

07.07.2022

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

**Untersuchung der Lateralisation von Duftstoffen mit eingemischten trigeminal
reizenden Düften**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden
von

akademischer Grad, Vorname, Familienname
aus (Geburtsort)

Dresden Jahr (der Einreichung im Dekanat)

2. Blatt (2. Seite)

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez. Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Inhalt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG.....	7
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	9
2.1 Makroskopische Anatomie der Nase	9
2.2 Mikroskopische Anatomie der Nasenschleimhaut.....	10
2.3 Olfaktorisches System	11
2.4 Das Trigeminale System	12
2.4.1 Peripheres trigeminales System und Innervation der Nasenhöhle	12
2.4.2 Trigeminale Rezeptoren.....	13
2.5 Zusammenarbeit des trigeminalen und des olfaktorischen Systems mit Betrachtung des Prinzips der Lateralisation	14
3. FRAGESTELLUNGEN.....	16
4. METHODEN	17
4.1 Allgemeine Hinweise	17
4.2 Versuchsablauf.....	18
4.3 Beschreibung der Vorrichtung zur Versuchsdurchführung.....	20
4.4 Sniffin' Sticks Testkit.....	20
4.5 Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung	22
4.6 Verwendete Düfte.....	24

4.7 Statistische Auswertung der Daten.....	25
4.8 Probanden.....	26
5. ERGEBNISSE DER STUDIE	27
5.1 Die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte: VanillaPassionfruit und TranquilLavender sind nicht lateralisiert.....	27
5.2 Die Konzentration an trigeminal reizendem Duft in der Mischung mit den nicht trigeminal reizenden Grunddüften wirkt sich nicht auf die Lateralisierbarkeit aus.	27
5.3 Die trigeminal reizenden Düfte: TechNeat und FreshnessBrick sind lateralisiert.	29
5.4 Einflussfaktoren auf die Lateralisation	29
5.4.1 Verbesserung zwischen mehreren Lateralisierungsversuchen	29
5.4.2 Hohe subjektiv wahrgenommene Duftintensitäten wirken sich positiv auf die Lateralisation aus.	30
5.4.3 Es besteht kein Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der subjektiv wahrgenommenen Intensität	31
5.4.4 Die PEA Duftschwelle hat keinen Einfluss auf die Lateralisierbarkeit.....	32
5.4.5 Die individuelle Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung wirkt sich nicht auf die Lateralisation aus.....	33
6. DISKUSSION.....	35
6.1 Auswirkung der Konzentration an eingemischten trigeminalen reizenden Duft auf das Lateralisationsverhalten.....	35
6.2 Die Lateralisation der trigeminal reizenden Düfte: TechNeat und FreshnessBrick	36
6.3 Einflussfaktoren auf die Lateralisation	36
6.3.1 Verbesserung der Lateralisation zwischen mehreren Lateralisationsversuchen	36
6.3.2 Auswertung des Einflussfaktors subjektiv wahrgenommene Intensität	37
6.3.3 Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der subjektiv wahrgenommenen Intensität.....	37
6.3.4 Zusammenhang zwischen der PEA Duftschwelle und einer besseren Lateralisation	38
6.3.5 Auswertung Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung	38
6.4 Diskussion der Methoden.....	39
6.4.1 Vorrichtung zur Versuchsdurchführung	39
6.4.2 Sniffin' Sticks	39

6.5 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick	39
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	41
8. ABSTRACT.....	42
LITERATURVERZEICHNIS	43
DANKSAGUNG.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
ANHANG.....	47
1. Tabelle Normalverteilung	47
2. Darstellung der PEA Schwellenwerte an beiden Terminen	48
4. Fragebogen: Individuelle Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
5. Auswertung des Fragebogens: Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung ..	Fehler! Textmarke nicht definiert.
ERKLÄRUNG ZUR EIGENSTÄNDIGEN VERFASSUNG DIESER ARBEIT... FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Bahnen der somatosensorischen Wahrnehmung.....	13
Abbildung 2 Darstellung der räumlichen Nähe der Versorgungsgebiete des N. olfactorius und des N.trigeminus	15
Abbildung 3 Organigramm des Versuchsablaufes	18
Abbildung 4 Darstellung der Funktionsweise der Quetsche für die Lateralisierungsversuche	20
Abbildung 5 Schema zum Notieren der Riechschwelle	21
Abbildung 6 verwendete Sniffin' Sticks Testkits	22
Abbildung 7 Lateralisationsergebnisse nach unterschiedlichem enthaltenen trigeminal reizendem Duft	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 8 Lateralisationsergebnisse der 4% und 8% reizduftartigen Mischdüfte	28
Abbildung 9 Darstellung der Durchschnittswerte von FreshnessBrick.	29
Abbildung 10 Darstellung der unterschiedlichen subjektiven Duftintensitäten	30
Abbildung 11 durchschnittliche Lateralisationsergebnisse in Zusammenhang mit den subjektiv wahrgenommenen Intensitäten	31
Abbildung 12 Zusammenhang der spezifischen Duftschwelle eines Duftes und dessen Intensität dargestellt für jeden einzelnen Probanden.....	32
Abbildung 13 Zusammenhang der PEA Duftschwelle und den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen	33
Abbildung 14 Zusammenhang der erreichten Punktzahl im Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung und den durch- schnittlichen Lateralisationsergebnissen bzw. den probandenspezifischen PEA Duftswellen.	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auflistung verwendete Düfte.	24
Tabelle 2 Kriterien zur Teilnahme an der Studie	26
Tabelle 3 Test auf Normalverteilung der vorliegenden Daten.	47
Tabelle 4 Darstellung der PEA Schwellenwerte Auflistung der verschiedenen durchschnittlichen Schwellenwerte geschlechtergetrennt jeweils zum ersten und zweiten Termin.....	48

Abkürzungsverzeichnis

PEA	Phenylethylalkohol
cm ²	Quadratcentimeter
bzw.	beziehungsweise
OR	olfaktorisches Rezeptorneuron
OBP	olfactory binding protein
α	Signifikanzniveau
s.	siehe
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
ZNS	zentrales Nervensystem
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
N.	Nervus
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
VP	Duft VanillaPassionfruit
TL	Duft Tranquil Lavender
FB	Duft FreshnessBrick
TN	Duft TechNeat

1. Einleitung

„Düfte sind wie Seelen der Blumen; man kann sie fühlen selbst im Reich der Schatten.“ Dieses Zitat stammt von Joseph Joubert (1754-1824), einem französischen Essayisten. Übertragen interpretiert bedeutet es, dass sich das Riechen aus zwei Teilen zusammensetzt, dem olfaktorischen und dem trigeminalen System. Mit sicherer Annahme verfolgte der Essayist eine andere Intention bei seiner Aussage. Die neuronalen Verschaltungen der beiden Systeme sind prinzipiell bekannt, jedoch teilweise unverstanden. So kann das olfaktorische System durch trigeminale Reize moduliert werden, unter anderem weil der primär olfaktorische Kortex Teil eines Gehirnnetzwerkes ist, das beide Sinnesreize integriert (Karunanayaka et al. 2020).

Menschen ohne (Anosmiker) oder mit deutlich vermindertem (Hyposmiker) Geruchssinn sind in der Lage, trigeminale Reize in der Nase wahrzunehmen, jedoch in verminderter Intensität als es für normosmische Menschen möglich ist (Gudziol et al. 2001). Die trigeminalen Reaktionen des Körpers und die Gefühle, die wir damit verknüpfen, sind vielschichtig. Dies lässt sich durch zwei Beispiele verdeutlichen: Einerseits löst der Genuss von Peperoni oder Chili eine Empfindung von starker Wärme im Mund aus, bevor es anfängt, Schmerzen im Mundbereich hervorzurufen. Diese Empfindungen entsprechen einer Seite der trigeminalen Wahrnehmung. Andererseits erzeugt der Genuss eines Kaugummis mit Menthol ein starkes Gefühl von Kälte im Mund. Es erfolgt ebenso eine Stimulierung des trigeminalen Systems. Dabei entsteht der Eindruck, dass die Nasenatmung verbessert ist, obwohl es keine objektive Zunahme der Luftmenge, die durch die Nase geatmet wird, gibt (Eccles et al. 1988).

Düfte sind omnipräsent. Sie umgeben uns ständig in unserem Leben, sei es der Geruch eines angenehmen Duschbades oder der Duft von Essen. Die Wahrnehmung von Gerüchen ist individuell verschieden wichtig. Jeder Mensch verbindet mit bestimmten Gerüchen Emotionen oder Erlebnisse der Vergangenheit. Inwiefern man sich durch die mit den Düften verbundenen Emotionen und Erinnerungen leiten lässt, ist individuell verschieden. Generell lässt sich aber festhalten, dass durch wahrgenommene Gerüche fast immer eine Summe von trigeminalen und olfaktorischen Reizen entstehen (Doty et al. 2004).

Die Studie von (Negoias et al. 2013) zeigte, dass es für rein olfaktorische Stoffe nicht möglich ist, diese einer Seite zuzuordnen, also zu lateralieren. Stimuliert der Duft jedoch auch das trigeminale System, so ist es möglich diesen zu lateralieren (Lundström et al. 2012).

Die Nervenfasern des Trigeminus, die die Nasenschleimhaut innervieren können durch verschiedene äußere Umstände geschädigt werden. Diese Schädigung kann vielfältige Konsequenzen nach sich ziehen. Verschiedene Virusinfektionen, wie zum Beispiel mit Sars-Cov-2, wird bei einigen Patienten nicht nur die Fähigkeit zu riechen stark vermindert, sondern auch die trigeminale Sensitivität stark herabgesetzt (Otte et al. 2021). Die Bedeutungen der trigeminalen Sensitivität in der Nase lassen sich auch anhand des Empty Nose Syndroms nach Nasenoperationen zeigen. Wird bei diesen Operationen zu viel Schleimhaut in der Nase geschädigt durch die zu radikal durchgeführte Verkleinerung der Nasenmuscheln, um vermeintlich mehr Platz für die Inspirationsluft zu schaffen, kann es zu dem Gefühl einer Nasenatmungsbehinderung kommen (Zang et al. 2020). Weitere klinische Symptome umfassen in der Regel lokale Trockenheit, nasale Krustenbildung bis hin zu intranasalen Schmerzen und Brennen. Die verringerte trigeminale Sensitivität durch die Schädigung der trigeminalen Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut und die anatomische Veränderungen durch die Operationen scheinen für die Vielzahl der Symptome verantwortlich zu sein (Le Bon et al. 2020).

Diese Arbeit soll dazu beitragen, die trigeminale Sensitivität in der Nase weiter zu erforschen und aufzuklären, inwieweit eine Lateralisation der trigeminal reizenden Düfte möglich ist, bei verschiedenen Duftstoffen in verschiedenen Konzentrationen. Durch die gewonnenen Ergebnisse soll ein Beitrag zur Aufklärung der trigeminalen Sensitivität, und zukünftig mit weiteren Untersuchungen eine objektive Messung der trigeminalen Sensitivität in der Nase geleistet werden durch die Etablierung von Referenzwerten.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Makroskopische Anatomie der Nase

Die Nase stellt ein zentrales Element im Gesicht dar. Hauptaufgabe der pyramidenförmigen Ausstülpung aus dem Gesicht ist es, die eingeatmete Luft zu reinigen, zu befeuchten und zu erwärmen. Abgesehen von ihren vielfältigen physiologischen Aufgaben, besitzt die Nase auch eine große ästhetische Bedeutung.

Den äußeren Eingang zur Nase bilden zwei nahezu symmetrische längsovale Löcher, die Nasenlöcher. Sie sind der Eingang zum Vestibulum nasi, auch der Nasenvorhof genannt. Beide Nasenvorhöfe werden durch das Septum nasi medial getrennt. Die Nasenflügel stellen die laterale Begrenzung dar. Aufgebaut sind die Nasenflügel aus zwei knorpeligen Anteilen, den Cartilagine alares majores et minores. An diesen anterior gelegenen knorpeligen Anteil schließt sich der knöchernen Anteil an, der durch den Processus frontalis maxillae und dem Os nasale gebildet wird. Die Apertura piriformis stellt das Ende des knöchernen Anteils dar und bildet den Eingang zu den inneren Abschnitten der Nase. Die Kuppel der Nasenhöhle bildet der Recessus sphenoidal. Das Nasenseptum setzt sich analog zur äußeren Nase aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil zusammen. Der anteriore Abschnitt wird aus hyalinem Knorpel, dem Cartilago septi nasi gebildet. Den knöchernen Abschnitt bilden der Vomer und die Lamina perpendicularis ossis sphenoidalis. Der Übergang zwischen Nasenvorhof und Nasenhöhle wird durch das Limen nasi, einer Schleimhautfalte, gebildet. Die Nasenhöhle ist über die Choanen und den Meatus nasopharyngeus mit den sich anschließenden Pharynxabschnitten Oropharynx und Laryngopharynx verbunden. An der lateralen Wand der Nasenhöhle kann man die drei Conchae nasales inferior, medius und superior finden. Diese bilden jeweils das Dach für einen zugehörigen Nasengang, die Meati nasi superior, medius und inferior. Die Nasennebenhöhlen sind Ausstülpungen der Nasenhöhle, die sich durch Ausstülpungen und Einwachsen der Nasenschleimhaut in die umliegenden knöchernen Anteile gebildet haben. Alle diese sind durch Gänge zur Belüftung und zur Sicherstellung des Sekretabflusses mit der Nasenhöhle verbunden (Aumüller 2007, S. 1044–1047).

2.2 Mikroskopische Anatomie der Nasenschleimhaut

Die die Nase innen auskleidende Haut und Schleimhaut lässt sich in drei Abschnitte unterteilen.

Die Regio cutanea liegt am Eingang der Nase. Das dort vorherrschende mehrschichtig unverhornte Plattenepithel bildet damit die vorderste Auskleidung des Vestibulum nasi. Talg-, Schweiß- und apokrine Drüsen sind dort lokalisiert. Derbe Haare, die Vibrissae, ragen aus dem Epithel heraus und stellen eine erste Barriere für größere Schmutzpartikel in der Inspirationsluft dar. Sie bilden in Zusammenarbeit mit den Drüsen eine erste Filter- und Reinigungsfunktion der eingeatmeten Luft (Lüllmann-Rauch und Asan 2015, S. 370–371).

Den größten Teil der Nase bildet die Regio respiratoria. Dieses Epithel ist ein mehrreihiges Flimmerepithel mit eingebetteten Becherzellen und den seromukösen Glandulae nasales. Ein großes Kapillarnetz, das viele Anastomosen zwischen zuführenden Arterien und dem Venengeflecht besitzt, befindet sich direkt unter dem Epithel. Besonders ausgeprägt sind diese Venenplexus an der mittleren und unteren Nasenmuschel. Diese bilden die Corpora cavernosa nasii. Durch den unterschiedlichen Füllzustand, der Venenplexus in den Nasenmuscheln, kommt es zur Regulation der Durchgängigkeit der Nase und somit zur Regulation des Luftflusses. Durch die enthaltenen Drüsen wird die Einatemluft befeuchtet und durch die Zirkulation des Blutes in den Kapillarnetzen angewärmt (Lüllmann-Rauch und Asan 2015, S. 370–371).

