kreuzen die Mittellinie (vordere Kommissur) zum kontralateralen Bulbus bzw. kontralateralen *Nucleus olfactorius anterior*.

Bisher wurde davon ausgegangen, dass es keine topographische Organisation zwischen dem olfaktorischen Epithel und dem *Bulbus olfactorius* gibt, zumindest keine Punkt-Punkt-Verbindung, wie etwa beim Sehnerven (Laing et al. 1992). Eine Studie an Nagetieren zeigte, dass ein olfaktorischer Rezeptorsubtyp in bestimmte Neuronengruppen innerhalb des olfaktorischen Kortex projiziert, was eine gewisse topographische Anlage vermuten lässt (Zou et al. 2001).

2.1.3. Physiologie des Riechens

Duftstoffe sind flüchtige chemische Komponenten, die durch Einatmen zur *Regio olfactoria* befördert werden. Dorthin gelangen allerdings nur etwa 10 % des eingeatmeten Luftstromes. Eine Änderung des Blutflusses im dichten Kapillarbett der Nasenschleimhaut hat Einfluss auf die Größe des Luftraumes; eine Änderung der Atmung, wie z.B. beim Schnüffeln kann Turbulenzen innerhalb der Nase ansteigen lassen; dies hat Einfluss auf die Sensitivität des Geruchssinnes (Hummel und Welge-Lüssen 2006).

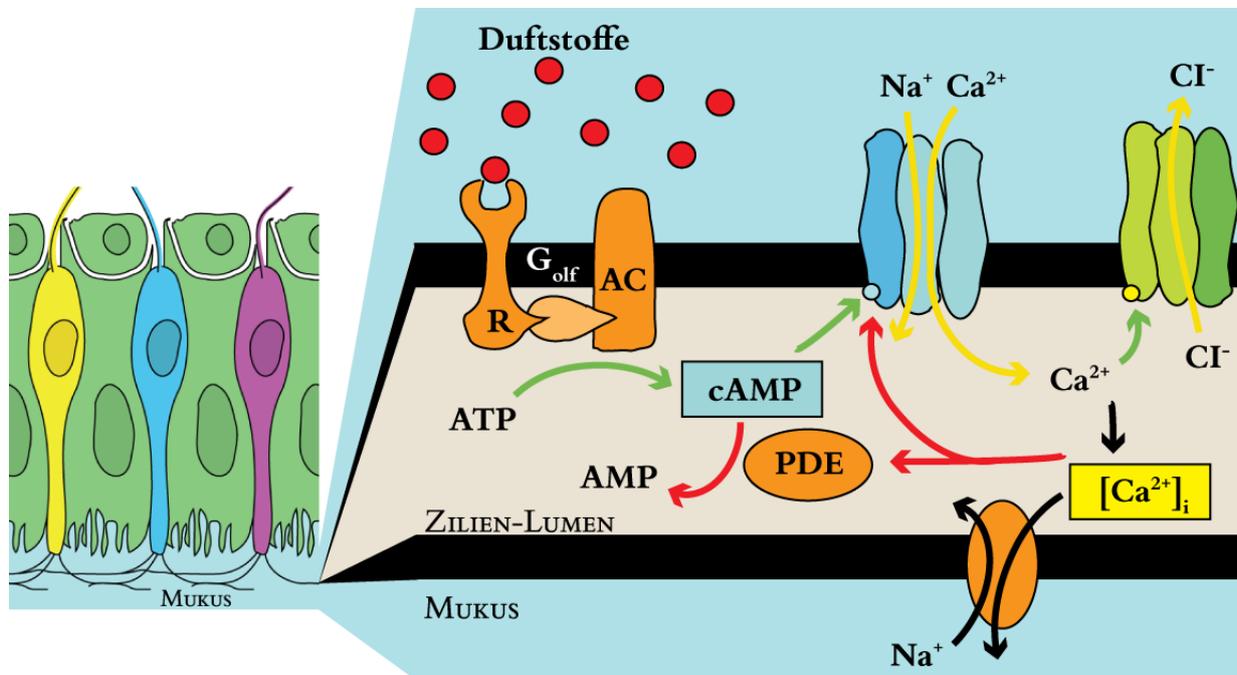
Duftstoffe werden in der Schleimhautschicht, die über den Rezeptoren liegt, absorbiert. Man vermutet, dass sie dann zu den Zilien der Rezeptorneurone diffundieren. 1979 haben Price und Mitarbeiter (Goldberg et al. 1979) im olfaktorischen Epithel ein Protein entdeckt, welches die Chemikalie Anisol (Methoxybenzen) bindet. Fesenko et al. (1979) fanden ein *Kampfer* bindendes Protein. Seither wurden mehrere so genannte *odorant binding proteins* für chemische Duftstoffe entdeckt. Die Rolle der Duftstoff bindende Proteine ist nicht vollständig geklärt. Olfaktorische Bindoproteine gehören zu einer Familie von Proteinen, die als Carrier für kleine lipophile Moleküle dienen.

Gelangen die Duftstoffmoleküle durch die Mukusschicht an die Rezeptoren der Zilien der Rezeptorneuronen, lösen sie über second messenger Systeme eine Transduktionskaskade aus, die letztlich zur Depolarisation der Zelle führt und damit zur Aktionspotentialbildung.

Die Duftstoffrezeptoren sind G-Protein gekoppelte siebenhelikale Transmembranproteine. Die Stimulation mit einem Duftstoff führt über die Adenylatzyklase zur Bildung des Botenstoffes cAMP (**Abbildung 2.1.4**). cAMP wiederum führt zu einer Aktivierung von Kationenkanälen und damit vor allem zu einem Calciumeinstrom. Durch die erhöhte Calciumkonzentration in der Zilie werden wiederum Anionenkanäle geöffnet. Es folgt der Ausstrom von Chlorid. Kationenein-

und Anionenausstrom führt zur Depolarisation der Zelle und Aktionspotentialbildung in den Axonen (Kurahashi und Yau 1993; Schild und Restrepo 1998).

Abbildung 2.1.4: Transduktionskaskade olfaktorischer Rezeptoren



Es wurde in einigen Studien gezeigt, dass Duftstoffe neben der Erhöhung von cAMP auch zu einem Anstieg von Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) führen können (Breer und Boekhoff, 1992; Schild und Restrepo 1998). Es scheint sogar, dass sowohl cAMP als auch IP₃/DAG Systeme in derselben Zelle koexistieren und durch verschiedene Duftstoffe aktiviert werden könnten (Kashiwayanagi et al. 1996).

Lange Zeit wurde angenommen, dass Duftstoffe und Duftstoffrezeptoren wie über ein Schlüssel-Schloss-Prinzip mit einander agieren (Pauling 1941). Angesichts der Großen Vielzahl an Duftstoffen bzw. Duftstoffmolekülen wäre eine ebensogroße Anzahl an Duftstoffrezeptoren notwendig.

1991 entdeckten Buck und Axel (Buck 1996, Axel 1991) die Familie der Transmembranproteine, von denen angenommen wird, dass sie die Duftstoffrezeptoren sind. Es ist jetzt bekannt, dass es beim Menschen über 350 Duftstoffrezeptorgene und über 560 Duftstoffrezeptorpseudogene gibt (Buck 1996; Zozulya et al. 2001, Glusman et al. 2000, Glusman et al. 2001). Im menschlichen Genom verschlüsselt etwa ein Prozent der Gene das olfaktorische System. Neben dem Immunsystem gehört das olfaktorische System somit zur größten Genfamilie des menschlichen Genoms.

Ähnlich dem genetischen Code, bei dem vier Nukleotide das menschliche Erbgut codieren, scheint sich der Prozess der Duftstoffentschlüsselung über eine begrenzte Anzahl an Duftstoffrezeptoren zu verhalten. Dabei ist ein Rezeptor fähig mehrere Duftstoffe mit unterschiedlicher Affinität zu binden und ein Duftstoff an mehrere Duftstoffrezeptoren. Ein Duftstoffgemisch bestehend aus wenigen bis tausenden Einzelkomponenten aktiviert somit ein bestimmtes Muster an Rezeptoren welches über verschiedenste Hemm- und Aktivierungsmechanismen in der neuronalen Verschaltung letztlich zu höheren Hirnstrukturen weitergeleitet wird und dort als charakteristischer „Duft“ wahrgenommen werden kann (Buck 1996). Durch Verwendung eines Codes kann die sonst notwendige große Anzahl an einzelnen Rezeptoren auf ein geringeres Maß reduziert werden.

Studien legen nahe, dass weniger Glomeruli durch eine Duftmischung aktiviert werden, als man vermuten würde, wenn man Aktivierungen einzelner Komponenten der Mixtur betrachtet (Schaefer et al. 2001). Unser Verständnis darüber, wie diese komplexen Stimuli in eine einzelne Aroma-Qualität decodiert werden, ist noch sehr begrenzt.

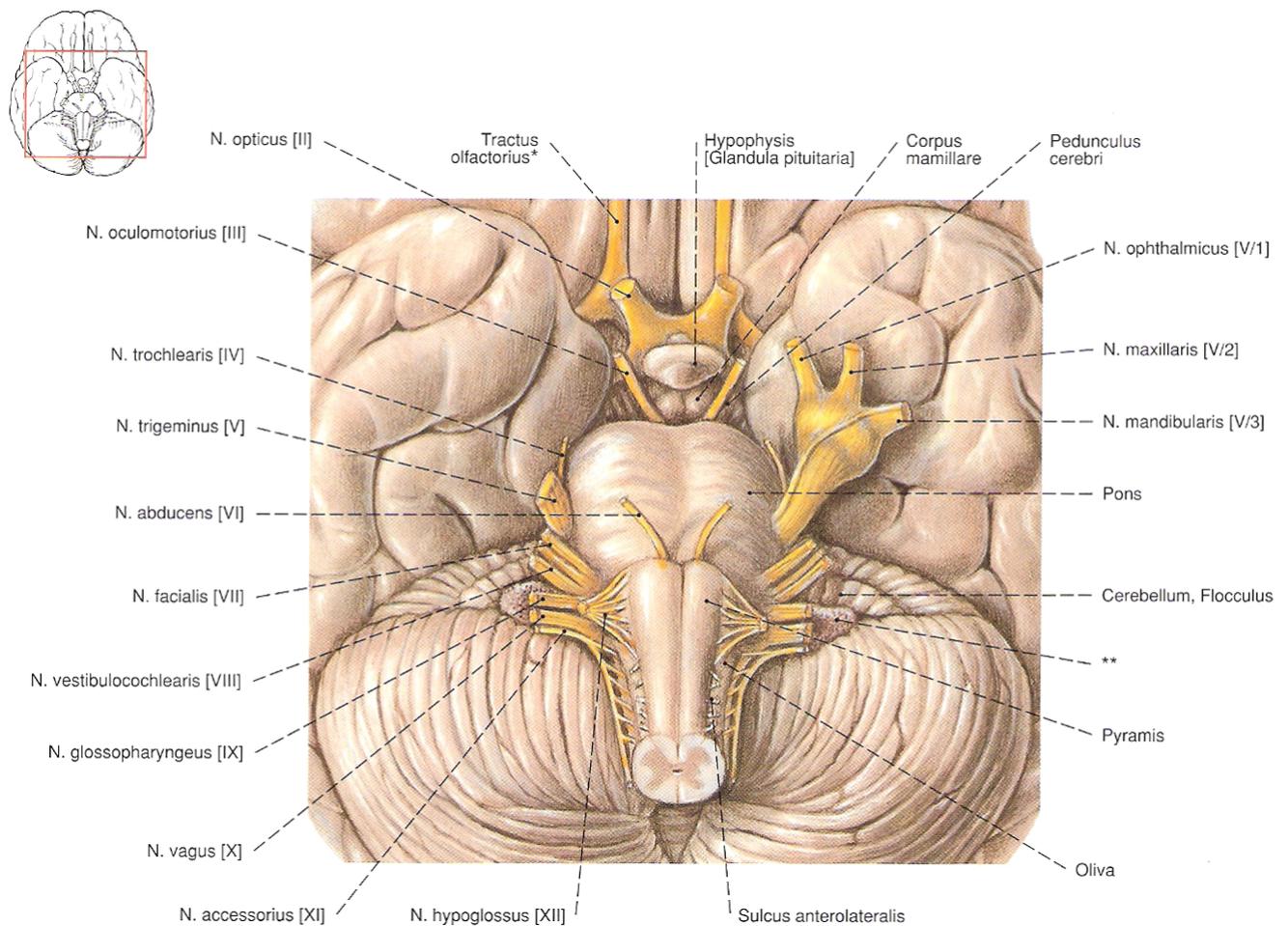
Bemerkenswert ist, dass schon die Veränderung einer einzigen Aminosäure den bevorzugten Liganden eines olfaktorischen Rezeptors verändert (Gaillard et al. 2004). So riecht Octanol nach Orange, aber die ähnliche Komponente Octanoinsäure riecht nach Schweiß. Es wurde auch herausgefunden, dass große Mengen einer Chemikalie an eine größere Vielfalt an Rezeptoren bindet als kleinere Mengen derselben Chemikalie. Das könnte erklären warum ein Schwall der Chemikalie Indol faulig riecht, dagegen eine kleine Spur derselben Chemikalie blumig. Bedenkt man, dass das Genom jedes Menschen unterschiedliche Sets an funktionellen Rezeptoren besitzen könnte, scheint die Wahrnehmung der Geruchswelt höchst individuell.

2.2. TRIGEMINALE WAHRNEHMUNG

2.2.1. Anatomie des Nervus trigeminus

Der *Nervus trigeminus* ist der Fünfte und Größte der zwölf kranialen Nerven. Er ist ein gemischt sensibler und motorischer Nerv. Über seine sensiblen Fasern erhält der *Nervus trigeminus* Afferenzen von Gesicht-, Mund- und Nasenschleimhaut, sowie von der *Dura mater*. Über motorische Fasern gibt er Efferenzen an die Kaumuskulatur ab. Als dickster Hirnstammnerv tritt er an der Lateralseite der Pons aus (**Abbildung 2.2.1**). Er zieht über die Felsenbeinpyramide und bildet an ihrer Spitze in einer taschenartigen Aussackung der *Dura mater* ein großes sensibles Ganglion, das Ganglion trigeminale oder Ganglion Gasseri (Trepel 1999, Schiebler et al. 1999).

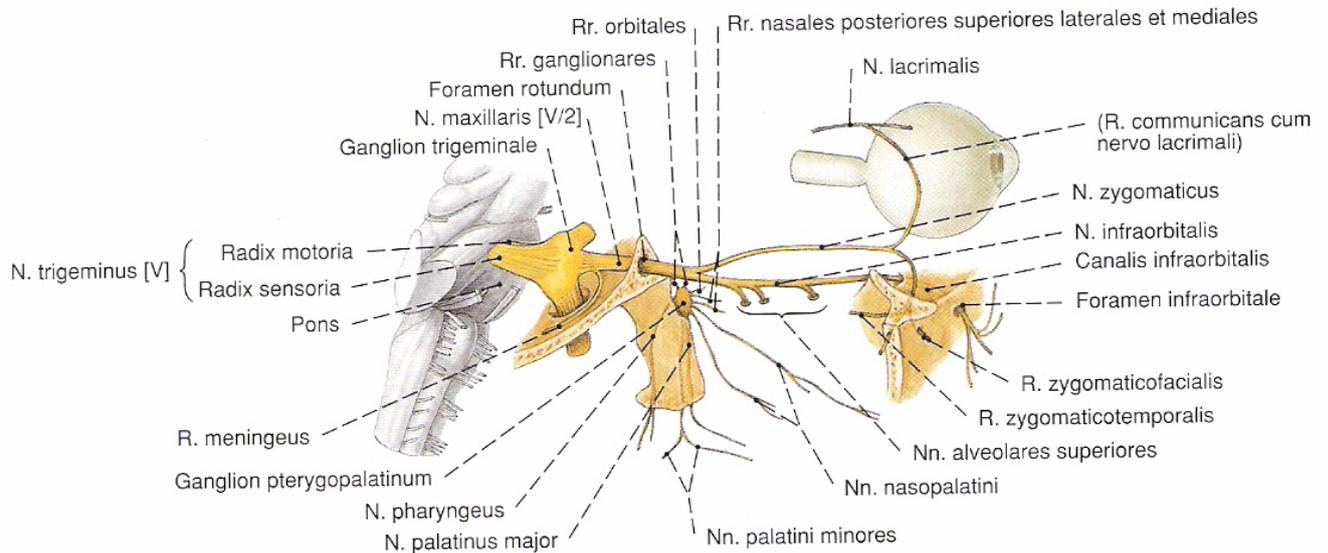
Abbildung 2.2.1: Austrittsstellen der Hirnnerven



Quelle: Putz und Pabst 2000

sorgt ein Großteil der Nasenhöhle und des Gaumens, sowie den knöchernen Oberkiefer samt Oberkieferzähnen.

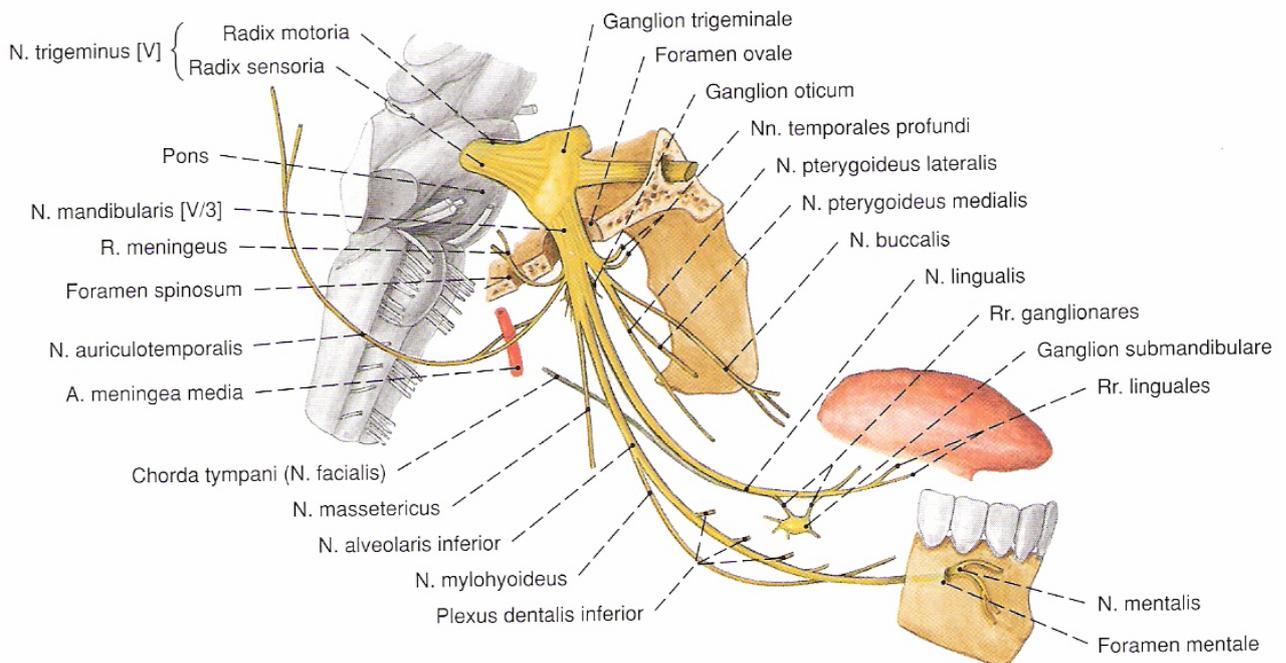
Abbildung 2.2.|3: Nervus maxillaris



Quelle: Putz und Pabst 2000

Der *Nervus mandibularis* (Abbildung 2.2.|4) ist der kräftigste der drei Trigeminasäste, führt als einziger Ast auch motorische Fasern mit sich und ist an der Innervation der Kaumusculatur beteiligt. Unter anderem geht der *Nervus lingualis* von ihm ab, der die vorderen 2/3 der Zunge sensibel versorgt.

