

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

**Untersuchung von Aktivierungsmustern der
Riechschleimhaut, ausgelöst durch
Duftmischungen**

Dissertationsschrift

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Lotte Bargholz
aus Malchin

Dresden, 2025

Inhaltsverzeichnis

Gendererklärung.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
2. Theoretische Grundlagen.....	4
2.1 Olfaktorische Wahrnehmung	4
2.1.1 Das periphere olfaktorische System.....	4
2.1.2 Das zentrale olfaktorische System	8
2.2 EOG – Entstehung negativer Potentiale	10
2.2.1 Vorteile und Nachteile des EOGs.....	12
2.4 aktueller Forschungsstand zur Verarbeitung von Duftmischungen	13
2.5 Einflüsse auf die Duftwahrnehmung: Kultur, Genetik, Psychologie	19
3. Hypothesen	22
4. Material und Methoden	23
4.1 Ethische Rahmenbedingungen.....	23
4.2 Rekrutierung der Probanden	23
4.3 Materialien und Methoden	24
4.3.1 Das Olfaktometer und die Düfte	24
4.3.2 Die Nasenelektrode	27
4.4 Untersuchungsablauf	28
4.4.1 Anamnese.....	29
4.4.2 Sniffin´ Sticks	30
4.4.3 Atemtechnik	32

4.4.4 Endoskopische Untersuchung	32
4.4.5 Platzierung der Elektroden.....	33
4.4.6 Aufzeichnung des peripheren Schleimhautpotentials	35
4.4.7 Sequenzen im Olfaktometer.....	35
4.4.8 Bewertung der Düfte durch Probanden	36
4.5 Datenanalyse und statistische Auswertung	37
5. Ergebnisse.....	40
5.1 Typizitätsbewertungen.....	40
5.2 EOG in der Zeit-Frequenz-Analyse	43
5.2.1 Beschreibung der Diagramme	43
5.2.2 Auswertung der Diagramme.....	45
5.3 Übersicht signifikanter Effekte der Zeit-Frequenz-Analyse	49
6. Diskussion	53
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	53
6.2 Bewertung und Interpretation der Ergebnisse.....	54
6.2.1 Homogene Mischungen PIN und RC	54
6.2.2 Maskierende Mischung OVR	56
6.2.3 Bezug zu den Hypothesen.....	57
6.2.4 Bedeutung der Ergebnisse.....	59
6.3 Potentielle Fehlerquellen der Studie.....	61
7. Zusammenfassung	65
7.1 Deutschsprachige Zusammenfassung	65
7.2 English summary	67
Literaturverzeichnis.....	68
Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anhang 1: Gesundheits- Fragebogen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anhang 2: Musterlösung Identifikationstest	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Danksagung **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
Lebenslauf **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
Ehrenwörtliche Erklärung **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Gendererklärung

Aus Gründen der Lesbarkeit und der besseren Verständlichkeit wird in dieser Arbeit auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass alle in dieser Arbeit verwendeten Begriffe sowohl weibliche, als auch männliche Formen einschließen. Jegliche Bezugnahme auf Personen, Berufe oder Positionen erfolgt ohne geschlechtliche Diskriminierung und soll keine Hierarchie der Geschlechter implizieren.

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalografie
EI	Ethyl-Isobutyrat
EM	Ethylmaltol
EOG	Elektroolfaktogramm
Hz	Hertz
IA	Isoamylazetat
kHz	Kilohertz
ms	Millisekunde
OR	olfaktorischer Rezeptor
OVR	maskierende Duftmischung
ORN	olfaktorische Rezeptorneuronen
PIN	Ananas- Duftmischung
RC	Red Cordial (Grenadine- Sirup)
s	Sekunde
VAN	Vanillin
VAS	Visuelle Analog- Skala
WL	Whiskylacton
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie der Nase.....	8
Abbildung 2 zentrale Verarbeitung olfaktorischer Signale	10
Abbildung 3 theoretische Verarbeitung von homogenen Duftmischungen.....	15
Abbildung 4 beispielhafter Studienablauf	29
Abbildung 5 Sniffin´Sticks Identifikationstest	31
Abbildung 6 endoskopische Sicht auf Positionierung der Nasenelektrode,	34
Abbildung 7 gläserloses Brillengestell und Probandin kurz vor Studienbeginn.....	35
Abbildung 8 beispielhafter Sequenzablauf während der Stimulation	36
Abbildung 9 Bewertung der Typizität.....	42
Abbildung 10 Durchschnitt der Signale des EOGs für die PIN- Mischung	43
Abbildung 11 Durchschnitt der Signale des EOGs für die RC- Mischung	46
Abbildung 12 Durchschnitt der Signale des EOGs für die OVR- Mischung	48
Abbildung 13 Zusammenfassung statistische Effekte der Zeit- Frequenz- Analyse für PIN und OVR.....	50
Abbildung 14 Zusammenfassung statistische Effekte der Zeit- Frequenz- Analyse für die RC- Mischung	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung und Bezeichnung EEG-Frequenzbereiche **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 2: Musterlösung Identifikationstest..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Tabelle 3: Zusammenfassung Anzahl der inkludierten Teilnehmer für die Analyse und Anzahl EOG-Signale für jeden Duft.....41

1. Einleitung und Zielsetzung

Der menschliche Geruchssinn spielt eine zentrale Rolle in unserem alltäglichen Leben. Er beeinflusst die Beurteilung von Lebensmitteln, hilft bei der Vermeidung potenzieller Gefahren (Sell, 2014b) und spielt eine entscheidende Rolle bei der Bildung sozialer Bindungen sowie in romantischen und sexuellen Beziehungen (Poirier & Melin, 2024). Er beeinflusst unser Konsumverhalten oft unbewusst. Dies wird gezielt im Marketing eingesetzt, um unsere Kaufentscheidungen zu beeinflussen, z. B. durch den Einsatz von Backwarenduft am Eingang von Supermärkten oder Vanilleduft in Modegeschäften. Dadurch wird der Konsum gezielt beeinflusst, indem der Appetit angeregt oder eine angenehme Einkaufsatmosphäre geschaffen wird (Gröppel-Klein, 2021; Poirier & Melin, 2024; Stöhr, 2004).

Im Vergleich zu den primären Sinnen wie Sehen oder Hören, welche gut erforscht sind, bleibt das Riechen in vielerlei Hinsicht ein Rätsel. So ist zum Beispiel bis heute unklar, wie viele verschiedene Düfte der Mensch tatsächlich wahrnehmen und unterscheiden kann (Bushdid et al., 2014; Meister, 2015). Zudem existieren bislang nur wenige effektive Behandlungsmöglichkeiten für den Verlust des Geruchssinns, während Beeinträchtigungen des Sehens oder Hörens oft operativ oder mithilfe von Hilfsmitteln wie Brillen oder Hörgeräten relativ unkompliziert korrigiert werden können (Pieniak et al., 2022). Es besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf im Bereich der Geruchswahrnehmung.

Insbesondere Duftmischungen stellen eine gesonderte Herausforderung dar, weil sie häufig eine komplexe Wahrnehmung entstehen lassen, die nicht unbedingt durch die Eigenschaften der Einzelkomponenten zu erklären ist (V. Singh et al., 2019). In unserem Alltag und in der Natur sind wir selten reinen Einzelgerüchen ausgesetzt, sondern meist komplexen Duftkompositionen, die aus zahlreichen verschiedenen Geruchsstoffen bestehen (Chan et al., 2018). Studien zeigen, dass Duftmischungen oft neue Qualitäten aufzeigen, welche durch die Interaktion der Komponenten

untereinander entstehen, z. B. durch Reduktion, Überlagerung, Hemmung oder Zusammenwirken (Kim et al., 2023; V. Singh et al., 2019).

Diese Entdeckung wirft zentrale Fragen auf: Wie verarbeitet das menschliche Gehirn die vielen, durch olfaktorische Mischungen generierten, chemischen Signale? Wie spiegelt sich die neuronale Aktivität, die durch diese Signale ausgelöst wird, in der subjektiven olfaktorischen Wahrnehmung wider? Wie ist der Zusammenhang zwischen objektiven neuronalen Messungen und der subjektiven Wahrnehmung?

Die aktuelle Forschungslage zeigt, dass die Verarbeitung von Düften und Duftmischungen durch ein komplexes Netzwerk unter Einbindung von Riechrezeptoren, Riechkolben, dem limbischen System, dem Thalamus und vielen weiteren Strukturen geschieht (Cleland & Linster, 2019). Die enge Verbindung des olfaktorischen Systems mit den limbischen Strukturen, die für Emotionen und Gedächtnisbildung verantwortlich sind, unterstreicht die besondere Stellung des Geruchssinns (Shanahan & Gottfried, 2014).

Unklar bleibt, welche peripheren Mechanismen spezifisch für die Verarbeitung von Duftmischungen verantwortlich sind und wie sie sich von der Verarbeitung einzelner Duftkomponenten unterscheiden bzw. wie einzelne Komponenten der Mischungen die Wahrnehmung der Duftmischung beeinflussen können. Zur Untersuchung dieser Fragen bieten neurophysiologische Messmethoden wertvolle Einblicke.

Neben den neurophysiologischen Aspekten spielen die psychologische und soziologische Komponente eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung von Gerüchen. Düfte sind nicht nur biochemische Reize, sondern auch eng mit individuellen Erfahrungen, Erinnerungen und Emotionen durch das limbische System verbunden. Zudem gibt es teilweise große kulturelle Unterschiede in der Bedeutung und dem Einsatz von Gerüchen (Chen et al., 2022; Levitan et al., 2014). Diese interkulturellen Unterschiede unterstreichen die Notwendigkeit, nicht nur die neuronale Verarbeitung von Duftmischungen zu untersuchen, sondern auch die subjektiven Bewertungen zu berücksichtigen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wahrnehmung und periphere Verarbeitung von Duftmischungen im Vergleich zu einzelnen Komponenten dieser Mischungen zu untersuchen. Dabei wurde besonders die Interaktion der Komponenten der Mischungen untereinander, welche eine neue Wahrnehmungsqualität erzeugen, die nicht durch die Einzelbestandteile allein erklärbar ist, betrachtet.

Mithilfe von EOG-Messungen (Elektroolfaktogramm) sollen die Grundlagen dieser Prozesse auf Rezeptorebene analysiert werden. Gleichzeitig werden diese objektiven Messungen mit den subjektiven Duftwahrnehmungen der Probanden ins Verhältnis gesetzt, um auch die psychologische und soziologische Dimension der Duftwahrnehmung miteinfließen zu lassen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis der komplexen Interaktionen zwischen Duftstoffen und dem menschlichen Riechepithel leisten. Ziel ist es, das Verständnis olfaktorischer Wahrnehmung zu vertiefen und den Forschungsstand hinsichtlich der Verarbeitung von Duftmischungen zu verbessern. Diese Erkenntnisse können langfristig auch für die praktische Anwendung in Bereichen wie die Parfümerie- und Duftstoffentwicklung von Bedeutung sein, z. B. bei der Gestaltung von Duftprofilen, die bestimmte emotionale Reaktionen hervorrufen sollen (Sell, 2014a).

Im Folgenden werden zunächst die theoretischen Grundlagen definiert. Dazu gehört ein Überblick über das periphere und zentrale olfaktorische System, die Erklärung des EOGs und die Klärung des aktuellen Forschungsstands. Im Anschluss definiere ich meine Hypothesen und erkläre genutzte Materialien sowie Methoden. Danach folgen die Ergebnisse mit anschließender Diskussion der Hypothesen und letztendlich die Zusammenfassung.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Olfaktorische Wahrnehmung

Die Wahrnehmung eines Dufts entsteht durch die Einwirkung bestimmter chemischer Substanzen auf das olfaktorische System. Der Geruchssinn fungiert dabei als Sinneskanal, durch den die Gerüche wahrgenommen werden können (Soudry et al., 2011a). Das olfaktorische System umfasst sowohl periphere als auch zentrale Strukturen (Smith & Bhatnagar, 2019), welche im Folgenden näher beschrieben werden.

2.1.1 Das periphere olfaktorische System

Duftmoleküle werden durch das Einatmen mit dem Luftstrom in die Nase transportiert. Um das Riechepithel erreichen zu können, müssen diese Duftmoleküle zunächst den Schleim passieren, der das Riechepithel physiologischerweise bedeckt (Briand et al., 2002; Soudry et al., 2011a). Das Riechepithel befindet sich in der Riechspalte im oberen Drittel der Nasenhöhle (Lapid & Hummel, 2013a) und begrenzt sich auf einen ca. $2 \times 5 \text{ cm}^2$ großen Bereich (Hatt, 2007).

Der Schleim des Riechepithels unterscheidet sich vom Schleim in der restlichen Nasenhöhle und weist eine komplexe Vielfalt an Proteinen auf, die zur Riechfunktion beitragen, welche jedoch noch nicht abschließend erforscht ist. Funktionen des Schleims sind u.a. Regulation des Epithels, Transport von Stoffen und Signalweiterleitung (Soler et al., 2021; Yoo et al., 2019).