Die Regio olfactoria, bestehend aus dem Riechepithel, umfasst beidseits eine Fläche von ca. 3 cm². Überzogen ist das Epithel mit einem sogenannten Riechschleim, sezerniert durch die tubuloalveolären Bowman Drüsen. Aufgebaut wird das Riechepithel aus verschiedenen Zelltypen. Die Sinneszellen sind bipolare Nervenzellen, die einen dendritischen Fortsatz, der sich zu einem Kolben verdickt, an die Epitheloberfläche entsendet. Sie bilden das erste Neuron der Riechbahn. Apikal umgeben werden die Dendriten von Stützzellen. Basalzellen stellen die undifferenzierten Stammzellen dar, aus denen sich die anderen beiden Zelltypen regenerieren. Die olfaktorischen Gliazellen bündeln die Axone vor Eintritt in die Lamina propria der Riechschleimhaut und bilden somit die 20 Fila olfactoria, die umgeben von diesen Gliazellen zu den Schnittstellen mit dem zentralen Nervensystem ziehen. Diese Gliazellen weisen sowohl Eigenschaften von Schwann- als auch von Astrozyten auf (Lüllmann-Rauch und Asan 2015, S. 614–616).

2.3 Olfaktorisches System

Der Mensch ist in der Lage, Tausende verschiedene Düfte zu erkennen und nahezu eine Milliarde Düfte zu unterscheiden. Bei dem Versuch, diese in verschiedene Duftqualitätsklassen einzuordnen, bedient man sich unter anderem dieser sieben Begriffe: blumig, ätherisch, moschusartig, campherartig, faulig, schweißig und stechend (Brandes et al. 2019, S. 783–784). Beim Atmen strömt ein Großteil der Atemluft durch den unteren Teil der Nase, um von dort gereinigt, befeuchtet und erwärmt in den Pharynx zu gelangen. Nur etwa 10% der eingeatmeten Luft erreichen die Riechschleimhaut (Schroeter et al. 2010). Um bewusst etwas besser riechen zu können, bedienen wir uns der Technik des Schnüffeln. Durch das mehrmalige kräftigere Einatmen von Luft und den kurzen Pausen dazwischen kommt es zu einer Veränderung der Fließgeschwindigkeit, eventuell zu einem intensiveren Kontakt des Geruchstoffes mit der Riechschleimhaut und zu einem steilen Anstieg der Duftstoffkonzentration (Probst et al. 2008). Die eingeatmeten Geruchsmoleküle lösen sich in dem Riechschleim. Da nicht alle Geruchsstoffe hydrophiler Natur sind, existieren für die hydrophoben Stoffe sogenannte „Odorant binding proteins“ (OBP). Diese erleichtern den Durchtritt durch den Riechschleim zu den „Olfactory receptor neurons“ (ORN) (Brulé et al. 2020). Es existieren circa 30 Millionen primäre Riechsinneszellen in der Riechschleimhaut. Die Riechsinneszellen senden einen Fortsatz zur Oberfläche des Riechepithels mit 5-20 Zilien, die zur Oberflächenvergrößerung dienen. Die Geruchsmoleküle binden an G-olfaktorisch-Protein gekoppelte Riechrezeptoren, die eine Signalkaskade nach sich ziehen. Die G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten: alpha, beta und gamma. Bindet ein Duftstoff an den Rezeptor, wirkt dieser als Ligand und bewirkt eine Konformationsänderung. Es erfolgt der Austausch des in Ruhe, an der alpha-Untereinheit gebundenen GDPs, mit GTP, wodurch eine Abspaltung der alpha-Untereinheit und die Aktivierung der Adenylatcyclase ausgelöst wird. Diese produziert ATP abhängig cyclisches AMP. Der steigende cAMP Spiegel sorgt für die Öffnung von unspezifischen Kationenkanälen (cyclic nucleotide-gated channels (CNG)) und somit zum Einstrom von Natrium Ionen, Calcium Ionen und Kalium Ionen. Dies führt zur Depolarisation der Zelle und zur Entstehung eines Aktionspotentials, dass über die Axone fortgeleitet wird (Pape et al. 2019, S. 816–820). Basierend auf dem Prinzip der Konvergenz projizieren mehr als 1000 axonale Fortsätze der Riechsinneszellen auf Dendriten einer Mitralzelle und bilden Synapsen aus. Die Axone der Mitralzellen und ein Teil der Büschelzellen bilden den Tractus olfactorius. Die entstandene Erregung wird in Areale des Paleocortex geleitet. Die Summe der Gebiete im Paleocortex nennt man Riechhirn. Anschließend erfolgt die Weiterleitung in neokortikale Zentren, wie in Strukturen des limbischen Systems und zum Hypothalamus (Brandes et al. 2019, S. 783–784).

Durch die Weiterleitung der Erregung in die *Formatio reticularis* können Gerüche zu Weckreaktionen, sowie Aufmerksamkeitsverschiebungen führen und somit zur Gefahrenerkennung beitragen. Gerüche können durch den Hypothalamus, zur Beeinflussung der Nahrungsaufnahme beitragen. Verbindungen in die Amygdala vermitteln das Auslösen und Verknüpfen von Gerüchen mit Emotionen. Der entorhinale Kortex als Teil des limbischen Systems ermöglicht die Beeinflussung unseres Gedächtnisses durch Gerüche (Pape et al. 2019, S. 820).

2.4 Das Trigeminale System

Der menschliche Körper ist tagtäglich unzähligen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Als ein Schutzmechanismus existiert das trigeminale System. Die höchste trigeminale Reizbarkeit der Nase befindet sich am vorderen Eingang der Nase (Poletti et al. 2017). Anschließende Reaktionen sind eine laufende Nase durch die erhöhte Aktivität der nasalen Drüsen und eine verringerte Atmung, die sogar bis zum Atemstillstand führen kann, um so die Menge an eingeatmeten Agens zu verringern unmittelbar nach Reizexposition (Tomori et al. 1977). Aus diesem Grund wird dem trigeminalen System eine hohe Bedeutung in der Detektion und Abwendung von Gefahren zugesprochen.

2.4.1 Peripheres trigeminales System und Innervation der Nasenhöhle

Der Nervus Trigemini ist der fünfte Hirnnerv. Embryonal gehört er zu der Gruppe der vier Kiemenbogennerven umfassend *N. terminalis*, *N. facialis*, *N. vagus* und *N. glossopharyngeus*. Er besitzt allgemein somatosensible und speziell visceromotorische Qualitäten. Seine Kerngebiete sind die drei sensiblen Kerne *Nucleus spinalis nervi trigemini* (gelegen im Zervikalkanal und der *Medulla oblongata*), *Nucleus principalis nervi trigemini* (gelegen in der Pons), *Nucleus mesencephalicus nervi trigemini* (gelegen im Mesencephalon) und der motorische Kern *Nucleus motorius nervi trigemini* (gelegen im Pons). Als der Hirnnerv mit größtem Durchmesser tritt der Nervus trigeminus lateral der Pons aus dem Hirnstamm aus. Rostral der Felsenbeinpyramide entsteht eine Duratasche, in der sich das sensible Ganglion trigeminale Gasseri befindet. Darin sind alle pseudounipolaren sensiblen Neurone lokalisiert. Nachfolgend entsteht die charakteristische Dreiteilung des Nervs in den *N. ophthalmicus* (V1), *N. maxillaris* (V2) und *N. mandibularis* (V3). Die Innervationsgebiete entsprechen dabei den Zielstrukturen des ersten und zweiten Kiemenbogens. Der Nervus trigeminus übernimmt den Großteil der sensiblen Versorgung des Gesichts einschließlich der Cornea, Nasen- und Mundschleimhaut. Die Kaumuskulatur wird durch motorische Fasern des *N. mandibularis* versorgt (Trepel 2017, S. 59–60). Die sensible Innervation der *Cavitas nasi* ist untergliedert in zwei Versorgungsbereiche. Die Versorgung des anterioren Abschnittes erfolgt über den *N. ethmoidalis anterior*. Dieser ist ein Ast des *N. nasociliaris*, der wiederum aus dem *N. ophthalmicus* (V1) entspringt. Der Nervus

tritt, begleitet durch die gleichnamige Arterie, durch das Foramen ethmoidale anterius hindurch und teilt sich dort in die zwei Rami nasales mediales et laterales auf. Der hintere Abschnitt wird durch die Rami nasales posteriores superiores laterales, die Rami nasales posteriores inferiores und die Rami nasales posteriores mediales versorgt. Diese Rami gehen alle aus dem Nervus maxillaris (V2) hervor (Aumüller 2007, S. 1052–1053). Die chemosensitive Innervation der Nase erfolgt dabei über freie Nervenendigungen (Damann et al. 2006), die anders als die olfaktorischen Neurone, nicht bis in den Mucus hineinreichen. Die entstehenden Erregungen werden über die vorher genannten Äste des N. trigeminus zu den somatosensiblen Schaltzentren im Gehirn weitergeleitet (s. Abb. 1). Viele trigeminale Reizstoffe besitzen eine ausgeprägte Lipophilie. Das bedeutet, dass diese durch die Schleimhaut diffundieren können (Finger et al. 1990). Die Qualitäten der wahrgenommenen Reize reichen dabei von Brennen, Stechen, Kälte und Wärme, bis hin zu Kribbeln und Schärfe (Laska et al. 1997).

Es gibt zwei verschiedene Faserarten der freien Nervenendigungen, die die Qualitäten der Nozizeption vermitteln:

- Myelinisierte A δ Fasern
- unmyelinisierte C Fasern der Klasse III

Die myelinisierten A δ Fasern lösen einen kurzen stechenden Schmerz (erster Schmerz) aus. Dieser lässt sich gut lokalisieren. Die dünnen nicht-myelinisierten C Fasern der Klasse III erzeugen einen dumpfen, brennenden schlecht lokalisierbaren Schmerz (zweiter Schmerz) (Pape et al. 2019, S. 604–605). Die wiederholte Stimulation der Nasenschleimhaut in kurzen Abständen verändert die Abfolge von stechenden und dumpfen Schmerzen sehr stark.

Abbildung 1| Bahnen der somatosensorischen Wahrnehmung. Die Schmerzbahnen laufen mit den Ästen des N. trigeminus. Dargestellt sind weiterhin die Versorgungsgebiete der Trigeminasäste und die Söder Linien (Schünke et al. 2018, S. 452).

2.4.2 Trigeminale Rezeptoren

Mechano-, Thermo-, und Chemorezeptoren übernehmen die trigeminale Wahrnehmung in der Nase. Es gibt eine Vielzahl trigeminaler Rezeptoren in der Nase. Die Stimulation von sensorischen Neuronen durch ein Absinken des pH Wertes reicht von schmerzhaften Empfindungen bis hin zu entzündlichen und ischämischen Veränderungen (Waldmann et al. 1997). Dargestellt werden sollen die Transient receptor potential- (TRP-) Kanäle als Gruppe von unspezifischen Kationenkanälen. Insgesamt gibt es 28 TRP Kanäle, die in verschiedene Untergruppen unterteilt werden. Der TRPV1 Kanal ist ein sogenannter Vanilloid Rezeptor. Dieser Rezeptortyp wird an freien Nervenendigungen des Nasenepithels exprimiert und ist

an trigeminalen Ganglien zu finden (Kunkler et al. 2014). Der TRPV1 Rezeptor ist Capsaicin sensibel und kann zudem durch physikalische und chemische Reize aktiviert werden, wie beispielsweise schädlich hohe Temperaturen, oder auch einen niedrigen extrazellulären pH-Wert (Yang und Zheng 2017). Die Aktivierung des Rezeptors führt dazu, dass die unmyelinisierten C Fasern, aber auch die A δ Fasern durch Capsaicin erregt werden können (Holzer 1991). Daraus resultiert die Wahrnehmung von Schärfe als Hitzegefühl. Die höchste Dichte an trigeminalen Rezeptoren wurde am hinteren Ende des Nasenseptums gefunden, begründet durch die hohe Anzahl an TRPV1 Rezeptoren in dieser Region (Poletti et al. 2019). Der TRPM8 Rezeptor vermittelt eine Empfindung von Kälte und generelle Kühlempfindungen. Exprimiert wird dieser Rezeptor an primär sensorischen Neuronen. Er ist erregbar in einer Temperaturspanne von 10-28°C und z.B. durch den Stoff Menthol. Aus diesem Grund wird die Bindung des Liganden Menthol mit einem Gefühl von Kälte assoziiert (Iftinca und Altier 2020). Weiterhin führt eine dauerhafte Stimulation mit hohen Konzentrationen an Menthol langfristig zu einer Desensibilisierung bis hin zur Betäubung (Green und McAuliffe 2000). Stoffe wie Pfefferminz und Menthol lösen nicht nur ein Gefühl der Kälte in der Nase aus, sondern es entsteht der Eindruck einer durchgängigeren Nase und eines erhöhten Luftflusses. Zudem konnte gezeigt werden, dass dies nur eine subjektive Empfindung ist, und dass es objektiv nicht zu einer Vermehrung des Luftflusses kommt (Eccles et al. 1988).

2.5 Zusammenarbeit des trigeminalen und des olfaktorischen Systems mit Betrachtung des Prinzips der Lateralisation

Die meisten Geruchsstoffe haben sowohl olfaktorische als auch trigeminale Qualitäten (Doty et al. 2004). Grundsätzlich wird die olfaktorische Komponente wesentlich besser wahrgenommen als die trigeminale, da die Schwelle zur olfaktorischen Wahrnehmung wesentlich geringer ist (Dalton 2001). Einige Stoffe stimulieren nur eines der beiden Systeme, beispielsweise ist Kohlenstoffdioxid ein nahezu reiner Stimulator des trigeminalen Systems. Im Gegensatz dazu aktivieren Vanillin und das blumig riechende Phenylethylalkohol (PEA) vorwiegend das olfaktorische System. Hohe Duftkonzentrationen stimulieren den N. olfactorius und N. trigeminus. Einige Trigeminalganglienzellen mit sensorischen Endigungen im Nasenepithel weisen sowohl Verzweigungen in den Riechkolben als auch in den spinalen Trigeminkomplex auf (Schaefer et al. 2002). Diese Trigeminal-Ganglienzellen besitzen Dendriten, die zu den Somata des trigeminalen Ganglion Gasserii ziehen. Darüber hinaus könnte die kollaterale Innervation des Epithels und des Bulbus einen Weg bieten, auf dem nasale Reize die Verarbeitung gleichzeitiger olfaktorischer Reize beeinflussen könnten.

Das Prinzip der Lateralisation bedeutet die gezielte Wahrnehmung von Duftstoffen nach Applikation eines Duftstoffes in ein Nasenloch (Kobal et al. 1989). Dabei wird den Probanden in beide Nasenlöcher jeweils ein Luftstoß appliziert, ohne denjenigen darüber zu informieren, welche der beiden Luftstöße mit einem Duftstoff versetzt ist. Die Applikation kann aktiv durch bewusstes Einatmen des Duftstoffes oder passiv geschehen (Frasnelli et al. 2009).

Es scheinen Interaktion zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System auf peripherer, das heißt mukosaler, Ebene zu existieren, da die ipsilaterale Zusatzstimulation eines trigeminalen Reizes mit einem olfaktorischen Reiz zu einer besseren Zuordnung zu einer Nasenseite führt (Tremblay und Frasnelli 2018). Anders als gemischte olfaktorische trigeminale Reize sind reine Geruchsstoffe jedoch auch im aktiven Zustand des Schnüffeln nicht lokalisierbar (Frasnelli et al. 2009). Die Zusammensetzung des Duftstoffes scheint somit sehr entscheidend für die Lateralisation zu sein, da die trigeminale Mitaktivierung die Zuordnung zu einer Seite stark erleichtert (Lundström et al. 2012). Die trigeminale Mitaktivierung stellt somit eine Voraussetzung für die Lateralisation von Düften dar (Frasnelli et al. 2010).