Abbildung 2.2.|4: Nervus mandibularis



Quelle: Putz und Pabst 2000

Die **Nasenhöhle** wird somit durch zwei Äste des *Nervus trigeminus* versorgt, namentlich *Nervus ophthalmicus* und *Nervus maxillaris*. Äste des *Nervus ophthalmicus* (*N. ethmoidales anterior*, *N. infraorbitalis*) innervieren den vorderen Teil der Nasenhöhle, Äste des *Nervus maxillaris* (*N. nasalis medialis posterior superior*, *N. nasopalatinus*) den hinteren Teil.

Psychophysische (von Skramlik 1926) und elektrophysiologische Daten (Hummel et al. 1999) weisen darauf hin, dass es im vorderen Drittel der Nasenhöhle einen Bereich erhöhter trigeminaler Chemosensitivität geben könnte.

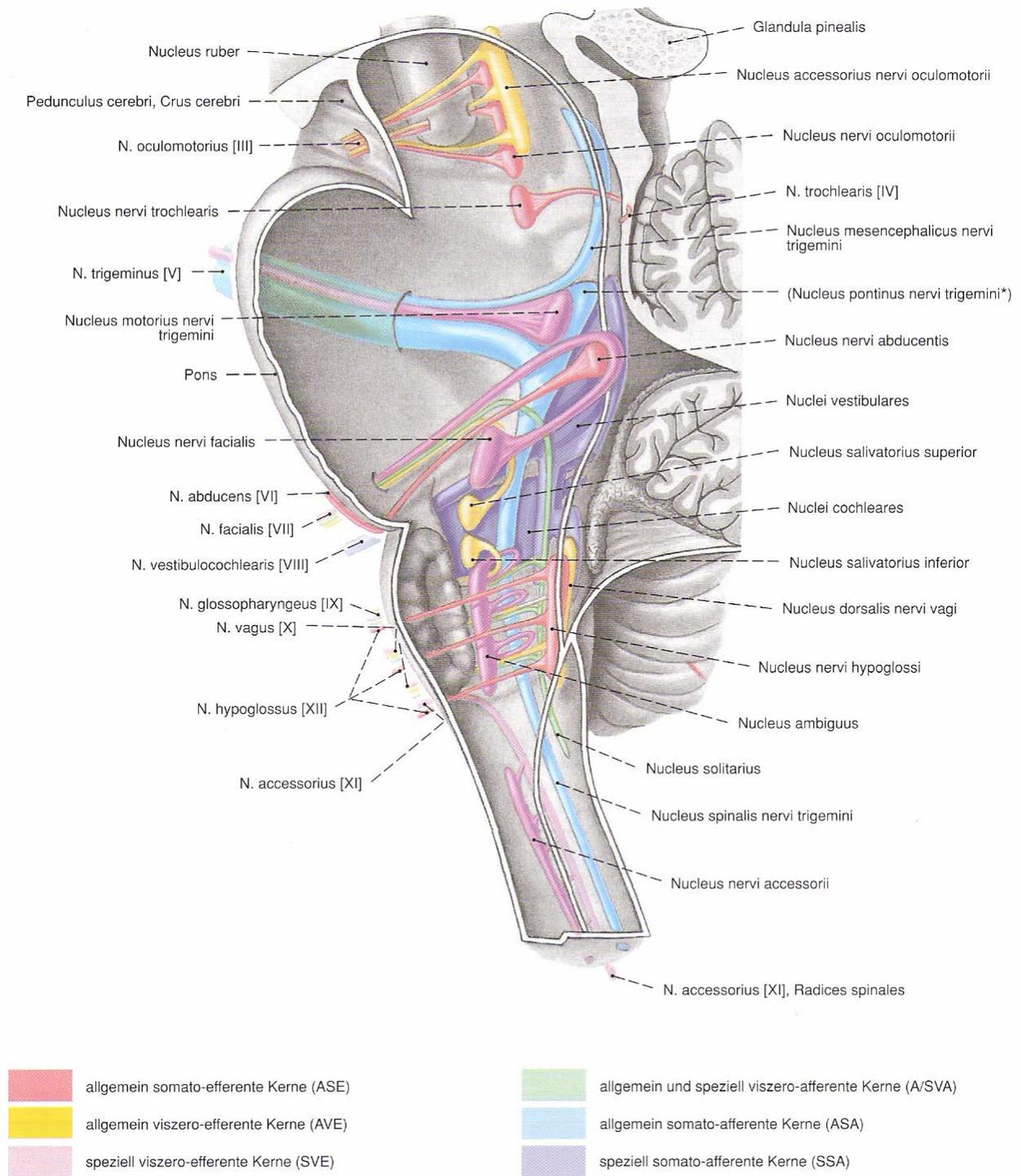
2.2.2. Zentrale Verschaltung

Gleich dem Spinalnervensystem, in welchem zentrale Äste der sensorischen und motorischen Axone getrennt in das Gehirn ein- beziehungsweise austreten, verhalten sich auch die sensorischen (afferenten) und motorischen (efferenten) trigeminalen Wurzeln.

Wie oben erwähnt liegen die Zellkörper der meisten trigeminalen sensorischen Fasern im *Ganglion Gasseri* zusammen. Nur die propriozeptiven Neurone des *Nervus trigeminus* sind zentral im *Nucleus trigeminalis mesencephalicus* lokalisiert. Die Zellkörper der motorischen Fasern formen den motorischen *Nucleus pontinus nervi trigemini*.

Die zentralen Fasern der Perikarien des *Ganglion trigeminale* ziehen über die ventrale Pons zu den Hirnkernen (**Abbildung 2.2.5**), dem *Nucleus mesencephalicus nervi trigemini*, *Nucleus pontinus (principalis) nervi trigemini* und dem *Nucleus spinalis nervi trigemini*. Die drei Kerne erstrecken sich vom rostralen Spinalmark zum Mittelhirn. Wie dorsale Wurzelfasern teilen sich viele dort eintretende Fasern in auf- und absteigende Zweige, die zu bestimmten Regionen innerhalb der Kerne ziehen.

Abbildung 2.2.|5: Hirnnervenkerne



Quelle: Putz und Pabst 2000; * klinisch: Nucleus sensorius principalis nervi trigemini

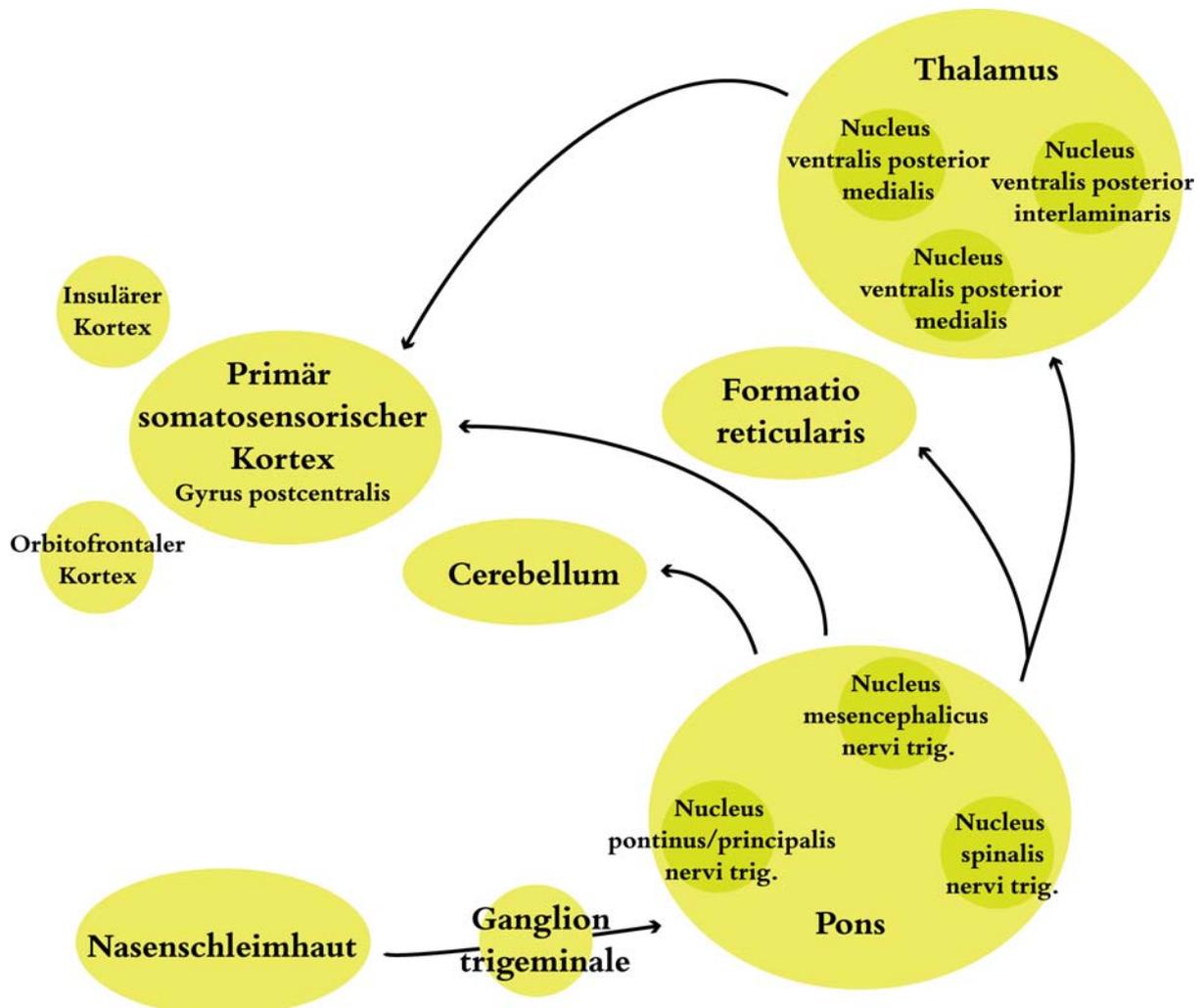
Je nach Reiz scheinen die einzelnen Hirnnervenkerne bestimmte Afferenzen zu erhalten. So werden Druck- und Berührungsreize des Gesichtes über einen kurzen aufsteigenden Ast zum ipsilateralen *Nucleus principalis nervi trigemini*, über einen längeren absteigenden Ast zum ipsilateralen *Nuc-*

leus spinalis nervi trigemini geleitet. Schmerz- und Temperaturempfindungen scheinen hingegen lediglich zum *Nucleus spinalis nervi trigemini* projiziert zu werden.

Es wurde gezeigt, dass chemosensorische Fasern der Nasenhöhle zum spinalen Nucleus projizieren (**Abbildung 2.2.6**), z.B. zu dem *Subnucleus caudalis* (Schmerz- und Temperaturempfindung) und *Subnucleus interpolaris* (Empfindungen an Zähnen) (Anton und Peppel 1991, Anton et al. 1991). Der *Nucleus spinalis* erhält darüber hinaus Afferenzen über den fazialen, glossopharyngealen und vagen Nerven von Ohr, Zunge, Pharynx und Larynx.

Abbildung 2.2.6: Die zentrale Verarbeitung trigeminaler Afferenzen

Schematische Darstellung trigeminaler Bahnen im Gehirn.



Der *Nucleus mesencephalicus nervi trigemini*, welcher die Propriozeption weiterleitet, ist eine schmale Ansammlung unipolarer Neurone, welche sich lateral der periaquäduktalen grauen Substanz des Mittelhirns befindet und kaudal bis zur lateralen Ecke des vierten Ventrikels reicht. Er erhält Afferenzen aus Dehnungsrezeptoren der Kaumuskeln und Mechanorezeptoren aus der periodontalen

Membran. Die Mehrheit der peripheren Fasern des mesencephalen Kerns scheint mit dem *Nervus mandibularis* zu ziehen. Ein kollateraler Zweig projiziert direkt in den mesencephalen trigeminalen Trakt zum motorischen trigeminalen Kern. Überdies hinaus sind noch Eingänge propriozeptiver extra-okulärer und fazialer Muskeln bekannt (Wilkinson 1998).

Von den jeweiligen trigeminalen Hirnkernen ziehen Fasern weiter zum Thalamus. Vom *Nucleus principalis nervi trigemini* ziehen die meisten Fasern über den *Lemniscus trigeminalis* zum kontralateralen *Nucleus ventralis posterior* des Thalamus. Es wird angenommen, dass einige Fasern der dorsomedialen Region des *Nucleus principalis nervi trigemini* zum ipsilateralen Thalamuskern ziehen.

Neuronen des *Nucleus spinalis nervi trigemini* projizieren zu den medialen und intralaminaren ventralen posterioren Kernen im Thalamus. Diese Axone senden auch Kollateralen zur *Formatio reticularis*. Die Mehrheit der aufsteigenden Axone ziehen mit dem kontralateralen anterolateralen System, welches Empfindungen des Schmerzes und der Temperatur des Körpers weiterleitet. Eine kleine Anzahl Nervenfasern zieht zum ipsilateralen anterolateralen System.

Innerhalb des ventral posterior medialen Kerns des Thalamus gibt es eine somatotopie Repräsentanz des kontralateralen Gesichtes, wobei der Unterkiefer ventral, der Mund mittellinig repräsentiert wird.

Die trigeminale sensorische Information wird zentral über den erwähnten *Nucleus ventralis posterior medialis thalami* zum primär somatosensorischen Kortex geleitet. Der Thalamuskern projiziert über den hinteren Teil der *Capsula interna* zur seitlichen Region des postzentralen Gyrus, wo es eine komplette Repräsentation des kontralateralen Gesichts und eine bilaterale Repräsentation der perioralen Region gibt (Kandel et al. 2000). Der *Nucleus mesencephalicus* ist mit dem *Cerebellum* über den *Pedunculus superior* verbunden, der *Nucleus spinalis* über den *Pedunculus inferior*. Reflexbögen involvieren die *Nuclei trigeminalis, facialis* und *hypoglossalis*, den *Nucleus ambiguus* und die *Formatio reticularis* (Wilkinson 1998).

Die Projektionen des ventral posterioren medialen Kerns enden prinzipiell im primären somatosensorischen Kortex, jedoch ziehen einige trigeminale Fasern vom hinteren Thalamuskern direkt zum sekundären somatosensorischen Kortex (Chudler 1985, Huttunen 1986). Letztlich führt die trigeminale Aktivierung zu Aktivität im insulären Kortex (Kettenmann 1996) und im orbitofrontalen Kortex (Hummel et al. 1997, Snow et al. 1992).

Die Aufästelungen des Nervus trigeminus sind mit parasympathischen Ganglien verbunden. Der Nervus ophthalmicus leitet postganglionäre Fasern über den Nervus nasociliaris zum Ganglion ciliare, der Nervus maxillaris über den Nervus facialis zum Ganglion pterygopalatinum und der Nervus mandibularis zu den Ganglia oticum und submandibulare. (Wilkinson 1998).

2.2.3. Physiologie trigeminaler Struktur

Es wird allgemein angenommen, dass Empfindungen, die über den Nervus trigeminus geleitet werden, über freie Nervenenden aufgenommen werden. Frühere Studien haben gezeigt, dass sich Peptid enthaltende Fasern des Nervus trigeminus – wahrscheinlich polymodale Nozizeptoren – im respiratorischen Epithel befinden und unterhalb der Höhe der apikalen *tight junctions* frei enden (Finger et al. 2003). Da die Nervenenden die Mukusschicht nicht durchbrechen, ist eine hohe Lipidlöslichkeit der Substanzen für die Diffusion durch den junctionalen Komplex notwendig. Man nimmt an, dass lipophobe Lösungen auf parazellulärem Wege zu den Nervenenden gelangen (Bryant und Silver 2000). Die freien Nervenenden sind bis in die ihre letzten Verästelungen von Schwannschen Zellen umgeben. An den terminalen Ästen findet man Auftreibungen mit gesteigerter zellulärer Aktivität und Fensterungen in den Schwannschen Zellen. Es wird angenommen, dass hier der Ort der Transduktion sensibler Reize sowie die neurosekretorische Aktivität ist (Silbernagel 2001).

Auf der Oberfläche der Nervenenden befinden sich verschiedene Rezeptoren. Verschiedene Rezeptorstrukturen leiten sensible Reize wie etwa Druck, Berührung, Temperatur und Schmerz (Kelly und Dodd 1991, Sekizawa und Tsubone 1994) über das trigeminale System mittels Mechano-, Thermo- und Chemorezeptoren bzw. Nozizeptoren weiter.

Da die Nozizeptoren nicht von Epithel bedeckt sind, können chemische Stimuli nahezu direkt mit den Nervenenden in Kontakt treten. Beispielsweise führt gasförmiges CO₂ wenn es auf die Nasenschleimhaut appliziert wird zu einer stechenden bzw. brennenden Empfindung. Es wird angenommen, dass CO₂ durch die Zellmembran diffundiert, mit Wasser reagiert und katabolisiert durch die Carbonanhydrase in ein Proton und HCO₃⁻ gespalten wird. Hieraus folgen eine Änderung des pH-Wertes und damit eine Öffnung der Kationenkanäle der Nozizeptoren. Dies führt zur langsamen Desensibilisierung (Hummel et al. 2003).