Es wurden bereits Fragmente von Duftstoff-bindenden Proteinen in dem hydrophilen Schleim der Riechspalte entdeckt. Diese Proteine sind wasserlöslich und enthalten eine innere hydrophobe Zone. Somit sind sie in der Lage, lipophile Geruchsmoleküle durch die hydrophile Umgebung zu transportieren (Paesani et al., 2025; Ronnett &

Moon, 2002). Eine weitere zentrale Funktion des Schleims ist die Modifikation von Duftmolekülen. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass im Riechschleim verschiedener Lebewesen bereits Enzyme nachgewiesen wurden, die Duftstoffe abbauen oder verändern und somit direkt die Geruchswahrnehmung beeinflussen (Ijichi et al., 2022; Nagashima & Touhara, 2010). Neben der Modifikation von Düften trägt der Schleim auch wesentlich zum Schutz des olfaktorischen Epithels und der Prävention aufsteigender Infektionen bei (Débat et al., 2007). Darüber hinaus enthält er eine Vielzahl weiterer Enzyme wie Cytochrom P-450, UDP-Glucosyltransferase oder Glutathion S-Transferase, die dazu beitragen, potenziell gefährliche Stoffe abzubauen bzw. zu reduzieren (Lazard et al., 1990). Da das olfaktorische System direkt mit der Außenwelt verbunden ist und einer Vielzahl potenziell gefährlicher Stoffe ausgesetzt ist, ist die Expression dieser schützenden Enzyme entsprechend hoch.

Sobald die Duftstoffe den Schleim passiert haben, erreichen sie das Riechepithel, welches verschiedene Zelltypen enthält (Carr et al., 1991; Huard et al., 1998). Diese können in vier Gruppen zusammengefasst werden: Riechsinneszellen, mikrovilläre Zellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen der Bowman-Drüse (Dörig et al., 2021).

Die Drüsenzellen bilden den Schleim, welcher das Riechepithel bedeckt (M. L. Getchell & Getchell, 1992).

Die Stützzellen und die Bowman-Drüsen sind für die Produktion der o.g. schützenden Enzyme wie Cytochrom P450 verantwortlich und tragen so zum Schutz des Epithels bei. Zusätzlich setzen die Stützzellen Glukose frei, um die Riechzellen zu versorgen und sind für die Aufrechterhaltung der Ionenbalance im Riechepithel zuständig. Außerdem sorgen diese Zellen für die strukturelle Stabilität des Epithels (Purves et al., 2001).

Die Anzahl der Riechzellen variiert je nach Lokalisation in der Nase. Die Riechspalte, welche sich nahe der Siebbeinplatte befindet, enthält mehr Riechsinneszellen als die restliche Nasenschleimhaut (Morrison & Costanzo, 1990). Ein gesunder, junger Erwachsener besitzt schätzungsweise mehrere Millionen Riechzellen (Moran et al., 1982). Das olfaktorische Epithel regeneriert sich ständig, denn die Riechzellen unterliegen einer kontinuierlichen Neurogenese und werden im Laufe des Lebens

eines Menschen regelmäßig durch neu ausdifferenzierte Zellen ersetzt, welche aus den Basalzellen des Riechepithels hervorgehen (Durante et al., 2020).

Die Riechzellen, auch olfaktorische Sinneszellen genannt, sind primäre, bipolare Nervenzellen, die auf einzigartige Weise Duftstoffe aus der Umgebung wahrnehmen. Am apikalen Ende der Riechzellen befindet sich der Dendrit, welcher 5 bis 20 Zilien trägt, die in der Schleimschicht des Riechepithels liegen. Diese Zilien sind mit spezialisierten Riechrezeptoren besetzt, an welche Duftstoffmoleküle binden können. Durch die Aktivierung dieser Rezeptoren wird die Wahrnehmung von Gerüchen eingeleitet (Munger et al., 2009).

Die Proteine an der Membran der Zilien, also an der Oberfläche einer Riechzelle, bilden den Riechzellrezeptor (Francia & Lodovichi, 2021), welcher den ersten Schritt der Signalkaskade des Riechens initiiert. Die Axone der Nervenzellen (*Fila olfactoria*) laufen zum zentralen Nervensystem hin.

Jede reife Riechzelle exprimiert nur einen aktiven Riechzellrezeptor über ein aktiviertes Gen (Munger et al., 2009; Silbernagl et al., 2018, S. 380). Menschen besitzen ca. 400 aktive Gene für Riechzellrezeptoren (Buck & Axel, 1991; Verbeurg et al., 2014). Die Transkription der vielen vorhandenen Gene in jeder Riechzelle ist also so reguliert, dass für jede Zelle bestimmt wird, welches Gen aktiviert wird und welche Gene inaktiv bleiben. Dadurch entscheidet sich, welcher Riechrezeptor an der Oberfläche der Riechzelle exprimiert wird (Buck & Axel, 1991; Glusman et al., 2001).

Die Rezeptoren sind an G-Proteine gebunden und besitzen jeweils sieben transmembranäre Domänen (Touhara & Vosshall, 2009). Diese werden aktiviert, sobald ein Duftmolekül an den Rezeptor bindet. Dann wird das Enzym Adenylatzyklase stimuliert und wandelt Adenosintriphosphat zu cyclischem Adenosinmonophosphat um. Dieses öffnet nun die Natrium- und Calcium-Kanäle durch eine Phosphorylierung (*Second-Messenger-Kaskade*). Somit strömen die Kationen (Natrium und Calcium) vermehrt durch die Kanäle in die Zelle und die Membran des Rezeptors wird depolarisiert (positives Membranpotential). So entsteht das Generatorpotential. Die Stärke dessen korreliert mit der Stärke des Reizes. Man

nennt diesen Ablauf auch Transduktion (Handwerker & Schmelz, 2019; Kato & Touhara, 2009).

Nun stellt sich die Frage: Warum können Menschen so viele verschiedene Gerüche unterscheiden, wenn es nur ca. 400 verschiedene Riechrezeptoren gibt? Die Studienlage, wie viele verschiedene Düfte ein Mensch wahrnehmen kann, ist sehr heterogen. Wie viele verschiedene Düfte der Mensch wirklich wahrnehmen kann, wird bis heute diskutiert.

Erklären lässt sich die Vielfalt der Geruchswahrnehmung dadurch, dass ein einzelnes Duftmolekül eine Vielzahl an Rezeptortypen aktivieren kann (Glezer & Malnic, 2019). Die unterschiedlichen Riechrezeptoren sind außerdem durch die Genaktivierung verschieden im Riechepithel verteilt (Ressler et al., 1993). Wichtig zu wissen ist auch, dass natürliche Gerüche meist aus mehreren Komponenten bestehen, die viele Rezeptoren gleichzeitig aktivieren. Es gibt also für jeden Geruch ein spezielles Aktivierungsmuster der Rezeptoren (Malnic et al., 1999). Einige Geruchskomponenten können verstärkend (agonistisch) oder inhibitorisch (antagonistisch) an den olfaktorischen Rezeptoren wirken und dadurch die Wahrnehmung anderer Duftstoffe beeinflussen (Rospars et al., 2008a).

Die am basalen Ende der Riechzellen sitzenden Axone haben einen direkten Zugang zum Gehirn. Tausende Axone bündeln sich, durchqueren die Siebbeinplatte und leiten

die Signale in den zentralen Teil des olfaktorischen Systems weiter, wo die Duftinformationen verarbeitet werden (Purves et al., 2001).

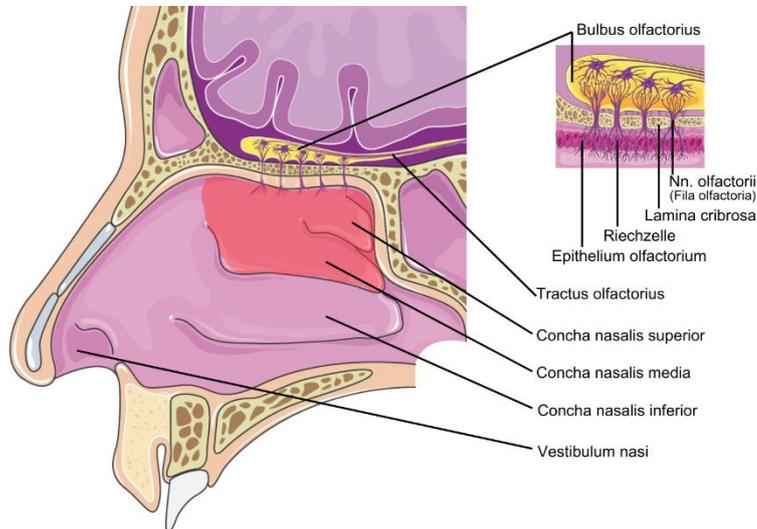


Abbildung 1 Anatomie der Nase, in rot markiert sind die mittlere und obere Nasenmuschel, die den Zielbereich für die Nasenelektrode der EOG-Aufzeichnung und gleichzeitig die geschätzten Grenzen des menschlichen Riechepithels widerspiegeln (Lapid & Hummel, 2013a).

(Illustrationen übernommen und bearbeitet von Servier Medical Art by Servier, Lizenz unter CC BY 4.0., siehe: <https://smart.servier.com> zuletzt abgerufen am 31.01.2025, Abbildung erstellt mit Canva)

2.1.2 Das zentrale olfaktorische System

Der zentrale Teil des olfaktorischen Systems besteht aus dem Riechkolben (*Bulbus olfactorius*) und seinen zentralen Verbindungen (Smith & Bhatnagar, 2019).

Der Riechkolben ist eine bilaterale Struktur, welche sich auf der *Lamina cribrosa* des *Os ethmoidale* befindet. Die *Lamina cribrosa* besitzt viele kleine Kanäle, durch welche die *Fila olfactoria*, die Axone der Riechzellen, ziehen. Diese werden auch als Riechnerven bezeichnet (Netter & Machado, 2019).

In den beiden Riechkolben befinden sich die Glomeruli, in welchen die Axone der Riechzellen mit den Dendriten der Mitral- und Pinselzellen verbunden sind. Das empfangene Signal wird hier übertragen. Die Glomeruli stellen somit die Verschaltung zwischen dem peripheren und zentralen olfaktorischen System dar. Axone, die von

Riechzellen mit demselben Rezeptortyp in der Riechschleimhaut ausgehen, projizieren jeweils auf denselben Glomerulus (Hatt, 2007; Scott, 1991; Silbernagl et al., 2018, S. 380). Somit sind mehr als 1000 Axone mit nur einem Dendriten verschaltet. Neben Mitral- und Pinselzellen befinden sich in den Glomeruli Interneurone (periglomeruläre Zellen und Körnerzellen). Die Aktivierung dieser hemmt benachbarte Mitralzellen, was zu einer verbesserten Diskriminierung zwischen verschiedenen Düften führen kann und die Signalverarbeitung unterstützt (Handwerker & Schmelz, 2019).

Die Axone der Mitral- und Pinselzellen wiederum, die aus den beiden Bulbi hinausziehen, bilden den Riechtrakt (*Tractus olfactorius*), jeweils in der linken und rechten Hirnhälfte. Dieser liegt im olfaktorischen Sulcus und befindet sich zwischen dem *Gyrus rectus* (medial) und dem *Gyrus orbitalis medialis* (lateral) (Lie et al., 2021). Diese Strukturen sind Teil des orbitofrontalen Kortex.

Der Riechtrakt teilt sich in einen lateralen und medialen Teil, wobei der mediale Teil beim Menschen keine Funktion besitzt (Handwerker & Schmelz, 2019; Witt, 2020). Der laterale Riechtrakt übermittelt die Geruchsinformationen ipsilateral an verschiedene Gehirnareale.

Diese Regionen werden als primärer olfaktorischer Kortex, auch Rhinencephalon, bezeichnet (Gottfried, 2006; Patel & Pinto, 2014; Silbernagl et al., 2018, S. 380). Zum primären olfaktorischen Kortex gehören der *Nucleus olfactorius anterior*, *Cortex piriformis*, *Nucleus tractus olfactorii lateralis*, *Area entorhinalis* und Teile der Amygdala (Price, 1973). Vereinfacht gesagt umfasst er die Amygdala, den piriformen Kortex und den entorhinalen Kortex (Manzini et al., 2014) (siehe Abbildung 2).

Alle olfaktorischen Informationen, die im Rhinencephalon verarbeitet werden, gelangen über verschiedene Wege in andere Hirnregionen (Patel & Pinto, 2014; Silbernagl et al., 2018, S. 380–381). Diese werden als sekundärer Riechkortex bezeichnet (Manzini et al., 2014).

Unter anderem erreichen die Riechinformationen den Hypothalamus, wo physiologische Reaktionen ausgelöst werden (Palouzier-Paulignan et al., 2012), sowie das limbische System, welches die Informationen emotional verarbeitet

(Soudry et al., 2011b). Zusätzlich werden sie zur *Formatio reticularis* geleitet, die den Schlaf-Wach-Rhythmus und das Erregungsniveau reguliert (Brodal, 2016).