Um Aktivierungsmuster von spezifischen Hirnarealen sichtbar zu machen, wird die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt. Dabei fielen Überschneidungen zwischen den Aktivierungsmustern nach intranasaler chemo-sensorischer trigeminaler Stimulation und den Mustern auf, die normalerweise nach intranasaler Geruchsstimulation in fMRT Bildern zu sehen sind. Verdeutlicht wird die enge Verbindung zwischen diesen beiden Systemen bei der Verarbeitung sensorischer Informationen, durch die Involvierung ähnlicher funktioneller Areale bei der Verarbeitung der Reize (Iannilli et al. 2008), sowie durch die räumliche Nähe beider Systeme (s. Abb. 2).

Abbildung 2| Darstellung der räumlichen Nähe der Versorgungsgebiete des N. olfactorius und des N.trigeminus (Huggenberger et al. 2018, S. 139)

3. Fragestellungen

Die Lateralisation von Düften spielt eine wichtige Rolle in der Orientierung im Raum. Entscheidend für die Lateralisation ist die Konzentration, in der der trigeminal reizende Duft vorliegt. Zur Betrachtung dieser Erkenntnisse stellen sich die folgenden Fragen:

- Kann mit der Lateralisationsaufgabe eine geringe trigeminale Aktivierung erkannt werden?
- Führt die graduelle Zumischung trigeminal reizender Düfte zu besseren Lateralisationsergebnissen?
- Besteht ein Einfluss auf das Lateralisationsverhalten durch die Intensität eines Duftes?
- Tritt eine Verbesserung innerhalb eines Lateralisationsversuches oder zwischen zwei wiederholten Lateralisationsversuchen eines komplexen Parfüms auf?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der PEA Duftschwelle und den Lateralisationsergebnissen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der Intensität desselben Duftes?

4. Methoden

4.1 Allgemeine Hinweise

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus des Universitätsklinikums Dresden (Vorgangsnummer EK278082019), begutachtete positiv das Design dieser Studie. Die Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil. Vor der Teilnahme erfolgte eine ausführliche Aufklärung über die Studieninhalte und den Ablauf der Studie sowie eventuelle Nebenwirkungen. Die Probanden wurden außerdem über Teilnehmer- und Datenschutzbedingungen der Studie aufgeklärt. Die Einwilligungserklärung für die Teilnahme und das Einverständnis wurden schriftlich festgehalten. Weiterhin wurden die Probanden aufgeklärt, dass die Einwilligungserklärung jederzeit und ohne Angabe von Gründen von ihnen zurückgezogen werden konnte. Die Probanden erhielten eine angemessene Aufwandsentschädigung. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums in Dresden durchgeführt.

4.2 Versuchsablauf

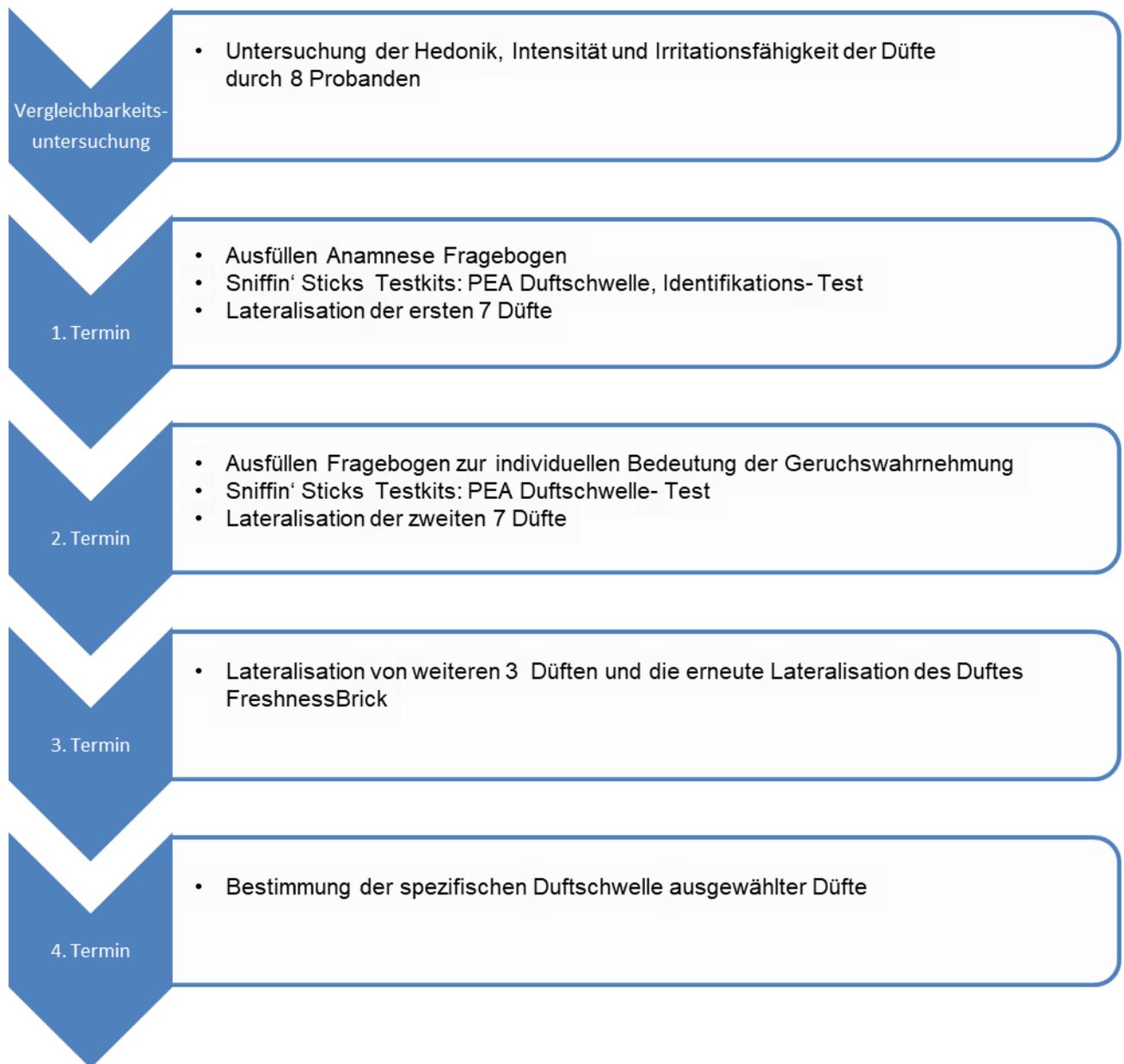


Abbildung 3| Organigramm des Versuchsablaufes Dargestellt sind die einzelnen Termine und die dabei durchgeführten Untersuchungen.

Zu Beginn dieser Studie erfolgte eine kurze Untersuchung der Düfte. Dabei bewerteten acht Probanden die Düfte nach ihrer Hedonik (wie angenehm der Duft empfunden wurde), Intensität und Irritationsfähigkeit, um eine möglichst gleiche Bewertung der Intensität der Düfte zu gewährleisten und somit die Vergleichbarkeit dieser sicherzustellen.

Beim ersten Termin wurde die persönliche PEA Duftschwelle der Probanden bestimmt. Danach erfolgte ein Duft Identifikationstest. Beide Tests wurden mittels Sniffin' Sticks Testkits durchgeführt (s. 4.4 Sniffin' Sticks zur Erläuterung der Verfahrensweise bei diesen Tests). Teil des ersten Termins war es weiterhin, einen Anamnesebogen auszufüllen. Unter Einsatz der „Quetsche“ (s. 4.3 Beschreibung der Vorrichtung zur Versuchsdurchführung und

Abb.3) führten die Probanden die Lateralisationsuntersuchung der ersten sechs Düfte (Grundduft mit eingemischtem Anteil an trigeminal reizendem Duft) und einem der trigeminal reizenden Düfte (TechNeat bzw. FreshnessBrick; s. 4.6 Verwendete Düfte) durch. Die Reihenfolge der Düfte erfolgte von Proband zu Proband nach einem randomisierten Schema. Jeder Duft wurde insgesamt 20-mal, 10-mal pro Nasenloch, den Probanden mit der Quetsche verabreicht. Die Verabreichung des Duftes in die jeweilige Seite der Nase erfolgte nach einem festgelegten Schema. Um einen geringeren systematischen Fehler zu erreichen, wurde das Zusammenpressen der Quetsche vom Versuchsleiter und nicht von den Probanden durchgeführt. Die Augen der Probanden waren während des gesamten Versuchsablaufs verbunden, um zu gewährleisten, dass die Seite der Darbietung des trigeminalen Reizes nicht erkennbar war. Es erfolgte generell keine Auswertung des Testergebnisses gegenüber den Probanden. Zwischen den ersten zwei Terminen lagen mindestens 24 Stunden und höchstens 14 Tage.

Beim zweiten Termin erhielten die Probanden einen Fragebogen zur Evaluation der individuellen Bedeutung der Geruchswahrnehmung (s. 4.5 Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung). Danach erfolgte die Lateralisation weiterer sechs Düfte (nicht trigeminal reizender Grundduft mit eingemischtem Anteil an trigeminal reizendem Duft) und des anderen trigeminal reizenden Duftes (TechNeat bzw. FreshnessBrick).

Beim dritten Termin wurden die beiden nicht trigeminal reizenden Grunddüfte VanillaPassionfruit, TranquillLavender und der trigeminal reizende Duft MCH untersucht. Weiterhin erfolgte die erneute Lateralisation des trigeminal reizenden Duftes FreshnessBrick. Probanden, die den trigeminal reizenden Duft FreshnessBrick erneut sehr gut lateralisierten (maximal wurden zwei Fehlern toleriert), wurden zu einem vierten Termin einbestellt.

Bei diesem vierten Termin, erfolgte die Bestimmung der spezifischen Duftschwelle von fünf Düften aus der Studie. Dafür wurde 1ml des Duftstoffes in 4 ml Propylenglykol gelöst und aus diesem Gemisch wieder ein Milliliter gewonnen, der wieder in 4 ml Propylenglykol gelöst wurde. Dies wurde wiederholt bis zur 12-ten Verdünnungsstufe und so eine Verdünnungsreihe aufgestellt. Den Probanden wurden 2 Flaschen nur mit Propylenglykol (Negativkontrolle) und eine mit dem Stoffgemisch bestehend aus Duftstoff und Propylenglykol angeboten. Aufgabe war es, die Flasche mit dem verdünnten Duft zu identifizieren, um so anhand der verschiedenen Konzentrationen eine Duftschwelle ermitteln zu können. (s. Abb. 3)

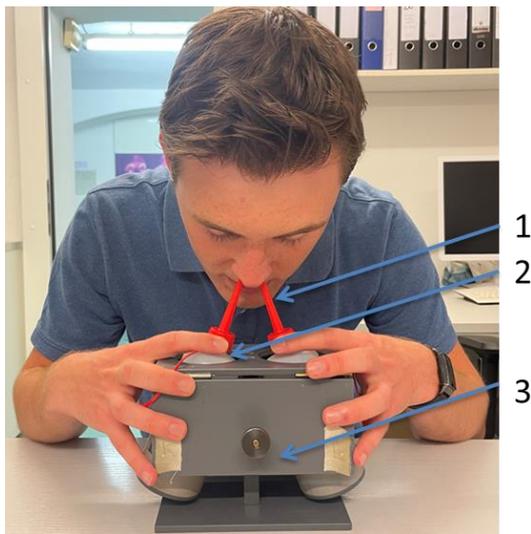


Abbildung 4| Darstellung der Funktionsweise der Quetsche für die Lateralisierungsversuche. Die Anordnung besteht aus folgenden Komponenten: 1 konischer Auslass; 2 Quetschflasche; 3 Quetschmechanismus, der vom Untersucher bedient wurde.

4.3 Beschreibung der Vorrichtung zur Versuchsdurchführung

Genutzt wurde eine „Quetschvorrichtung“, die in der Technischen Universität Dresden, Arbeitsbereich Riechen und Schmecken, Klinik und Poliklinik für HNO – Heilkunde Verwendung findet. Zur stoßartigen Erzeugung von Luftmengen werden flexible Behälter aus geeignetem Kunststoff, sogenannte „squeeze bottles“, kurzzeitig, simultan und händig zusammengedrückt. Die Quetsche bietet Platz für zwei Plastikquetschflaschen, wobei eine mit 10ml Duftstoff befüllt wird und die zweite leer bleibt. An den Flaschenhälsen befindet sich ein konischer Auslass, an dessen Ende ein Stück Silikonschlauch befestigt wird, um als Nasenstück zu dienen. Den vorderen Abschnitt des konischen Auslasses mit dem Silikonschlauch führt sich der Proband in die Nase ein. Mit jedem Zusammenpressen erfolgt die simultane passive Darbietung von ca. 14ml Luft-Duft-Gemisch bzw. nur Luft (s. Abb. 4).

4.4 Sniffin' Sticks Testkit

Zum ersten und zweiten Termin erfolgte die Untersuchung der PEA Duftschwelle der Probanden mittels der 48 teiligen Sniffin' Sticks Testfilzstiftkassette von Burghart Messtechnik, Holm. Dieses Testkit dient zur Erfassung des orthonasalen Riechvermögens und besteht in seiner vollständigen Form aus drei verschiedenen Tests: PEA Duftschwelle, Diskriminationstest und Identifikationstest. Die Teilergebnisse werden zu einem Gesamtergebnis addiert und bieten somit die Möglichkeit, das olfaktorische System der Probanden mit altersentsprechenden Referenzwerten zu vergleichen. Daraus folgend können drei Kategorien: normosmisch, hyposmisch und anosmisch definiert werden (Oleszkiewicz et al. 2019). In dieser Arbeit erfolgte kein Diskriminationstest. Es wurden fünf

anstelle von acht Wendepunkten während des PEA Duftschwellentests erhoben, um einer Überreizung der Probanden vorzubeugen.

Für den PEA Duftschwellentest werden Filzstifte genutzt, die mit einer absteigenden Konzentration von Phenylethylalkohol (PEA) befüllt sind. Der Test besteht aus insgesamt 16 Stifetriplets, wobei Stift 1 die höchste und Stift 16 die geringste Konzentration an PEA enthält. Dem Probanden werden jeweils drei Stifte einer Konzentrationsstufe vorgeführt, wobei nur ein Stift zusätzlich zum Lösungsmittel mit dem Duftstoff versetzt ist. Das Lösungsmittel in zwei der drei Stifte agiert als Negativkontrolle. Grundsätzlich wird der zu testende Duft PEA als angenehm empfunden und als rosenartig beschrieben. In dieser Versuchsreihe erfolgt die Bestimmung von fünf Wendepunkten (s. Abb. 5). Zur Erhebung der Duftschwelle wird die Konzentration Stück für Stück erhöht und der Stift ca. 2 cm vor den Eingang der Nase des Probanden gehalten. Das Ergebnis wird bestätigt durch Wiederholung des Tests mit den drei Stiften der erkannten Konzentration. Zwischen der Präsentation der jeweiligen Stifetriplets erfolgt eine Pause von 20-30 Sekunden, um eine Überstimulation zu verhindern. Zur Ermittlung des ersten Wendepunktes beginnt man bei Stift Nummer 15 und erhöht die Konzentration immer um zwei Konzentrationswerte. Die Angabe des für den Probanden subjektiv riechenden Stiftes erfolgt nach dem „triple forced model“. Demnach muss immer einer der drei Stifte vom Probanden ausgewählt werden. Der zweite Wendepunkt wird ermittelt, indem die Konzentration des Duftes in dem Stift wieder auf die nächst geringere Konzentration erniedrigt wird, bis es zu einer Falschantwort kommt. Die Steigerung der Konzentration nach diesem zweiten Wendepunkt erfolgt immer auf die

1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9	++	++	++		
10		++	-	-	
11	-	+-			
12					
13	-				
14					
15	-				
16					



Abbildung 5| Schema zum Notieren der Riechschwelle. Die rot umkreisten Werte stellen die ermittelten Wendepunkte dar. Dabei bedeuten ++ richtig erkannt; - Fehler.