Es scheint, dass der *common chemical sense* (Parker 1922) eine größere Unterscheidung bezüglich chemischer Stimuli erlaubt als bisher angenommen (Laska et al. 1997), wurden doch mehrere Re-

zeptoren und Kanäle gefunden, die ebenfalls mit dem Nervus trigeminus in Verbindung stehen, wie etwa der Capsaicin-gesteuerte Kanal (Caterina et al. 2000), der Nikotin/Acetylcholinrezeptor (Keiger und Walker 2002), bzw. Rezeptoren für verschiedene Nikotin-Enantiomere (Renner et al. 1998, Alimohammadi und Silver 2000) oder der zur Familie der TRP Rezeptoren gehörende Vanilloid-Rezeptor.

Die Weiterleitung der trigeminalen Afferenzen erfolgt über verschiedene Fasersysteme, welche unterschiedliche Empfindungsqualitäten codieren: *A-delta*-Fasern (scharf stechend, beispielsweise durch CO₂ Reize induziert) und den *C*-Fasern (brennend, dumpf-schmerzvoll, beispielsweise durch trockene Luft induziert). *A-delta* Fasern sind markhaltig, haben einen großen Durchmesser und lange Internodien; sie leiten Erregungen mit hoher Geschwindigkeit und führen vor allem Afferenzen aus der Haut wie Wärme-, Kälte- und Schmerzleitung. *C*-Fasern sind dünn und marklos mit langsamer Leitungsgeschwindigkeit. Es handelt sich vor allem um postganglionäre vegetative Nervenfasern sowie Hautafferenzen für Schmerz. (Junqueira und Carneiro 1996).

Die von den jeweiligen Fasern produzierten Empfindungen scheinen durch verschiedene Stimulusintensitäten hervorgerufen zu werden. Zum Beispiel produziert Nikotin zu gewissen niedrigeren Konzentrationen das Brennen, in höheren Stechen (Hummel und Kobal 1992). Zusätzlich scheinen die Empfindungen auch zeitlich unterschiedlich aufzutreten. Während das „Stechen“ direkt nach der Stimulation beginnt (erster Schmerz), tritt das „Brennen“ erst nach einigen Sekunden auf (zweiter Schmerz). Ebenso unterschiedlich verhalten sich die Fasersysteme bei wiederholten Reizen und kleinen Stimulusintervallen. Bei Intervallen kleiner drei Sekunden kommt es zum Aufbau eines dumpfen und brennenden schmerzvollen Gefühls, was für eine *C*-Faser-Stimulation typisch ist (Price 1972) und zu einer Intensitätsabnahme des stechenden Gefühls, welche für *A-delta* Fasern typisch ist (Hummel et al. 1994).

Die Aufgabe der Chemosensoren des intranasalen trigeminalen Systems scheint eine Schutzfunktion vor Einatmung potentiell gefährlicher Substanzen zu sein. Reflektorisch kommt es nach Einatmung von beispielsweise Propionsäure zu einem Inhalationsstopp (Hummel et al. 2003). Weiterhin kommt es zu einer verstärkten Tränen- und Nasenschleimsekretion, sowie zu Schmerzempfinden. Finger et al. haben berichtet, dass bei Nagetieren zusätzlich zu den freien Nervenenden innerhalb des nasalen respiratorischen Epithels eine große Anzahl trigeminaler chemosensorischer Zellen existieren, die nach Inhalation toxischer Dämpfe oder Aerosole respiratorische Reflexe (Apnoe, Niesen, Husten) triggern könnten (Finger et al. 2003). Diese Zellen finden sich entlang des Hauptweges des Luftstromes durch die Nasenhöhle (Kimbell et al. 1997). Die genannten Zel-

len exprimieren T2R (*bitter taste*) Rezeptor mRNA und ein G-Protein, das mit anderen chemosensorischen Zellen assoziiert ist. Sie formen synaptische Kontakte mit peptidhaltigen Nervenfasern trigeminalen Ursprungs, sind aber nicht mit olfaktorischen, vomeronasalen oder terminalen Nerven assoziiert. Sie ähneln den *solitary chemosensory cells*, welche z.B. in Fischen unter anderem im Oropharynx gefunden wurden. Sie werden im Zusammenhang mit Geschmacksnerven beschrieben.

2.3. OLFAKTORISCH-TRIGEMINALE INTERAKTIONEN

Inhalierte Duftstoffe können sowohl olfaktorische Rezeptorzellen als auch die Enden trigeminaler Nerven stimulieren. In niedrigen Konzentrationen wird vor allem der Duft wahrgenommen, je höher konzentriert der Duftstoff ist, desto mehr rückt das „Stechen“ bzw. „Brennen“ in den Vordergrund (Hummel und Kobal 1992).

Ein Hauptunterschied der beiden Systeme besteht in der **Lateralisierbarkeit von Duftstoffen**. Als Lateralisierung von Duftreizen wird die Fähigkeit bezeichnet einen olfaktorischen beziehungsweise trigeminalen Reiz der Nasenseite zuzuordnen, in die er gelangte. In vielen Studien wurde gezeigt, dass trigeminale Reize gemeinhin lateralisiert werden können, wohingegen directionales Riechen, welches ausschließlich über den *Nervus olfactorius* geleitet wird, nicht existiert (Kobal et al. 1989).

Schon 1925 berichtete v. Skramlik, dass Substanzen, die nur den olfaktorischen Nerv erregen, nicht lateralisiert werden könnten. Erregten diese Substanzen zusätzlich „benachbarte Sinneswerkzeuge“ würde man hingegen den Reiz der jeweiligen Nasenseite zuordnen können. Von Bekesy machte 1964 Experimente mit unterschiedlichen Duftstoffen in kleinen hohlen Bällen an Probanden und beschrieb, dass es möglich war, die unterschiedlichen Duftstoffe zu lateralisieren. Die Substanzen waren u.a. Benzol und Eukalyptus. Tierstudien in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts konnten erstmals den Nervus trigeminus als klinisch-anatomisches Korrelat des Lateralisierungsphänomens benennen (Dawson 1962, Tucker 1963).

Heute weiß man, dass nur wenige Substanzen ausschließlich das trigeminale oder das olfaktorische System stimulieren, die meisten Duftstoffe rufen sowohl eine Duftempfindung als auch ein „Brennen“ hervor. 1978 beschrieb Doty in Studien mit Anosmikern (Doty et al. 1978), dass unter den untersuchten Substanzen lediglich Vanillin und Dekansäure keine trigeminale Aktivität hervorgeufen hätten. Hingegen würde CO₂ als einziges rein trigeminale Stimulans gelten (Cain 1976).

Obwohl unser Riechorgan paarig angelegt ist, können olfaktorische Reize nicht der jeweiligen Nasenseite zugeordnet werden. Nach Sobel et al (2000) könnte dies im Nasenzyklus begründet liegen. Durch zyklisches An- und Abschwellen der Nasenschleimhäute werden unterschiedliche Luftströmungen gebildet. Duftstoffe mit einer hohen Absorptionseigenschaft könnten bei höherer Durchflussrate verstärkt aufgenommen werden; Duftstoffe mit einer niedrigen Absorptionseigen-

schaft benötigen eine niedrige Durchflussrate zur optimalen Aufnahme. Durch die Luftstromunterschiede der Nasenseiten soll eine optimale Aufnahme der Duftstoffe gewährleistet sein. In den beiden Nasenseiten entstehen hierdurch unterschiedliche Riechmuster, welche eine größere Genauigkeit gewährleisten könnten.

Neben der Lateralisierbarkeit zeigen sich noch andere Unterschiede der genannten Systeme.

Das **nasale trigeminale System** scheint weniger sensitiv zu sein als das olfaktorische System (Green und Lawless 1991):

In einer Studie von Cometto-Muniz et al. (1998), waren Geruchsschwellen (gemessen an Normosmikern) 1,6 bis 5,2 Größen niedriger als die Schmerzschwelle (gemessen an Anosmikern).

Die wahrgenommene Intensität bei steigenden Konzentrationen **steigt schneller für starke trigeminale Stimulantien** als für Geruchsstimuli an (Cain 1976, Cain und Murphy 1980, Cometto-Muniz et al. 1987, Cometto-Muniz und Hernandez 1990). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sich die Intensität eines starken trigeminalen Stimulus während einer Einatmung aufbaut/summiert. Dagegen zeigte der primär olfaktorische Stimulus Isoamylbutyrat kein Zeichen von **temporaler Summation** (Cometto-Muniz und Cain 1984).

Das olfaktorische und das trigeminale System tragen beide **unterschiedlich zu der erhaltenen Intensität eines komplexen Stimulus** bei. In einer Studie von Livermore et al. (1992) wurde die Interaktion zwischen den zwei Neuronsystemen gezeigt. Als Stimuli wurden CO₂, welches das trigeminale System aktiviert, H₂S, welches das olfaktorische System aktiviert und Carvon als Stimulans beider Systeme untersucht. Dabei wurde eine Dominanz der trigeminalen Empfindung über olfaktorische Empfindungen und eine Dominanz der gemischten Lösungen über jedes einzelne System aufgezeigt. Das Muster der Interaktionen hängt von Stimulus Qualität, Intensität und der relativen Intensität der olfaktorischen und trigeminalen Komponenten ab.

Studien an Anosmikern lassen **Interaktionen der beiden Systeme** erahnen: Walker und Jennings (1991) berichteten über einen Anstieg der Schwellen nasaler Irritation bei Propionsäure bei Anosmikern. Weitere Untersuchungen zeigen, dass die Sensitivität trigeminal geleiteter Stimuli durch eine Aktivierung des olfaktorischen Systems ansteigt (Kobal und Hummel 1988, Livermore et al. 1992). Dies wurde u.a. auf der elektrophysiologischen Ebene gezeigt, wo Patienten mit Anosmie kleinere Antworten auf trigeminale CSERPs (Chemosensory event-related potentials) aussenden (Hummel et al. 1996). Auf der Verhaltensebene wurden herausgefunden, dass respiratorische Re-

flexe auf intranasale trigeminale Stimuli signifikant schneller und stärker in Normosmikern als in Anosmikern sind (Kendall-Reed und Walker 1998).

Die **Beeinflussung des olfaktorischen Systems durch das Trigeminale** zeigt auch eine Tierstudie an Hasen deren Nervus trigeminus blockiert wurde. Die Hasen wurden olfaktorisch stimuliert; im Vergleich zu Tieren mit funktionierendem trigeminalen System stieg die Aktivität die im olfaktorischen Bulbus induziert wurde an. Dies unterstützt das Konzept einer zentralen Regulationskontrolle. Es wird angenommen, dass die trigeminalen Nerven in inhibitorische Einflüsse involviert sind, die die Aktivität im *Bulbus olfactorius* beeinflussen (Stone et al. 1968).

Eine weitere Tierstudie beschäftigt sich ebenfalls mit der Interaktion der trigeminalen und olfaktorischen Systeme. Die antidrome (*gegen die physiologische Verlaufsrichtung gerichtete*) elektrische Stimulation des ophthalmischen Zweiges des *Nervus trigeminus* des Frosches ruft ein langsames Potential der olfaktorischen Mukosa hervor. Sie verändert die Aktivität der Rezeptorzellen und somit die Antwort auf Duftstoffe. **Substanz P** ruft ähnliche elektrische Antworten hervor. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Funktionalität des olfaktorischen Systems auf dem Rezeptorlevel kontrolliert werden könnte. Es wird angenommen, dass das trigeminale System die Aktivität der olfaktorischen Rezeptorzellen über einen lokalen axonalen Reflex – etwa über der Freisetzung der *Substanz P* - modulieren könnte (Bouvet et al. 1987).

Seit den Neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnten durch funktionelle bildgebende Verfahren zentrale Geruchsprozesse besser verstanden werden. Es konnten unterschiedliche Aktivitätsmuster für olfaktorische bzw. trigeminale Reize identifiziert werden.

Um herauszufinden, ob das Gehirn pure olfaktorische Stimuli anders als gemischt olfaktorisch-trigeminale oder vornehmlich trigeminale Stimuli weiterleitet, untersuchten Savic et al 2002 in einer Studie, die zerebrale Aktivität – gemessen über den zerebralen Blutfluss – nach Darbietung eines vorwiegend trigeminalen (*Aceton*) und olfaktorischen (*Vanillin*) Stimulus (Savic 2002). Als Referenz wurde geruchslose *Luft* angeboten. Bei der zentralen Aktivierung produzierte das Riechen von Vanillin eine bilaterale Aktivierung der Amygdala und des piriformen Kortex und ein Teil des linken vorderen insulären Kortex. Beim Acetongeruch waren die Felder weiter verteilt; sowohl bilateral frontal als auch zentral insulär und im Claustrum, in der Amygdala und im piriformen Kortex. Cluster wurden zudem im hinteren Teil des vorderen Cingulums, in der rechten zerebellären Hemisphäre, im *Vermis cerebelli*, im lateralen Hypocampus, im ventralen und dorsalen medialem Thalamus und in den trigeminalen Nuklei gefunden. Die einzig **gemeinsamen Gebiete**

waren somit der Teil **der rechten Amygdala und der piriforme Kortex**. Das Riechen von Vanillin war nicht mit einem Rückgang des gemessenen zerebralen Blutflusses assoziiert, Deaktivierung wurde nicht beobachtet. Hingegen verursachte das Riechen von Aceton starke Deaktivierungen bilateral im primären und sekundären visuellen Kortex, dem rechten auditorischen Kortex, dem sensomotorischen Kortex, dem supplementären motorischen Kortex und auf beiden Seiten des parahippokampalen Gyri.

Trotz eines ähnlichen Ergebnisses in Hinblick auf Duftstoffintensität bei Vanillin aktivierte Aceton nur einen kleinen Teil des olfaktorischen Kortex. Eine Erklärung könnte die erwähnte trigeminal-olfaktorische Interaktion sein. Solch eine Interaktion wird in elektrophysiologischen Studien vermutet, die zeigen, dass trigeminale Stimuli einen inhibitorischen Effekt auf olfaktorische Afferenzen zum Hirn haben (Bouvet et al. 1987, Cain and Murphy 1980, Kobal and Hummel 1988, Stone et al. 1968). Ein Beispiel ist, dass das Blockieren trigeminaler Nerven duftstoffinduzierte Aktivität im *Bulbus olfactorius* verstärkt, wobei die elektrische Stimulation des trigeminalen Nerves die bulbäre Aktivität abschwächt.

Inokuchi et al. konnte in einer Studie an Rattenhirnen Potentialänderungen im **mediodorsalen Nukleus des Thalamus und der lateralen hypothalamischen Region** nach trigeminaler Stimulation aufzeigen. Neuronen, die auf elektrische Stimulation des *Bulbus olfactorius* antworteten, antworteten auch auf trigeminale Nervenstimulation. Einzelne neuronale Antworten mediodorsaler thalamischer Neuronen auf Duftstoffstimulation wurden durch Blockade des trigeminalen Nerven mit Procain verbessert. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass olfaktorische und trigeminale Pfade an denselben neuronalen Elementen innerhalb des mediodorsalen Nukleus des Thalamus zusammenlaufen, und dass das trigeminale System das Olfaktorische in diesem Nukleus modulieren könnte (Inokuchi et al. 1993).

Bei Betrachtung der Anatomie der beiden Systeme und der genannten Studien, gibt es somit zumindest vier mögliche Mechanismen beziehungsweise Orte, an denen sich das trigeminale und olfaktorische System gegenseitig beeinflussen könnten (Hummel und Livermoore, 2002): 1) mediodorsaler Nukleus des Thalamus 2) Modulation des *Bulbus olfactorius* durch das trigeminale System 3) Modulation der olfaktorischen Rezeptorantworten durch Substanz P und andere Peptide von trigeminalen Fasern 4) Indirekte Beeinflussung des olfaktorischen Systems über nasale trigeminale Reflexe (beispielsweise durch Atemänderungen oder Änderung der Beschaffenheit/Konsistenz der Schleimhautschicht).

2.4. EINFLUSSVARIABLEN OLFAKTORISCHER UND TRIGEMINALER FUNKTIONEN

2.4.1. Geschlecht

Hummel et al berichtete, dass gesunde Frauen für trigeminale Stimuli sensitiver zu sein scheinen als Männer (Hummel et al. 1998). Die Schwellen für trigeminal induzierte Apnoe sind niedriger bei weiblichen Probanden als bei Männlichen. Dies scheint analog zum olfaktorischen System zu sein, wo Frauen Männer in verschiedenen Aspekten olfaktorischer Funktion überbieten, beispielsweise in Geruchsidentifikation, Diskriminierung und Detektion (Hummel und Livermore 2002).

2.4.2. Alter

Schon früh im letzten Jahrhundert wurde gezeigt, dass das Altern mit einem Rückgang der intranasalen chemosensorischen Sensitivität zu Kampfer vergesellschaftet ist (Vaschide 1904). Es wurde weiterhin berichtet, dass mit ansteigendem Alter die Fähigkeit Duftstoffe zu identifizieren sinkt (Harkins 1987, Cain 1989), sie erreiche in der dritten und vierten Lebensdekade (zwischen 20 und 40 Jahren) einen Höhepunkt und falle danach monoton ab (Doty et al. 1984). Ein großer Teil älterer Personen sei anosmisch.

Die strukturelle Basis der zurückgehenden Duftwahrnehmung während des Alterns könnte teilweise durch die zurückgehende Oberfläche des olfaktorischen Epithels, welches häufig Inseln metaplastischen respiratorischen Epithels enthält, erklärt werden (Paik et al. 1992). Die Dichte und Komplexität der adrenergen Innervation innerhalb der *Lamina propria* der olfaktorischen Mukosa geht bei älteren Individuen zurück (Chen et al. 1993). Dies könnte mit altersbezogenen Rückgang der olfaktorischen Funktion assoziiert sein. Innerhalb des *Bulbus olfactorius* vermindert sich die Anzahl an Mitralzellen kontinuierlich mit dem Alter. Es wird angenommen, dass der erwachsene *Bulbus olfactorius* im Alter von 25 über 60000 Mitralzellen enthält und im Alter von 95 nur 14500 (Bhatnagar et al. 1987). Die Schichten des *Bulbus olfactorius* sind bei älteren Menschen dünner (Kovács 2003).