Manche Bahnen verlaufen über den Thalamus, welcher als Filter für die Weiterleitung der Informationen dient. Andere laufen in den orbitofrontalen Kortex. Dessen Aufgabe ist die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen, das olfaktorische Gedächtnis und die Einbettung von Geruchsinformationen in das Entscheidungs- und Belohnungssystem (Courtiol & Wilson, 2015; Gottfried, 2006; Silbernagl et al., 2018, S. 380). Dieses gesamte System ist die Grundlage für Verhalten, welches durch den Geruchssinn gesteuert bzw. beeinflusst wird (Manzini et al., 2014).

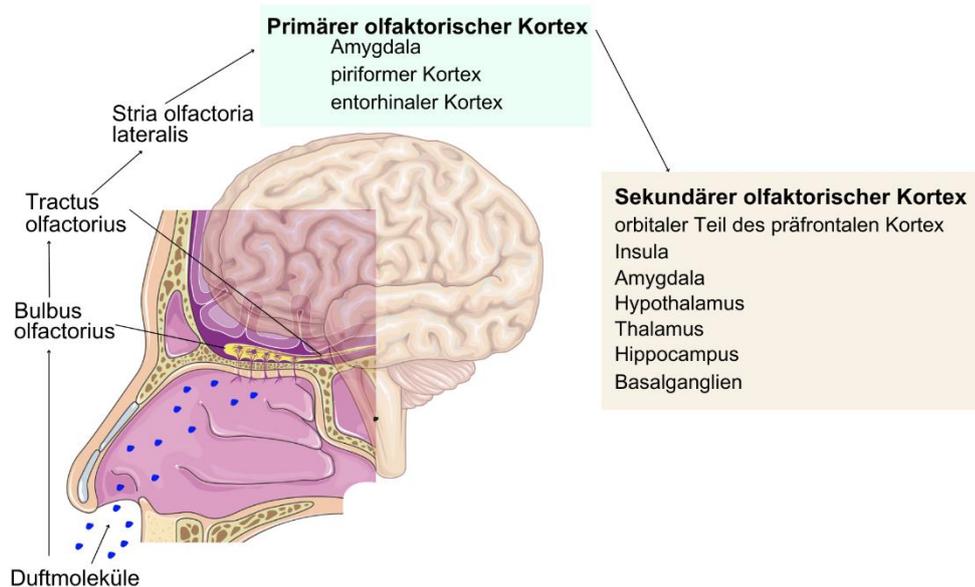


Abbildung 2 zentrale Verarbeitung olfaktorischer Signale (modifiziert nach (Manzini et al., 2014))
(Illustrationen übernommen und bearbeitet von Servier Medical Art by Servier, Lizenz unter CC BY 4.0.,
siehe: <https://smart.servier.com> zuletzt abgerufen am 31.01.2025, Abbildung erstellt mit Canva)

2.2 EOG – Entstehung negativer Potentiale

Das Elektroolfaktogramm (EOG) bezeichnet ein negatives elektrisches Potenzial, welches an der Oberfläche des Riechepithels abgeleitet wird. Es repräsentiert die

Summe der Generatorpotenziale der Riechrezeptorneuronen (Scott & Scott-Johnson, 2002).

Diese Summierung der verschiedenen Potentiale erfolgt, weil alle Zellen gleich ausgerichtet sind, nämlich senkrecht zur Oberfläche des Riechepithels (Lapid & Hummel, 2013a).

Am Menschen wurde die erste Aufzeichnung eines EOGs 1969 veröffentlicht (Osterhammel et al., 1969). Ottoson untersuchte dies 1955 bereits am Frosch und stellte fest, dass das EOG die Signaltransduktion (Signalübertragung) des Riechepithels beschreibt (Ottoson, 1955).

Die Amplitude und Dynamik des EOGs geben Aufschluss darüber, wie bestimmte Faktoren (z. B. genetische Veränderungen oder experimentelle Bedingungen) die molekularen Eigenschaften und somit die Signalweiterleitung der Riechzellen beeinflussen (Cygner et al., 2010). Die Elektrode zur Aufzeichnung des EOGs liegt der Oberfläche der Zilien im Riechepithel auf, wo sich die Riechrezeptoren befinden. Diese initiieren die Depolarisation der Membran, sobald ein Duftmolekül bindet. Depolarisation bedeutet, dass positive Ionen (Na^+ und K^+) in die Zelle einströmen. Diese Änderung des Potentials, die durch den Einstrom positiver Ionen verursacht wird, wird als Generatorpotential bezeichnet. Im Zytoplasma wird ein positives Potential generiert, während an der äußeren Membran ein negatives Potential entsteht, da die positiven Ionen dort fehlen. Das negative Potential der äußeren Membran stellt das Signal dar, welches im EOG aufgezeichnet wird (Firestein & Shepherd, 1991; Scott & Scott-Johnson, 2002; Takagi et al., 1968).

Aus der Bewegung der Ionen entlang der Membran lässt sich schließen, dass EOGs letztendlich durch das Generatorpotential und das positive Potential in der Zelle entstehen. Natrium (Na^+) spielt eine sehr wichtige Rolle in der Entstehung des negativen Rezeptorpotentials. Die Amplitude des EOGs verringerte sich stark oder verschwand komplett in Experimenten, in welchen dem Riechepithel das Natrium entzogen wurde (Takagi et al., 1968). Außerdem wurde herausgefunden, dass bei einem einzelnen Probanden die Variabilität der EOG-Antwort gering ist, aber im Vergleich zwischen mehreren Probanden hoch (Lapid et al., 2009).

Der Ausschlag der Kurve des EOG korreliert mit der Konzentration des zugeführten Duftes und es lässt sich beobachten, dass die EOG-Kurve duftspezifisch ist, sowohl bei einem einzelnen Menschen als auch im Vergleich mehrerer (Lapid et al., 2009; Lapid & Hummel, 2013a).

Die Form des EOG-Signals kann variieren, was auf unterschiedliche Mechanismen der Signalentstehung im olfaktorischen Epithel hinweist. Die variable Signalform ist insbesondere bei der Auswertung relevant, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Es wurde beobachtet, dass entweder zu Beginn ein schneller positiver Anstieg zu beobachten ist, der dann negativ wird oder, dass ein durchgehend negativer Ausschlag entsteht. Der anfängliche positive Ausschlag besitzt jedoch immer eine kleinere Amplitude als der nachfolgende negative Teil. Diese Unterschiede könnten auf variationsreiche elektrophysiologische Prozesse der Riechzellen oder auf unterschiedliche Stimulationsbedingungen zurückzuführen sein (Lapid & Hummel, 2013a; Ottoson, 1955).

Im menschlichen Körper entstehen durch die Aktivität von Nerven- und Sinneszellen elektrische Signale, die mit elektrophysiologischen Methoden wie dem EOG aufgezeichnet werden können (Reilly & Lee, 2010). Das EOG basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie das EEG (Elektroenzephalographie). Da beide Verfahren elektrische Signale von Nervenzellen an der Körperoberfläche messen, können ähnliche Analyseverfahren angewendet werden, auch wenn die anatomischen Strukturen unterschiedlich sind (Kalaganis et al., 2021; Reilly & Lee, 2010).

2.2.1 Vorteile und Nachteile des EOGs

Das Elektroolfaktogramm bietet sowohl Vor- als auch Nachteile.

Ein wesentlicher Vorteil ist die Objektivität dieses Messverfahrens, da es unabhängig von der aktiven Teilnahme der Probanden zuverlässige Messwerte liefert. Zudem ermöglicht es die direkte Messung der Potenziale des Riechepithels, wodurch es zur Überprüfung der Riechfunktion auf zellulärer Ebene genutzt werden kann. Das EOG

bildet die Summe der Generatorpotenziale zuverlässig ab und stellt somit eine präzise Methode zur Analyse der olfaktorischen Signalverarbeitung dar.

Auf der anderen Seite ist das EOG im Vergleich zu anderen etablierten Riechtests wie den Sniffin´ Sticks deutlich zeit- und kostenaufwendiger. Für die Durchführung ist eine spezielle technische Ausrüstung erforderlich, was den Einsatz auf spezialisierte Labore und Kliniken beschränkt. Außerdem ist eine gewisse Expertise des Personals erforderlich. Der Umgang mit dem Endoskop sollte geübt sein, um die Elektrode richtig platzieren zu können. Außerdem ist das EOG im Vergleich zu anderen Riechtests weniger komfortabel, da die Elektrode direkt am Riechepithel platziert werden muss. Dies kann als sehr unangenehm empfunden werden und ist nicht für alle Patienten geeignet. Mögliche Kontraindikationen umfassen anatomische Veränderungen der Nasenhöhle wie Septumdeviationen sowie chronische Rhinosinusitis oder vorausgegangene nasale Operationen, die den Zugang zum Riechepithel erschweren oder die Messung beeinträchtigen können.

Trotz dieser Einschränkungen bietet das EOG als objektives neurophysiologisches Messverfahren entscheidende Vorteile in bestimmten klinischen und experimentellen Zusammenhängen, insbesondere wenn eine detaillierte Analyse der Riechfunktion auf Rezeptorebene erforderlich ist (Furukawa et al., 1989; Kalaganis et al., 2021; Reilly & Lee, 2010).

2.4 aktueller Forschungsstand zur Verarbeitung von Duftmischungen

In unserem Leben werden wir mit einer Vielzahl von Gerüchen konfrontiert. Selten bestehen diese aus nur einem Duft. Meistens sind es Duftmischungen, welche aus vielen verschiedenen einzelnen Düften zusammengesetzt sind (Chan et al., 2018).

Wie bereits oben im Kapitel 2.1.1 „Das periphere olfaktorische System“ erklärt, werden Düfte über ein eigenes Aktivierungsmuster der unterschiedlichen Rezeptoren

und den dazugehörigen Neuronen kodiert, weil wir Menschen mehr Düfte wahrnehmen können, als wir Riechrezeptoren besitzen (Silbernagl et al., 2018, S. 380). Dadurch, dass durch eine Duftmischung sozusagen viele einzelne Duftmoleküle gleichzeitig aufgenommen werden, wird auch eine größere Anzahl an Riechrezeptoren aktiviert als bei einzelnen Düften (Chan et al., 2018).

Eine Duftmischung kann entweder als homogen oder heterogen wahrgenommen werden (Berglund et al., 1976). Homogen bedeutet, dass sich die verschiedenen Bestandteile der Duftmischung zu einem einheitlichen, neuen Duft verbinden und die riechende Person keine einzelnen Komponenten erkennen kann (auch *blending mixture* genannt). Homogene Duftmischungen können drei verschiedene Interaktionsmuster aufweisen: Addition, Hyperaddition oder Hypoaddition (siehe Abbildung 3). Dies hängt von den verwendeten Duftstoffen und deren Konzentrationen ab.

Addition bedeutet, dass die Gesamtwahrnehmung der Duftmischung genau der Summe der Antworten auf die Einzelkomponenten entspricht. Die neuronale Antwort auf Rezeptorebene zeigt keine Verstärkung oder Reduktion im Vergleich zu den Reizantworten auf die Einzelkomponenten.

Hyperaddition beschreibt den Fall, in dem die Wahrnehmung der Mischung intensiver oder qualitativ anders ist als die bloße Summe ihrer Einzelkomponenten. An den Riechrezeptoren zeigt sich dabei für die Mischung eine stärkere neuronale Antwort, die die Summe der Signale der Einzelkomponenten übersteigt. Dies kann zu emergenten (d.h. neu entstandenen) Eigenschaften führen, welche in den Einzelkomponenten nicht vorhanden sind.

Hypoaddition hingegen tritt auf, wenn die Antwort auf die Duftmischung geringer ist als die summierten Signale der einzelnen Komponenten, was darauf hindeuten kann, dass manche Komponenten sich gegenseitig abschwächen und somit zu einer reduzierten neuronalen Reizantwort der Mischung führen (Thomas-Danguin et al., 2014).

Einzelne Düfte



Homogene Duftmischung



Abbildung 3 theoretische Verarbeitung von homogenen Duftmischungen, wenn die Mischung aus zwei Komponenten besteht. (Abbildung wurde modifiziert nach (Thomas-Danguin, 1997; Thomas-Danguin et al., 2014) erstellt mit Canva)

„Heterogene Duftmischung“ bedeutet, dass man einzelne Komponenten einer Mischung erkennen kann bzw. sie stärker wahrnimmt, als andere Komponenten (Thomas-Danguin et al., 2014; Thomas-Danguin & Chastrette, 2002). Die Wahrnehmung und Qualität der Duftmischung ist in diesem Fall also abhängig von der (stärkeren) Komponente (Wise & Cain, 2000). Diese Art von Komposition lässt sich auch als „maskierende Duftmischung“ beschreiben.

In unserer Studie stellten die Düfte von Ananas (PIN) und Grenadine-Sirup (RC) homogene, hyperadditive Mischungen dar. Die fruchtige Mischung (OVR) fungierte als heterogene, maskierende Mischung.