Steigende Konzentration des Phenylethylalkohols in den Stiften
 16=geringste Konzentration
 1=höchste Konzentration
 Umkreiste Kästchen stellen die Wendepunkte dar

nächsthöhere Konzentration. Nach diesem Prinzip erfolgt die Erhebung der fünf Wendepunkte und somit der probandenspezifischen PEA Duftschwelle. Während der gesamten Untersuchung tragen die Probanden eine Schlafmaske. Die so erreichte Verblindung dient der Steigerung der Konzentration des Probanden auf den Test und der Erhöhung der Objektivität, da so der Proband nicht sehen kann, welcher Stift eingesetzt wird. Die drei Stifte werden dem Proband bei jedem Termin in zufälliger Reihenfolge angeboten.

Der zweite Teil der Sniffin Sticks Testkassette (s. Abb.6) ist der 16 teilige Identifikationstest. Dabei präsentiert man dem Probanden 16 Stifte, gefüllt mit verschiedenen riechenden Düften. Jedem Stift muss der Proband aus 4 zugehörigen Karten diejenige zuordnen, die seiner Meinung nach den Geruch des Stiftes am besten charakterisiert. Dadurch wird geprüft, inwieweit die Probanden in der Lage sind, Düfte korrekt zu benennen. Für jede richtige Angabe erhält der Proband einen Punkt. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 16.



Abbildung 6| verwendete Sniffin' Sticks Testkits
oben: Sniffin'Sticks für die Riechschwelle unten Sniffin'Sticks für den Identifikationstest

4.5 Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung

Der eingesetzte Fragebogen, entwickelt von (Croy et al. 2010), besteht aus 20 Fragen (s. Anhang 4. Fragebogen: Individuelle Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung). Die Fragen des Fragebogens werden in die folgenden drei Kategorien eingeteilt und anhand dieser ausgewertet:

Kategorie Anwendung: Diese Fragen beziehen sich auf die Anwendung des Geruchssinnes der jeweiligen Person im alltäglichen Leben. Es werden Fragen zur Einordnung der

Bedeutung des Geruchssinnes gestellt und inwieweit das Verhalten beim Kauf oder dem Verzehr von Speisen durch den Geruch beeinflusst werden. Abgefragt wird die Beurteilung der Qualität von Speisen (A1; A5) und ob es zur Verstärkung des Genusses (A2; A4) kommt. Die Fragen A6; A7 erfragen die Rolle, die der Geruchssinn in einem sozialen Zusammenhang spielt.

Kategorie Bedeutung: Diese Fragen beziehen sich auf die Bewertung von Gerüchen und mit Gerüchen verknüpfte Assoziationen, also die Stärke der tendenziell automatisch sowie unbewusst ablaufenden Verknüpfung mit Bewertungsprozessen, Erinnerungen und Gefühlen. Erfragt werden Assoziationen zum Hunger (B3), zu Gedanken (B7) und zu Erinnerungen (B5). Gefühle, die durch Gerüche entstehen (B6) und Bewertungen von Personen (B1) beziehungsweise der Umwelt (B4), werden auch betrachtet.

Kategorie Konsequenz: Diese Fragen beziehen sich auf Konsequenzen im Handeln der Probanden als Folge von bestimmten Gerüchen. Erfragt wird der Einfluss des Geruchs auf Kaufentscheidungen bei Kerzen (K7) und Shampoo (K2). Auch wird erfragt, ob die Bereitschaft bestünde, zusätzlich Geld für Geruchsdarbietungen auszugeben (K1). Ebenso werden negative Eindrücke ermittelt. Zusätzlich wird untersucht, ob das Bestreben besteht, unangenehme Gerüche in sozialen Situationen zu vermeiden, beispielsweise beim Küssen (K5) oder beim Verweilen im Büro des Arbeitskollegen (K6). Erfragt wird auch, ob Personen bewusst versuchen, Rauchgeruch zu lokalisieren (K3).

Maximal erreichbar sind 21 Punkte in jeder Kategorie. Das entspricht der vollkommenen Zustimmung bei jeder Frage.

4.6 Verwendete Düfte

Die Düfte wurden von der Takasago International Corporation zur Verfügung gestellt. Insgesamt kamen 17 verschiedene Düfte zum Einsatz. Die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte waren: VanillaPassionfruit (eine Mischung aus Vanille mit Passionsfrucht, fruchtig und leicht süß) und TranquilLavender (Lavendel mit Aloe). Die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte wurden mit 4 % oder 8 % der folgenden trigeminal reizenden Düfte:

- MCH Tech (49.75% l-Menthol/ 49.75% Methanediol/ 0.5% Vanillylethylester) gelöst in DPMA (Dipropylenglycolmethylesteracetat) zu 30%;
- MDL Tech (47.5% l-Menthol/ 47.5% Dimene eine Mischung aus verschiedenen Stoffen hauptsächlich enthalten 3,7-dimethylocta-1,6-diene/ 5.0% Lime-oxid eine Mischung aus: 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, säure-isomerisiert) zu 30% in DPMA;
- Biobased Tech (8.0% l-Menthol/ 90.0% l-Isopulegol/ 2.0% Elemi Öl eine Mischung aus: Limonen (ca. 42%), Elemol (16%), Elemicin (5%) zu 30% in DPMA.

zu Mischdüften. In die Untersuchungen wurden ebenfalls die verwendeten nicht trigeminal reizenden Grunddüfte und die trigeminal reizenden Düfte TechNeat, MCH und FreshnessBrick (s. Tab.1 Auflistung der verwendeten Düfte) einbezogen. Es handelt sich also um komplexe Parfüme.

Tabelle 1| Auflistung verwendete Düfte. Weiß unterlegt sind alle Ausgangsdüfte. Blau unterlegt sind alle Düfte mit eingemischtem Lavendel und Aloe; rot unterlegt sind alle Düfte mit eingemischtem VanillaPassionfruit.

Nicht trigeminal reizender Grundduft	Eingemischter trigeminal reizender Duft	Anteil an eingemischtem trigeminal reizendem Duft	Duftbezeichnung/ Duftnummer
TechNeat	TechMDL	-	TN
FreshnessBrick	TechMCH	-	FB
MCH	TechMCH in DPMA	-	MCH
TranquilLavender	TechMCH	4%	7
	TechMDL	4%	9
	Biobased Tech	4%	16
	TechMCH	8%	8

	TechMDL	8%	10
	Biobased Tech	8%	17
	-	-	TL&A
Vanilla Passionfruit	TechMCH	4%	11
	TechMDL	4%	13
	Biobased Tech	4%	18
	TechMCH	8%	12
	TechMDL	8%	14
	Biobased Tech	8%	19
	-	-	VP

4.7 Statistische Auswertung der Daten

Mittels Microsoft Excel 2010 und dem Statistik- und Datenanalyseprogramm SPSS Statistical Packages for Social Sciences, Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA von IBM erfolgte die statistische Auswertung der Daten. Das zugrundeliegende Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt. Zu Beginn der Auswertung wurden die vorliegenden Daten auf Normalverteilung untersucht, mittels Shapiro Wilks Tests ($\alpha=0.05$), zur Prüfung der Voraussetzung, der durchgeführten statistischen Tests. Der im Anhang befindlichen Tabelle 3 kann man entnehmen, dass die meisten Daten annähernd einer Normalverteilung folgen. Auf Grundlage der Annahme des Vorliegens einer Normalverteilung, erfolgt die weitere Berechnung der Daten zum Teil mittels einfaktorieller ANOVAs, ANOVAs mit Messwiederholung und T-Test bei verbundenen und unverbundenen Stichproben. ANOVAs prüfen die Varianzen der Mittelwerte verschiedener Daten auf Unterschiede (McHugh 2011). Vor Durchführung der ANOVA wurden die Daten auf vorliegende Sphärizität überprüft. Lag diese nicht vor, erfolgt die Angabe der Ergebnisse unter Verwendung der Greenhouse Geisser Korrektur. Korrelationen wurden durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson angegeben. Es wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und wie folgt dargestellt: Mittelwert \pm Standardabweichung.

4.8 Probanden

An der Studie nahmen 81 Personen im Alter zwischen 19 und 42 Jahren teil. Davon waren 51 weiblich und 30 männlich. Bei den männlichen Probanden betrug das Durchschnittsalter $25,9 \pm 5,4$ Jahre und bei den weiblichen Probanden $25,1 \pm 4,4$ Jahre. Ein Proband erschien nur zum ersten Termin und nahm nicht an den weiteren Terminen der Studie teil. Die erhobenen Daten dieses Probanden wurden mit einbezogen. Zum dritten Termin der Studie erschienen noch 23 der männlichen und 30 der weiblichen Probanden. An der Ermittlung der spezifischen Duftschwelle ausgewählter Duftstoffe aus der Messreihe nahmen noch 8 Probanden teil, sechs weibliche und zwei männliche. Das Ergebnis der Lateralisation von FreshnessBrick musste nahezu gleich dem Ergebnis der Lateralisation des ersten Teils sein, um für die Ermittlung der spezifischen Duftschwelle in Frage zu kommen. Innerhalb der Probandengruppe gab es keine Raucher, und es gab kaum Unterschiede in Bezug auf den Genuss von Alkohol. 17 der 81 Probanden konsumierten nie Alkohol, zwei Probanden tranken regelmäßig Alkohol und die restlichen 61 gelegentlich. Der durchschnittliche BMI betrug $22,2 \pm 3,2$. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge auf dem Gelände der Uniklinik Dresden. Weiterhin wurden diese nach spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien ausgewählt und für die Studie rekrutiert (s. Tab. 2).

Tabelle 2| Kriterien zur Teilnahme an der Studie. Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Probandentauglichkeit. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt und keines der Ausschlusskriterien vorlag, konnte eine Teilnahme an der Studie erfolgen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Freiwillige Teilnahme ➤ Alter über 18 Jahre ➤ Normales Riechvermögen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schwangerschaft oder Stillzeit (Vorliegen einer Schwangerschaft nicht bekannt) ➤ Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können ➤ Akute oder ausgeprägte chronische Entzündung der Nase oder der Nasennebenhöhlen ➤ Starker Raucher (mehr als 5 Zigaretten pro Woche)

5. Ergebnisse der Studie

5.1 Die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte: VanillaPassionfruit und TranquillLavender sind nicht lateralisiert.

Es wurde die Lateralisation der nicht trigeminal reizenden Grunddüfte VanillaPassionfruit und TranquillLavender untersucht. Bei beiden nicht trigeminal reizenden Grunddüften wurden keine hohen Lateralisationswerte erreicht. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Lateralisationswerte zeigte sich, dass gerade einmal 11,1 % bei VanillaPassionfruit und 18,5 % bei TranquillLavender der Probanden ein Lateralisationsergebnis von über 15 richtigen Zuordnungen erreichten. Die durchschnittlichen Lateralisationsergebnisse lagen bei dem nicht trigeminal reizenden Grundduft VanillaPassionfruit bei 12 richtigen Zuordnungen und bei dem nicht trigeminal reizenden Duft TranquillLavender bei 13 richtigen Zuordnungen (s. Abb. 7). Eine Lateralisation war ab über 15 richtigen Zuordnungen gegeben. Demzufolge sind diese trigeminal nicht reizenden Grunddüfte nicht lateralisiert.

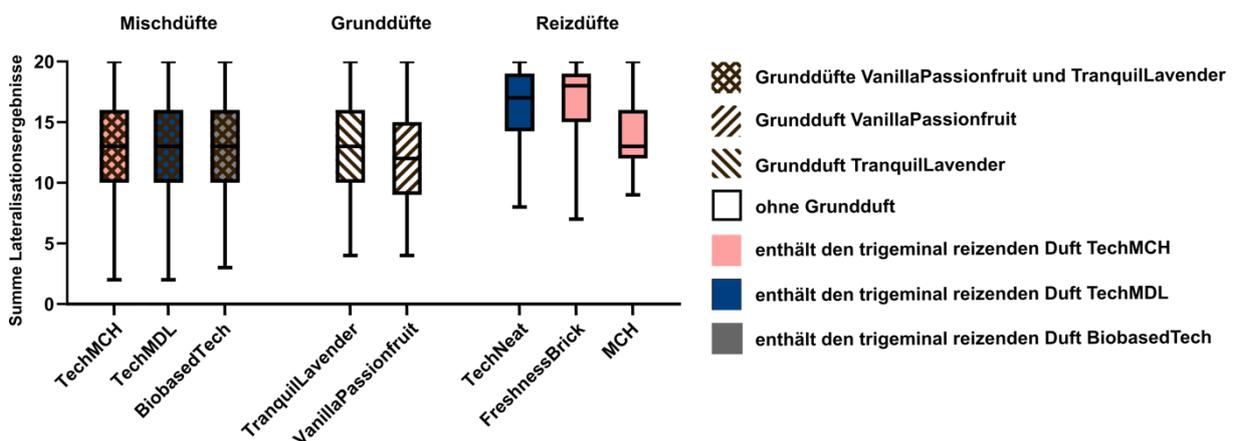


Abbildung 7| Lateralisationsergebnisse nach unterschiedlich enthaltenem trigeminal reizendem Duft. Dargestellt ist die Summe der Lateralisationsergebnisse der 81 Probanden von den Düften mit eingemischten trigeminal reizenden Düften (Mischdüfte), den nicht trigeminal reizenden Grunddüften und den trigeminal reizenden Düften (Reizdüfte). Dargestellt ist der Median innerhalb der Box, diese zeigt den Interquartilsabstand und die Antennen geben die Streubreite an.

5.2 Die Konzentration an trigeminal reizendem Duft in der Mischung mit den nicht trigeminal reizenden Grunddüften wirkt sich nicht auf die Lateralisierbarkeit aus.

Es wurde die Lateralisation verschiedener trigeminal reizender Düfte, eingemischt in nicht trigeminal reizende Grunddüfte, untersucht. Die trigeminal reizenden Düfte TechMDL, TechMCH und Biobased Tech wurden in die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte VanillaPassionfruit und TranquillLavender eingemischt. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Lateralisationswerte zeigte sich, dass gerade einmal 22,46 % TechMCH, 22,71 % TechMDL und 27,78 % Biobased Tech der Probanden die trigeminal reizenden Mischdüfte mit einem Wert von über 15 richtigen Angaben in der Summe lateralisieren

konnten. Somit zeigten die trigeminal reizenden Mischdüfte bei ca. 75% der Probanden im Gemisch (Mischdüfte) keine Lateralisierbarkeit. Zudem gab es keinen Unterschied der Mischdüfte in der Lateralisation im Vergleich zu den puren nicht trigeminal reizenden Grunddüften TranquilLavender und VanillaPassionfruit ($F(4;208) = 1.2$, $p=0.3$, partielles $\eta^2 = 0.02$ s. Abb. 7).