Es ist noch nicht bekannt, zu welchem Grad solche Veränderungen Altersprozesse des gesunden Menschen darstellen und nicht Änderungen im olfaktorischen System, die durch Faktoren bedingt

sind, welche mit dem Alter korrelieren (z.B. kumulative virale Infekte, Rauchen oder Luftverschmutzung). Gründe für den Riechsinnverlust im Alter sind weiterhin unter anderem: virale Infektionen, Kopftraumen, Calcifizierung der Cribriformen Platte, Alzheimer, Parkinson oder Chorea Huntington (Doty 1989).

Verglichen mit dem olfaktorischen System sind weniger Daten bezüglich altersbedingter Änderung trigeminaler Chemorezeption erhältlich. Es wurden erhöhte Schwellen trigeminaler Stimuli bei älteren Personen beschrieben (Minz 1968, Murphy 1983). Stevens and Cain (1986) berichteten über eine altersbezogene Erhöhung der Schwelle für transitorische Apnoe in Antwort auf CO₂. In einer Studie von Frasnelli et al. mit den gemischten olfaktorisch/trigeminalen Stimulantien Menthol und Linalool wurde beschrieben, dass ältere Personen höhere Schwellen für Menthol haben als jüngere. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Antwortamplitude auf ansteigende Stimuluskonzentrationen bei älteren Personen niedriger war (Frasnelli et al. 2003). Stuck et al (2006) berichtete hingegen, dass zwar olfaktorische Schwellen einen altersbezogenen Anstieg durchlaufen, das Ergebnis psychophysischer trigeminaler Tests jedoch nicht signifikant durch das Alter beeinflusst wurde.

Die altersbezogenen Veränderungen zeigen Unterschiede in den verschiedenen Fasersystemen. *A-delta*-Fasern scheinen mit steigendem Alter auf nozizeptive Stimuli abzunehmen, während die Funktion von *C*-Fasern größtenteils unbeeinflusst bleibt (Chakour et al. 1996, Harkins et al. 1996). Aus der Histologie ist bekannt, dass die *A*-Fasern im Lauf des Alterns abnehmen (Kenshalo 1986). Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass es einen Rückgang des „Stechens“ (*A-delta*) gibt, während das „Brennen“ (*C*-Fasern) größtenteils unverändert bleibt. Das trigeminale chemorezeptive System weist also einen altersabhängigen funktionalen Rückgang auf.

2.5. OLFAKTORISCHE UND TRIGEMINALE FUNKTION BEI KINDERN

Wir haben bislang nur ein begrenztes Wissen über die Rolle des Riechens in der menschlichen Entwicklung. Es gibt nur wenige Studien über den Geruchssinn bei Kindern, u.a. deshalb, weil es schwierig ist für Kinder geeignete Meßmethoden zu finden.

Pomares et al. (2002) beschreiben in Verhaltensstudien, dass gesunde Kleinkinder und Säuglinge in der Altersspanne von drei Monaten bis drei Jahre Riechfähigkeiten besäßen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sich der Geruchssinn von dem Alter an bessert an dem er testbar wird (7-8 Jahre) und das bis zum vierzigsten Lebensjahr (Richman et al. 1992, Richman et al. 1995, Doty 2001). Erst während der letzten Jahrzehnte wurde auch gezeigt, dass der Geruchssinn schon bei Neugeborenen funktioniere und dass er wichtig für sein Verhalten sei— beispielsweise für Schlaf, Emotionen, Wiedererkennung bestimmter Personen und die Entwicklung von alimentären und sozialen Präferenzen u.a. (Schaal 2004).

Betrachtet man die anatomischen nasalen Strukturen von Embryos bzw. Kindern liegt der Verdacht nahe, dass olfaktorische und trigeminale Reize schon früh erkannt werden können.

Der menschliche Embryo entwickelt in den ersten acht Gestationswochen drei Rezeptorfelder beidseits: im Bereich der oberen Nasenmuschel das olfaktorische Sinnesepithel, basal an der Nasenscheidewand das Vomeronasalorgan und schließlich über die gesamte Nasenschleimhaut ausgebreitet die Endigungen des *Nervus terminalis* (Bossy 1980). Von den drei olfaktorischen Rezeptorfeldern bleiben beim erwachsenen Menschen nur das primäre olfaktorische Sinnesfeld am Nasendach und die weit verzweigten Fasern des *Nervus terminalis* übrig (Humphrey 1940).

Es wurde beschrieben, dass mit Zilien besetzte Neurorezeptoren innerhalb des olfaktorischen Systems schon im dritten Gestationsmonat für eine sensorische Leistung fähig sein könnten (Pyatkina 1982). Das olfaktorische Markerprotein, dessen Expression auf selektive olfaktorische Rezeptorneuronenaktivität bezogen ist, kann ab der 29. Gestationswoche in olfaktorischen rezeptorneuronalen Somas und Dendriten gefunden werden und gibt Grund zur Annahme, dass das fetale olfaktorische System von diesem Zeitpunkt an funktionsfähig ist (Chuah und Zheng 1987). Gegen Ende der Gestationszeit ist beim Menschen das Riechepithel im Nasendach soweit differenziert, dass mit der Atemluft zugeführte Moleküle zur Erregung der Rezeptorzellen führen (Schwartz 1991).

Histologische und histochemische Aspekte deuten darauf hin, dass die fetalen nasalen Chemorezeptoren nahe der Geburt reif genug sind um zu funktionieren (Schaal et al. 1998).

Nicht olfaktorische Chemorezeptoren scheinen auch früh differenziert. Freie Nervenenden des trigeminalen Systems werden ab dem ersten Gestationsmonat beobachtet und reagieren auf taktile Stimulation ab dem zweiten Gestationsmonat (Porter und Schaal 1995).

In einer Studie von Sarnat wird berichtet, dass die Anzahl an Frühgeborenen die „Minzduft“ bei Geburt wahrnahmen vom Gestationsalter abhing (Sarnat 1978). Olfaktorische Sensitivitätstests, die mit frühgeburtlichen Säuglingen durchgeführt wurden, geben indirekt Einblicke in das Funktionieren von nasalen Chemorezeptoren von Feten äquivalenten Gestationsalters. Kinder, die nach dem sechsten Gestationsmonat geboren wurden, reagierten nur schwach auf Duftstoffe. Nach dem siebten Gestationsmonat wurden Antworten auf Duftstoffe beobachtet, die den von voll ausgetragenen Neugeborenen entsprachen (Porter und Schaal 1995).

In einer Studie von Soussignan et al. wurde untersucht, ob Frühgeborene unterschiedlich auf „angenehme und unangenehme Reize“ antworten (Soussignan et al. 1997). Während der Duftstoff *Vanille* eine Beschleunigung der Atmung hervorrief, führte Buttersäure zu einem Rückgang der Atemfrequenz. Pihet et al. (1997, 1996) zeigten, dass Frühgeborene auf den überwiegend trigeminalen Duftstoff *Eukalyptus* mit verstärkten Gesichtsbewegungen reagierten.

In einer neueren Studie (Bartocci et al. 2001) wurden Frühgeborenen (mittel 33. Gestationswoche) dem Duft von starken trigeminalen Reizstoffen ausgesetzt und die Variationen des zerebralen Blutflusses simultan mit Infrarotspektroskopie aufgenommen. Nach Stimulation über zehn Sekunden wurde über der parietalen Region ein Abfall von oxygeniertem Hämoglobin beobachtet. Dies deutet auf eine trigeminal weitergeleitete Suppression der parietalen Hirnzentren hin und gibt Hinweise auf eine früh entwickelte trigeminale Funktion.

In einer Studie von Doty et. al. (Doty 1984) wurde bei Kindern zwischen dem vierten und zwölften Lebensjahr die Fähigkeit zur Wiedererkennung von Gerüchen einer Standardtestbatterie geprüft. Mädchen erkannten mit 6 Jahren 75% der angebotenen Gerüche richtig, Knaben mit 7 Jahren 66%. Laing et. al (2003) zeigten in einer Studie bei Schulkindern, dass die Kinder in keiner Altersgruppe alle 11 Duftstoffe identifizieren konnten und es einen signifikanten Abfall der richtigen Antworten in Richtung der jüngeren Kinder gab. Fünfjährige beispielsweise identifizierten nur einen Duftstoff, wohingegen Elfjährige acht aus zehn Duftstoffen richtig erkannten. Richman

et al. (1992, 1988) fanden heraus, dass Kinder jenseits des zehnten Lebensjahres ansteigend bessere Duftidentifikationstestergebnisse aufweisen.

Es ist anzunehmen, dass Kinder im Grundschulalter eine gut entwickelte olfaktorische und trigeminale Funktion haben.

3. *Materialien*

3.1. DIE DUFTSTOFFE

Als gemischt trigeminal-olfaktorischer Mischreiz wurde Eucalyptol (Fluka Nr. 46090), als Olfaktorischer Phenylethylalkohol (Fluka Nr. 77861) verwendet. Als geruchslose Verdünnungslösung diente Dipropylenglykol (Fluka Nr. 43560) (**Abbildung 5.1.|1**).

Abbildung 5.1.|1: Die Duftstoffe

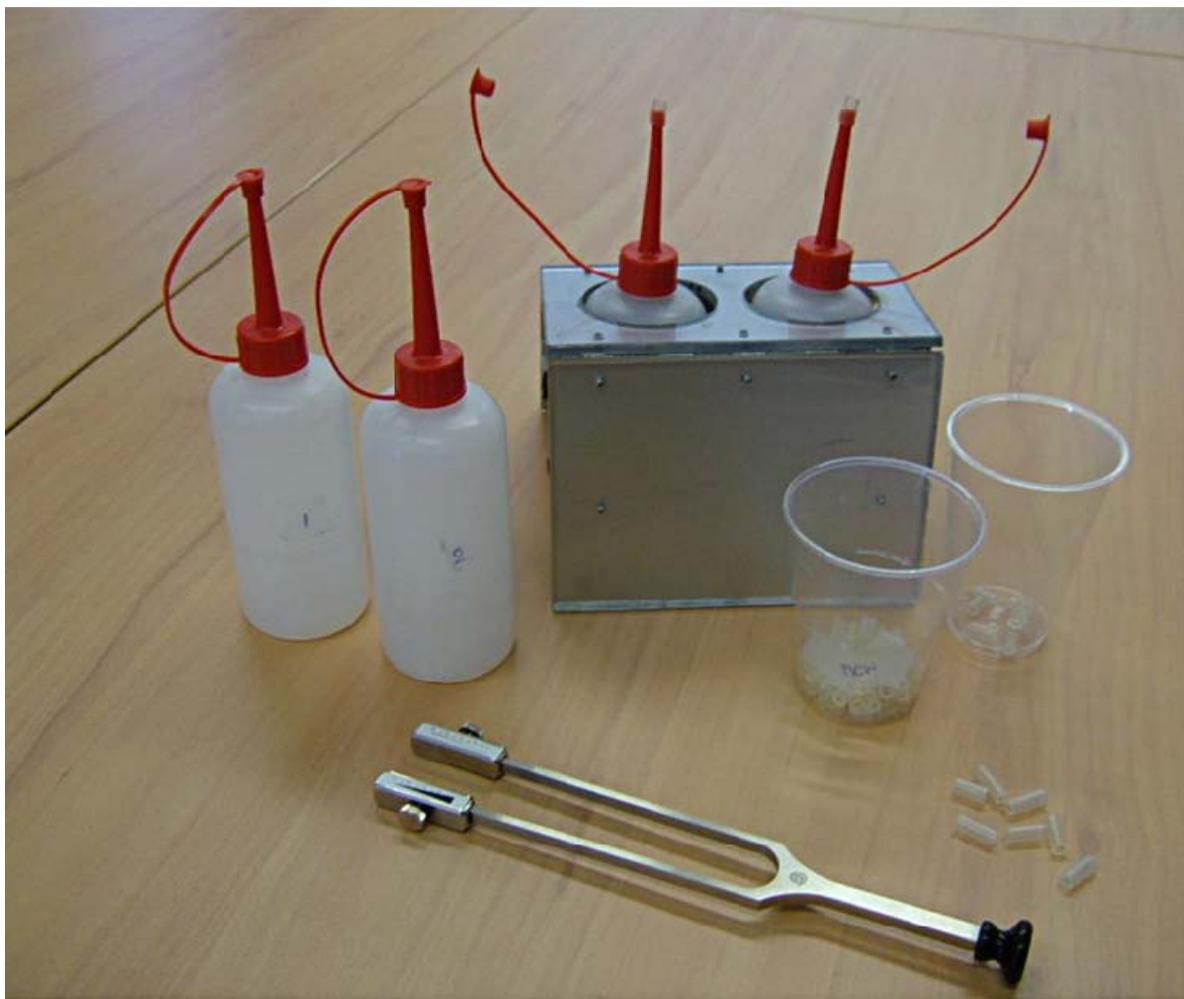


Die applizierten Duftstoffe sind von links nach rechts:
Dipropylenglykol (geruchslos), Eucalyptol (gemischt olfaktorisch-trigeminal)
und Phenylethylalkohol (überwiegend olfaktorisch).

3.2. DER APPARAT ZUR APPLIKATION DER DUFTSTOFFE

Die Apparatur, die zur Applikation der Duftstoffe eingesetzt wurde (**Abbildung 5.2.|1**) ist ein rechteckiges Kästchen, dessen Längsseiten zwei durch Scharniere befestigte Flächen darstellen. Über zwei Öffnungen in der Oberseite werden die Flaschen eingebracht. Durch Druck der Seitenflächen werden die Flaschen komprimiert und es entweicht pro Flasche etwa 11 ml Luft.

Abbildung 5.2.|1: Der Apparat zur Applikation der Duftstoffe, Polyethylenflaschen, Plastikaufsätze und neurologische Stimmgabel

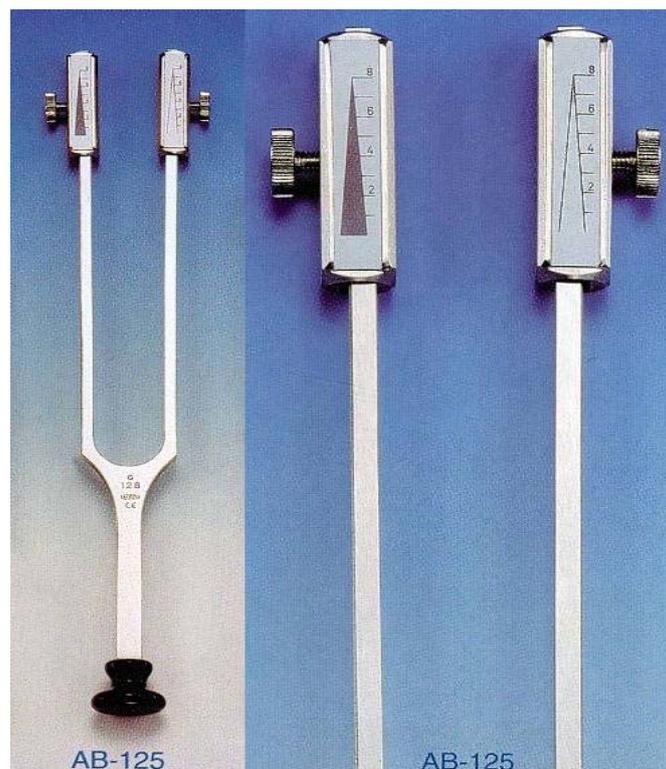


Die Flaschen bestehen aus Polyethylen und fassen 250 ml. Die spitz zulaufenden Flaschenöffnungen wurden für jeden Probanden mit jeweils neuen Plastikschlauchstücken überzogen. Die Polyethylenflaschen wurden mit je 5 ml Flüssigkeit gefüllt, wobei Eukalyptus und Phenylethylalkohol pur in die Flaschen gefüllt wurden. Als geruchslose Verdünnungslösung wurde Dipropylenglykol verwendet.

3.3. DIE STIMMGABEL ZUR VIBRATIONSTESTUNG

Zur Vibrationstestung des Nervus trigeminus wurde eine neurologische Stimmgabel nach Rydel-Seiffer verwendet (**Abbildung 5.3.|1**). Sie dient der Feststellung eines gestörten Vibrationsempfindens, der Pallaesthesie, welche bei Neuropathien vorliegen kann.

Abbildung 5.3.|1: Neurologische Stimmgabel nach Rydel-Seiffer



Die Stimmgabel wird angestoßen und auf den Knochen aufgesetzt, wobei der Proband angibt, ob er das typische Schwirren oder Vibrieren verspürt. Leerversuche mit nicht schwingender Stimmgabel sollten kontrollieren, ob die Angaben korrekt sind. Die Vibrationsempfindung wird auf markanten Knochenpunkten – in unserer Untersuchung auf dem Jochbein - untersucht. Die Stimmgabel zeigt einen maximalen Ausschlag, der auf einer Skala mit 8/8 markiert ist. Die Abnahme der Ausschläge erfolgt gegen 0/8.

3.4. DER FRAGEBOGEN

Der Fragebogen (**Abbildung 5.3.2**) beinhaltet persönliche Angaben wie Geschlecht und Alter des Probanden. Datum und Ort des Testens wurde aus organisatorischen Gründen mit ausgewiesen. Ebenfalls enthalten ist die Anamnese mit Fragen zum derzeitigen Gesundheitszustand, wobei Probanden mit Rhinitis oder ähnlichen Symptomen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Andere anamnestische Fragen beinhalteten das Vorliegen von Heuschnupfen, chronische Nasennebenhöhlenentzündungen oder die regelmäßige Einnahme von Medikamenten. Bei der Befragung der Kinder wurden bei Unsicherheiten die Eltern nachbefragt. Den anamnestischen Angaben folgte die Dokumentation des Testes.

Abbildung 5.3.|2: Der Fragebogen

Gender: male / female (female circled)
 Age: 6
 Date: 26/10/2004
 School: _____
 Hay fever: YES / NO (NO circled)
 Problem with Polyps (Adenoids): YES / NO (NO circled) *often blocked nose*
 Sinusitis: YES / NO (NO circled)
 Operation (Nose): YES / NO (NO circled)
 Broken Nose: YES / NO (NO circled)
 Medicine: YES / NO (NO circled) YES: _____

Phenylethyl-ethanol	Side	Result	Eucalyptol	Side	Result
1	L	X	1	L	0
2	R	X	2	R	0
3	L	X	3	L	0
4	L	X	4	R	0
5	L	0	5	L	0
6	R	0	6	R	0
7	R	0	7	L	0
8	L	0	8	L	X
9	R	0	9	R	X
10	R	X	10	R	X
Right	both	4	Right	both	3
Right	right	2	Right	right	2
Right	left	2	Right	left	1

Tuning Fork: _____

4/8 r
5/8 l

4. Methoden

4.1. ZEIT UND ORT DER TESTS

Im Zeitraum von August 2004 bis Dezember 2004 wurden 348 Probanden getestet. Die Untersuchungen wurden in Dresden, Deutschland (n=208) im Rahmen einer Demonstrationsveranstaltung zu den chemischen Sinnen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Hygienemuseum Dresden, sowie in Sydney, Australien (n=140) im Rahmen einer Messung in Zusammenarbeit mit der University of New South Wales und dem Children's Hospital Randwick, Sydney durchgeführt, jeweils unter gleichen Testbedingungen. Die Tests erfolgten in gut belüfteten und gleichsam temperierten Räumen.