2011 wurde eine Studie an neugeborenen Kaninchen durchgeführt, um herauszufinden, wie die homogene oder heterogene Wahrnehmung einer Duftmischung entsteht und wie sie durch bekannte Gerüche, also durch die Erinnerung, beeinflusst werden. Als Ergebnis zeigte sich, dass Kaninchen, welche zuvor bereits den Duft der einzelnen Komponenten einer homogenen Duftmischung kannten, einzelne Bestandteile der Mischung besser erkennen konnten (elementare Wahrnehmung). Der vertraute Geruchsstoff stach subjektiv mehr aus der Mischung hervor. Neurobiologisch lässt sich dieses Phänomen dadurch erklären, dass durch den Lerneffekt die neuronale Kodierung der einzelnen Duftkomponenten im Riechkolben weniger überlappt, sodass die Kaninchen die einzelnen Bestandteile besser wahrnehmen können. Reguliert wird dies über inhibitorische Neuronen. Im

Gegensatz dazu konnten Kaninchen, die vorher nur die Duftmischung kannten, diese eher als einheitlichen Duft wahrnehmen. Sie zeigten hingegen weniger oder gar keine Reaktion gegenüber den einzelnen Bestandteilen, sodass diese schlechter verarbeitet werden konnten. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrnehmung einer Duftmischung durch eine andere Duftmischung beeinflusst werden kann, wenn beide gemeinsame Komponenten enthalten (Sinding et al., 2011).

In einer ähnlichen Studie mit menschlichen Probanden nahmen Versuchspersonen, welche die homogene Ananas-Duftmischung bereits kannten, diese als weniger komplex wahr. Teilnehmer, die hingegen einzelne Komponenten wie Ethyl-Isobutyrat oder Ethylmaltol bereits kannten, empfanden die Mischung als komplexer. Bei einer heterogenen Duftmischung wurde beobachtet, dass Komponenten, die wiederholt gemeinsam in einer Mischung präsentiert wurden, anschließend Eigenschaften anderer Komponenten zugeschrieben bekamen. Beispielsweise wurde ein rauchiger Geruch subjektiv als leicht bananig wahrgenommen, wenn diese Düfte zuvor in einer gemeinsamen Mischung zugeführt worden waren. Die Verknüpfung von früheren Erfahrungen, Erinnerungen und der nachfolgenden Anpassung der Geruchswahrnehmung werden dem linken orbitalen Teil des inferioren frontalen Gyrus zugeschrieben (Sinding et al., 2021). Die Ergebnisse dieser Studien verdeutlichen, dass vorherige Erfahrungen und Erinnerungen maßgeblich die subjektive Bewertung von Düften beeinflussen.

Fest steht, dass sich die (Reiz)Antwort auf einen einzelnen Duft verändert, sobald gleichzeitig ein zweiter Duft vorhanden ist. Das bedeutet, dass es zwischen Düften Interaktionen geben muss, welche Effekte auf die Riechrezeptoren haben und somit die Wahrnehmung verändern (de March et al., 2020).

Die Rolle von Geruchsstoffen als Agonisten und Antagonisten für die olfaktorischen Rezeptoren eröffnet einen neuen Blickwinkel auf die Entschlüsselung des Rezeptor-Codes für Geruchsstoffmischungen. Dieser Vorgang führt häufig zu neuen Wahrnehmungsqualitäten, welche in den einzelnen Bestandteilen der Mischung ursprünglich gar nicht vorhanden sind. Diese neu entstandenen Wahrnehmungen lassen sich auch als emergente Eigenschaften bezeichnen (Oka et al., 2004).

Mit unseren verwendeten PIN- und RC-Mischungen sollte jeweils ein homogener Duft vom Probanden wahrgenommen werden. Die heterogene OVR-Mischung setzt sich aus Whiskylacton (WL) und Isoamylacetat (IA) zusammen. Diese beiden Komponenten kommen natürlicherweise in Rotwein vor (Chaput et al., 2012). Bei Ratten wurde beobachtet, dass sie vermehrt oder vermindert auf die Duftmischung reagieren, abhängig von der Konzentration des WL. Für den Menschen steigt die Wahrnehmung der fruchtigen Komponente (IA), wenn von WL nur eine geringe Konzentration in der Mischung vorhanden ist (de March et al., 2020; Thomas-Danguin et al., 2014). In einer Studie wurde herausgefunden, dass IA als Agonist auf verschiedene Riechrezeptoren einwirkt. Viele Rezeptoren, die auf IA reagieren, sind allerdings auch empfindlich gegenüber WL. Die Rezeptoren hingegen, die auf WL reagieren, sind meistens unsensibel gegenüber IA. Wenn WL und IA in einer Duftmischung vorhanden sind, ist WL also in der Lage die Aufnahme, Verarbeitung und das Signal im EOG des IAs größtenteils zu unterdrücken (Chaput et al., 2012; de March et al., 2020).

Die Wahrnehmung einer Duftmischung ist weder eine einfache Addition, noch der Durchschnitt der einzelnen Komponenten (Oka et al., 2004; Thomas-Danguin et al., 2014).

Die Signale, die durch Duftmischungen erzeugt werden, sind stabiler und haben eine kürzere Latenzzeit als die von einzelnen Düften. Das heißt, dass sie schneller generiert werden. Die Stabilität zeigt sich darin, dass das olfaktorische System konsistenter gegenüber Konzentrationsänderungen von Mischungen ist. Es reagiert weniger empfindlich auf Änderungen der Konzentration als bei einzelnen Düften. Zudem wird angenommen, dass Mischungen effektivere Reize darstellen, da sie stärkere Signale an das Gehirn senden und somit eine größere Wirkung haben.

Die Latenzen werden kürzer, weil die Bindungsrate der Moleküle nicht linear, sondern überproportional mit der Konzentration des Geruchsstoffs zunimmt. Das heißt, wenn die Konzentration eines Geruchsstoffs etwas zunimmt, reagiert das System nicht einfach linear (z. B. Verdopplung der Konzentration → Verdopplung der Bindungsrate), sondern die Bindungsrate steigt viel stärker an. Gleichzeitig entstehen

auch stabilere Aktivitätsmuster durch den Wettbewerb verschiedener Liganden um die Rezeptorstellen (Chan et al., 2018). Es findet also auf Rezeptorebene im Riechepithel eine weitreichende Modifikation der Informationen der Duftmischungen statt, bevor diese an den Riechkolben weitergeleitet werden.

Antagonismus stellt ein charakteristisches Merkmal der Bindung von Liganden an die Riechrezeptoren dar. Dieser Vorgang spielt eine zentrale Rolle in der Geruchsverarbeitung und trägt zur Regulation der Wahrnehmung einer Duftmischung auf Rezeptorebene bei. Gleichzeitig weisen Agonisten und Antagonisten in vivo oft sehr ähnliche Bindungsaffinitäten auf, was darauf hin deutet, dass für jeden Agonist ein Antagonist existieren könnte, der nicht nur eine ähnliche Affinität zum Rezeptor aufzeigt, sondern auch eine gleich starke blockierende Wirkung besitzt (Pfister et al., 2020). Bei G-Protein-gebundenen Proteinen kommt es häufig zur allosterischen Modulation, auch nicht-kompetitive Hemmung genannt. Das bedeutet, dass ein Molekül nicht an die Hauptbindungsstelle, sondern an eine allosterische Bindungsstelle bindet und sich anschließend die Konformation der Hauptbindungsstelle verändert. Die Bindung eines anderen Moleküls an der Hauptbindungsstelle kann dadurch sowohl gehemmt als auch verstärkt werden (Rospars et al., 2008b).

Bei Nagetieren wurde eine Verstärkung der Signale der Riechneuronen bei Stimulationen mit Duftmischungen beobachtet, was darauf hindeutet, dass die nicht-kompetitive Hemmung auch an den G-Protein-gebundenen Proteinen im Riechepithel stattfindet und so Signale einzelner Komponenten verstärkt werden können (Trimmer et al., 2023).

Im Allgemeinen kann man sagen, dass manche Agonisten auch als Antagonisten für andere Rezeptoren fungieren können, was es schwierig macht, die Prozesse nachzuvollziehen und zu unterscheiden, ob die Inhibition oder Verstärkung eines Signals auf peripherer oder zentraler Ebene im olfaktorischen System stattfindet (de March et al., 2020; Fukutani et al., 2023). Letztendlich sind die genauen Mechanismen von Agonismus und Antagonismus in der Duftwahrnehmung noch nicht vollständig verstanden. Bekannt ist zwar, dass sie eine wichtige Rolle spielen, aber wie genau Rezeptoren interagieren und wie diese Wechselwirkungen neue Wahrnehmungsqualitäten erzeugen, bleibt noch unklar.

2.5 Einflüsse auf die Duftwahrnehmung: Kultur, Genetik, Psychologie

Die Verarbeitung von Düften wird neben oben genannten Faktoren sowohl durch kulturelle als auch genetische Faktoren beeinflusst. In manchen Kulturen spielt der Geruchssinn eine zentrale Rolle im Alltag, während er in anderen weniger bewusst wahrgenommen und somit auch weniger sprachlich differenziert wird. Die Art und Weise, wie über Düfte kommuniziert wird, beeinflusst letztendlich auch ihre Wahrnehmung (Majid, 2021).

Neben kulturellen Einflüssen gibt es genetische Variationen, die das individuelle Riechvermögen beeinflussen. Wie an anderer Stelle dieser Arbeit (siehe 2.1.1 Das periphere olfaktorische System) bereits erwähnt, besitzen Menschen viel mehr Gene für die Riechrezeptoren, als sie tatsächlich exprimieren. Individuen exprimieren unterschiedliche Gene und somit variiert das Repertoire an Riechrezeptoren in verschiedenen Menschen, was maßgeblich die Geruchswahrnehmung beeinflusst (Trimmer et al., 2019). Diese genetischen Unterschiede könnten teilweise erklären, warum Menschen verschiedener Herkunft unterschiedlich empfindlich auf Gerüche reagieren (Menashe et al., 2003; Trimmer et al., 2019).

Obwohl es interindividuelle Unterschiede in der Wahrnehmung von Düften gibt, scheint die Bewertung von unangenehmen Gerüchen kulturübergreifend relativ konstant zu sein. Hingegen variieren Vorlieben für angenehme Düfte sowohl zwischen als auch innerhalb von Kulturen, da diese stark von individuellen Erfahrungen und emotionalen Assoziationen geprägt sind (Arshamian et al., 2022).

Neben kulturellen und genetischen Faktoren beeinflussen auch psychologische Prozesse, insbesondere Erwartungen und Emotionen, die Wahrnehmung von Düften. Allein die Bezeichnung eines Dufts kann dessen Wahrnehmung erheblich verändern. Beispielsweise wurde ein identischer Duft als unangenehmer empfunden, wenn er als „Körpergeruch“ beschrieben wurde, anstatt als „Cheddar-Käse“ (de Araujo et al., 2005). Aber auch ohne negative Assoziationen beeinflusst die Benennung die

Bewertung. Wenn ein Duft ohne Zuordnung präsentiert wird, basiert seine Wahrnehmung stärker auf der tatsächlichen sensorischen Empfindung als auf vorgefassten Erwartungen (Herz, 2003).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Duftforschung, insbesondere im Bereich der Duftmischungen, vor zahlreichen Herausforderungen steht. Die Wahrnehmung von Düften ist individuell und wird durch Erfahrungen, Erwartungen, kulturelle Prägung und Emotionen beeinflusst (Bontempi et al., 2024; Chen et al., 2022; Soudry et al., 2011b). Diese Faktoren erschweren die Generalisierbarkeit von Studienergebnissen.

Bisherige Studien fokussierten sich primär auf neurobiologische Prozesse, während die subjektive Bewertung von Duftmischungen kaum eine Rolle spielte. Unsere Studie berücksichtigt erstmals die subjektiven Bewertungen und individuellen Wahrnehmungen der Teilnehmer als zentrales Kriterium in der Analyse.

Zwar existieren bereits zahlreiche Studien zur Wahrnehmung von Duftmischungen, viele davon weisen jedoch Grenzen auf. Die meisten grundlegenden Erkenntnisse über Duftmischungen stammen aus Tiermodellen (Sinding et al., 2011). Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist begrenzt, da Tiere andere Rezeptorausstattungen und Wahrnehmungsstrategien besitzen. Eine zentrale offene Frage bleibt daher, welche neuronalen Mechanismen beim Menschen für die Verarbeitung homogener und heterogener Duftmischungen verantwortlich sind und wie neue Eigenschaften generiert werden.

Ein weiteres Problem besteht in der Intensitätsabhängigkeit der Wahrnehmung von Duftmischungen, die in vielen Studien nicht systematisch kontrolliert wurde. Um diesen Faktor zu minimieren, wurden die Duftstoffkonzentrationen in unserer Studie vorab ausgiebig geprüft und ggf. angepasst.

In unserer Studie sollten einige dieser offenen Fragen geklärt werden. Besonders ist hierbei, dass die subjektiven Wahrnehmungsurteile systematisch in die Datenanalyse integriert und anschließend mit den neuronalen Aktivitätsmustern in der Zeit-Frequenz-Analyse verknüpft wurden. Dadurch konnte untersucht werden, wie individuelle Wahrnehmungen mit objektiven neuronalen Prozessen

zusammenhängen und welche Mechanismen der Duftmischungsverarbeitung zugrunde liegen.