Die Art des eingemischten trigeminal reizenden Duftes wirkte sich dabei nicht signifikant auf das Lateralisationsverhalten aus ($F(2;160)=0,3$, $p=0.97$ $\eta^2=0.01$ (s. Abb. 7). Es wurden die trigeminal reizenden Düfte in den Konzentrationen 4% und 8% in die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte VanillaPassionfruit und TranquilLavender eingemischt. Bei der Untersuchung der durchschnittlichen Werte der Lateralisation für 4% enthaltenen (7; 9; 11; 13; 16; 18) beziehungsweise 8% enthaltenen trigeminal reizenden Duft (8; 10; 12; 14; 17; 19) fiel eine nicht signifikante Verschlechterung der Werte mit steigender eingemischter Konzentration auf ($F(1;80) = 1.7$, $p=0.2$, partielles $\eta^2 = 0.02$ s. Abb. 8).

Die graduelle Beimischung trigeminal reizender Düfte zu den nicht trigeminal reizenden Grunddüften wirkte sich nicht auf die Lateralisation der Mischdüfte aus.

Darstellung Lateralisationsergebnisse

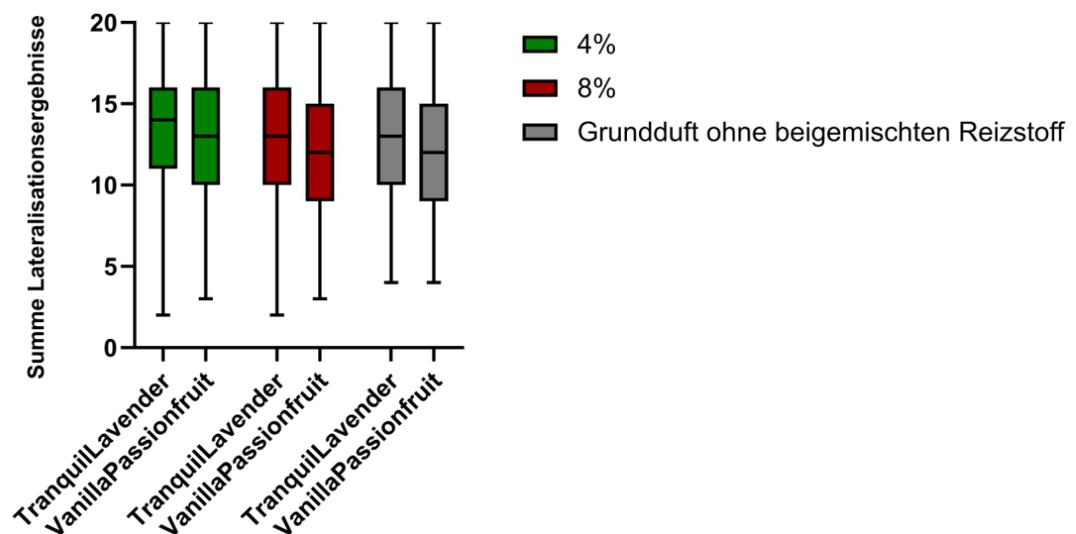


Abbildung 8| Lateralisationsergebnisse der 4% und 8% reizduftenthaltigen Mischdüfte. Dargestellt ist die Summe der Lateralisationsergebnisse der 81 Probanden von den nicht trigeminal reizenden Grunddüften TranquilLavender und VanillaPassionfruit mit jeweils 4% oder 8% eingemischtem trigeminal reizenden Duft (TechMCH, TechMDL und Biobased Tech). Dargestellt ist der Median innerhalb der Box, diese zeigt den Interquartilsabstand und die Antennen geben die Streubreite an.

5.3 Die trigeminal reizenden Düfte: TechNeat und FreshnessBrick sind lateralisiertbar.

Es wurde die Lateralisation verschiedener trigeminal reizender Düfte mit den enthaltenen trigeminal reizenden Düfte: TechMDL und TechMCH untersucht. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Lateralisationswerte zeigte sich, dass 67,9 % der Probanden bei dem Duft TechNeat, der aus dem trigeminal reizenden Duft TechMDL ohne eingemischten Grundduft besteht, ein Ergebnis mit über 15 richtigen Zuordnungen erreichten. Bei dem Duft FreshnessBrick waren es 70,4 % und bei dem Duft MCH 21,0% der Probanden. Die Düfte FreshnessBrick und MCH beinhalten beide den trigeminal reizenden Duft TechMCH. Jedoch ließ sich der Duft FreshnessBrick signifikant besser lateralisieren als der Duft MCH ($F(1;52) = 13.8$, $p=0.001$, partielles $\eta^2 = 0.21$ s. Abb. 7). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die trigeminal reizenden Düfte in höherer Konzentration lateralisiertbar sind.

5.4 Einflussfaktoren auf die Lateralisation

5.4.1 Verbesserung zwischen mehreren Lateralisierungsversuchen

Bei Betrachtung der Lateralisierbarkeit innerhalb einer Versuchsreihe konnten überwiegend keine Unterschiede festgestellt werden. Nur der Duft VanillaPassionfruit mit 4% Biobased Tech zeigte eine signifikante Verbesserung ($t(81)=2.44$ $p=0.017$) ab der Hälfte des ersten Versuchsdurchlaufs. Alle anderen Düfte wiesen dahingehend keine signifikanten Unterschiede auf.

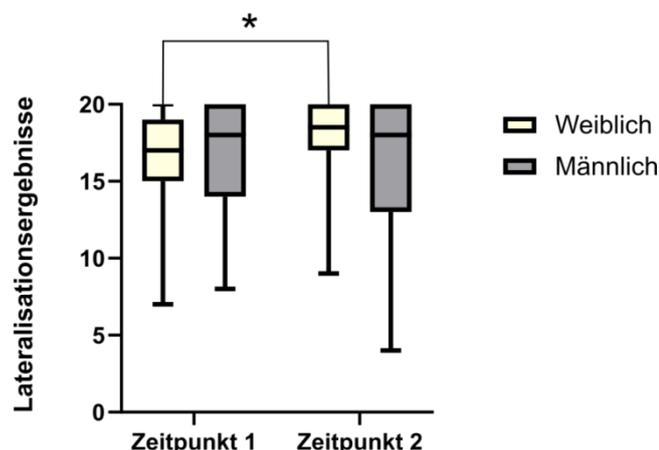


Abbildung 9| Darstellung der Durchschnittswerte von FreshnessBrick. Zeitpunkt 1 und 2 stellen die ersten und zweiten Lateralisierungswiederholungen an den zwei Terminen dar. Dargestellt ist der Median innerhalb der Box, diese zeigt den Interquartilsabstand und die Antennen geben die Streubreite an. Signifikanzen wurden mittels T Test ermittelt (* $p<0.05$).

Vergleicht man die Lateralisationsergebnisse beider Versuchsdurchläufe von dem Duft FreshnessBrick zeigte sich teilweise eine Verbesserung. Diese ließ sich auf die weiblichen Probanden zurückführen (Abb. 9). Das durchschnittliche Ergebnis in der Lateralisation erhöhte sich bei den weiblichen Probanden signifikant ($t(29)=-2.55$ $p=0.016$). Im Gegensatz

dazu war eine solche Verbesserung bei den männlichen Probanden nicht beobachtbar. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Lateralisation innerhalb eines Versuches überwiegend nicht verändert außer bei VanillaPassionfruit mit 4% Biobased Tech und weibliche Probanden eine Tendenz der Verbesserung in der Lateralisation von FreshnessBrick bei einer mehrmaligen Versuchsdurchführung aufwiesen.

5.4.2 Hohe subjektiv wahrgenommene Duftintensitäten wirken sich positiv auf die Lateralisation aus.

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der subjektiv wahrgenommenen Intensität und den Lateralisationsergebnissen. Zunächst wurden die einzelnen subjektiv wahrgenommenen Intensitäten ermittelt.

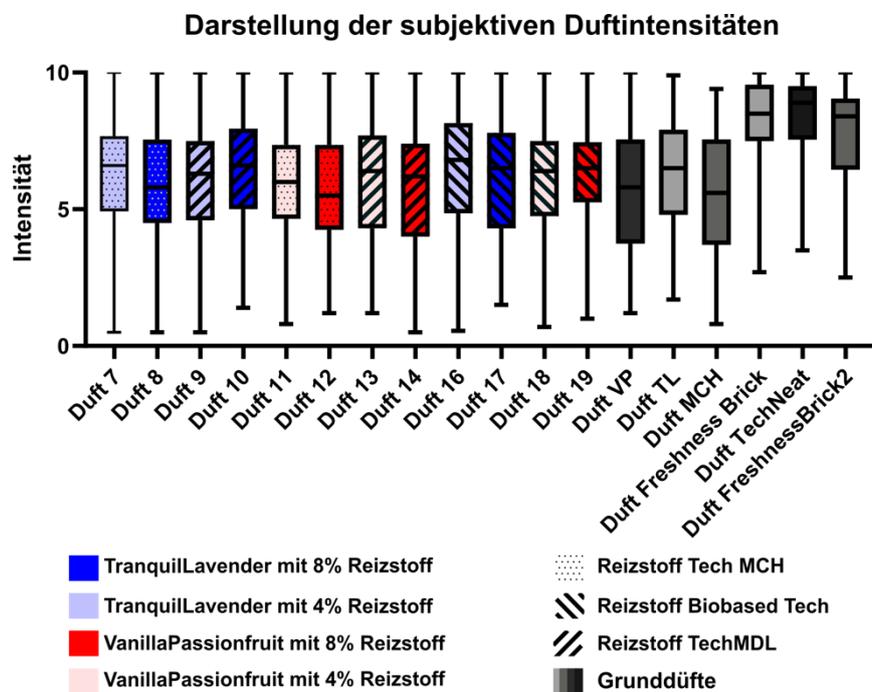


Abbildung 10| Darstellung der unterschiedlichen subjektiven Duftintensitäten. Dargestellt ist die Summe der Lateralisationsergebnisse der 81 Probanden. Dargestellt ist der Median innerhalb der Box, diese zeigt den Interquartilsabstand und die Antennen geben die Streubreite an.

Die Düfte TechNeat und FreshnessBrick hatten die höchsten Intensitäten (s. Abb. 10). Die geringsten Intensitäten wiesen der nicht trigeminal reizende Grundduft VanillaPassionfruit und der trigeminal reizende Duft MCH auf. Es wurden signifikant höhere Intensitäten der trigeminalen reizenden Düfte (FreshnessBrick und TechNeat) ermittelt, im Vergleich zu den nicht trigeminal reizenden Grunddüften mit eingemischten trigeminal reizenden Düften, den Mischdüften, ($F(3;258)=54.42$, $p<0.001$, partielles $\eta^2=0.41$, s. Abb.3). Am intensivsten wahrgenommen wurde der Duft TechNeat (s. Abb. 10)

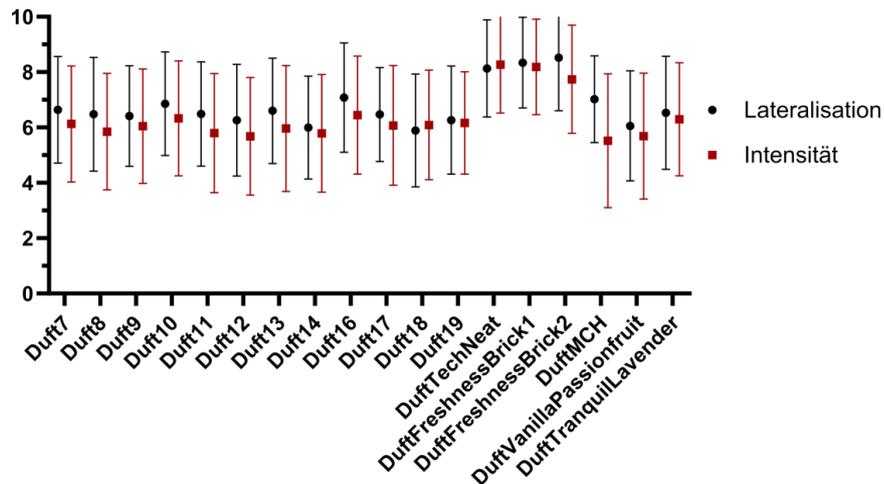


Abbildung 11| durchschnittliche Lateralisationsergebnisse in Zusammenhang mit den subjektiv wahrgenommenen Intensitäten. Dargestellt ist der durchschnittliche Lateralisationswert des ersten und zweiten Versuchsdurchgangs der 81 Probanden, sowie die jeweilige subjektiv wahrgenommenen Intensität. Der Duft FreshnessBrick wurde in zwei Experimenten mit jeweils 2 Versuchsdurchläufen untersucht.

Vergleicht man die jeweilige subjektive Intensität eines Duftes mit den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen zeigt sich eine Korrelation beider Werte für die Düfte ($r=0.89$, $p<0.001$). Demnach bestand ein starker Zusammenhang (Cohen 1988) zwischen Lateralisation und subjektiv wahrgenommener Duftintensität.

5.4.3 Es besteht kein Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der subjektiv wahrgenommenen Intensität

Untersucht wurde der Zusammenhang der spezifischen Duftschwelle eines Duftes und dessen Intensität (s. Abb. 12). Bei der Untersuchung, ob die mittlere Duftschwelle des jeweiligen Duftes mit der mittleren geschätzten Intensität des jeweiligen Duftes korreliert, wurden lediglich eine signifikante Korrelation bei Proband 1 ($r=-0,85$, $p=0.01$) gefunden. Die Stichprobengröße zur Untersuchung dieses Zusammenhangs umfasste acht Probanden.