Getestet wurden Kinder im Alter von 5-18 Jahren, vorwiegend die Altersgruppen 5-10. Als Vergleichsgruppe wurden Erwachsene im Alter von 18-54 Jahren untersucht.

Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der *Declaration of Helsinki*.

4.2. DER VERSUCHSAUFBAU

Die Testpersonen saßen bequem auf Stühlen an einer Stirnseite des Versuchstisches. Der Versuchsleiter saß neben dem Probanden an einer Längsseite des Tisches. Als Sichtschutz wurden auf die Tische Trennwände gestellt, die gewährleisten sollten, dass der Proband nicht den Versuchsaufbau einsehen konnte.

Vor dem Testen wurde mit den Probanden der Fragebogen ausgefüllt. Nach Erklären des Testablaufes wurde je ein Probedurchlauf gestartet, um vor allem den Kindern die praktische Durchführung des Testes vor Augen zu führen und sie an den Test zu gewöhnen.

Der Versuch gliederte sich in zwei Teile. Der erste Teil beinhaltete den Test zur Prüfung der olfaktorischen und trigeminalen Lateralisierungsfähigkeit, der zweite den Vibrationstest im Versorgungsbereich des Nervus trigeminus (**Abbildung 6.2.1**).

Abbildung 6.2.|1: Der Einsatz der Instrumente an Probanden



Oberes Bild: Test zur Prüfung der olfaktorischen und trigeminalen Lateralisierungsfähigkeit
Unteres Bild: Vibrationstest

4.3. DER VERSUCHSABLAUF

Mittels des oben beschriebenen Apparates wurden den Probanden zeitgleich die Aufsteckspitzen zweier Polyethylenflaschen in die Nasenöffnungen gehalten. Durch Kompression des Apparates wurde Luft in einer Menge von etwa 11 ml in jede Nasenseite appliziert. Dabei enthielt nur eine Flasche den jeweiligen Duftstoff, die andere war mit geruchslosem Lösungsmittel gefüllt.

Getestet wurde mit Eukalyptus als trigeminal-olfaktorischer Mischreiz und Phenylethylalkohol als überwiegend olfaktorischer Reiz. Die Duftstoffe wurden jeweils zehnmal in Reihe getestet, dabei je fünfmal auf der linken, fünfmal auf der rechten Seite. Die Reihenfolge wurde randomisiert und dieselbe Seite nicht öfter als dreimal in Folge angeboten.

Die Probanden sollten nach jedem Testdurchlauf die Seite benennen, auf welcher sie den Reiz identifizierten. Kinder wurden dabei aufgefordert mit ihrem Finger auf die Seite der Nase zu zeigen, auf welcher sie den Duft wahrnahmen. Dadurch sollte verhindert werden, dass die Angaben von Kindern die rechts und links noch nicht voneinander unterscheiden konnten, fehlerhaft ausgewertet wurden.

Die Testflaschen wurden nach ihrer randomisierten Reihenfolge auf dem Fragebogen hinter dem Sichtschutz versteckt in die jeweilige Seite des Apparates gesteckt. Die Flaschen waren vom Aussehen her identisch und nur dem Versuchsleiter durch eine nur ihm einsehbare Zahl auf der Seite der Flasche zu identifizieren.

Zwischen jedem Testreiz lagen etwa 20 Sekunden, um sowohl eine Gewöhnung der Nerven als auch eine Aufsummierung der Potentiale zu verhindern. Da pro Duftstoff 10 Reize gegeben und zwei Duftstoffe angewandt wurden, durchlief jeder Proband 20 Testdurchläufe, die insgesamt ungefähr 10 Minuten dauerten.

Im Anschluss folgte die Überprüfung der Vibrationsempfindung des *Nervus trigeminus*. Dazu wurde eine neurologische Stimmgabel nach Rydel-Seiffer verwendet (siehe oben). Sie wurde in Schwingung gebracht und auf die Wangenknochen der Probanden gesetzt. Die Probanden sollten sagen, wann sie keine Vibration mehr spüren. Der jeweilige Wert der Skala wurde notiert. Pathologische Werte geben Hinweise auf Neuropathien und sollten eventuelle Schäden des Nervus trigeminus aufzeigen.

Die Tests liefen unter den beschriebenen Rahmenbedingungen an den zwei Durchführungsorten Dresden, Deutschland und Sydney, Australien unter den gleichen Bedingungen ab, so dass von reliablen und validen Messergebnissen ausgegangen werden kann. Unterschiede in den Messergebnissen, die oberhalb der Zufallsschwankungen empirischer Forschung liegen, sind nicht Umwelteinflüssen zuzuschreiben, sondern auf die randomisierten Duft- und Vibrationsreize zurückzuführen.

5. *Ergebnisse*

Ziel der Studie war einerseits die trigeminale Lateralisierungsfähigkeit bei Kindern zu untersuchen, andererseits aber auch der Frage nach dem Vorhandensein eines direktionalen Riechens bei Kindern nachzugehen bzw. seine Änderung im Laufe des Heranwachsens. Darüber hinaus wurde auch untersucht, ob der Test sich für die klinische Anwendung eignet.

5.1. DIE VARIABLEN

Alter und Geschlecht der Probanden wurden als Einflussvariablen der trigeminalen Sensitivität erhoben. Um die Ausgangsbedingungen der Probanden zu dokumentieren wurden auch klinische Daten erfasst. Bei jedem Probanden wurden Daten medizinischer Anamnese wie Heuschnupfen, Erkältung, Polypen, Sinusitis, OP, Nasenbruch und Medikation aufgenommen.

Die Sensitivität auf Vibrationsreize wurde anhand einer neurologischen Stimmgabel nach Rydel-Seiffer gemessen und dient als somatosensorische Kontrollvariable.

5.2. DESKRIPTIVE STATISTIK

5.2.1. Alter

Die Altersverteilung war asymmetrisch und deutlich rechtsschief² (linkssteil mit einer langen Ausdehnung nach rechts), der Altersmedian liegt bei zehn Jahren. 75 % der Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung vierzehn Jahre und jünger, die jüngsten fünf Jahre alt. Die Schiefe der Verteilung war durchaus beabsichtigt, da die Untersuchung von Kindern im Alter von fünf bis zehn Jahren im Vordergrund stand. Die Erwachsenen dienten als Vergleichsgruppe. Das Alter der Erwachsenen streute sehr breit, mit einigen Ausreißern nach oben von fünf bis 54 Jahre (vgl. **Tabelle 7.2.|1** und **Abbildung 7.2.|1**).

Für die vergleichende Analyse nach Alter wurden annähernd gleich große Altersgruppen gebildet: 5-, 6-, und 7-jährige blieben als eigene Gruppen erhalten. Die Jahre 8 und 9, 10 und 11, 12 und 13 wurden jeweils zusammengefasst. Zu größeren Clustern wurden die 14 bis 18-jährigen und die 19 bis 54-jährigen gruppiert. So erreichten die Gruppen eine mittlere Stärke von 44 Personen, wobei die Erwachsenen ab 19 Jahren mit 56 Personen die größte Gruppe bildeten (vgl. **Tabelle 7.2.|1**).

Tabelle 7.2.|1: Probanden nach Altersgruppen

Absolute und relative Häufigkeiten.

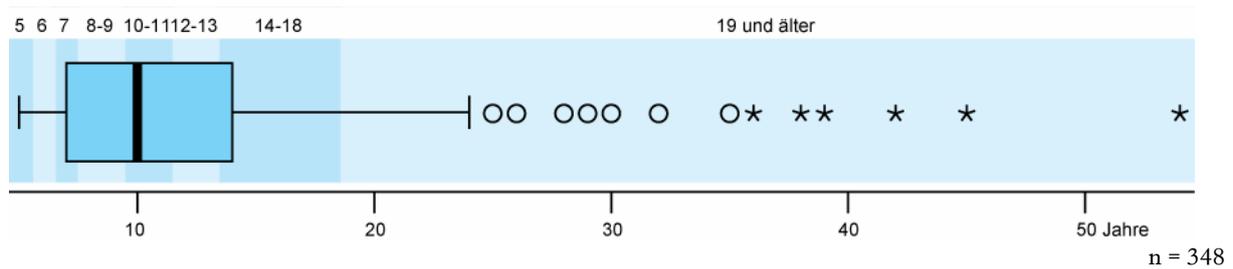
Bei der Gruppierung wurde auf eine für alle Altersgruppen ähnliche Gruppenstärke geachtet.

Alter	Häufigkeiten	Prozente	Kumulierte Prozente
5 Jahre	36	10,3	10,3
6 Jahre	46	13,2	23,6
7 Jahre	44	12,6	36,2
8-9 Jahre	41	11,8	48,0
10-11 Jahre	39	11,2	59,2
12-13 Jahre	42	12,1	71,3
14-18 Jahre	44	12,6	83,9
19 Jahre und älter	56	16,1	100,0
Σ	348	100,0	

² Die Schiefe beträgt 1,9; das Verhältnis Schiefe/Standardfehler der Schiefe beträgt $1,9/0,13=14,7$ und ist erheblich über dem Intervall (2; -2), in welchem von normalverteilten Werten gesprochen werden kann. Es interessiert besonders die Lateralisierungsfähigkeit von Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen. Deshalb wurden Merkmalsträger dieses Alters überproportional oft in die Studie aufgenommen.

Abbildung 7.2.|1: Boxplot³ der Altersverteilung, Altersgruppen

Die rechtsschiefe Altersverteilung wurde bei der Gruppenbildung berücksichtigt: Kinder und Jugendliche werden in sieben homogenen Merkmalsausprägungen geordnet, die Erwachsenen stellen die breit streuende Vergleichsgruppe.



5.2.2. Geschlecht

Die Häufigkeitsverteilung des Geschlechts zeigt, dass die Probandinnen leicht in der Überzahl sind: unter den getesteten Personen befanden sich 191 weibliche (54,9 %) und 157 (45,1 %) männliche ($n = 348$).

Tabelle 7.2.|2: Probanden nach Geschlecht

Absolute und relative Häufigkeiten.

	Häufigkeiten	Prozente
männlich	157	45,1
weiblich	191	54,9
Σ	348	100

Die Verteilung des Geschlechts nach Altersgruppen gibt weiteren Aufschluss über dieses leichte weibliche Übergewicht: das Liniendiagramm (**Abbildung 7.2.|2**) zeigt eine recht ausgeglichene Verteilung mit einer Ausnahme: die 14-18-jährigen und die erwachsene Vergleichsgruppe beste-

³ Das Boxplot, eine Erfindung John Tukeys (Tukey 1977) fasst die Kennzeichen einer Verteilung prägnant zusammen (vgl. Abbildung X, Abbildung Z, Abbildung Y.2):

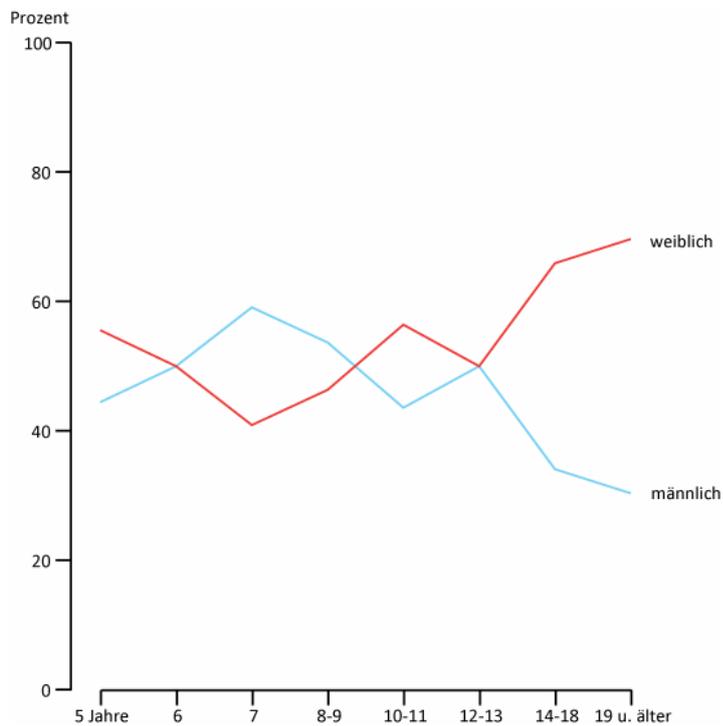
- Die dicke senkrechte schwarze Linie symbolisiert den **Median**.
- Die senkrechten Kanten der blauen Box geben das 25. und 75. Perzentil und damit den **Interquartilsabstand** (IQR, mittlere 50 % der Daten) wieder. Die Höhe der Box ist bedeutungslos.
- Der Abstand des Medians zum 25. und 75. Perzentil ist ein Maß für die **Schiefte** der Verteilung.
- An der Breite der Box kann man die **Streuung** der Verteilung ablesen.
- Die von der blauen Box ausgehenden T-Linien, die sogenannten *Whiskers*, reichen bis maximal $1,5 \cdot \text{IQR}$ und werden durch einen Datenwert bestimmt. Sie geben weiteren Aufschluss über Streuung und Schiefe außerhalb des IQR.
- Individuelle Punkte links und rechts der Box geben die Lage der **milden** und **extremen Ausreißer** an, wobei milde Ausreißer sich zwischen $1,5 \cdot \text{IQR}$ und $3 \cdot \text{IQR}$ befinden und durch Kreise symbolisiert sind; extreme Ausreißer sind über $3 \cdot \text{IQR}$ – also mehr als 3-mal die Boxlänge – von der Boxgrenze entfernt und werden durch Sterne symbolisiert.

hen überproportional aus Probandinnen. Jugendliche und erwachsene Männer scheinen nicht so sehr wie Frauen zur Teilnahme bereit zu sein.

Da die relative Häufigkeit der Geschlechtsmerkmale „weiblich“ und „männlich“ nach Alter variiert, ist eine Kontrolle des Einflusses des Geschlechts umso bedeutender. Hat das Geschlecht einen Einfluss auf die Lateralisierungsfähigkeit, dann muss dieser bei der Analyse der Altersgruppen berücksichtigt werden.

Abbildung 7.2.|2: Liniendiagramm des Geschlechts nach Altersgruppen

In den älteren Gruppen (14-18 Jahre und 19 Jahre und älter) überwiegen die Probandinnen deutlich.



n = 348. Zum Vergleich der Altersgruppen wurde jede Altersgruppe auf 100 % gesetzt.

5.2.3. Klinische Daten

Tabelle 7.2.|3 gibt einen Überblick über den Krankenstand der untersuchten Personen unter Berücksichtigung von Heuschnupfen, Medikation, Erkältung, OP/Nasenbruch, Sinusitis und Polypen. 138 Probanden (40 %; n = 343) antworteten auf mindestens eine der fünf Fragen zur klinischen Situation mit „ja“.

Die olfaktorische Befähigung könnte deshalb bei 40 % der Merkmalsträger durch ihre klinische Situation beeinträchtigt sein.

Tabelle 7.2.|3: Klinische Daten der Probanden mit mindestens einer Nennung

Absolute und relative Häufigkeiten. Mehrfachantworten.
Heuschnupfen, Erkältung und die oft damit verbundene Medikation bilden die größte Gruppe der klinischen Einflussvariablen.

	Häufigkeiten	Prozente
Heuschnupfen	54	15,7
Medikation	48	14,0
Erkältung	41	12,0
OP/Fraktur	36	10,5
Sinusitis	25	7,3
Polypen	17	5,0
Σ	138	100,0

5.2.4. Vibrationsreiz

Die Probanden zeigten eine sehr gute Vibrationsreizsensitivität: Die Häufigkeiten treten erst ab dem Wert 3 auf und nehmen mit steigender Sensitivität stetig zu. Eine relative Mehrheit von knapp 44 % erreichte den Höchstwert 8. (Tabelle 7.2.|4, Abbildung 7.2.|4).

Abbildung 7.2.|3: Boxplot Vibrationsreiz links

Die Probanden zeigten eine sehr gute Vibrationsreizsensitivität.

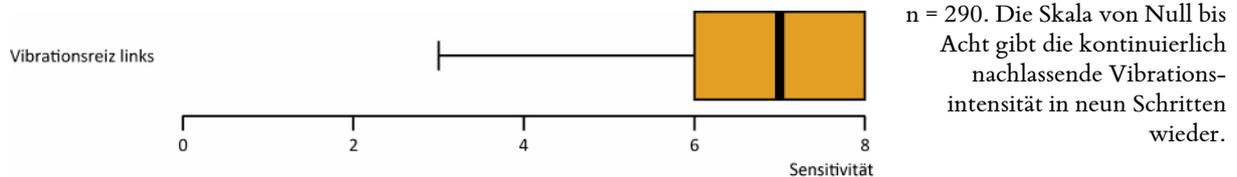


Tabelle 7.2.|4, Abbildung 7.2.|4: Vibrationsreizsensitivität, Scatterplot

Absolute und relative Häufigkeiten.