3. Hypothesen

In dem Projekt standen drei Hypothesen im Vordergrund:

1. Hyperadditive Mischungen führen im Vergleich zu ihren Einzelkomponenten oder maskierenden Mischungen zu einer intensiveren olfaktorischen Verarbeitung. Dies zeigt sich sowohl in einer stärkeren subjektiven Bewertung als auch in einer signifikant stärkeren EOG-Antwort.
2. Die maskierende Mischung zeigt durch die Interaktion der Komponenten einen Maskierungseffekt, bei dem die dominante Einzelkomponente die Wahrnehmung der Gesamtmischung überlagert. Dies führt zu einer geringeren Differenzierung der Gesamtwahrnehmung und zu einem reduzierten EOG-Signal im Vergleich zu anderen Mischungen.
3. Die peripheren Aktivitätsmuster unterscheiden sich deutlich zwischen hyperadditiven und maskierenden Mischungen. Hyperadditive Mischungen gehen mit stärkeren EOG-Antworten (z. B. Amplitude, spezifische Zeit-Frequenz-Eigenschaften) und zusätzlichen Wahrnehmungsqualitäten einher, die sich nicht allein durch die Summe der Einzelkomponenten erklären lassen. Bei maskierenden Mischungen hingegen wird eine geringere EOG-Antwort gemessen, was auf eine reduzierte periphere Informationsverarbeitung hinweist.

4. Material und Methoden

4.1 Ethische Rahmenbedingungen

Der Studienplan wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden mit dem Aktenzeichen BO-EK-149042022 vorgelegt. Die klinische Testung an den Probanden wurde am 11. Juli 2022 genehmigt.

Bei der Planung und Durchführung dieser Studie galten die ethischen Grundsätze der medizinischen Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes.

Vor Beginn der Studie wurden jedem Probanden der Ablauf der Studie, Ziele und Hintergründe der Untersuchungen ausführlich erläutert. Fragen konnten gestellt werden und wurden vor Beginn der Studie beantwortet. Außerdem wurde ausführlich über mögliche Risiken und Nebenwirkungen des Versuchs aufgeklärt. Es wurde im Vorfeld auch über die pseudonymisierte Datenverarbeitung und -aufbewahrung gesprochen. Die Teilnahme geschah auf Freiwilligenbasis. Jeder Teilnehmer wurde darüber informiert, dass er jederzeit (auch ohne Angabe der Gründe) abbrechen kann. Zusätzlich wurde thematisiert, dass der Untersucher das Recht hat, den Probanden von den Untersuchungen auszuschließen.

4.2 Rekrutierung der Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 61 normosmische Probanden teil (17 männlich, 44 weiblich). Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der Teilnahme zwischen 21 und 36 Jahren alt (Durchschnitt: 25 Jahre). Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über ausgehängte Flyer, Ausschreibungen auf Social Media und Mund-zu-Mund-Propaganda.

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- freiwillige Teilnahme
- Einwilligungsfähigkeit der Teilnehmer
- Volljährigkeit

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Nikotinkonsum
- akute oder chronische Rhinosinusitis
- fortgeschrittene chronische Atemwegserkrankung
- Hyposmie/ Anosmie
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzschrittmacher
- neurodegenerative Erkrankungen
- maligne Erkrankungen unter Therapie
- angeborene oder erworbene Immunschwäche (z. B. HIV, Organtransplantation)
- Dialyse, chronische Nierenerkrankung
- Schwangerschaft

Vor jeder Testung wurde sichergestellt, dass keines der Ausschlusskriterien auf den Teilnehmer zutraf. Nach der Aufklärung über Hintergrund und Ablauf der Studie, Nebenwirkungen, Risiken und Datenschutz willigten die Personen in die Teilnahme an der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich ein. Jeder Teilnehmer erhielt eine moderate finanzielle Aufwandsentschädigung.

4.3 Materialien und Methoden

4.3.1 Das Olfaktometer und die Düfte

Die Duftpräsentation erfolgte durch ein Olfaktometer (OM6B; Burghart, Holm). Dieses Gerät ermöglicht es, die Feuchtigkeit, den Luftstrom, die Temperatur, Dauer und Konzentration der Stimulation zu kontrollieren.

Ein Olfaktometer ist in der Lage kontrollierte Duftreize an die menschliche Riechschleimhaut abzugeben, ohne dabei durch mechanische oder thermische Nebeneffekte die Messung zu verfälschen. Durch die Integration der Duftstoffe in einen konstanten Luftstrom werden diese Nebeneffekte vermieden. Die Temperatur und Luftfeuchtigkeit des Luftstroms lassen sich präzise einstellen und regeln. Die wasserdampfgesättigte Luft am Ausgang des Olfaktometers weist eine Temperatur von 36,5 °C und eine Strömungsrate von 100 ml/s auf. So wird die Duftapplikation als angenehm empfunden und es treten keine störenden Nebeneffekte auf.

Als Trägergas dient reine Luft, die mithilfe eines Kompressors oder einer Druckluftflasche am Eingang des Olfaktometers bereitgestellt wird. Der erforderliche Überdruck lässt sich anhand von Reduzierventilen präzise einstellen. Anschließend wird die Luft durch Aktivkohle geleitet, um Verunreinigungen zu entfernen und eine neutrale Basis für die Geruchsstimulation sicherzustellen. Durch spezielle Durchflussmesser und Nadelventile lässt sich die Strömungsstärke der Luft individuell einstellen. Die gereinigte Luft wird durch Gaswaschflaschen geleitet, in welchen sie entweder mit dem jeweiligen Duftstoff oder Wasser angereichert wird. In einer zusätzlichen Flasche wird das Trägergas über eine große, mit Duftstoff benetzte Oberfläche geleitet, um die Duftstoffanreicherung weiter zu intensivieren. Die duftstoffbeladene Luft gelangt anschließend über Teflonschläuche zu einem ventillosen Schaltstück, welches sich unmittelbar vor der Nase des Probanden befindet. Während der Stimulation ändert sich ausschließlich die molekulare Zusammensetzung der zugeführten Luft. Luftströmung, Temperatur und Luftfeuchtigkeit bleiben konstant. Die Luft, die nur mit Wasser angereichert wird, dient als geruchsneutrale Kontrollbedingung und wird in den Interstimulusintervallen präsentiert. So bleiben Temperatur und Feuchtigkeit konstant, wenn gerade kein Geruchsreiz präsentiert wird.

Außerdem sorgt ein spezielles Absaugsystem dafür, dass die duftstoffbeladene Luft in den Interstimulusintervallen abgeführt wird und somit keine Restgerüche in die Nase gelangen können (Kobal, 1981; Kobal & Hummel, 1988; Yousem et al., 1999).

Die Düfte Vanillin (VAN, CAS: 121-33-5, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) und Ethylmaltol (EM, CAS: 4940-11-8, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) wurden mit 1,2-Propanediol ReagentPlus® 99% (CAS: 57-55-6, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) verdünnt. VAN wurde in einer 10%igen Lösung und EM in einer 20%igen Lösung verwendet.

Isoamylazetat (IA, CAS: 123-92-2, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim), Ethyl-Isobutyrat (EI, CAS: 97-62-1, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) und Whiskylacton (WL, CAS: 39212-23-2, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) wurden unverdünnt genutzt.

Die verwendeten Duftmischungen waren Ananas (PIN), Grenadine-Sirup (RC) und eine fruchtige Mischung (OVR).

Die Ananas-Mischung bestand aus 84% EM und 16% EI. Laut Studien empfiehlt sich jedoch zur optimalen Nachbildung eines Ananas-Duftes ein Mischungsverhältnis von 30 (EI) zu 70 (EM) (Sinding et al., 2015). Die tatsächlich verwendeten Konzentrationsverhältnisse in unserer Studie wichen von dieser Empfehlung ab, da sie an die spezifischen Bedingungen des Versuchsaufbaus angepasst wurden. Als wesentlicher Einflussfaktor erwies sich der im Olfaktometer eingestellte Luftstrom. Zudem wurden vor Studienbeginn mehrere Tests mit verschiedenen Personen durchgeführt, um die Wahrnehmung der Duftmischungen zu evaluieren. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden die finalen Konzentrationen entsprechend justiert.

Die Grenadine-Sirup-Komposition bestand aus 28% IA (IA1) und 72% VAN.

Der RC-Duft kann sich aus bis zu sechs Komponenten zusammensetzen. Zu diesen gehören Vanillin, Frambinon, Isoamylazetat, Beta-Ionon, Essigsäureethylester und Beta-Damascenon (Sinding et al., 2013). Eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte jedoch, dass die beiden Komponenten IA und VAN die zentralen Bestandteile der RC-Mischung sind. Gemeinsam bilden sie eine ebenso treffende Repräsentation des RC-Duftes wie die Mischung, die aus sechs Komponenten besteht. Das Verhältnis von IA und VAN (28 zu 72) wurde aus dieser Studie übernommen (Romagny et al., 2018).

Die fruchtige Mischung setzte sich aus 44% WL und 56% IA (IA2) zusammen. Für diese Mischung sollte laut dem aktuellen Forschungsstand ein Verhältnis von 40 (WL) zu 60 (IA) gewählt werden (Sinding et al., 2015; Thomas-Danguin et al., 2014). Auch hier passten wir die Konzentrationen aufgrund der oben genannten Gegebenheiten an (z. B. Luftstrom, vorherige Evaluationen).

Wenn die einzelnen Komponenten präsentiert wurden, erfolgte dies in den gleichen Konzentrationen wie in der Mischung, um diese gut miteinander vergleichen zu können.

Während die PIN- und RC-Duftmischung harmonisierende Mischungen (*blending mixtures*) darstellten, stellte OVR eine maskierende Mischung (*masked mixture*) dar. Das heißt, dass eine Komponente der Mischung die Wahrnehmung der anderen Komponente unterdrückt. Bei den harmonisierenden Mischungen hingegen verbinden sich beide Komponenten zu einem einheitlichen, neuen Duft.

Die Düfte wurden über eine Nasenseite zugeführt. Der Luftstrom betrug 6,5 Liter pro Minute, war 36 Grad Celsius warm und die relative Luftfeuchtigkeit betrug 80%. Im Interstimulusintervall (15 Sekunden) zwischen den Stimuli wurde dem Probanden angefeuchtete Luft zugeführt.

4.3.2 Die Nasenelektrode

Zur Aufzeichnung der EOG-Potentiale wurde eine mit Ringer-Agar (1%ige Lösung) beschichtete Silber-Silberchlorid-Elektrode (Ag/AgCl) (Silberdraht 99,99%, AG-10W, Science Products GmbH, Hofheim) benutzt (Lapid & Hummel, 2013b). Der Durchmesser des Drahts betrug 0,3 mm, der äußere Durchmesser des isolierenden Teflonschlauches war 0,9 mm, der innere Durchmesser betrug 0,4 mm (Schlauch S1810-06, BOLA, Grünsfeld).

Die Elektrode wurde für jeden Studiendurchlauf maximal 30 Minuten vor Beginn des Experiments vorbereitet. Während der Vorbereitung wurden mehrere Impedanzmessungen mit einem Multimeter (P1070 DMM, PeakTech® Prüf- und Messtechnik GmbH, Ahrensburg) zur Überprüfung der Leitfähigkeit der Elektrode durchgeführt.

4.4 Untersuchungsablauf

Jeder Teilnehmer nahm an einer Sitzung teil, die ca. 1,5 Stunden dauerte.

Diese fand in einem klimatisierten Raum statt und umfasste die Anamnese, einen Riechtest, Atemtraining, eine endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen, die Elektrodenplatzierung am Kopf und in der Nase, und letztendlich die Aufzeichnung des peripheren Schleimhautpotenzials während der Stimulation mit Duftstoffen und Duftmischungen durch das Olfaktometer und die zeitgleiche Evaluation der Düfte durch den Probanden.

Die olfaktometrische Duftpräsentation dauerte insgesamt ca. 10 Minuten. Das korrekte Platzieren und Testen und ggf. Neupositionieren der Elektrode nahmen oft einen großen Teil der Zeit in Anspruch.