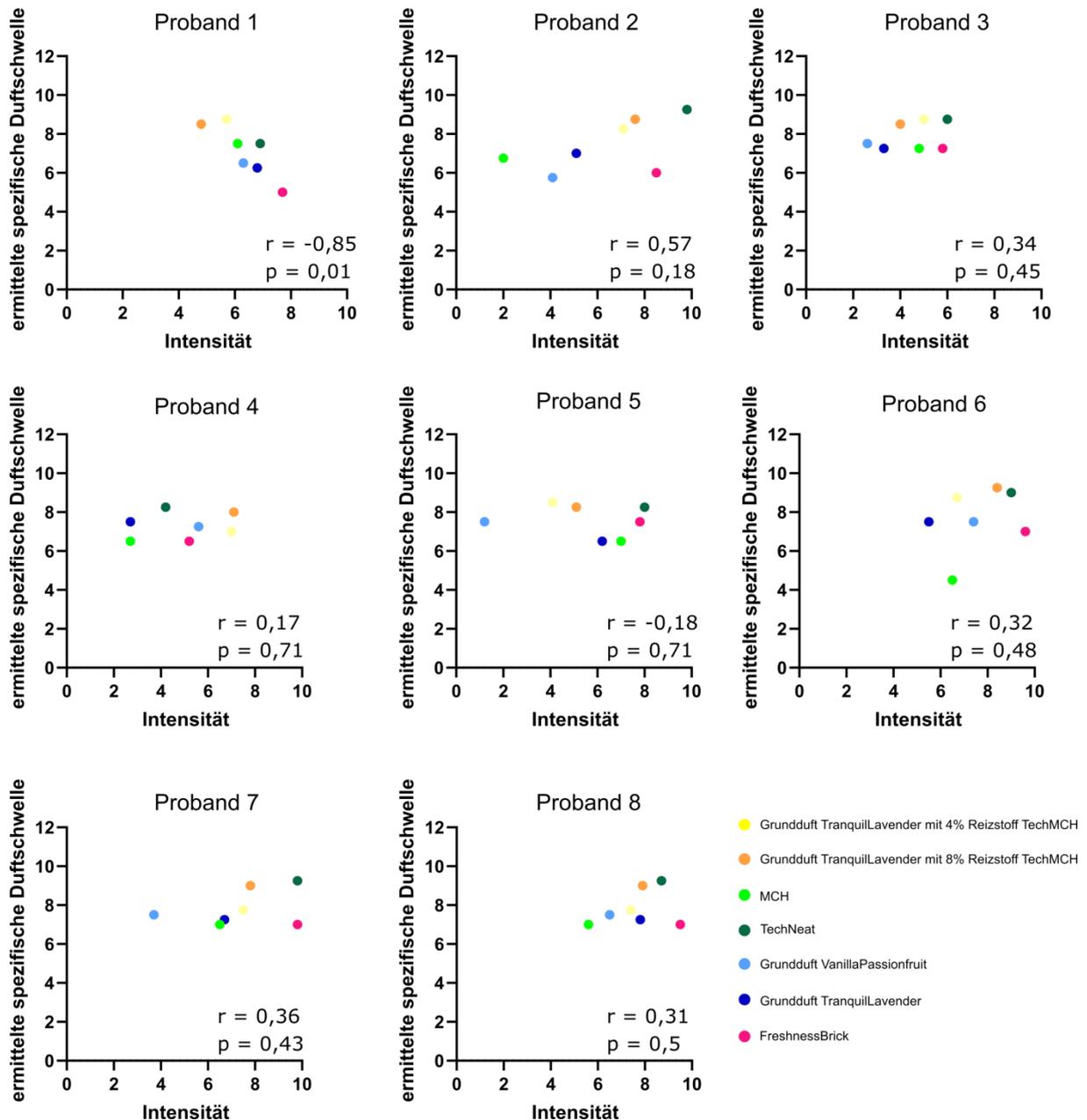


Abbildung 12| Zusammenhang der spezifischen Duftschwelle eines Duftes und dessen Intensität dargestellt für jeden einzelnen Probanden. Dargestellt sind die unterschiedlichen erhobenen Duftschwellen und die zugehörigen subjektiv wahrgenommenen Intensitäten für jeden Duft probandenspezifisch. Der r Wert gibt den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten an. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

5.4.4 Die PEA Duftschwelle hat keinen Einfluss auf die Lateralisierbarkeit.

Es erfolgte die Ermittlung der PEA Duftschwelle. Dabei konnte die signifikante Steigerung der Duftschwellen vom ersten zum zweiten Termin nachgewiesen werden ($F(1;79)=9,77$, $p=0,002$, partielles $\eta^2=0,11$, s. Abb. 13; Tab. 4 im Anhang). Der Mittelwert des danach durchgeführten Identifikationstestes betrug 14,4 von 16 erreichbaren Punkten.

Beim Vergleich der PEA Duftschwelle mit den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen zeigte sich, dass Probanden mit Duftschwellenwerten zwischen 6 und 10 eine durchschnittliche Lateralisation von 12 bis 16 aufwiesen (s. Abb. 13).

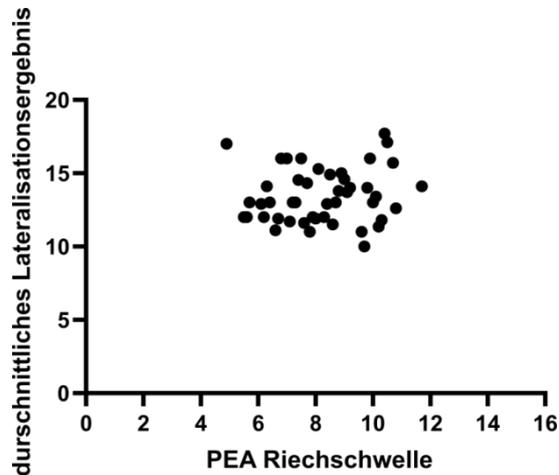


Abbildung 13| Zusammenhang der PEA Duftschwelle und den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen. Dargestellt sind die Mittelwerte der probandenspezifischen PEA Duftschwellen in Zusammenhang mit den probandenspezifischen Lateralisationsergebnissen.

Das oberste Viertel der Probanden mit den höchsten durchschnittlichen Duftschwellen (Mittelwert: 10) ermittelt über beide Termine, erreichten ein durchschnittliches Lateralisationsergebnis für alle Düfte von 14 (s. Abb. 13). Weiterhin erreichte das unterste Viertel der Probanden eine durchschnittliche Duftschwelle von 6.1 und ein durchschnittliches Lateralisationsergebnis von 13 (s. Abb. 9). Es zeigte sich keine Tendenz einer Verbesserung des Lateralisationsergebnisses mit steigender PEA Duftschwelle ($r=0.1$ $p=0.4$).

5.4.5 Die individuelle Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung wirkt sich nicht auf die Lateralisation aus.

Weiterhin wurde die Bedeutung des Geruchssinnes der Probanden im Alltag untersucht. Der Fragebogen wurde in drei Kategorien eingeteilt und anhand dieser ausgewertet.

Für die Kategorie Anwendung konnte ein Mittelwert von 11.4 ± 3 , für die Kategorie Bedeutung von 12.1 ± 3 und für die Kategorie Konsequenz ein Wert von $12,3 \pm 3$ ermittelt werden. Insgesamt erreichten die Probanden einen durchschnittlichen Wert von 35.7 ± 7 .

Beim Vergleich der erreichten Punktzahl im Fragebogen zur subjektiven Bedeutung der Wahrnehmung des Geruchssinnes im Alltag mit den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen zeigte sich, dass Probanden mit Werten zwischen 20 und 50 eine durchschnittliche Lateralisation von 10 bis 16 aufwiesen (s. Abb. 14).

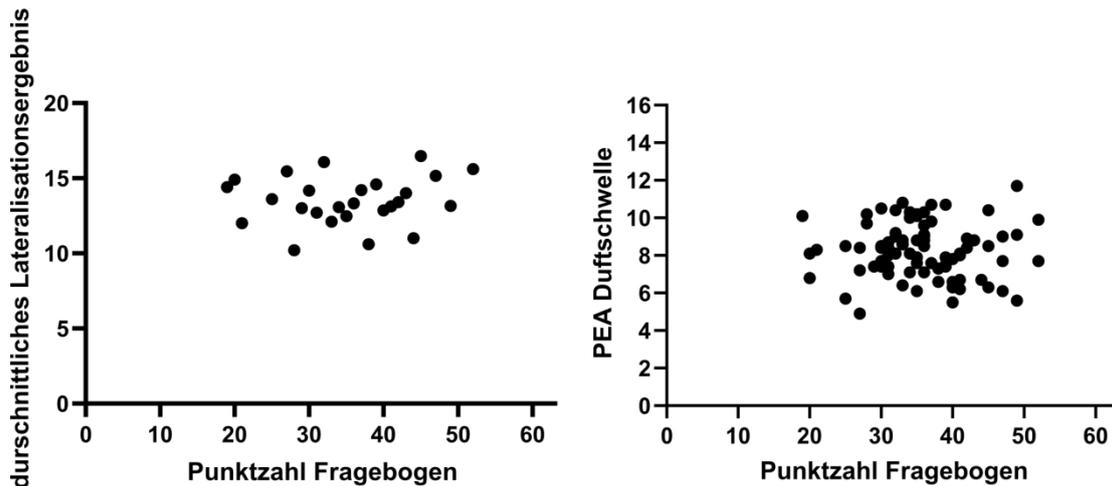


Abbildung 14| Zusammenhang der erreichten Punktzahl im Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung und den durchschnittlichen Lateralisationsergebnissen bzw. den probandenspezifischen PEA Duftschwellen.

Das oberste Viertel der Probanden mit den höchsten durchschnittlichen Punktzahlen im Fragebogen (Mittelwert: 46.0) erreichten ein durchschnittliches Lateralisationsergebnis für alle Düfte von 15.6 (s. Abb. 13). Weiterhin erreichte das unterste Viertel der Probanden eine durchschnittliche Punktzahl von 24.1 und ein durchschnittliches Lateralisationsergebnis von 13.4 (s. Abb. 9). Es zeigte sich keine Tendenz einer Verbesserung des Lateralisationsergebnisses mit steigendem Ergebnis im Fragebogen ($r=0.12$ $p=0.56$).

Beim weiteren Vergleich der erreichten Punktzahl im Fragebogen zur subjektiven Bedeutung der Wahrnehmung des Geruchssinnes im Alltag mit den durchschnittlichen PEA Duftschwellen zeigte sich das Probanden mit Werten zwischen 20 und 50 eine durchschnittliche PEA Duftschwelle von 7 bis 9 aufwiesen (s. Abb. 14). Das oberste Viertel der Probanden mit den höchsten durchschnittlichen Punktzahlen im Fragebogen (Mittelwert: 46.0) erreichten eine durchschnittliche PEA Duftschwelle von 8.3 (s. Abb. 14). Weiterhin erreichte das unterste Viertel der Probanden eine durchschnittliche Punktzahl von 24.1 und eine durchschnittliche PEA Duftschwelle von 8.1 (s. Abb. 14). Auch hier zeigte sich keine Tendenz einer Verbesserung der PEA Duftschwelle mit steigendem Ergebnis im Fragebogen ($r=-0.02$ $p=0.83$).

6. Diskussion

Zur Untersuchung einer geringen trigeminalen Aktivierung mittels verschiedener Duftstoffe wurden Lateralisationsuntersuchungen durchgeführt, wobei die Probanden einen Duftstoff insgesamt 10-mal pro Nasenloch verabreicht bekamen. Näher untersucht wurden dabei die Einflussfaktoren auf das Lateralisationsverhalten.

6.1 Auswirkung der Konzentration an eingemischtem trigeminalen reizendem Duft auf das Lateralisationsverhalten

Es wurden die Lateralisationsergebnisse der nicht trigeminal reizenden Grunddüfte untersucht. Bei diesen nicht trigeminal reizenden Grunddüften war für die meisten der Probanden keine Lateralisation möglich. Nur sehr wenige Probanden lateralisierten diese Düfte ohne Fehler. Jedoch stellt die trigeminale Mitaktivierung eine Voraussetzung für die Lateralisierbarkeit von Düften dar (Frasnelli et al. 2010). Somit sind die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte nicht lokalisierbar, da sie einen nur vorwiegend olfaktorischen Reiz darstellen.

Weiterhin wurde der Einfluss der Konzentration an eingemischtem trigeminal reizendem Duft auf das Lateralisationsverhalten untersucht. Auffällig ist der nicht vorhandene Unterschied im Lateralisationsverhalten von Düften mit 4% bzw. 8% eingemischtem trigeminal reizendem Duft (Mischduft) gegenüber den reinen nicht trigeminal reizenden Grunddüften.

In Untersuchungen der Lateralisation unter Einsatz von 1-Butanol als Reizstoff wurden Konzentrationen festgestellt, ab denen eine trigeminale Stimulation für die Lateralisation funktionell relevant wird (Wysocki et al. 2003). Die Aktivierung in Bereichen des Gehirns, die mit der trigeminalen Verarbeitung zusammenhängen, deutet daraufhin, dass bei der Lateralisierung der trigeminale Input genutzt wird (Croy et al. 2014). Trotzdem könnte die fehlende Verbesserung der Lateralisationsergebnisse durch die Beimischung von trigeminal reizenden Düften und die nicht vorhandenen Unterschiede zwischen nicht trigeminal reizendem Grundduft und mit eingemischtem trigeminal reizendem Duft, die in dieser Studie ermittelt wurden, durch eine zu geringe Konzentration an trigeminal reizendem Duft erklärbar sein, da der Grad der trigeminalen Aktivierung entscheidend für die Genauigkeit der Lateralisation ist (Frasnelli und Hummel 2005). Zur Erkennung von Düften kann die trigeminale Aktivierung beitragen (Jacquot et al. 2010) und weiterhin scheint diese auch im Sinne einer Sensibilisierung bzw. Desensibilisierung die Wahrnehmung zu beeinflussen (Brand und Jacquot 2002). Aus diesem Grund darf bei fehlender Lateralisationsfähigkeit nicht auch gleichzeitig eine fehlende trigeminale Reizung erwartet werden, da ein gewisses Maß für die Lateralisation an trigeminaler Reizung nötig ist (Brand und Brisson 2012).

Die Tatsache, dass eine Minderheit der Probanden in der Lage war, die Mischdüfte und auch die trigeminal nicht reizenden Grunddüfte zu lateralisieren, könnte auf ein sensitiveres Riechvermögen, aufgrund individueller Lebensverläufe und Erfahrung mit z.B. wiederholter Exposition gegenüber Geruchsstoffen, die die Geruchsempfindlichkeit erhöhen, zurückzuführen sein (Dalton et al. 2002).

6.2 Die Lateralisation der trigeminal reizenden Düfte: TechNeat und FreshnessBrick

Untersucht wurde der Einfluss der verwendeten trigeminal reizenden Düfte: TechMCH, TechMDL und BiobasedTech in Form eines trigeminal reizenden Duftes (Reizduft) und eingemischt in einen der Grunddüfte: TranquilLavender und VanillaPassionfruit (Mischduft), auf die Lateralisation. Dabei ließ sich feststellen, dass eine Lateralisation der reinen trigeminal reizenden Düfte möglich ist. Allerdings konnte beim Vergleich der drei verschiedenen trigeminal reizenden Düfte keine Unterschiede in den spezifischen Lateralisationsergebnissen detektiert werden. Die trigeminal reizenden Düfte enthalten die Stoffe: Menthol und Limonen, welche bereits als lateralisiert nachgewiesen werden konnten (Frasnelli et al. 2011). Die gleichwertigen Lateralisationsergebnisse der zwei lateralisierten trigeminalen Reizdüfte könnten demzufolge auf das in allen Reizdüften enthaltene Menthol zurückführbar sein. Ergänzend wurde Freshnessbrick besser lateralisiert als MCH. Beide Düfte enthalten denselben trigeminal reizenden Duft. Die Konzentration ist jedoch bei MCH geringer. Bekräftigt wird diese Vermutung dadurch, dass die reinen trigeminal reizenden Düfte ohne eingemischten nicht trigeminal reizenden Grundduft sich besser lateralisieren ließen und somit die ausreichende Konzentration für eine beginnende Lateralisierbarkeit darzustellen scheinen.