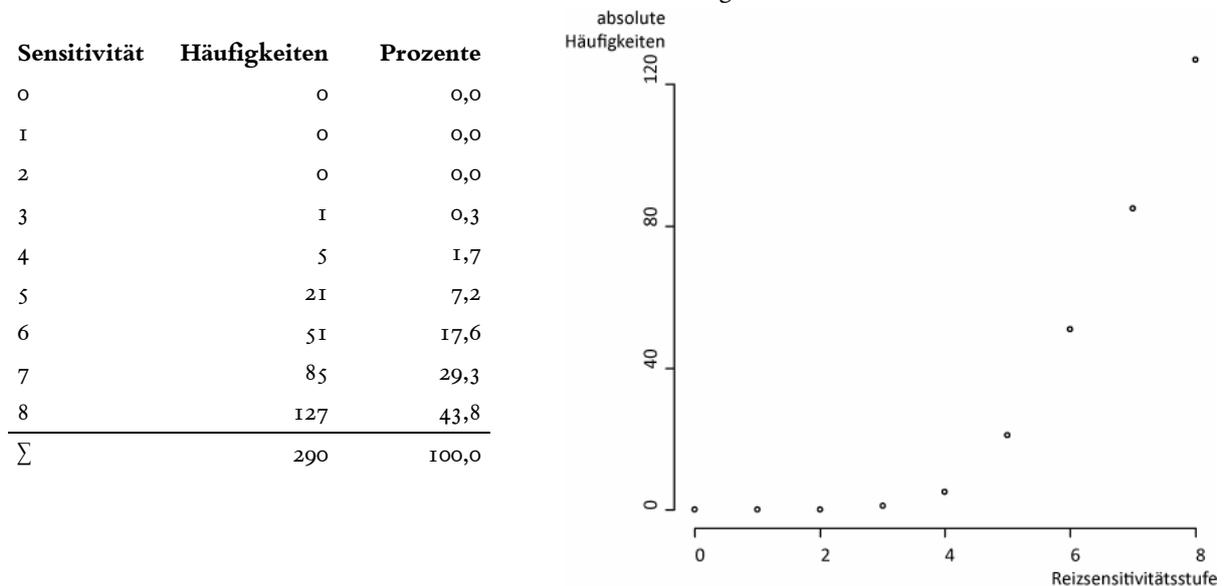
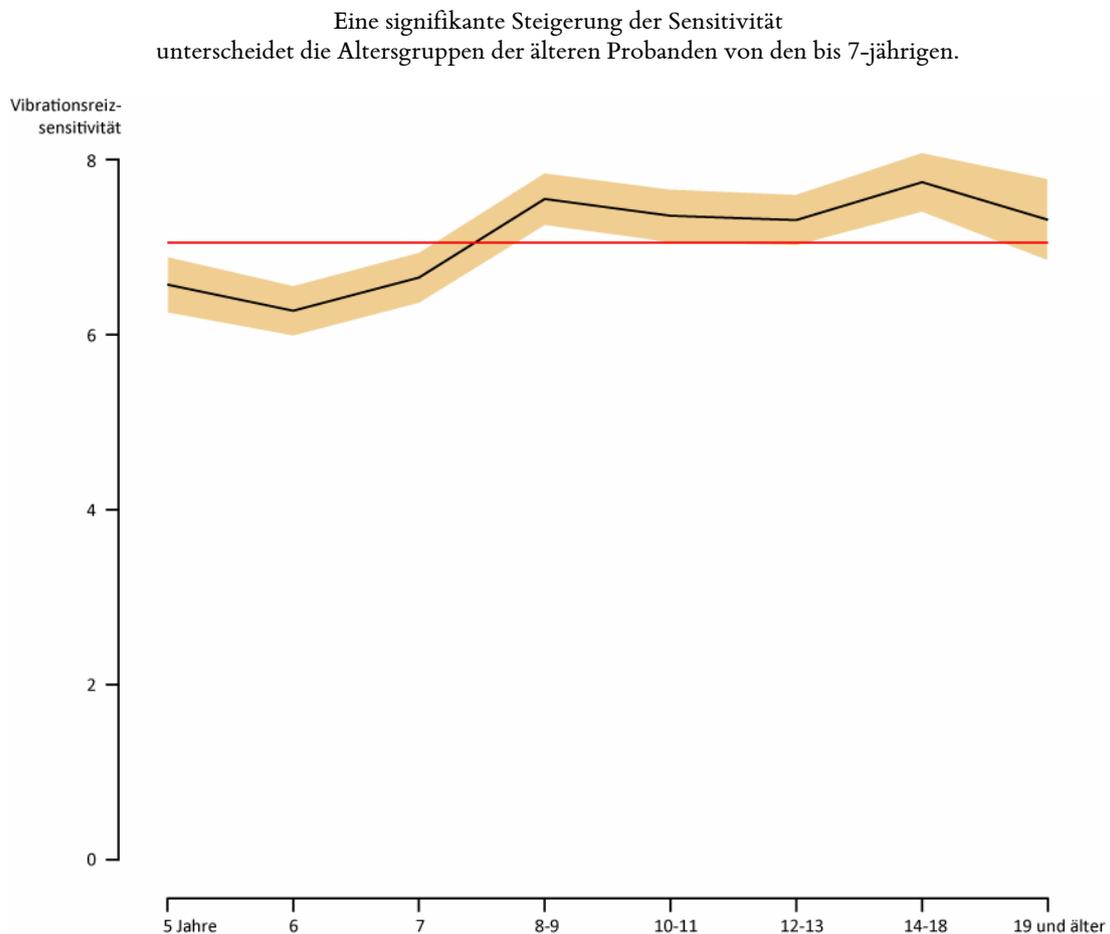


Abbildung 7.2.15 zeigt eine signifikante Verbesserung der Sensitivität mit dem Eintritt des neunten Lebensjahres.

Abbildung 7.2.15: Mittelwerte mit 95 %-Intervalle der Vibrationsreizsensitivität nach Alter



Die rote Linie markiert den Mittelwert des Vibrationsreizes insgesamt, die schwarze Linie differenziert nach Altersgruppen. Die braune Fläche kennzeichnet das 95 % Konfidenzintervall. n = 290 (Häufigkeiten wie in Tabelle N).

5.2.5. Phenylethylalkohol, Eucalyptol

Für die Identifikation von Phenylethylalkohol als überwiegend olfaktorisches Stimulans wurde eine Zufallswahrscheinlichkeit von 50 % angenommen, was heißt, dass die Wahrscheinlichkeit den dargebotenen Reiz korrekt zu lateralisieren theoretisch der Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses „Kopf“ beim Münzwurf⁴ entspricht. Für diese Studie bedeutet dies, dass in der Regel fünf von zehn Stimuli richtig „geraten“ werden, denn fünf ist der Median von elf aus elf (Skala von 0 bis 10

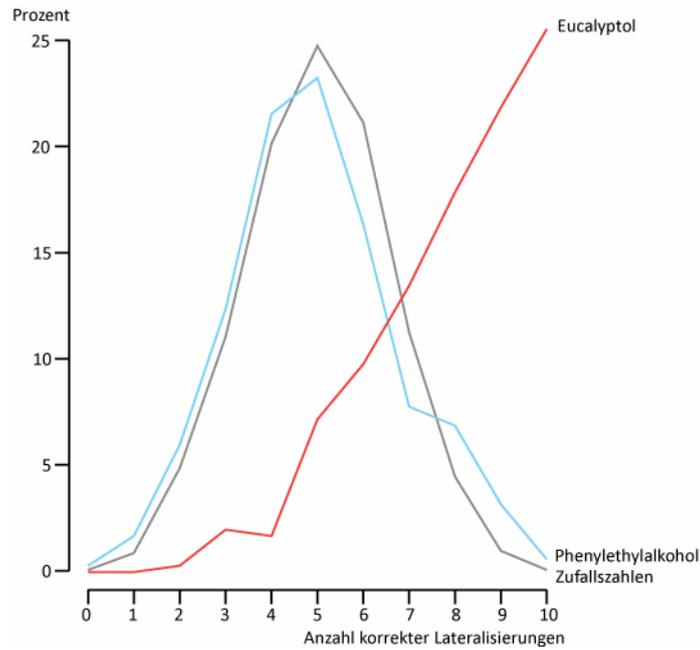
⁴ Der Münzwurf ist ein Zufallsexperiment. Im idealisierten Fall hat es zwei Ausgänge, Kopf oder Zahl. Die Wahrscheinlichkeit ist für jeden Ausgang gleich (50 %).

Richtige aus 10). Dabei wird davon ausgegangen, dass die Lateralisierungen unabhängig voneinander sind, d.h. ob der Proband sich für links oder rechts entscheidet ist nicht abhängig von seinen vorhergehenden Entscheidungen.

Die Häufigkeiten der theoretischen Zufallsverteilung ($p=0,5$) zeigt **Abbildung 7.2.6**.

Abbildung 7.2.6: Liniendiagramm Phenylethylalkohol, Eucalyptol, Zufallszahlen

Die Verteilung von PEA ähnelt der Verteilung der Zufallszahlen.



$n(\text{EUC}) = 347$, $n(\text{PEA}) = 348$, $n(\text{Zufallszahlen}) = 1700$.

Quelle: Berechnung der Zufallszahlen mit R (www.r-project.org).

Tabelle 7.2.|5: Lateralisierung von Phenylethylalkohol und Eucalyptol

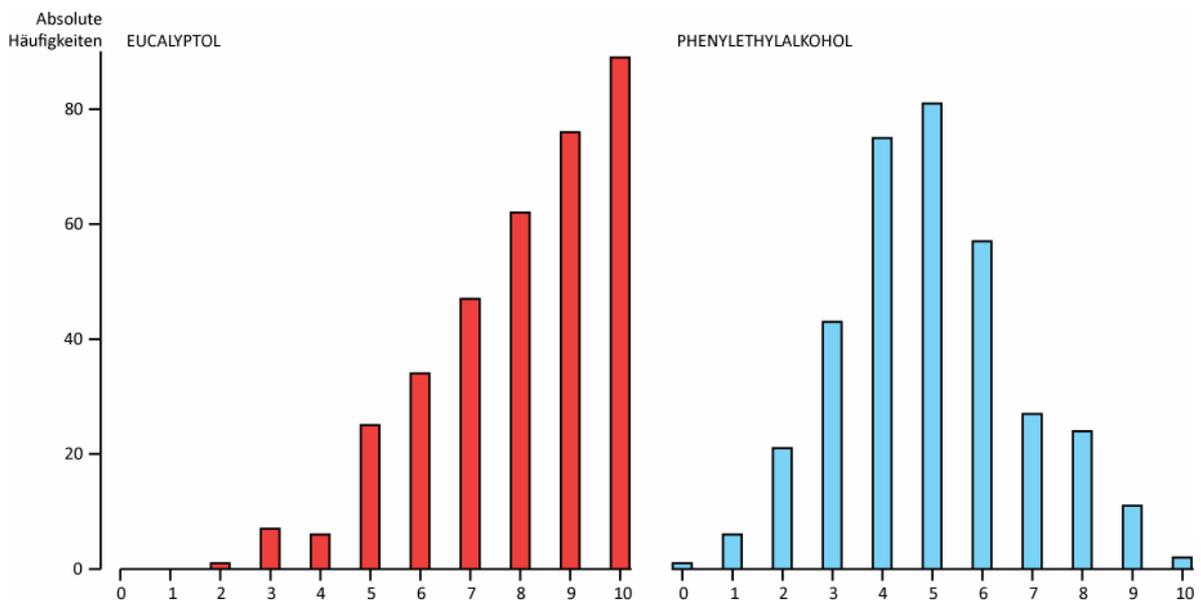
Relative Häufigkeiten in Prozent

Anzahl korrekter Lateralisierungen	PEA	EUC
0	0,3	0,0
1	1,7	0,0
2	6,0	0,3
3	12,4	2,0
4	21,6	1,7
5	23,3	7,2
6	16,4	9,8
7	7,8	13,5
8	6,9	17,9
9	3,2	21,9
10	0,6	25,6
Σ	n = 348	n = 347
	100,0	100,0

Während Eucalyptol von der relativen Mehrheit der Probanden in zehn von zehn Versuchen korrekt lateralisiert wurde und die Häufigkeiten korrekter Lateralisierungen kontinuierlich ansteigt, bildet die Verteilung von Phenylethylalkohol eine Glockenform mit der relativen Mehrheit von fünf von zehn korrekten Versuchen (**Abbildung 7.2.|7**). Die Verteilung von PEA kommt der theoretischen Zufallsverteilung sehr nahe.

Abbildung 7.2.|7: Balkendiagramm Phenylethylalkohol, Eucalyptol

Anzahl korrekter Lateralisierungen von 0 bis 10 von 10.



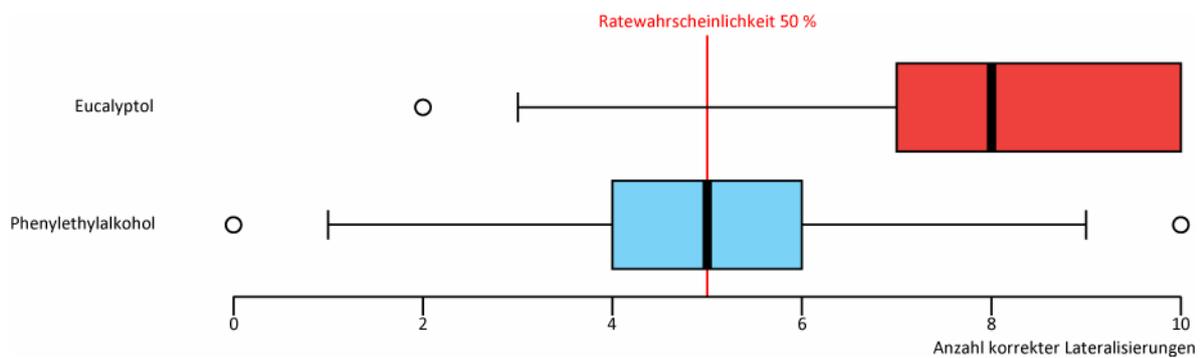
Dem kontinuierlichen Anstieg der Häufigkeiten bei zunehmend korrekter Lateralisierung (Eucalyptol) steht eine glockenförmige Verteilung bei Phenylethylalkohol entgegen.

Boxplots der Daten (**Abbildung 7.2.|8**) implizieren, dass Phenylethylalkohol rein zufällig identifiziert wurde: Erwartungsgemäß erbrachte Phenylethylalkohol mit einem arithmetischen Mittel von 4,95 (Median von 5; n=348) ein Ergebnis, das der Zufallsverteilung entspricht. 50 % der Probanden lateralisierten 4- bis 6-mal korrekt: siehe blaue Box „Phenylethylalkohol“. Das Boxplot der Phenylethylalkohol-Lateralisierung ist achsensymmetrisch zum Median (rote Linie).

Im Gegensatz zu Phenylethylalkohol wurde angenommen, dass die Fähigkeit Eucalyptol zu lateralisieren über der Zufallswahrscheinlichkeit liege. Der Mittelwert von 8,00 (Median von 8; n=347) ist deutlich höher als der von Phenylethylalkohol. 75% der Probanden konnten sieben und mehr Eucalyptolstimuli (70 %) korrekt lateralisieren: siehe die rote Box „Eucalyptol“.

Abbildung 7.2.|8: Boxplot Phenylethylalkohol, Eucalyptol

Die Lateralisierung von Phenylethylalkohol streut symmetrisch um den theoretischen Zufallswert. Während Phenylethylalkohol nicht lateralisiert werden konnte, wurde Eucalyptol von der Mehrzahl der Probanden meist korrekt lateralisiert.



Phenylethylalkohol: n = 348; Eucalyptol: n = 347.

Skala von min. 0 = Null richtige Lateralisierungen bis max. 10 = Zehn richtige Lateralisierungen.

Die Darstellung der Lateralisierungsfähigkeit von EUC und PEA nach Altersgruppen liefert erste Hinweise auf einen Zusammenhang von Alter und Lateralisierungsfähigkeit (**Tabelle 7.2.|6, Abbildung 7.2.|9**). Die Lateralisierungsfähigkeit von EUC steigt von durchschnittlich 6,67 von 10 korrekten Einschätzungen im Alter von 5 Jahren auf durchschnittlich 8,75 in der Altersgruppe der 14-18-jährigen stetig an. Die Lateralisierungsfähigkeit von PEA hingegen schwankt offensichtlich altersunabhängig um den Erwartungswert 5.

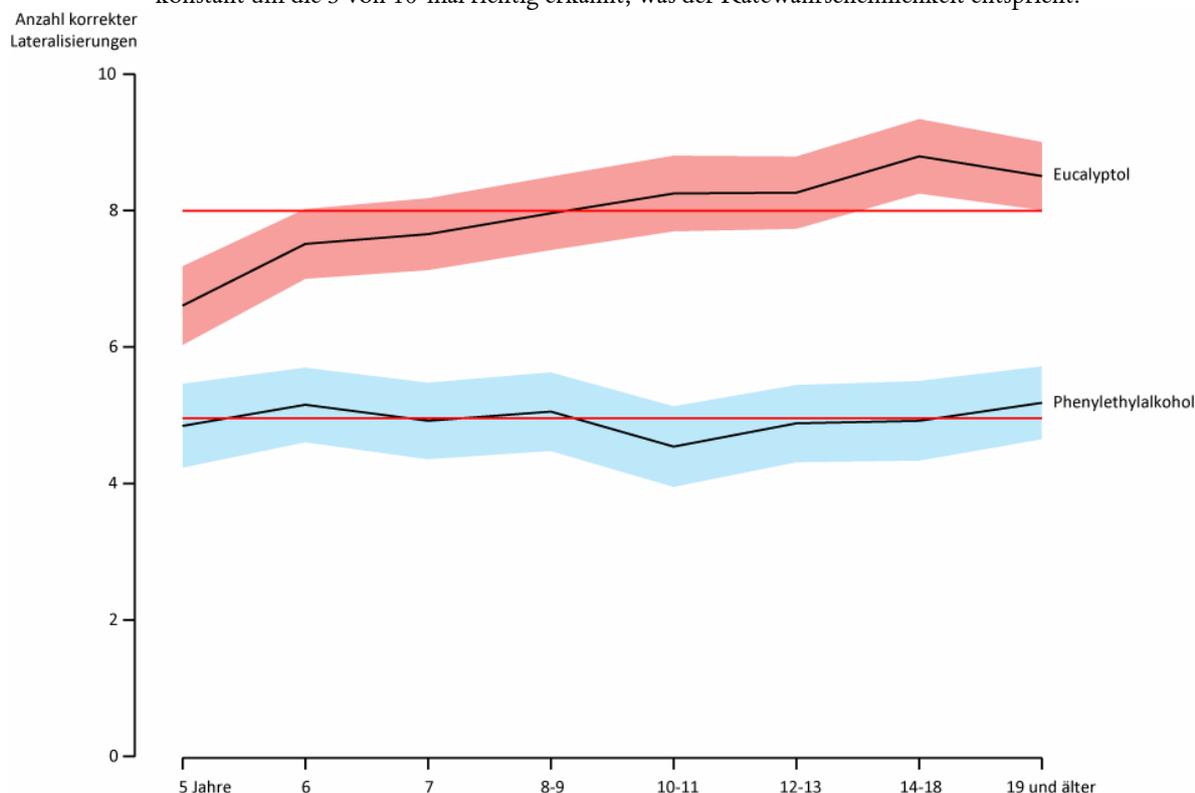
Tabelle 7.2.|6: Arithmetische Mittelwerte der Duftstofflateralisierung nach Altersgruppen

Die Kreuztabelle zeigt ein Ansteigen der Lateralisierungsfähigkeit von EUC mit zunehmendem Alter, wobei der Anstieg im Erwachsenenalter stagniert.