Studienablauf

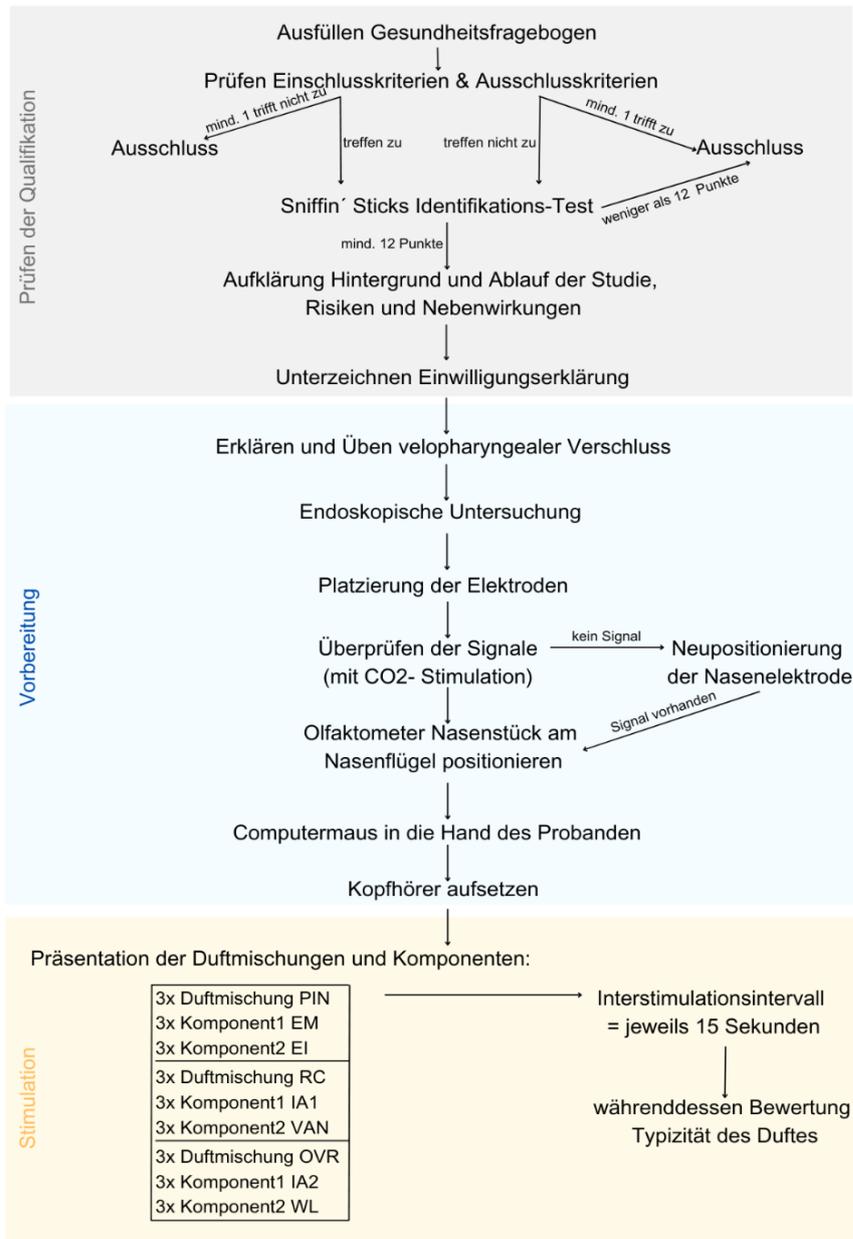


Abbildung 4 beispielhafter Studienablauf

4.4.1 Anamnese

Zu Beginn beantworteten alle Teilnehmer Fragen zu ihrer Gesundheit anhand eines Anamnese-Fragebogens (siehe Anhang 1). Es wurde geprüft, ob die Einschlusskriterien zutrafen und keine Ausschlusskriterien vorlagen.

4.4.2 Sniffin´ Sticks

Als ein Ausschlusskriterium galt Hyposmie oder Anosmie. Da diese im Alltag auch unentdeckt bleiben können (Oleszkiewicz & Hummel, 2019), wendeten wir vor jedem Versuch einen objektiven Test an, um die Riechfunktion der Probanden zu testen.

Die Sniffin´ Sticks gelten als standardisierte, validierte und quantitative Methode zur Untersuchung der Riechfunktion (*AWMF Leitlinienregister*, 2023). Beim Sniffin´-Sticks-Test werden Duftstifte genutzt, um drei verschiedene Eigenschaften des Geruchssinns zu testen: die Ermittlung der Geruchsschwelle, die Diskrimination von Gerüchen und die Identifikation von Düften (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000). Zum Screenen der Riechfunktion und Ausschluss einer Anosmie ist der Identifikationstest ausreichend (*AWMF Leitlinienregister*, 2023). Hierfür kann entweder der Identifikationstest mit 12 Duftstoffen (Hummel et al., 2001) benutzt werden oder der Identifikationstest, welcher Teil des dreiteiligen Sniffin-Sticks Tests ist und aus 16 verschiedenen Düften besteht (Burghart Messtechnik, Holm) (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000).

Die Duftstifte enthalten eine Duftstofflösung (Kobal et al., 2000). Die enthaltenen Duftstoffe werden freigesetzt, wenn die Kappe abgenommen wird. Die Stiftspitze wird dann ca. 2 cm vor den Naseneingang gehalten, um die Gerüche zu applizieren. Dabei wird die Nase des zu Untersuchenden nicht berührt. Die Duftstifte sind somit wiederverwendbar und auch die Tests sind an verschiedenen Personen wiederholt anwendbar. Der von uns genutzte Identifikationstest kann auch selbstständig durchgeführt werden (*AWMF Leitlinienregister*, 2023).

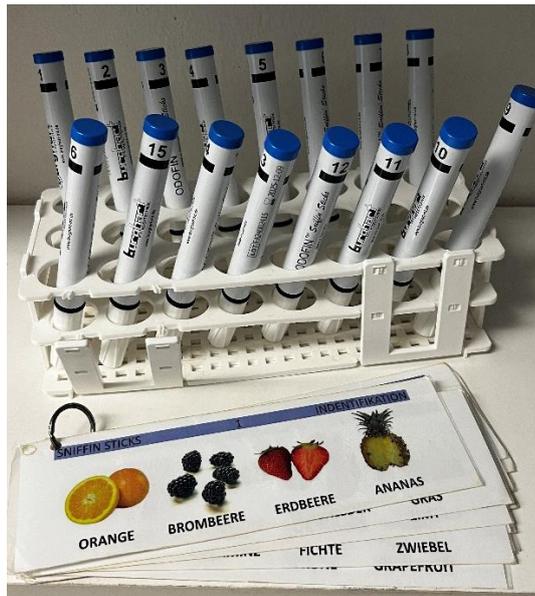


Abbildung 5 Sniffin´Sticks Identifikationstest und die dazugehörigen Antwortmöglichkeiten (Quelle: eigene Aufnahme)

In unserem Versuch nutzten wir den Identifikationstest aus der Sniffin´-Sticks-Serie, welcher aus 16 allgemein bekannten Düften besteht, die in 1,2-Propandiol gelöst wurden. Diese wurden dem Probanden in einer Konzentration oberhalb der Riechschwelle präsentiert. Zunächst las der Proband die vier Antwortmöglichkeiten. Anschließend wurde ihm für ca. 3 Sekunden der jeweilige Duftstift präsentiert. Nur eine Antwort stellte die korrekte Lösung für den präsentierten Duft dar. Das stimulationsfreie Intervall zwischen den einzelnen Düften betrug jeweils ca. 20 bis 30 Sekunden. In dieser Zeit entschied sich der Teilnehmer, um welchen Duft es sich seiner Meinung nach handelte. Für jede richtige Antwort gab es einen Punkt (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000).

Die erfolgreiche Identifizierung einzelner Geruchsstoffe aus einer Liste von vier Antwortmöglichkeiten sollte bei gesunden Probanden mehr als 75 Prozent betragen (Hummel et al., 1997). Teilnehmer dieser Studie haben also minimal 12 richtige Antworten erzielt. Eine Musterlösung des Identifikationstests findet sich im Anhang (siehe Anhang 2).

4.4.3 Atemtechnik

Jedem Teilnehmer wurde eine spezielle Atemtechnik (Velopharyngealverschluss) erklärt und demonstriert. Der velopharyngeale Verschluss hilft, den Atemfluss in der Nase zu verhindern (Hummel et al., 2006), damit die Nasenelektrode während des Experiments möglichst nicht durch Luftströmung bewegt wird und die Riechreize nicht durch die Atemluft beeinflusst werden.

Der Proband wurde aufgefordert, während der Stimulation mit den Duftmischungen und Düften durch den Mund zu atmen und, wenn möglich, das weiche Gaumensegel aktiv mit dem Zungenrücken im Rachenraum anzuheben (Kareken et al., 2004). Beim Atmen durch den Mund hebt sich das weiche Gaumensegel oft automatisch, was die Nasenhöhle von Rachen und Mundhöhle trennt. Die Technik wurde den Teilnehmern zunächst erklärt und dann demonstriert. Anschließend übten die Teilnehmer die Technik selbstständig. Sollte ein Teilnehmer Schwierigkeiten haben, wurde die Übung wiederholt, bis er es beherrschte.

Zur Kontrolle der Technik könnte ein Spiegel vor der Nase platziert werden, um sicherzustellen, dass dieser nicht beschlägt. Es gibt auch spezielle nasale Druckmessgeräte, um die Durchführung der Atemtechnik zu überprüfen (Kareken et al., 2004). In unserem Experiment wurden diese Kontrollmethoden jedoch nicht eingesetzt. Die korrekte Durchführung wurde durch die bloße Beobachtung der Teilnehmer eingeschätzt.

4.4.4 Endoskopische Untersuchung

Bei jedem Probanden wurde eine endoskopische Untersuchung der Nasenhöhlen durchgeführt, um die anatomischen Strukturen zu visualisieren und zu analysieren. Diese Untersuchung ermöglichte eine detaillierte Beurteilung und einen Vergleich der linken und rechten Nasenseite, um die geeignetere Seite für die Platzierung der Elektrode zu bestimmen. Dabei wurden insbesondere die Nähe zur olfaktorischen

Region bzw. der bessere Zugang zu dieser sowie die anatomische Beschaffenheit der Nasenstrukturen berücksichtigt, um eine präzise und sichere Elektrodenplatzierung durchführen zu können.

Es wurde ein starres Endoskop mit einer 30 Grad Optik genutzt (Karl Storz Se & Co. KG, Tuttlingen). An dieses wurde eine LED-Lichtquelle (11301 DG, Karl Storz Se & Co. KG, Tuttlingen) angebracht. Vor dem Einführen in die Nase wurde die Endoskopspitze mit zwei bis drei Tropfen Antibeschlagmittel (Antifog Agent, MoNo chem-pharm Produkte GmbH, Wien, Österreich) bedeckt. Nach jedem Gebrauch legten wir das Endoskop in eine Desinfektionslösung (gigasept® AF forte, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt). Anschließend wurde es mit Wasser abgespült und konnte für die nächste Untersuchung genutzt werden.

4.4.5 Platzierung der Elektroden

Bei jedem Probanden wurden verschiedene Elektroden angebracht, um die generierten Signale aufzeichnen zu können. Neben der intranasalen Elektrode kamen ausschließlich Napfelektroden zum Einsatz.

Nach der Positionierung des Probanden in sitzender Haltung wurde zunächst die Haut von überschüssigem Sebum und ggf. Verunreinigungen befreit, um einen besseren Kontakt der Elektroden mit der Haut zu erzielen. Dann wurde auf beiden Seiten eine Erdungselektrode am *processus mastoideus* (Mastoidfortsatz) angebracht. Daraufhin wurde auf beiden Ohrläppchen jeweils eine Referenzelektrode befestigt. Schließlich wurde oberhalb einer Augenbraue eine Elektrode zur Erfassung von Zwinker-Artefakten positioniert. Bei diesen Napfelektroden wurde eine Elektrodencreme (SACS2 Electrode Cream, Spes Medica Srl, Genova, Italien) benutzt, um eine stabile Signalübertragung zu gewährleisten.

Abschließend wurde die intranasale Elektrode unter endoskopischer Sicht eingeführt und im Bereich der Riechspalte, oberhalb der mittleren Nasenmuschel, platziert (siehe Abbildung 1 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Die Elektrode wurde mittels verstellbarer Clips auf einem Gestell vor der Nase, welches mit einem gläsernen Brillenmodell verbunden ist, stabilisiert (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (Hummel et al., 2006).

Danach wurden alle Elektrodenkabel an den Verstärker (8-Kanal EEG-System OL026, Burghart Messtechnik, Holm) angeschlossen. Die Abtastrate betrug 1 kHz. Die Impedanz war kleiner als 15 k Ω . Der verwendete Verstärker verfügt über einen fest verdrahteten Bandpassfilter im Bereich von 0,2 bis 30 Hz, der automatisch auf die aufgezeichneten Signale angewendet wurde.

Eine erste Teststimulation mit CO₂ erfolgte nach der Platzierung der Nasenelektrode, um die Präsenz eines trigeminalen Signals in der Nase bzw. den Kontakt der Nasenelektrode mit der Schleimhaut zu überprüfen. Falls notwendig, wurde die Elektrode in der Nasenhöhle neu positioniert, bis ein Signal detektiert werden konnte.