6.3 Einflussfaktoren auf die Lateralisation

6.3.1 Verbesserung der Lateralisation zwischen mehreren Lateralisationsversuchen

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich lediglich eine Verbesserung innerhalb der Lateralisation der Probanden nach der Hälfte des 1. Versuches der Versuchsreihe bei einem Duft. Bei der erneuten Lateralisation des trigeminal reizenden Duftes FreshnessBrick zeigte sich für die weiblichen Probanden eine Verbesserung. Teilweise konnte bereits eine verbesserte Lateralisation bei weiblichen Probanden nachgewiesen werden (Brand und Millot 2001), in der Mehrzahl von Publikationen ist diese bessere Lateralisation jedoch nicht nachweisbar gewesen (Brand und Brisson 2012; Hummel et al. 2003). Zudem konnte bereits bewiesen werden, dass sich ein wochenlanges Training der trigeminalen Reizbarkeit positiv auf die trigeminale Sensitivität auswirkt (Oleszkiewicz et al. 2018). Aufgrund der begrenzten Zeit von maximal zwei Wochen zwischen den einzelnen Versuchen könnte man die

Möglichkeit der begrenzten Verbesserung der Lateralisation durch die gestiegene Sensitivität nur in Folge eines Lernverhalten beschreiben, für einen Trainingseffekt war das Zeitintervall zu kurz. Dieser Fakt deutet darauf hin, dass eine Verschiebung der Aufmerksamkeit die Verwertbarkeit der trigeminalen Informationen verändern kann (Negoiias et al. 2013). Die Ebene des Lerneffektes kann jedoch nicht genau definiert werden. Die Möglichkeit des Lernverhaltens kann auf peripherer Ebene oder auf einer Aufmerksamkeitsebene stattfinden, was eine bessere Wahrnehmung der trigeminalen Interozeption der Probanden zeigen würde (Croy et al. 2014).

6.3.2 Auswertung des Einflussfaktors subjektiv wahrgenommene Intensität

Untersucht wurde der Einfluss der subjektiv wahrgenommenen Intensität auf das Lateralisationsverhalten. Eine positive Korrelation zwischen den Intensitäten und der Lateralisation von Düften konnte nachgewiesen werden. Entscheidend für die Lateralisation sind die Konzentration und das Volumen, in dem der Reizstoff vorliegt (Frasnelli et al., 2011). Die Auswertung optischer Bewegungsmuster zeigten, dass unbewusst die Seite der stärkeren Konzentration bei einem Lateralisationsversuch vermehrt auf einem Bildschirm angeschaut wurde, auch wenn es nicht verbalisiert werden konnte (Wu et al. 2020). Die Schätzungen der Geruchsintensität scheinen den empfindlichsten Parameter der olfaktorischen Lateralisation darzustellen (Thuerauf et al. 2008). Dieser Einfluss der Intensität des Duftes auf dessen Lateralisation spiegelt sich auch in den ermittelten Ergebnissen wider, dass die intensiver wahrgenommenen Düfte eine bessere Lateralisation aufwiesen im Vergleich zu den anderen untersuchten Düften.

6.3.3 Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der subjektiv wahrgenommenen Intensität

Die Untersuchung der Korrelation zwischen der Intensität eines Duftes und dessen spezifischer Duftschwelle ergab lediglich ein signifikantes Ergebnis. Bei der Stimulation mit rein trigeminal wirksamen Substanzen wurden Aktivierungen von somatosensorischen Arealen, die für die Wahrnehmung der Duftintensität wichtig sind und gleichzeitig eine Aktivierung im primär olfaktorischen Kortex, der wiederum bei der jeweiligen Riechschwelle eine wichtige Rolle spielt, gefunden (Boyle et al. 2007). Das olfaktorische und das trigeminale System beeinflussen sich gegenseitig, so führte häufiges Kaugummi kauen mit Minzgeschmack zu besseren Lateralisationsergebnissen und einer höheren Aktivität von somatosensorischen und trigeminalen Zentren im Gehirn (Han et al. 2020). Aufgrund der vorwiegend nicht signifikanten Ergebnisse lässt sich jedoch schlussfolgern, dass zwar beide Systeme aktiviert werden, aber das Ausmaß der Aktivierung der beiden Systeme nicht

korreliert. Möglicherweise könnte dies, jedoch mit einer höheren Anzahl an untersuchten Probanden, näher bestimmt werden.

6.3.4 Zusammenhang zwischen der PEA Duftschwelle und einer besseren Lateralisation

Untersucht wurde die PEA Duftschwelle in Zusammenhang mit der gemessenen Lateralisationsfähigkeit der Probanden. Die Auswertung der PEA Duftschwelen vom ersten und zweiten Termin zeigte eine Verbesserung bei den Probanden. In einer Studie, bei der die Probanden ein Riechtraining mit verschiedenen Düften mehrmals täglich durchführten, wurde gezeigt, dass durch Training eine Verbesserung der Duftschwelen für bestimmte Düfte ermöglicht werden kann (Oleszkiewicz et al. 2021). Bezogen auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte von einem gewissen Lerneffekt nach der erstmaligen Exposition der Probanden mit PEA ausgegangen werden, da es auch hier zu einer Verbesserung der PEA Duftschwelle kam. Diese Verbesserung stand jedoch in keinem Zusammenhang mit einer verbesserten Lateralisation, da sich die Lateralisationsergebnisse nicht verbesserten und somit vorwiegend kein Lerneffekt wie bei der PEA Duftschwelle vorlag. Untersuchungen zeigten, dass die Fähigkeit, einen monorhinal präsentierten trigeminalen chemosensorischen Stimulus zu lateralisieren mit der Lateralisation eines olfaktorischen Reizes zusammen zu hängen scheint. (Frasnelli et al. 2010). Anhand der erhobenen Daten dieser Studie konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht gezeigt werden.

6.3.5 Auswertung Fragebogen zur individuellen Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung

Untersucht wurde die Bedeutung, des Geruchssinnes im täglichen Leben der Probanden, um die Auswirkung dieser in Zusammenhang mit der gemessenen Lateralisationsfähigkeit der Probanden bringen zu können. Dafür wurde der Fragebogen „zur subjektiven Bedeutung der individuellen Geruchswahrnehmung“ genutzt. Da die durchschnittlichen Werte der Probanden unterhalb der Hälfte der zu erreichenden Punkte lagen, kann man annehmen, dass der Geruchssinn bei der alltäglichen Gestaltung des Lebens der Probanden eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Allgemein weisen Patienten mit einer Dysosmie eine verringerte Bedeutung des Geruchssinnes auf (Croy et al. 2010). Die in dieser Studie teilnehmenden Probanden wiesen jedoch ein normosmisches Riechvermögen auf. Zudem ist es möglich, dass vielen wahrscheinlich gar nicht konkret bewusst ist, wie sehr eine Beeinflussung des Verhaltens durch den Geruchssinn im alltäglichen Leben stattfindet. Anhand der erhobenen Daten dieser Studie zeigte sich weiterhin kein Zusammenhang einer höheren Punktzahl im Fragebogen und einer verbesserten Lateralisation bzw. einer höheren PEA Duftschwelle.

6.4 Diskussion der Methoden

6.4.1 Vorrichtung zur Versuchsdurchführung

Die Quetsche wurde zur Bestimmung der Lateralisationsergebnisse verwendet. Diese Vorrichtung wurde bereits von Frasnelli et al. 2011 ebenfalls genutzt, um die Lateralisation von Düften wie Geraniol zu bestimmen. Zur weiteren möglichen Verbesserung dieser Vorrichtung, könnte man diese in Form eines stationären Gerätes aufbauen. Es wäre denkbar eine feste Kopfhaltvorrichtung zu installieren und das Zusammendrücken zu automatisieren, um so minimale Abstandsverschiebungen zwischen den Probanden zu verhindern, die trotz genauster Messung mittels der mobilen Variante nicht zu 100% ausschließbar waren.

6.4.2 Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks stellen ein normiertes Verfahren zur Bestimmung der PEA Duftschwelle und somit zur normierten Bestimmung des Riechvermögens dar. Dieser Test wurde bereits in einer Vielzahl an Studien beispielweise in Hummel et al. 2003; Thuerauf et al. 2008 angewendet. Die Grenzwerte der Punktzahlen für die Riechtestung wurden dabei festgelegt (Oleszkiewicz et al. 2019). Bei der Verwendung des Sniffin' Sticks Testkits fielen jedoch kleinere Unschärfen auf, wie zum Beispiel dass die Bestimmung der PEA Riechschwelle nicht unter exakter Standardisierung des Abstandes der Sniffin' Sticks zum Naseneingang erfolgen kann und dass die Motivation des Probanden eine wichtige Rolle spielt. Trotz dessen stellen die Sniffin' Sticks ein gut untersuchtes und probates Mittel zur Bestimmung der PEA Duftschwelle dar.

6.5 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick

In dieser Studie wurden die Einflussfaktoren auf die Lateralisation von Düften untersucht. Als Hauptuntersuchungspunkt wurde der Einfluss des Anteils an trigeminal reizenden Duftes eingemischt in den nicht trigeminal reizenden Grundduft betrachtet. Mit der Lateralisationsaufgabe kann eine trigeminale Aktivierung, insofern die Konzentration an trigeminal reizendem Duft ausreichend ist, erkannt werden.

Weiterhin wurde die subjektiv angegebene Intensität der Düfte, die PEA Duftschwelle und der Fragebogen zur Bedeutung der subjektiven Geruchswahrnehmung betrachtet. Die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Lateralisation zeigten, dass die subjektiv wahrgenommene Intensität eine entscheidende Rolle für das Lateralisationsverhalten zu spielen scheint. Zudem kam es nur bei einem Duft zu einer Verbesserung innerhalb der Lateralisationsversuche. Die erneute Lateralisation des trigeminal reizenden Duftes

FreshnessBrick führte zu einer Verbesserung der Lateralisation bei den weiblichen Probanden.

Jedoch bestand kein Zusammenhang zwischen der Steigerung der PEA Duftschwelle und den Lateralisationsergebnissen. Genauso wenig wie es keinen Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle eines Duftes und der angegebenen individuellen Intensität gab.

Aus zukünftiger Sicht, um die genauen Konzentrationen bestimmen zu können, ab denen eine Lateralisation möglich ist, könnte man weitere Studien mit feineren Abstufungen in den Konzentrationen an trigeminal reizendem Duft durchführen. Die Testung weiterer trigeminal reizender Düfte würden es ermöglichen das Lateralisationsverhalten genauer zu untersuchen. Unterschiede zwischen Lern- und Trainingseffekt wären untersuchbar durch größere Probandenzahlen und einen längeren Zeitraum, über den die Experimente in vorher festgelegten Abständen durchgeführt werden würden. Ergänzend könnten auch Untersuchungen verschiedener Altersgruppen mit anderen Grunddüften sowie Probandengruppen mit Vorerkrankungen, wie beispielsweise Hyposmie, chronischer Sinusitis, Patienten nach Sars-Cov-2 Infektion durchgeführt werden, um deren trigeminale Sensitivität in der Nase näher zu untersuchen und möglicherweise diese mittels eines standardisierten Screeningtests beurteilen zu können.

7. Zusammenfassung

Ziel: Die Lateralisation trigeminal reizender Düfte ist möglich. Es sollte näher untersucht werden, ob die graduelle Zumischung trigeminal reizendem Duft in nicht trigeminal reizende Düfte zu besseren Lateralisationsergebnissen führt. Weiterhin wurden Einflussfaktoren auf die Lateralisation untersucht, sowie der Zusammenhang zu der spezifischen Duftschwelle des jeweiligen Duftes betrachtet.

Methoden: An der Studie nahmen insgesamt 81 Personen am ersten und zweiten Termin und 53 am dritten Termin teil. An der Ermittlung der Riechschwelle der spezifischen Düfte nahmen noch 8 Probanden teil. Den Rahmen für diese Studie bildete das Interdisziplinäre Zentrum für Riechen und Schmecken der TU Dresden. Zu Beginn erfolgte ein Test des Riechvermögens der Probanden durch Sniffin' Stick Test (Riechschwelle, Erhebung von 5 Wendepunkten; Identifikationstest; kein Schwellentest). Die Untersuchung der Lateralisation wurde mittels einer sogenannten Quetschvorrichtung durchgeführt. Innerhalb dieser befanden sich Quetschflaschen, die mit Duft gefüllt waren und durch Zusammenpressen ein Luft-Duft-Gemisch beziehungsweise nur Luft direkt in die Probandennasen über einen konischen Auslass an der oberen Öffnung der Flasche abgaben.

Ergebnisse: In der Untersuchung zeigte sich, dass die Konzentration an trigeminal reizenden Duft in der Mischung mit den nicht trigeminal reizenden Grunddüften sich nicht auf die Lateralisation auswirkte, da diese Mischdüfte sich auch nicht wie die nicht trigeminal reizenden Grunddüfte lateralalisieren ließen. Nur die trigeminalen Reizdüfte ließen sich lateralalisieren. Weiterhin kam es zu Verbesserungen zwischen den Lateralisationsversuchen bei der wiederholten Lateralisation eines Duftes. Die Intensität des Duftes wirkte sich positiv auf die Lateralisation aus, jedoch bestand kein Zusammenhang zwischen der spezifischen Duftschwelle und der spezifischen subjektiv angegebenen Intensität.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der Lateralisationsaufgabe eine ausreichend große trigeminale Aktivierung erkannt werden kann. Die graduelle Beimischung trigeminal reizender Düfte wirkte sich nicht auf die Lateralisation aus. Eine Verbesserung der Lateralisationsergebnisse konnte nur bei einem Duft innerhalb eines Versuches und bei der erneuten Lateralisation eines anderen Duftes festgestellt werden. Weiterhin bestehen keine Zusammenhänge zwischen der PEA Duftschwelle und der Lateralisationsergebnisse sowie der spezifischen Duftschwelle und den subjektiv angegebenen Intensitäten.

8. Abstract

Aim: The lateralisation of trigeminal irritant scents is possible. It should be investigated more closely whether the gradual admixture of trigeminally irritating odours in non-trigeminally irritating odours leads to better lateralisation results. Furthermore, influencing factors on lateralisation were investigated, as well as the connection to the specific scent threshold of the respective scent was considered.

Methods: A total of 81 subjects participated in the study at the first and second appointments and 53 at the third appointment. Another 8 subjects participated in the determination of the olfactory threshold of the specific scents. The setting for this study was the Interdisciplinary Centre for Smell and Taste at the TU Dresden. At the beginning, the subjects' olfactory abilities were tested by means of a sniffin' stick test (olfactory threshold, survey of 5 turning points; identification test; no threshold test). The examination of lateralisation was carried out by means of a so-called squeezing device. Inside this were squeeze bottles filled with scent which, by squeezing, released an air-scent mixture or only air directly into the subjects' noses via a conical outlet at the top opening of the bottle.

Results: The study showed that the concentration of trigeminal irritant fragrance in the mixture with the non-trigeminal irritant base fragrances had no effect on lateralisation, as these mixed fragrances could not be lateralised like the non-trigeminal irritant base fragrances. Only the trigeminal stimulus odours could be lateralised. Furthermore, improvements occurred between the lateralisation trials when a scent was repeatedly lateralised. The intensity of the scent had a positive effect on lateralisation, but there was no correlation between the specific scent threshold and the specific subjectively indicated intensity.

Conclusion: To conclude, the lateralization task can detect a sufficiently large trigeminal activation. Gradual admixture of trigeminally stimulating scents did not affect lateralization. An improvement in lateralization results could only be detected for one scent within a trial and when another scent was re-lateralized. Furthermore, there were no correlations between the PEA scent threshold and the lateralization results, nor between the specific scent threshold and the subjectively indicated intensities.