Altersgruppe	arithmetische Mittelwerte		absolute Häufigkeiten				Gesamt		
	EUC	PEA	weiblich		männlich		EU C	PEA	
			EUC	PEA	EUC	PEA			
5 Jahre	6,67	4,86	20	20	16	16	36	36	
6 Jahre	7,51	5,15	23	23	22	23	45	46	
7 Jahre	7,68	4,86	18	18	26	26	44	44	
8-9 Jahre	7,98	5,05	19	19	22	22	41	41	
10-11 Jahre	8,28	4,56	22	22	17	17	39	39	
12-13 Jahre	8,26	4,88	21	21	21	21	42	42	
14-18 Jahre	8,75	4,98	29	29	15	15	44	44	
19 Jahre u. älter	8,52	5,16	39	39	17	17	56	56	
Insgesamt	8,00	4,95	∑	191	191	157	156	347	348

Abbildung 7.2.|9: Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle für EUC und PEA nach Alter

Abbildung M veranschaulicht die Daten von Tabelle M und fügt den arithmetischen Mittelwert die 95 % Konfidenzintervalle hinzu. Nicht nur der Anstieg der Lateralisierungsfähigkeit von EUC wird deutlich, sondern auch der schon im Alter von 5 Jahren signifikante Abstand im Vergleich zur Lateralisierungsfähigkeit von PEA. Das Liniendiagramm veranschaulicht den Anstieg der Lateralisierungsfähigkeit von Eucalyptol mit zunehmendem Alter. Die Applikation von Phenylethylalkohol hingegen wird von allen Altersgruppen konstant um die 5 von 10-mal richtig erkannt, was der Ratewahrscheinlichkeit entspricht.



Die roten Linien markieren die Mittelwerte für EUC und PEA insgesamt, die schwarzen Linien differenzieren nach Altersgruppen. Die rote und die blaue Fläche kennzeichnen die 95 % Konfidenzintervalle für EUC und PEA. $n(\text{EUC}) = 347$, $n(\text{PEA}) = 348$ (Häufigkeiten wie in Tabelle M).

Tabelle 7.2.|7 bringt die Variable Geschlecht in Verbindung mit EUC und PEA. Korrelationen lassen keinen Schluss einer Abhängigkeit der Lateralisierungsfähigkeit vom Geschlecht zu.

Tabelle 7.2.|7: Arithmetische Mittelwerte der Duftstofflateralisierung nach Geschlecht

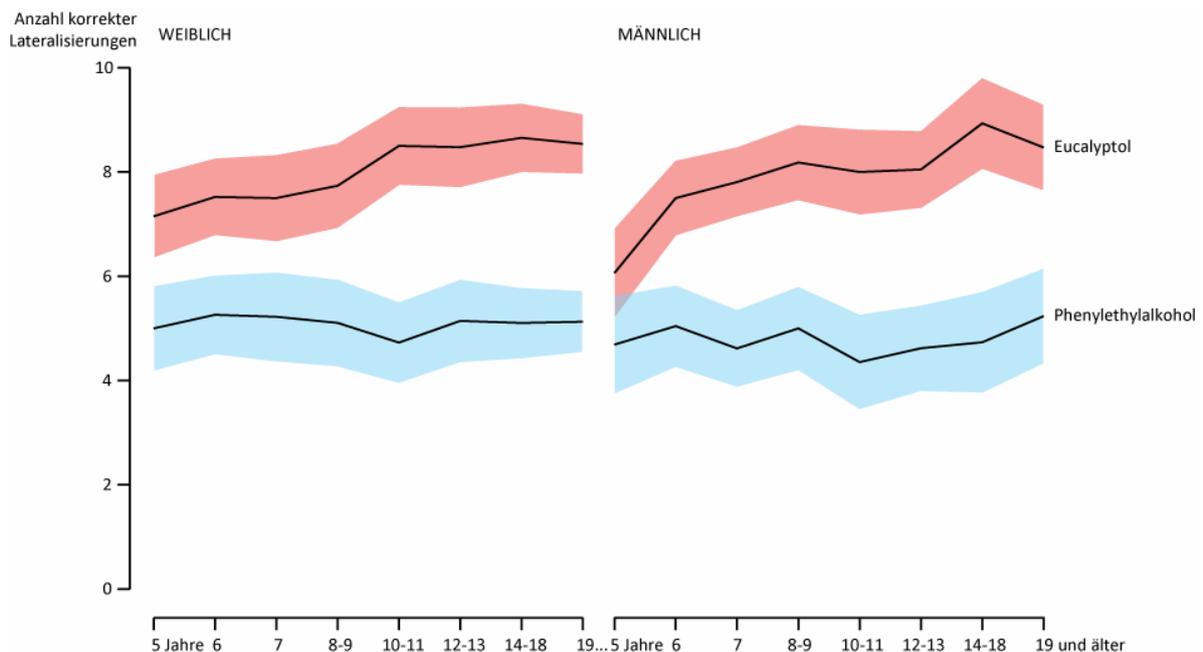
Weibliche und männliche Probanden unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Lateralisierungsfähigkeit.

	arithmetische Mittelwerte		absolute Häufigkeiten	
	EUC	PEA	EUC	PEA
Weiblich	8,10	5,09	191	191
Männlich	7,87	4,79	156	157
Insgesamt	7,90	4,85	Σ	289
Korrelation nach Pearson	0,062	0,081		

Abbildung 7.2.|10: Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle für EUC und PEA nach Alter

ter

Differenziert nach Geschlecht.



Die roten Linien markieren die Mittelwerte für EUC und PEA insgesamt, die schwarzen Linien differenzieren nach Altersgruppen. Die rote und die blaue Fläche kennzeichnen die 95 % Konfidenzintervalle für EUC und PEA. $n(\text{EUC}) = 347$, $n(\text{PEA}) = 348$. (Häufigkeiten wie in Tabelle M). Die visuelle Differenzierung nach Geschlecht gibt kein Indiz für eine Geschlechtsabhängigkeit der Lateralisierungsfähigkeit.

Das Liniendiagramm der männlichen Probanden macht einen etwas instabilen Eindruck (**Abbildung 7.2.|10**). Das ist vermutlich den geringeren Fallzahlen zu schulden.

Tabelle 7.2.|8 bringt die Variable Vibration in Verbindung mit EUC und PEA. Korrelationen liefern keinen Zusammenhang von Vibrationswahrnehmung und Lateralisierungsfähigkeit von

Phenylethylalkohol. Der Zusammenhang von Eucalyptollateralisierung und Vibrationswahrnehmung ist schwach positiv ($r = ,111$; $p = ,060$), die Signifikanz dieses Zusammenhangs wird jedoch bei einem Vertrauensintervall von 95 % knapp verworfen.

Tabelle 7.2.|8: Mittelwerte der Duftstofflateralisierung nach Vibrationsreizsensitivität

Der Anstieg der Lateralisierungsfähigkeit von Eucalyptol geht mit scheinbar steigender, aber nicht signifikanter Vibrationsreizsensitivität einher.

Vibrationsreizsensitivität	Arithm. Mittelwerte		Absolute Häufigkeiten	
	EUC	PEA	EUC	PEA
0 bis 6 (gruppiert)	7,71	4,63	78	78
7	7,71	4,93	84	85
8	8,13	4,94	127	127
Insgesamt	7,90	4,85	Σ 289	290
Korrelation nach Pearson	0,111	0,050		

5.3. SCHLIESSENDE STATISTIK: VARIANZANALYSE

Die Varianzanalyse ist das wichtigste Analyseverfahren zur Auswertung von *experimentellen Situationen* (Backhaus 2006). Da die vorgestellte Studie idealerweise ein Experiment unter Laborbedingungen ist, gilt die Varianzanalyse als das geeignete multivariate Verfahren.

Bevor die Analyse durchgeführt wird seien noch Anmerkungen zum Skalenniveau der Variablen gemacht. Varianzanalytische Verfahren verlangen für die unabhängige Variable lediglich Nominalskalierung, während die abhängige Variable metrisches Skalenniveau aufweisen sollte (Backhaus 2006). Die abhängigen Variablen Phenylethylalkohol und Eucalyptol geben auf der Skala von 0 bis 10⁵ die *Anzahl* richtige Lateralisierungen wieder und erfüllen deshalb die Bedingung des metrischen Skalenniveaus. Auch die Variable „Vibrationsreiz“ erfüllt das ordinale Skalenniveau. Die Variable Geschlecht ist nominalskaliert; sie wird als fester Faktor in die Analyse aufgenommen. Die metrische Variable Alter wurde zu acht Altersgruppen gruppiert. Die somit ordinalskalierte Variable verliert als Faktor ihren ordinalen Informationswert (die Rangfolge der Altersgruppen). Es bleiben für die unabhängigen Variablen als Faktoren nur diskrete, alternative Zustände. Wird „Alter“ als Kovariable in die Analyse aufgenommen, so behält sie ihren quantitativen Informationswert.

⁵ 0 = Null richtige Lateralisierungen bis 10 = Zehn richtige Lateralisierungen.

Nun wird die kausale Verknüpfung von Altersgruppen bzw. Geschlecht mit der Lateralisierungsfähigkeit von EUC, PEA bzw. der Wahrnehmung des Vibrationsreizes mittels einer multivariaten, mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit EUC, PEA und Vibration als abhängigen Variablen und Altersgruppen und Geschlecht als *festem Faktor* analysiert. Zusätzlich wird der Interaktionsterm Alter*Geschlecht in die Analyse aufgenommen. Als Vertrauensintervall gilt die 95 % Grenze. Die Prüfung der statistischen Unabhängigkeit erfolgt anhand eines Vergleichs des empirischen F-Wertes mit dem theoretischen F-Wert (**Tabelle 7.3.1**).

Tabelle 7.3.1: Varianzanalyse, Zwischensubjekteffekte

Mindestens eine Altersgruppe unterscheidet sich signifikant bezüglich der abhängigen Variablen EUC und Vibration.

	Abhängige Variable	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Altersgruppen	PEA	7	0,5	0,856
	EUC	7	5,6	0,000
	Vibration links	7	11,9	0,000
Geschlecht	PEA	1	1,4	0,240
	EUC	1	0,1	0,766
	Vibration links	1	0,0	0,840
Altersgruppen * Geschlecht	PEA	7	0,2	0,991
	EUC	7	0,7	0,654
	Vibration links	7	1,2	0,298

Bezüglich der Altersgruppen und EUC, Vibration überschreitet der empirische Wert den theoretischen für die Vertrauenswahrscheinlichkeit von 99 %, so dass im Rahmen der gesetzten Annahmen die Nullhypothese verworfen und mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 99 % der Schluss gezogen werden kann, dass das Alter Einfluss auf die Lateralisierungsfähigkeit von Eucalyptol und auf die Wahrnehmung des Vibrationsreizes hat. Dieser signifikante Unterschied bezüglich Eucalyptol wird beträchtlich, wenn dem Ordinalskalenniveau der Variable Alter durch ein leicht abgewandeltes Analyseverfahren Rechnung getragen wird: Fügt man das Alter als *Kovariate* in die Gleichung ein, so steigt der empirische F-Wert um das Fünffache an und liegt somit weit über den kritischen 2,05. Für PEA gilt mit einem empirischen F-Wert von unter 1 in beiden Fällen, dass die Lateralisierungsfähigkeit vom Alter des Probanden unabhängig ist.

Die höchst signifikante Relevanz des Alters in der Lateralisierung von Eucalyptol und der Wahrnehmung des Vibrationsreizes wird noch bedeutender, bringt man die Altersgruppen als Kovariate in das Modell ein. Die F-Werte steigen jeweils um mehr als das Fünffache.

5.4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Vibrationsreizsensitivität

Die Vibrationsreizsensitivität verbessert sich mit ansteigendem Alter signifikant. Probanden bis 7 Jahre wiesen eine geringere, Probanden ab 8 Jahren eine höhere Sensitivität auf, wobei die Vibrationsreizsensitivität 8-jähriger auf dem gleich hohen Niveau wie die Sensitivität Erwachsener liegt. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Vibrationsreizsensitivität.

Lateralisierung von Eucalyptol

Die Lateralisierungsfähigkeit von Eucalyptol steigt mit dem Alter signifikant an. Insbesondere 5-jährige verfügen über eine signifikant schlechtere, 14 bis 18-jährige über eine signifikant bessere Lateralisierungsfähigkeit als die übrigen Altersgruppen. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Lateralisierungsfähigkeit von Eucalyptol.

Lateralisierung von Phenylethylalkohol

Die Ergebnisse geben keine Hinweise auf eine alters- oder geschlechtsabhängige Lateralisierungsfähigkeit von Phenylethylalkohol. Kinder können Phenylethylalkohol ebenso wenig lateralisieren wie Erwachsene.

6. *Diskussion*

Es ist bisher wenig über die chemosensorische intranasale trigeminale Funktion bei Kindern bekannt. Bisher wurde kein einfacher klinischer Test entwickelt, um die Antworten des 5. Hirnnerven auf chemische Stimulantien zu bewerten. Da eine Hauptfunktion des nasalen Zweiges des 5. Hirnnerven das Aufspüren von Irritantien und gefährlichen Chemikalien zu sein scheint, könnte die Entwicklung eines klinischen Screeningtests eine Möglichkeit bieten, Schaden, den dieser Nerv durch Krankheiten, Umweltgifte, Nasenoperationen und Medikamente erleidet, aufzudecken. Die vorliegende Studie beschreibt Prozeduren und Ergebnisse eines Tests der trigeminalen Funktion, der auf dem wohlbekanntem Phänomen der nasalen Lateralisierung basiert, welches nur mit trigeminalen, nicht aber olfaktorischen Stimuli auftritt. Darüberhinaus geht diese Studie der Frage eines direktionalen Riechens in der Kindheit nach.

Über eine altersbedingte Änderung trigeminaler Chemorezeption wurde bereits berichtet: erhöhte Schwellen trigeminaler Stimuli bei älteren Personen (Minz 1968, Murphy 1983), altersbezogene Erhöhung der Schwelle für transitorische Apnoe in Antwort auf CO₂ (Stevens und Cain 1986), erniedrigte Antwortamplituden auf ansteigende Stimuluskonzentrationen im Alter (Frasnelli et al. 2003). In einer Studie über den Vergleich trigeminaler nasaler Funktion anosmischer und hyposmischer Patienten im Bezug auf eine gesunde Referenzgruppe berichteten Hummel et al (2003) über einen altersabhängigen Rückgang trigeminaler Funktion gesunder Probanden. Die Testung des trigeminalen Systems erfolgte über die im Versuchsaufbau beschriebene Vorrichtung zur Applikation von Duftstoffen. Es wurden Benzaldehyd und Eukalyptus als gemischt trigeminal-olfaktorische Reize angeboten. Unter den 41 gesunden Probanden wies die jüngere Gruppe (Altersdurchschnitt 25,4 Jahre) eine höhere Lateralisierungsquote richtiger Ergebnisse auf (31,2 bzw. 34,2 von 40) als die Ältere (Altersdurchschnitt 61,0 Jahre; 27,8 bzw. 29,8 von 40).

Mit Ausnahme einer Studie von Rozin und Schiller, die keine Unterschiede trigeminaler Empfindungen bei Mexikanern im Alter von 5 bis 56 Jahren finden konnten, liegen keine Ergebnisse trigeminaler Chemorezeption bei Kindern vor (Rozin und Schiller 1980).

Zur Messung trigeminaler Funktion dienen psychophysikalische und elektrophysiologische Methoden. Psychophysikalische Methoden dienen der Messung von Schwellen, Stimulusintensitäten und der Fähigkeit der Lateralisierung. Sie bedingen u.a. kognitive Funktionen der Probanden.

Elektrophysikalische Methoden können sensorische Funktionen objektiver untersuchen, z.B. die Messung des negativen Schleimhautpotentials auf der Oberfläche des Atemepithels oder die ERPs (event-related-potentials) kortikal.

Im Hinblick auf die Besonderheiten der zu untersuchenden Gruppen – Kinder ab Alter 5 Jahre – musste eine für sie geeignete Testmethode gefunden werden. Es wurden von Richman et al. (1995) Kriterien der Effizienz eines (Riech)-Testes für Kinder festgelegt, u.a. sollte der Test sicher, leicht zu bedienen und tragbar sein sowie Spaß machen; der Test sollte die chemosensorische Funktion messen, mit niedrigem Einfluss verbaler und kognitiver Fähigkeiten; der Test sollte olfaktorische (*trigeminale*) Dysfunktion erkennen, sollte verlässlich und die Ergebnisse leicht reproduzierbar sein. Darüberhinaus schlug Richman vor, dass der Test variierende Schwierigkeitsstufen haben sollte, um der Altersentwicklung gerecht zu werden. Übertragen auf den vorliegenden Test wurden bis auf den letzten Punkt alle Kriterien erfüllt.

Die in dieser Studie verwendete psychophysikalische Methode schien somit eine für Kinder adäquate Messung zu sein. Es wurde im Vergleich zu der von Hummel 2003 durchgeführten Testung die Messanzahl auf zehn pro Stimulus erniedrigt, um die Dauer der Testung zu senken

Das Lateralisierungsphänomen trigeminaler Reize kann als einfacher klinischer Test der chemosensorischen intranasalen trigeminalen Funktion benutzt werden.

Vorliegende Ergebnisse zeigen, dass die Lateralisierung schon mit 5 Jahren reliabel nachweisbar ist. Auf Grundlage der Daten kann klar ausgesagt werden, dass Kinder ab 8 Jahre und älter keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen und dass trotz eventuell niedriger kognitiver Fähigkeiten auch Kinder mit 5 Jahren diesen Test meistern konnten.

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Lateralisierung von Eukalyptus mit steigendem Alter. Allison et al. vermuten, dass die kortikale Entwicklung nicht vor dem achtzehnten Lebensjahr abgeschlossen ist (Allison et al. 1984). Die beobachtete Zunahme der Lateralisierungsfähigkeit könnte sowohl mit Zunahme der kognitiven Fähigkeiten als auch mit Ausreifung kortikaler Strukturen vergesellschaftet sein.