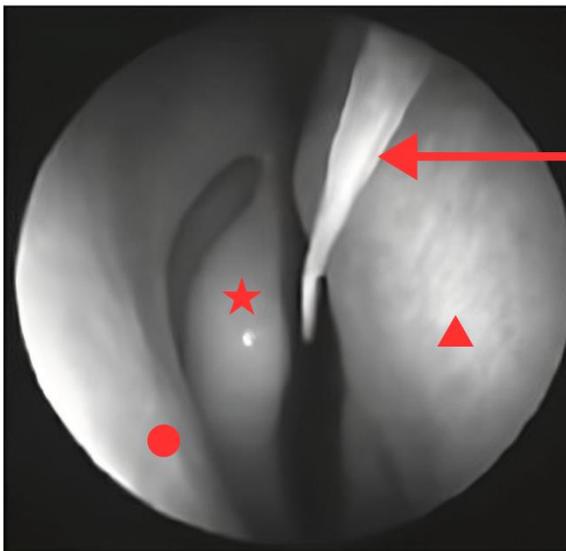


Abbildung 6 endoskopische Sicht auf Positionierung der Nasenelektrode, rechts (mit Dreieck markiert): Septum, links (mit Kreis markiert): die untere Nasenmuschel, Mitte des Bildes (mit Stern markiert): die mittlere Nasenmuschel. Der Pfeil markiert den Teflonschlauch, der die Ag/AgCl-Elektrode enthält. (Quelle: Prof. Dr. Thomas Hummel, bearbeitet mit Canva)

4.4.6 Aufzeichnung des peripheren Schleimhautpotentials

Die Aufzeichnung der durch die Nasenelektrode generierten Potentiale der Riechrezeptoren im Riechepithel erfolgte mit der Software des Verstärkers. Die Duftstoffe des Olfaktometers wurden über einen Teflonschlauch zugeführt, dessen Ende mit einem speziellen Aufsatz für die Nase versehen war, um einen sicheren Halt zu gewährleisten und ein Abrutschen des Schlauchs zu verhindern. Dieser wurde am Naseneingang (auf der gleichen Seite wie die Nasenelektrode) so positioniert, dass die EOG-Elektrode nicht verrutschen konnte und nicht durch Bewegungen beeinflusst wurde. Zusätzlich wurden alle Teilnehmer über Kopfhörer mit weißem Rauschen von 60 Hz vertäubt, um Hintergrundgeräusche zu übertönen und somit unerwünschte Reaktionen wie Schreckreaktionen oder die Entstehung von Erwartungshaltungen aufgrund von Geräuschen des Olfaktometers zu vermeiden.



Abbildung 7A und 7B

7A: gläserloses Brillengestell zur Fixierung der Nasenelektrode mittels verstellbarem Clip

7B: Probandin mit Kopfelektroden, Nasenelektrode, Nasenstück des Olfaktometers und Kopfhörern kurz vor Studienbeginn

(Quelle: eigene Aufnahmen)

4.4.7 Sequenzen im Olfaktometer

Jedem Probanden wurden durch das Olfaktometer verschiedene Düfte zugeführt. Jeder Duft wurde dreimal hintereinander für jeweils eine Sekunde präsentiert, dazwischen war immer ein Interstimulationsintervall von 15 Sekunden.

Die einzelnen Komponenten der Mischungen wurden immer nach der Duftmischung präsentiert. Es gab insgesamt 3 Duftmischungen und zu jeder Duftmischung 2 Einzelkomponenten. Da jeder Geruch dreimal zugeführt wurde, waren es insgesamt 27 Stimulationen in einer Sitzung. Sowohl die Reihenfolge der Duftmischungen als auch die Reihenfolge der Komponenten innerhalb der Mischung wurden randomisiert.

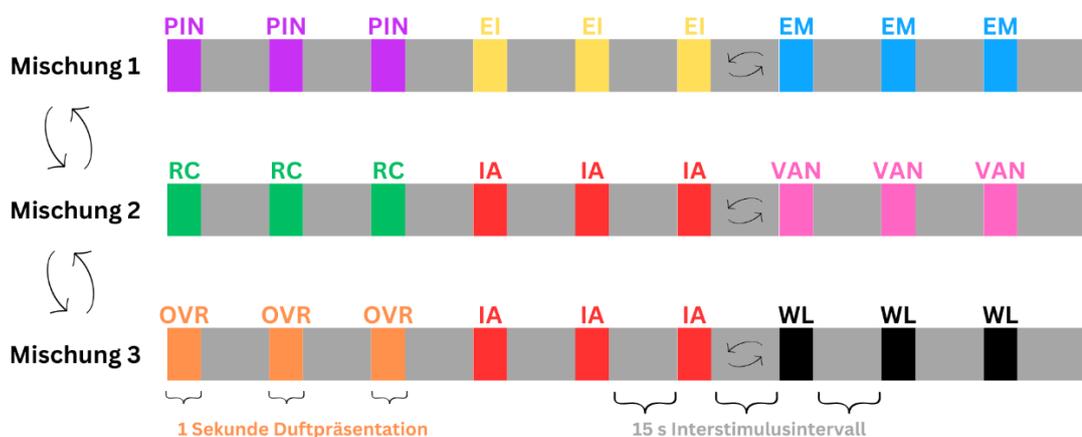


Abbildung 8 beispielhafter Sequenzablauf während der Stimulation, die Pfeile verdeutlichen, dass die Reihenfolge der Mischungen und Bestandteile untereinander randomisiert wurden (Quelle: erstellt mit Canva)

4.4.8 Bewertung der Düfte durch Probanden

Um sicherzustellen, dass die Teilnehmer während des Experiments aufmerksam sind und möglichst nicht so viel blinzeln, spielten sie währenddessen ein einfaches Spiel auf dem Monitor vor ihnen (P. B. Singh et al., 2011). Die Aufgabe bestand darin, mit der Computermaus ein sich bewegendes weißes Quadrat zu verfolgen. Dieses Spiel wurde eingeblendet, während die Düfte zugeführt wurden. Nach jeder Duftpräsentation erschien jeweils eine Frage auf dem Bildschirm. Die Probanden

hatten bis zur nächsten Duftpräsentation Zeit, ihre Antwort einzugeben. Sobald die Antwort eingegeben wurde, erschien wieder das Spiel, um die Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten.

Die gestellten Fragen lauteten: „Wie gut repräsentiert der Geruch Ananas?“, „Wie gut spiegelt der Geruch Grenadine-Sirup wider?“ und „Wie gut stellt die Geruchsprobe einen fruchtigen Duft dar?“.

Vor Beginn des Experiments wurden die Fragen an die entsprechende Reihenfolge der Duftmischungen angepasst. Jede Frage wurde insgesamt neunmal hintereinander gestellt. Dadurch bewerteten die Probanden sowohl die Gesamtmischung als auch die einzelnen Komponenten mit derselben Fragestellung.

Die Bewertung erfolgte über eine visuelle Analogskala, die in Form eines Balkens dargestellt war (Haxel et al., 2012). Die Probanden konnten ihre Einschätzung durch einen einfachen Mausklick auf der Skala abgeben, um Bewegungen während des Experiments zu minimieren und die Position der Elektroden nicht zu beeinträchtigen. Verbale Antworten oder ausführliche schriftliche Eingaben hätten zu verstärkten Bewegungen u.a. im Mund-Nasen-Bereich geführt und wären aufgrund der begrenzten Zeit im Interstimulusintervall schwer umsetzbar gewesen.

4.5 Datenanalyse und statistische Auswertung

Zunächst wurden die Daten von den Bewertungen der Düfte in dem Programm R (Version 4.3.3) aufbereitet. Hierbei wurden linear gemischte Modelle (LMM) verwendet. Diese Modelle erlauben die Berücksichtigung sowohl fester Effekte (z. B. die Typizitätsbewertungen der Düfte) als auch zufälliger Effekte (z. B. unterschiedliche Teilnehmer). So konnten systematische Effekte der Bewertungen untersucht werden, während gleichzeitig interindividuelle Variabilität berücksichtigt wurde. Als fester Effekt galt die Bewertung der Typizität der Düfte. Die Teilnehmer wurden als zufälliger Faktor gewertet.

Für Mehrfachvergleiche wurden Tukey-Post-Hoc-Tests angewendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen zu identifizieren, während gleichzeitig das Fehlerniveau für multiple Vergleiche kontrolliert wurde.

Die EOG-Daten wurden mit der Letswave-Toolbox in Matlab (Version R2020b) analysiert und vorbearbeitet. Wir extrahierten die Zeitabschnitte der Signale von 300 ms vor bis 2000 ms nach dem Stimulus. Außerdem wurde die Baseline von -300 bis 0 ms gefiltert. So konnten wir gezielt die Signale der Probanden in dem entsprechend relevanten Zeitabschnitt überprüfen. Wir sortierten verfälschte Signale aus und gingen davon aus, dass es ein verwertbares EOG-Signal ist, wenn: (1) eine auffällige negative Abweichung des Signals von der Baseline vorhanden war (mindestens bei der ersten Stimulation) oder (2) das EOG zu einem kleinem Anteil positiv war und im Anschluss direkt ein großes negatives Signal folgte oder (3) wenn der Beginn des Signals weniger als 0.25 Sekunden nach dem Stimulus durch den Duft auftrat. Außerdem verwendeten wir das Signal nur, wenn zu dem Zeitpunkt nicht geblinzelt wurde. Zwinkerartefakte könnten möglicherweise das Signal kontaminieren, weshalb wir es in diesem Fall nicht benutzt haben.

Manchmal zeigte sich nach der Stimulation mit einem Duft kein Signal im EOG und manchmal zeichneten wir mehrere EOG-Signale hintereinander auf.

Anschließend wurde eine Zeit-Frequenz-Analyse mit Morlet-Wavelets für den extrahierten Zeitabschnitt durchgeführt. Die Zeit-Frequenz-Analyse ist eine Methode zur Untersuchung eines EEGs oder EOGs, wobei sowohl zeitliche, als auch frequenzspezifische Veränderungen erfasst werden. Sie ermöglicht eine genaue Charakterisierung dynamischer neuronaler Prozesse (Morales & Bowers, 2022). Mithilfe der Morlet-Wavelets wurden neuronale Oszillationen des EOGs gleichzeitig in Zeit und Frequenz präzise analysiert (Cohen, 2019).

Ziel der Studie war es, die Daten derjenigen Probanden zu analysieren, bei denen es zu dem Mischeffekt (*blending effect*) bei den homogenen Mischungen PIN und RC und dem maskierenden Effekt bei der Mischung OVR gekommen ist, um deren Verarbeitung auf Rezeptorebene zu untersuchen. Ob der Mischeffekt stattgefunden

hat oder nicht, spiegelte sich zunächst in den subjektiven Typizitätsbewertungen wider. Daher filterten wir die Daten anhand folgender Kriterien:

Die Mischungen PIN und RC sollten den Bewertungen nach dem Originalduft (Ananas bzw. Grenadine-Sirup) entsprechen. Die einzelnen Komponenten hingegen (EM/ EI und IA1/ VAN) sollten auf der Typizitätsskala schlechter bewertet sein als die jeweilige Mischung. Daraus ergab sich als Bedingung, dass für die Duftmischungen PIN und RC die erste Quartile der Bewertungen die dritte Quartile der Bewertungen der Komponenten übersteigen sollte. Die schlechtesten 25% der Bewertungen (Q1) für die Mischungen PIN und RC sollten höher sein, als die besten 25% (Q3) der Bewertungen für die Einzelkomponenten. Anders ausgedrückt: Selbst die niedrigsten Bewertungen für die Mischungen sollten die höchsten Bewertungen der Einzelkomponenten übertreffen (Typizität PIN > Typizität Komponenten, Q1 Typizität PIN > Q3 Typizität Komponenten).

Bei der fruchtigen Duftmischung OVR hingegen sollte die Komponente IA2 einen Teil des WL überlagern, sodass bei der Mischung einen fruchtbetonter Geruch wahrgenommen wird. Dementsprechend sollte die Typizitätsbewertung der Mischung niedriger ausfallen, als die von IA2 allein. Die erste Quartile des Bewertungsscores der Duftmischung sollte niedriger sein als die dritte Quartile von IA2. Die schlechtesten 25% (Q1) der Bewertungen für die Mischung OVR sollten niedriger sein als die besten 25% (Q3) der Typizitätsbewertungen von IA2 (Typizität OVR < Typizität IA2, Q1 OVR < Q3 IA2).

Entsprechend dieser Kriterien filterten wir die Daten und verwendeten nur diejenigen für weitere Analysen, die diese Anforderungen erfüllten.

Wir setzten nun Methoden der analytischen Statistik ein, um die Unterschiede zwischen den Ergebnissen detaillierter zu untersuchen und statistisch zu bewerten. Hierfür nutzten wir t-Tests, um die nach Typizitätskriterien (s. o.) gefilterten Werte der Mischungen und den jeweiligen Komponenten vergleichen zu können. Gleichzeitig wurden auch die Komponenten einer Mischung miteinander verglichen.

Anschließend wendeten wir die Bonferroni-Korrektur an, um die Wahrscheinlichkeit der falsch-positiven Ergebnisse zu minimieren und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

5. Ergebnisse

5.1 Typizitätsbewertungen

Wie oben beschrieben, filterten wir die Daten nach den Typizitätsbewertungen, um sicherzustellen, dass für die weitere Analyse nur die Daten verwendet wurden, bei denen der Mischeffekt (*blending effect*) oder der maskierende Effekt eingetreten war:

Typizität PIN > Typizität EM oder EI

Q1 PIN > Q3 EM oder EI

Typizität RC > Typizität IA1 oder VAN

Q1 RC > Q3 IA1 oder VAN

Typizität OVR < Typizität IA2

Q1 OVR < Q3 IA2

Diesen Kriterien entsprechend inkludierten wir nun nur noch 8 Teilnehmer für die Ananas-Mischung (PIN), 4 Teilnehmer für die Grenadine-Mischung (RC) und 10 Teilnehmer für die fruchtige Mischung (OVR).