Literaturverzeichnis

- Aumüller, Gerhard (2007): Anatomie. 208 Tabellen ; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Boyle, Julie A.; Heinke, Michael; Gerber, Johannes; Frasnelli, Johannes; Hummel, Thomas (2007): Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. In: *Chemical senses* 32 (4), S. 343–353. DOI: 10.1093/chemse/bjm004.
- Brand, G.; Brisson, R. (2012): Lateralisation in wine olfactory threshold detection: comparison between experts and novices. In: *Laterality* 17 (5), S. 583–596. DOI: 10.1080/1357650X.2011.595955.
- Brand, G.; Millot, J. L. (2001): Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. In: *The Quarterly journal of experimental psychology. B, Comparative and physiological psychology* 54 (3), S. 259–270. DOI: 10.1080/02724990143000045.
- Brand, Gerard; Jacquot, Laurence (2002): Sensitization and desensitization to allyl isothiocyanate (mustard oil) in the nasal cavity. In: *Chemical senses* 27 (7), S. 593–598. DOI: 10.1093/chemse/27.7.593.
- Brandes, Ralf; Lang, Florian; Schmidt, Robert F. (Hg.) (2019): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit 850 Farabbildungen. 32. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://swbplus.bsz-bw.de/bsz506149471cov.htm>.
- Brulé, Marine; Glaz, Margot; Belloir, Christine; Poirier, Nicolas; Moitrier, Lucie; Neiers, Fabrice; Briand, Loïc (2020): Bacterial expression and purification of vertebrate odorant-binding proteins. In: *Methods in enzymology* 642, S. 125–150. DOI: 10.1016/bs.mie.2020.05.002.
- Cohen, Jacob (1988): Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Croy, Ilona; Buschhüter, Dorothee; Seo, Han-Seok; Negoias, Simona; Hummel, Thomas (2010): Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 267 (1), S. 67–71. DOI: 10.1007/s00405-009-1054-0.
- Croy, Ilona; Schulz, Max; Blumrich, Anna; Hummel, Cornelia; Gerber, Johannes; Hummel, Thomas (2014): Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. In: *NeuroImage* 98, S. 289–295. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.004.
- Dalton, P. (2001): Evaluating the human response to sensory irritation: implications for setting occupational exposure limits. In: *AIHAJ : a journal for the science of occupational and environmental health and safety* 62 (6), S. 723–729. DOI: 10.1080/15298660108984681.
- Dalton, Pamela; Doolittle, Nadine; Breslin, Paul A. S. (2002): Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. In: *Nature neuroscience* 5 (3), S. 199–200. DOI: 10.1038/nn803.
- Damann, Nils; Rothermel, Markus; Klupp, Barbara G.; Mettenleiter, Thomas C.; Hatt, Hanns; Wetzel, Christian H. (2006). In: *BMC Neurosci* 7 (1), S. 46. DOI: 10.1186/1471-2202-7-46.
- Doty, Richard L.; Cometto-Muñiz, J. Enrique; Jallowayski, Alfredo A.; Dalton, Pamela; Kendal-Reed, Martin; Hodgson, Michael (2004): Assessment of upper respiratory tract and ocular irritative effects of volatile chemicals in humans. In: *Critical reviews in toxicology* 34 (2), S. 85–142. DOI: 10.1080/10408440490269586.

- Eccles, R.; Griffiths, D. H.; Newton, C. G.; Tolley, N. S. (1988): The effects of menthol isomers on nasal sensation of airflow. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 13 (1), S. 25–29. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb00277.x.
- Finger, T. E.; St Jeor, V. L.; Kinnamon, J. C.; Silver, W. L. (1990): Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. In: *The Journal of comparative neurology* 294 (2), S. 293–305. DOI: 10.1002/cne.902940212.
- Frasnelli, J.; Hummel, T.; Berg, J.; Huang, G.; Doty, R. L. (2011): Intranasal localizability of odorants: influence of stimulus volume. In: *Chemical senses* 36 (4), S. 405–410. DOI: 10.1093/chemse/bjr001.
- Frasnelli, Johannes; Charbonneau, Genevieve; Collignon, Olivier; Lepore, Franco (2009): Odor localization and sniffing. In: *Chemical senses* 34 (2), S. 139–144. DOI: 10.1093/chemse/bjn068.
- Frasnelli, Johannes; Hummel, Thomas (2005): Intranasal trigeminal thresholds in healthy subjects. In: *Environmental toxicology and pharmacology* 19 (3), S. 575–580. DOI: 10.1016/j.etap.2004.12.022.
- Frasnelli, Johannes; La Buissonnière Ariza, Valérie; Collignon, Olivier; Lepore, Franco (2010): Localisation of unilateral nasal stimuli across sensory systems. In: *Neuroscience Letters* 478 (2), S. 102–106. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.074.
- Green, B. G.; McAuliffe, B. L. (2000): Menthol desensitization of capsaicin irritation. Evidence of a short-term anti-nociceptive effect. In: *Physiology & Behavior* 68 (5), S. 631–639. DOI: 10.1016/s0031-9384(99)00221-8.
- Gudziol, H.; Schubert, M.; Hummel, T. (2001): Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. In: *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 63 (2), S. 72–75. DOI: 10.1159/000055713.
- Han, Pengfei; Penzler, Max; Jonathan, Warr; Hummel, Thomas (2020): Frequent minty chewing gum use is associated with increased trigeminal sensitivity: An fMRI study. In: *Brain research* 1730, S. 146663. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146663.
- Holzer, P. (1991): Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. In: *Pharmacological reviews* 43 (2), S. 143–201.
- Huggenberger, Stefan; Moser, Natasha; Schröder, Hannsjörg; Cozzi, Bruno; Granato, Alberto; Merighi, Adalberto (Hg.) (2018): *Neuroanatomie des Menschen*. 1. Aufl. 2019. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1520069>.
- Hummel, Thomas; Futschik, Thomas; Frasnelli, Johannes; Hüttenbrink, Karl-Bernd (2003): Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. In: *Toxicology Letters* 140-141, S. 273–280. DOI: 10.1016/s0378-4274(03)00078-x.
- Iannilli, E.; Del Gratta, C.; Gerber, J. C.; Romani, G. L.; Hummel, T. (2008): Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. In: *Pain* 139 (2), S. 376–388. DOI: 10.1016/j.pain.2008.05.007.
- Iftinca, Mircea; Altier, Christophe (2020): The cool things to know about TRPM8! In: *Channels (Austin, Tex.)* 14 (1), S. 413–420. DOI: 10.1080/19336950.2020.1841419.
- Jacquot, L.; Hidalgo, J.; Brand, G. (2010): Just noticeable difference in olfaction is related to trigeminal component of odorants. In: *Rhinology* 48 (3), S. 281–284. DOI: 10.4193/Rhino09.200.

- Karunanayaka, Prasanna R.; Lu, Jiaming; Yang, Qing X.; Sathian, K. (2020): Olfactory Costimulation Influences Intranasal Somatosensory Perception. In: *Multisensory research* 33 (7), S. 723–736. DOI: 10.1163/22134808-bja10008.
- Kobal, G.; van Toller, S.; Hummel, T. (1989): Is there directional smelling? In: *Experientia* 45 (2), S. 130–132. DOI: 10.1007/BF01954845.
- Kunkler, Phillip Edward; Ballard, Carrie Jo; Pellman, Jessica Joan; Zhang, Lulu; Oxford, Gerry Stephen; Hurley, Joyce Harts (2014): Intraganglionic signaling as a novel nasal-meningeal pathway for TRPA1-dependent trigeminovascular activation by inhaled environmental irritants. In: *PloS one* 9 (7), e103086. DOI: 10.1371/journal.pone.0103086.
- Laska, M.; Distel, H.; Hudson, R. (1997): Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. In: *Chemical senses* 22 (4), S. 447–456. DOI: 10.1093/chemse/22.4.447.
- Le Bon, Serge-Daniel; Horoi, Mihaela; Le Bon, Olivier; Hassid, Sergio (2020): Intranasal trigeminal training in empty nose syndrome: A pilot study on 14 patients. In: *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 45 (2), S. 259–263. DOI: 10.1111/coa.13483.
- Lüllmann-Rauch, Renate; Asan, Esther (2015): Taschenbuch Histologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Lundström, Johan N.; Gordon, Amy R.; Wise, Paul; Frasnelli, Johannes (2012): Individual differences in the chemical senses: is there a common sensitivity? In: *Chemical senses* 37 (4), S. 371–378. DOI: 10.1093/chemse/bjr114.
- McHugh, Mary L. (2011): Multiple comparison analysis testing in ANOVA. In: *Biochemia medica* 21 (3), S. 203–209. DOI: 10.11613/bm.2011.029.
- Negoias, Simona; Aszmann, Oxana; Croy, Ilona; Hummel, Thomas (2013): Localization of odors can be learned. In: *Chemical senses* 38 (7), S. 553–562. DOI: 10.1093/chemse/bjt026.
- Oleszkiewicz, A.; Schriever, V. A.; Croy, I.; Hähner, A.; Hummel, Thomas (2019): Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 276 (3), S. 719–728. DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Oleszkiewicz, Anna; Bottesi, Laura; Pieniak, Michal; Fujita, Shuji; Krasteva, Nadejda; Nelles, Gabriele; Hummel, Thomas (2021): Olfactory training with Aromastics: olfactory and cognitive effects. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. DOI: 10.1007/s00405-021-06810-9.
- Oleszkiewicz, Anna; Schultheiss, Timo; Schriever, Valentin A.; Linke, Jana; Cuevas, Mandy; Hähner, Antje; Hummel, Thomas (2018): Effects of "trigeminal training" on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275 (7), S. 1783–1788. DOI: 10.1007/s00405-018-4993-5.
- Otte, Martin Sylvester; Bork, Marie-Luise; Zimmermann, Philipp Heinrich; Klußmann, Jens Peter; Lüers, Jan-Christoffer (2021): Patients with COVID-19-associated olfactory impairment also show impaired trigeminal function. In: *Auris, nasus, larynx*. DOI: 10.1016/j.anl.2021.07.012.

- Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan; Brenner, Bernhard; Klinke, Rainer (2019): Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Poletti, S. C.; Cuevas, M.; Weile, S.; Hummel, T. (2017): Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery. In: *Rhinology* 55 (1), S. 70–74. DOI: 10.4193/rhin16.194.
- Poletti, Sophia C.; Hausold, Jacqueline; Herrmann, Andreas; Witt, Martin; Hummel, Thomas (2019): Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. In: *Rhinology* 57 (2), S. 147–152. DOI: 10.4193/Rhin18.181.
- Probst, Rudolf; Grevers, Gerhard; Iro, Heinrich (Hg.) (2008): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 635 Abbildungen, 58 Tabellen. Unter Mitarbeit von Frank Rosanowski, Ulrich Eysholdt, Thomas Brauer, Frank Waldfahrer und Peter Biesalski. Georg-Thieme-Verlag. 3. korrigierte und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Schroeter, Jeffrey D.; Garcia, Guilherme J. M.; Kimbell, Julia S. (2010): A computational fluid dynamics approach to assess interhuman variability in hydrogen sulfide nasal dosimetry. In: *Inhalation toxicology* 22 (4), S. 277–286. DOI: 10.3109/08958370903278077.
- Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2018): PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Thuerauf, Norbert; Gossler, Andrea; Lunkenheimer, Jens; Lunkenheimer, Birgit; Maihöfner, Christian; Bleich, Stefan et al. (2008): Olfactory lateralization: odor intensity but not the hedonic estimation is lateralized. In: *Neuroscience Letters* 438 (2), S. 228–232. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.04.038.
- Tomori, Z.; Lemáková, S.; Holéciová, A. (1977): Defensive reflexes of the respiratory tract in dogs. In: *Physiologia Bohemoslovaca* 26 (1), S. 49–54.
- Trepel, Martin (2017): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 7. Auflage. München: Elsevier.
- Waldmann, R.; Champigny, G.; Bassilana, F.; Heurteaux, C.; Lazdunski, M. (1997): A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. In: *Nature* 386 (6621), S. 173–177. DOI: 10.1038/386173a0.
- Wu, Yuli; Chen, Kepu; Ye, Yuting; Zhang, Tao; Zhou, Wen (2020): Humans navigate with stereo olfaction. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117 (27), S. 16065–16071. DOI: 10.1073/pnas.2004642117.
- Wysocki, Charles J.; Cowart, Beverly J.; Radil, Tomas (2003): Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. In: *Perception & psychophysics* 65 (1), S. 115–122. DOI: 10.3758/bf03194788.
- Yang, Fan; Zheng, Jie (2017): Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. In: *Protein & cell* 8 (3), S. 169–177. DOI: 10.1007/s13238-016-0353-7.
- Zang, Yunpeng; Whitcroft, Katie L.; Glöckler, Carmina; Hummel, Thomas (2020): Is Handedness Associated with the Depth of the Olfactory Sulcus? In: *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 82 (3), S. 115–120. DOI: 10.1159/000507787.

Anhang

1. Tabelle Normalverteilung

Tabelle 3| Test auf Normalverteilung der vorliegenden Daten.
Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Summe7	,083	53	,200 [*]	,963	53	,095
Summe8	,111	53	,099	,954	53	,041
Summe9	,112	53	,095	,973	53	,270
Summe10	,100	53	,200 [*]	,978	53	,430
Summe11	,088	53	,200 [*]	,978	53	,445
Summe12	,078	53	,200 [*]	,973	53	,266
Summe13	,122	53	,047	,956	53	,050
Summe14	,097	53	,200 [*]	,971	53	,234
Summe16	,097	53	,200 [*]	,957	53	,052
Summe17	,155	53	,003	,962	53	,094
Summe18	,144	53	,008	,967	53	,152
Summe19	,098	53	,200 [*]	,969	53	,186
SummeTN	,178	53	,000	,910	53	,001
SummeFB	,181	53	,000	,882	53	,000
Intensität 7	,169	53	,001	,951	53	,031
Intensität 8	,112	53	,096	,959	53	,068
Intensität 9	,111	53	,145	,958	53	,057
Intensität 10	,119	53	,057	,962	53	,090
Intensität 11	,133	53	,020	,935	53	,006
Intensität 12	,122	53	,048	,966	53	,137
Intensität 13	,132	53	,023	,948	53	,022
Intensität 14	,151	53	,004	,923	53	,002
Intensität 16	,138	53	,014	,936	53	,007
Intensität 17	,407	53	,000	,273	53	,000
Intensität 18	,133	53	,020	,954	53	,039
Intensität 19	,145	53	,007	,950	53	,027
Intensität Freshness Brick	,133	53	,021	,898	53	,000
Intensität TechNeat	,196	53	,000	,829	53	,000
SummeVP	,134	53	,019	,967	53	,149
SummeTL	,093	53	,200 [*]	,972	53	,244
SummeMCH	,146	53	,006	,943	53	,014
SummeFB2	,222	53	,000	,780	53	,000
Intensität VP	,116	53	,073	,970	53	,192
Intensität TL	,078	53	,200 [*]	,977	53	,384
Intensität MCH	,096	53	,200 [*]	,964	53	,112
Intensität FB2	,159	53	,002	,899	53	,000

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

2. Darstellung der PEA Schwellenwerte an beiden Terminen

Tabelle 4| Darstellung der PEA Schwellenwerte Auflistung der verschiedenen durchschnittlichen Schwellenwerte geschlechtergetrennt jeweils zum ersten und zweiten Termin

	weiblich 1.Termin	weiblich 2.Termin	männlich1.Termin	männlich 2. Termin
Wendepunkt1	7,31	8,18	7,67	8,31
Wendepunkt2	8,73	9,53	9,03	9,55
Wendepunkt3	7,1	8,08	7,53	8,17
Wendepunkt4	8,41	9,2	8,93	9,69
Wendepunkt5	7,12	8,18	7,5	8,28