Die Sensibilitätsprüfung mit der neurologischen Stimmgabel zeigt ebenfalls eine Entwicklung der 5-7 Jährigen. Daraus könnte einerseits geschlossen werden, dass der Nervus trigeminus noch in physiologischer Entwicklung und Reife steht und mit dem Alter von etwa 8 Jahren auch die Sen-

sibilität des maxillären Astes fertig gestellt ist, andererseits wirft es die Frage auf, ob die jüngeren Kinder etwa noch nicht über die vollständige kognitive Reife verfügen, den Test vollends zu verstehen.

Bezüglich des olfaktorischen Systems wurde bereits erwähnt, dass Kinder ähnlich gute Ergebnisse erzielen wie Erwachsene. Cain et al (1995). berichteten, dass die Sensitivität von Kindern im Alter von 8 bis 14 Jahren denen junger Erwachsener im Alter von 18 bis 24 Jahren gleich war. Lehrner et al (1999) beobachtete ähnliche Ergebnisse. Es wurde jedoch auch berichtet, dass Kinder im Alter von 5 bis 9 Jahren im Verhältnis zu älteren Kindern schlechtere Ergebnisse in Riechtests erzielten (Richman et al. 1995, Laing et al. 2003). Klinische Studien über direktionales Riechen bei Kindern fehlen.

Weshalb direktionales Riechen beim paarig angelegten olfaktorischen Organ nicht vorhanden ist, konnte bisher nicht zufrieden stellend geklärt werden. Evolutionstheoretisch könnte vermutet werden, dass direktionales Riechen und damit einhergehender Lokalisation von Duftstoffquellen einen Überlebensvorteil darstellt. Direktionales Riechen könnte bei Geburt vorhanden sein und sich im Laufe des Lebens zurückentwickeln. Trotz annehmbar gut ausgebildeten olfaktorischen Systems in der Kindheit gab die Studie keinen Anhalt für eine Lateralisierungsfähigkeit von Phenylethylalkohol. Direktionales Riechen scheint auch bei Kindern ab fünf Jahren nicht vorhanden zu sein.

Literatur

- Alimohammadi H, Silver WL: Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat.
Chem Senses 2000; 25:61-66
- Allison T, Hume AL, Wood CC, Goff WR: Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1984; 58: 14-24
- Anton F, Poppel: Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: a horseradish peroxidase study in the rat.
Neuroscience 1991; 41: 617-628 ,
- Anton F, Poppel P, Euchner I, Handwerker HO: Controlled noxious chemical stimulation: responses of rat trigeminal brainstem neurones to CO₂ pulses applied to the nasal mucosa.
Neuroscience 1991; Lett 123:208-211
- Axel, R: The Molecular Logic of Olfaction.
Sci Am. 1995 Oct; 273 (4): 154-9
- Backhaus, K, Erichson B, Plinke W, Weiber W: Multivariate Analysemethoden.
Berlin/Heidelberg, 2006; 120
- Bartocci M, Winberg J, Papendieck G, Mustica T, Serra G, Lagercrantz H: Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy.
Pediatr Res 2001; 50: 324-330
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA: Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study.
Anat. Rec. 1987; 218, 73-87
- Bossy, J.: Anal. Embryo. 1980; 161: 225-236
- Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A: Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity.
Neurosci Lett. 1987; Jun 15; 77(2):181-6.
- Brand JG: Chemical Senses Vol. 1; CRC; 1 edition Aug 29, 1989
- Breer H, Boekhoff I: Second messenger signalling in olfaction.
Curr Opin Neurobiol. 1992 Aug; 2(4):439-43.
- Bryant, BP & Silver, WL: in The neurobiology of Taste and Smell (2000), eds. Finger, TE, Silver, WL, Resptrpo, D, Finger TE, St. Jeor, VL, Kinnamon, JC Silver, WJ
J.Comp. Neurol. 1990
- Buck L: Information Coding in the vertebrate Olfactory System.
Annu Rev Neurosci. 1996; 19:517-44
- Cain WS: Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts.
Sens Process 1976 1:57-67
- Cain WS, Murphy CL: Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation.
Nature 1980 Mar 20; 284(5753):255-7

Cain WS: Testing olfaction in a clinical setting.
Ear Nose Throat J. 1989. 68: 321-328

Cain WS, Stevens JC, Nickou CM, Giles A, Johnston I, Garcia-Medina MR: Life-span development of odor identification, learning, and olfactory sensitivity.
Perception 1995; 24: 1457-1472

Calof AL, Chikaraishi DM: Analysis of neurogenesis in a mammalian neuroepithelium: proliferation and differentiation of an olfactory neuron precursor in vitro.
Neuron. 1989 Jul; 3(1):115-27

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitzi KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000; 288:306-313

Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD: The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception.
Pain 1996; 64:143-152

Chen Y, Getchell TV, Sparks DL, Getchell ML.: Pattern of adrenergic and peptidergic innervation in human olfactory mucosa: age-related trends.
J. Comp Neurol. 1993 Aug 1; 334, 104-116

Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R: Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression.
Cell 1994; 78:823-834

Chuah MI, Zheng DR: Olfactory marker protein is present in olfactory receptor cells of human fetuses.
Neurosci 1987; 23: 363-370

Chudler EH, Dong WK, Kawakami Y: Tooth pulp evoked potentials in the monkey: cortical surface and intracortical distribution.
Pain 1985 Jul; 22:221-223

Cometto-Muniz E, Cain WS: Temporal integration of pungency.
Chem Senses 1984; 8:315-327

Cometto-Muniz JE, Garcia-Medina MR, Calvino AM, Noriega G: Interactions between CO₂ oral pungency and taste.
Perception 1987; 16:629-640

Cometto-Muniz JE, Hernandez SM: Odorous and pungent attributes of mixed and unmixed odorants.
Percept Psychophys 1990; 47:391-399

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Abraham MH: Nasal pungency and odor of homologous aldehydes and carboxylic acids.
Exp Brain Res 1998; 118: 180-18

Dawson W: Chemical stimulation of the peripheral trigeminal nerve.
Nature. 1962 Oct 27;196:341-5

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

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L: Smell identification ability: changes with age.

Science 1984 Dec 21; 226(4681):1441-3

Doty, R L, Newhouse MG, Azzalina JD: *Chern. Sciences* 10; 1985; 297-300

Doty RL: Influence of Age and Age-related Diseases on Olfactory Function.
Ann N Y Acad Sci. 1989; 561:76-86.F

Doty RL : Olfaction.
*Annu Rev Psychol.*2001; 52 :423 –452

Feron F, Vincent A, Mackay-Sim A: Dopamine promotes differentiation of olfactory neuron in vitro.
Brain Res. 1999 Oct 23; 845(2):252-9

Fesenko EE, VI Nonoselov and LD Krapivinskaya: Molecular mechanisms of olfactory reception.
Biochem. Biophys. Acta 1979; 587:424

Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL: Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 22; 100(15):8981-6. Epub 2003 Jul 11.

Frasnelli J, Hummel T: Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event?
Brain Res. 2003 Oct 17; 987(2):201-6

Gaillard I, Rouquier S, Chavanieu A, Mollard P, Giorgi D: Amino-acid changes acquired during evolution by olfactory receptor 912–93 modify the specificity of odorant recognition.
Hum Mol Genet 2004; 13:771–780

Gilad Y, Bustamante CD, Lancet D, Paabo S: Natural selection on the olfactory receptor gene family in humans and chimpanzees.
Am J Hum Genet. 2003 Sep; 73(3):489-501

Glusman G, Bahar A, Sharon D, Pilpel Y, White J, Lancet D: The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature.
Mamm. Genome 2000 Nov; 11(11):1016-23

Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D: The complete human olfactory subgenome.
Genome Res. 2001 May; 11(5):685-702

Goldberg S, Turpin J, Price S: Anisole binding protein from olfactory epithelium evidence for a role in transduction.
Chem. Senses & Flavour 1979; 4:207

Green BG, Lawless HT: The psychophysics of somatosensory chemoreception in the nose and mouth. In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Snow JBJ (eds) *Smell and Taste in Health and Disease.* Raven Press, New York, 1991; 235-25

Harkins SW: Effects of age, stimulus selection, and retrieval environment on odor identification.
J. Gerontol 1987; 42: 584-588

Harkins SW, Davis MD, Bush FM, Kasberger J: Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age.
J Gerontol 51 1996; A:M260- M265

Hummel T, Kobal G: Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992; 84, 84-89

- Hummel T, Grober M, Pauli E, Kobal G: Event-related potentials in response to repetitive painful stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994; 92:426-432
- Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G: Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity.
Chem Senses 1996; 21:75-79
- Hummel T, Yousem DM, Alsop DC, Geckle RJ, Doty RL: Functional MRI of olfactory and intranasal chemosensory trigeminal nerve activation.
Soc Neurosci Abstr 1997; 23:2076,
- Hummel T, Kraetsch H-G, Pauli E, Kobal G: Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa.
Rhinology 1998; 36: 168-172
- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G Chemosensory event-related potentials change as a function of age.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 08:208-217
- Hummel T, Kobal G: Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999; 256(1):16-21
- Hummel T, Livermore A: Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction.
Int Arch Occup Environ Health. 2002 Jun; 75(5):305-13. Epub 2002 Mar 2
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lötsch J: Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli.
Int J Psychophysiol. 2003 Feb;47(2):147-58
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink B: Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli.
Toxicology Letters 00 2003;1-8
- Hummel T, Welge-Lüssen A: Taste and Smell, An Update, 2006, 1-22
- Humphrey, T.: J. Camp. NeuroL 73 (1940) 431-468
- Huttunen J, Kobal G, Kaukoranta E, Hari R: Cortical responses to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa: a magnetoencephalographic study in man.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986; 64:347-349
- Inokuchi A, Kimmelmann CP, Snow JB JR: Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus.
Eur Arch Otorhinolaryngol 1993; 249(8):473-7
- Junqueira LC, Carneiro J: Histologie 4.Auflage, 1996; 271-275
- Kashiwayanagi M, Shimano K, Kurihara K, Responses of single bullfrog olfactory neurons to many odorants including cAMP-dependent and independent odorants: existence of multiple receptors in single neuron.
Brain Res. 1996; 738, 222-228
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: Principles of Neural Science Elsevier, New York 2000

- Keiger CJ, Walker JC: Individual variation in the expression profiles of nicotinic receptors in the olfactory bulb and trigeminal ganglion and identification of alpha2, alpha6, alpha9, and beta3 transcripts. *Biochem Pharmacol.* 2000 Feb 1; 59(3):233-40
- Kelly JP, Dodd J: Trigeminal System. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) *Principles of neural science*, Elsevier, New York 1991
- Kendall-Reed M, Walker JC: Human respiratory responses to irritants. Talk presented at the "Workshop on Sensory Irritation", 8-9 May 1998
- Kenshalo DR: Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol* 1986; 41 :732-742,
- Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G: Magnetoencephalographical recordings: separation of cortical responses to different chemical stimulation in man. *Funct Neurosci (EEG Suppl)* 1996; 46:287-290
- Kimbell JS, Godo MN, Gross EA, Joyner DR, Richardson RB, Morgan KT: Computer simulation of inspiratory airflow in all regions of the F344 rat nasal passages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T, Is there directional smelling? *Experientia.* 1989 Feb 15; 45(2):130-2.
- Kobal G, Hummel C: Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988 71:241-250, .
- Kovács T: Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2004 Apr; 3(2):215-32
- Kurahashi T and Yau KW: Co-existence of cationic and chloride components in odorant-induced current of vertebrate olfactory receptor cells. *Nature*, May6, 363(6424):71-74 (1993)
- Laing DG: Development of clinical tests of smell for children. Abstracts of the 6th Annual Scientific Meeting of the Australian Association for Chemosensory Science, 2003
- Laing DG, Doty RL, Breipohl W: *The Human Sense of Smell*, Springer 1992
- Laska M, Distel H, Hudson R: Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 1997; 22:447-456
- LehrnerJP, Gluck J, Laska M: Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses* 1999; 24:337-346
- Livermore A, Hummel T, Kobal G: Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992 Sep; 83(3):201-10.
- Minz AI: Condition of the nervous system in old men. *Z Altersforsch* 1968; 21 :271-277,
- Mombaerts P: Odorant receptor genes in humans. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9:315-320

- Morrison EE, Costanzo RM: Morphology of the human olfactory epithelium.
J Comp Neurol. 1990 Jul 1; 297(1):1-13
- Murphy C: Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol.
J Gerontol 1983; 38:217-222
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV: Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution.
Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1992; 118, 731-738
- Parker GH: The common chemical sense.
In: Parker GH (ed) Smell, taste, and allied senses in the vertebrates. Lippincott, Philadelphia, 1922; 102-109
- Pauling L: Molecular architecture and Biological Reactions, Chem. Eng. News, 24, 1375 (1946);
referenced by Ohloff G, Scent and Fragrances, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1994
- Pihet S, Schaal B, Bullinger A, Mellier D: An investigation of olfactory responsiveness in premature newborns.
Infant Behav Dev 1996; 676
- Pihet S, Mellier D, Bullinger A, Schaal B : Reponses comportementales aux odeurs chez le nouveau-ne premature: etude preliminaire. In: B. Schaal, editor. L'odorat chez l'enfant: Perspectives croisees. Paris, Presses Universitaires de France (Enfance) ; 1997 ; 33-46
- Pinching AJ: Synaptic connexions in the glomerular layer of the olfactory bulb.
J Physiol. 1970 Sep; 210(1):14-15
- Pomares GC, Schirrer J, Abadie V: Analysis of the olfactory capacity of healthy children before language acquisition.
J Dev Behav Pediatr.2002; 23 :1 –5
- Porter R, Schaal B: Olfaction and Development of Social Preferences in Neonatal Organisms, In: Doty RL (ed) Handbook of Olfaction and Gustation, Marcel Dekker, New York 1995; 299-321
- Price DD: Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation.
Exp Neuro 1972; 37:371-387
- Putz R, Pabst R: Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen Band I.
Urban und Fischer, Mnschen, Jena 2000; 270-272, 300-301
- Pyatkina GA: Development of the olfactory epithelium in man.
Z Mikrosk Anat Forsch. 1982; 96(2):361-72
- Renner B, Meindorfner F, Kgler M, Thrauf N, Barocka A, Kobal G: Discrimination of Rand S-nicotine by the trigeminal nerve.
Chem Senses 1998; 23:302
- Richman RA, Post EM, Sheehe PR, Wright HN: Olfactory performance during childhood. I. Development of an odorant identification test for children.
J Pediatr.1992; 121 :908 –911
- Richman RA, Wallace K, Sheehe PR. Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics.
Acta Paediatr.1995; 84 :434 –437
- Richman RA, Sheehe PR, Wallace K, Hyde JM, Coplan J: Olfactory performance during childhood II. Developing a discrimination task for children.

J Pediatr. 1995; 127 :421–426

Richman RA, Sheehe PR, McCanty T: Olfactory deficits in boys with cleft palate.
Pediatrics 1988; 82:840-4.

Rozin P, Schiller D: The nature and acquisition of a preference for chilli pepper by humans.
Motiv Emot 1980; 4:77-101

Sarnat HB: Olfactory reflexes in the newborn infant.
J Pediatr 1978; 92: 624-626

Savic I, Gulyas B, Berglund H: Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin.
Hum Brain Mapp. 2002 Sep; 17(1):17-27

Schaal B, Marlier L, Soussignan R: Olfactory function in the human fetus: evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid.
Behav Neurosci. 1998 Dec; 112(6):1438-49

Schaal B, Hummel T, Soussigna R: Olfaction in the fetal and premature infant: Functional status and clinical implications.
Clin Perinatol. 2004 Jun; 31(2):261-85

Schaal B: From amnion to colostrum to milk: odour bridging in early developmental transitions. In : Hopkins B, Johnson S, editors. Mahwah, NJ, Ablex, 2004

Schaefer ML, Young DA, Restrepo D: Olfactory fingerprints for major histocompatibility complex determined body odors.
J Neurosci 2001; 21:2481–2487

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Anatomie, 8.Auflage, 1999; 423-425, 471

Schild, D, Restrepo D: Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells.
Physiol. Rev., 78(2):429-466 (1998)

Schwartz : Die Entwicklung des Riechsinnens, eine Übersicht.
Pädiatr. Grenzgeb. 30 1991;5,339-344

Sekizawa SI, Tsubone H: Nasal receptors responding to noxious chemical irritants.
Resp Physiol 1994; 96:37-48

Silbernagel S: Lehrbuch der Physiologie 2001; 557, 571, 639-644.

Skramlik, Emil von: Handbuch der Physiologie der niederen Sinne, 1926, Georg Thieme Verlag

Sobel N, Khan RM, Hartley CA, Sullivan EV, Gabrieli JD: Sniffing longer rather than stronger to maintain olfactory detection threshold.
Chem Senses. 2000 Feb; 25(1):1-8.

Soussignan R, Schaal B, Marlier L, Jiang T. Facial- and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors.
Physiol Behav 1997; 62: 745-758

Snow PJ, Lumb BM, Cervero F: The representation of prolonged and intense, noxious somatic and visceral stimuli in the ventrolateral orbital cortex of the cat.
Pain 1992; 48:89-99

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

Stone H, Williams B, Carregal EJ: The role of the trigeminal nerve in olfaction.
Exp Neurol. 1968 May; 21(1):11-9

Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T: Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration.
Clin Neurophysiol. 2006 Jun; 117(6):1367-75. Epub 2006 May 2

Trepel : Neuroanatomie, 1999; 54-55, 109-110

Tucker D: Olfactory, vomeronasal and trigeminal receptor responses to odorants. In: Olfaction and Taste. Proceedings of the First International Symposium, Zotterman Y (Ed.). Macmillan, New York, 1963
Tukey JW: Exploratory Data Analysis; Addison-Wesley, Reading, MA. 1977.

Vaschide N : L'etat de la sensibilite olfactive dans la vieillesse.
Bull. Laryngol. Otol. Rhinol., 1904; 7: 323-333

Walker JC, Jennings RA: Comparison of odor perception in humans and animals. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (eds) The human sense of smell. Springer, Berlin, 1991; 261-280

Wilkinson JL: Neuroanatomy for medical Students; Butterworth-Heinemann; 3 Sub edition, October 15, 1998

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

Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T: The human olfactory receptor repertoire.
Genome Biology 2001 2(6): research0018.1-0018.12

Erklärung des Bewerbers

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst habe und andere als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt wurden. Die Dissertation wurde in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht. Die Dissertation wurde in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Dresden unter Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Hummel angefertigt. Es haben bisher keine erfolglosen Promotionsversuche stattgefunden. Ich erkläre außerdem, dass ein an die Medizinische Fakultät der TU Dresden zu übersendendes Führungszeugnis gemäß § 30 Abs. 5, Bundeszentralregistergesetz bei der zuständigen Meldebehörde beantragt wurde.