Die folgende Tabelle fasst die Anzahl der Teilnehmer und die Anzahl der Signale sowohl für die Duftmischungen als auch für die einzelnen Komponenten, zusammen.

Duftmischung	PIN			RC			OVR		
Anzahl Teilnehmer nach Typizitätskriterien	8			4			10		
Duft	PIN	EM	EI	RC	IA1	VAN	OVR	IA2	WL
Anzahl Teilnehmer mit EOG-Signal	6	3	5	3	4	4	5	9	8
Totale Anzahl aufzeichneter EOG-Signale	8	5	7	4	5	4	5	14	11

Tabelle 1 Zusammenfassung Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Teilnehmer und Anzahl der EOG-Signale für jeden Duft

In der PIN-Mischung (siehe Abbildung 9A) beobachteten wir bei den 8 Teilnehmern einen signifikanten Effekt ($F(2,62) = 25,98$. $p < 0,001$). Der Duft von Ananas wurde als typischer nach Ananas riechend bewertet als EI ($z = 6,79$. $p < 0,001$) oder EM ($z = 5,49$. $p < 0,001$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in den Typizitätsbewertungen der beiden Komponenten EI und EM ($z = -1,31$. $p = 0,39$).

Für die Duftmischung RC (siehe Abbildung 9B) nutzen wir die aufgezeichneten Daten von 4 Teilnehmern. Erneut konnten wir einen signifikanten Effekt beobachten ($F(2,30) = 24,58$. $p < 0,001$). RC wurde in der Typizität entsprechend Grenadine-Sirup höher bewertet als VAN ($z = 6,85$. $p < 0,001$). Außerdem wurde RC in der Typizität gegenüber IA1 besser bewertet ($z = 2,11$. $p = 0,09$), was sich allerdings als statistisch nicht signifikant erwies. IA1 wurde aber als typischer nach Grenadine-Sirup riechend bewertet als VAN ($z = 4,74$. $p < 0,001$).

Bei den 10 Teilnehmern, die bezüglich der fruchtigen Mischung (siehe Abbildung 9C) den Typizitätskriterien entsprachen, fanden wir auch einen signifikanten Effekt ($F(2,78) = 20,08$. $p < 0,001$). OVR wurde als weniger typisch fruchtig bewertet als IA2 ($z = -5,95$. $p < 0,001$). Es gab aber keinen signifikanten Effekt zwischen OVR und WL ($z = -1,07$. $p = 0,53$). WL wurde als weniger typisch fruchtig bewertet als IA2 ($z = -4,88$. $p < 0,001$).

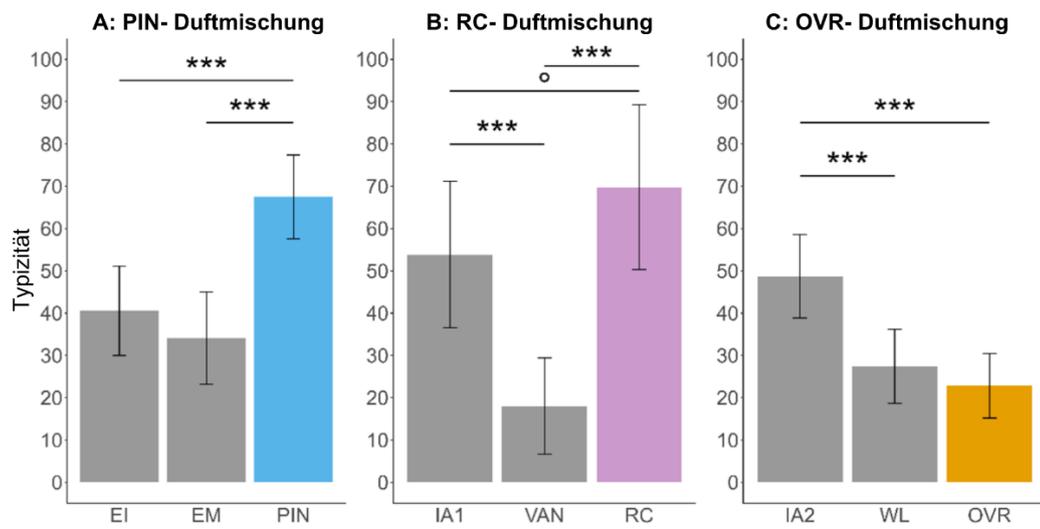


Abbildung 9 Bewertung der Typizität (Ananas, Grenadine-Sirup, fruchtiger Duft) für die verschiedenen Konditionen von PIN (A), RC (B) und OVR (C). Die Sterne bezeichnen einen signifikanten Effekt für $p < 0.001$. Der Kreis markiert einen Trend für $p < 0.1$.

5.2 EOG in der Zeit-Frequenz-Analyse

5.2.1 Beschreibung der Diagramme

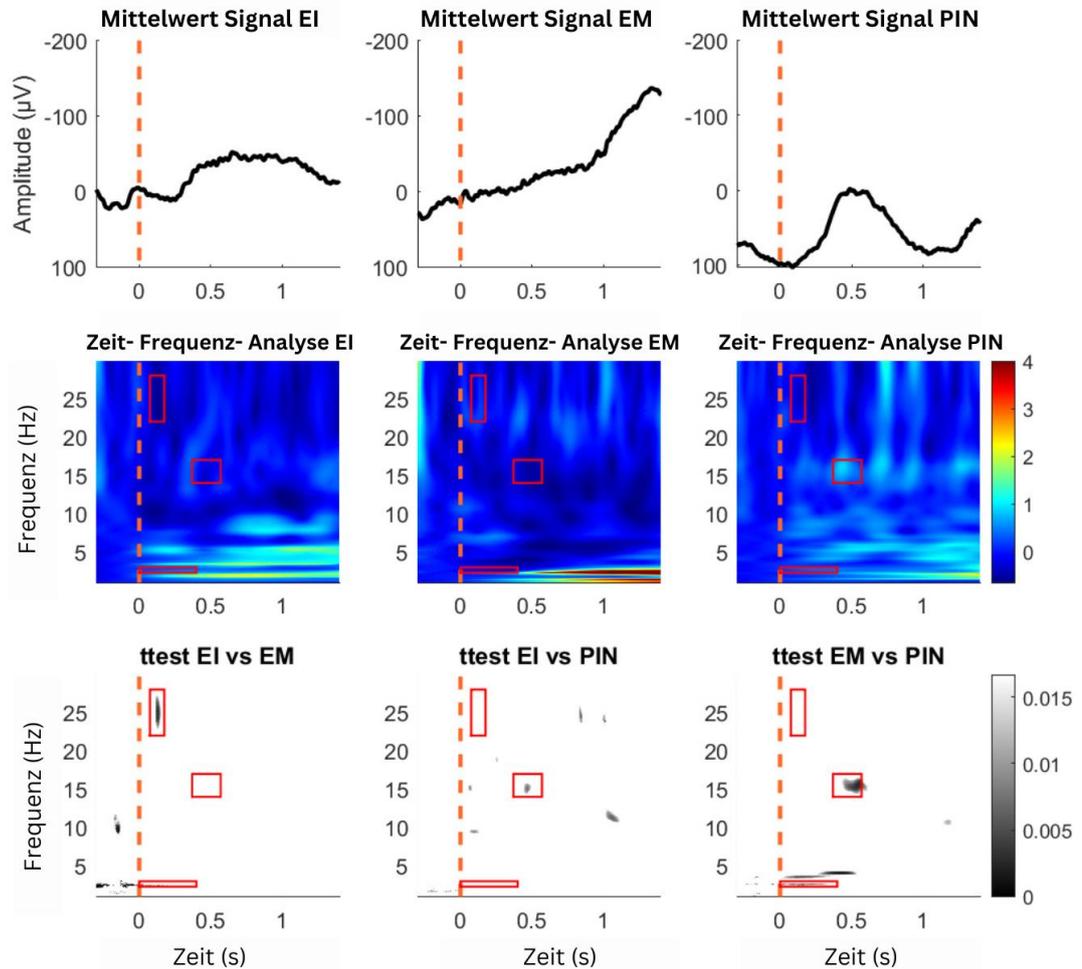


Abbildung 10 Durchschnitt der Signale des EOGs von 8 Teilnehmern (gefiltert nach Typizitätskriterien) für die PIN-Mischung. Analysiert im Zeit-Bereich (A-C) und Zeit-Frequenz-Bereich (D-F) für EI, EM und PIN. Statistische Vergleiche der Ergebnisse in der Zeit-Frequenz-Analyse sind in G-I dargestellt (nach t-Test). Die rot-gestrichelte Linie markiert den Start der Stimulation. Die Rechtecke markieren auffällige Aktivitätsmuster der Zeit-Frequenz-Analyse. Die dunklen Bereiche weisen auf niedrige p-Werte ($p \leq 0,17$) und statistische Signifikanz hin.

Wir stellten die EOG-Analysen zur Untersuchung der Aktivität der Riechrezeptoren während der Stimulation mit Düften anhand von verschiedenen Diagrammen dar. In diesen konnten nur die Daten von den 22 Teilnehmern integriert werden, die den

Typizitätskriterien entsprachen. Wir stellten jeweils die Mischung und die entsprechenden Komponenten im Vergleich dar. Die Diagramme ließen sich in drei Typen einteilen:

Zunächst stellten wir den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Amplituden über einen bestimmten Zeitraum dar (vgl. Abbildung 10, obere Reihe). Die entsprechenden Diagramme zeigten, wie sich die elektrische Aktivität der Rezeptoren im Durchschnitt über die Zeit veränderte. Die x-Achse (horizontale Achse) stellte hierbei die Zeit in Sekunden (s) dar, während die y-Achse (vertikale Achse) die Amplitude des aufgezeichneten Signals in Mikrovolt (μV) wiedergab. Die ursprüngliche Analyse der Daten fokussierte sich auf diese Darstellung der Signale, allerdings zeigte sich, dass in der Zeit-Domäne allein nur begrenzt Informationen erkennbar waren.

Um detailliertere Einblicke in die Verarbeitung zu erhalten, wurde zusätzlich eine Zeit-Frequenz-Analyse durchgeführt. Diese visualisierte vorhandene Frequenzen des EOG-Signals über die Zeit und erleichterte es, mögliche Muster zu identifizieren, die in der reinen Zeit-Darstellung nicht sichtbar waren. Zudem gab es bisher keine Studien, die sich mit der Analyse von homogenen Duftmischungen in der Zeit-Frequenz-Domäne befassten.

Die x-Achse stellte die Zeit in s dar, während die y-Achse die Frequenz in Hertz (Hz) abbildete. Die Farbe verdeutlichte die Stärke der Aktivität in dieser Frequenz zu diesem Zeitpunkt an. Warme Farben (z. B. rot, orange, gelb) wiesen auf hohe Aktivitäten hin. Kühle Farben (z. B. blau) hingegen deuteten auf geringe Aktivitäten hin. Auffällige Aktivitätsmuster wurden zur besseren Übersicht mit roten Umrandungen hervorgehoben (vgl. Abbildung 10, mittlere Reihe).

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz dieser Aktivitätsunterschiede führten wir paarweise t-Tests zwischen den Bedingungen durch (EI vs. EM, EI vs. PIN, EM vs. PIN). Die Ergebnisse dieser Vergleiche zeigten, dass einige der beobachteten Unterschiede zwischen den Komponenten und der Mischung signifikant waren (niedrigere p-Werte), wie durch dunkle Bereiche in den entsprechenden Zeit-Frequenz-Fenstern ersichtlich wurde (vgl. Abbildung 10, untere Reihe). In den rot

markierten Bereichen der Zeit-Frequenz-Analyse ließen sich demnach sowohl signifikante als auch nicht-signifikante Unterschiede identifizieren.

5.2.2 Auswertung der Diagramme

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der EOG-Analyse für die Ananas-Mischung und ihre Komponenten (EM und EI) dargestellt (vgl. Abbildung 10).

Im Frequenzbereich von 14-17Hz, der 37-57ms nach Stimulationsbeginn auftrat, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen EI und EM ($t = -1,54$; $p = 0,15$), aber die Aktivität für PIN war stärker im Vergleich zu EI ($t = 3,16$; $p = 0,007$) oder EM ($t = 3,88$; $p = 0,003$).

Ein weiteres Aktivitätsmuster war im Frequenzbereich von 2.3-3Hz während der ersten 400ms nach Stimulationsbeginn zu beobachten. Hier zeigte PIN im Vergleich zu EM eine stärkere Aktivität ($t = 4,35$; $p = 0,001$), ebenso wie EI im Vergleich zu EM ($t = 4,08$; $p = 0,002$). Zwischen PIN und EI hingegen fand sich kein signifikanter Unterschied ($t = -1,64$; $p = 0,13$).

Ein drittes Aktivitätscluster trat im Frequenzbereich von 22-28Hz zwischen 75-175ms nach dem Stimulus auf. Hier zeigte PIN eine höhere Aktivität als EI ($t = 2,34$; $p = 0,04$), jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu EM ($t = -2,09$; $p = 0,06$). Die Aktivität war in diesem Bereich für EM stärker als für EI ($t = 3,96$; $p = 0,003$).

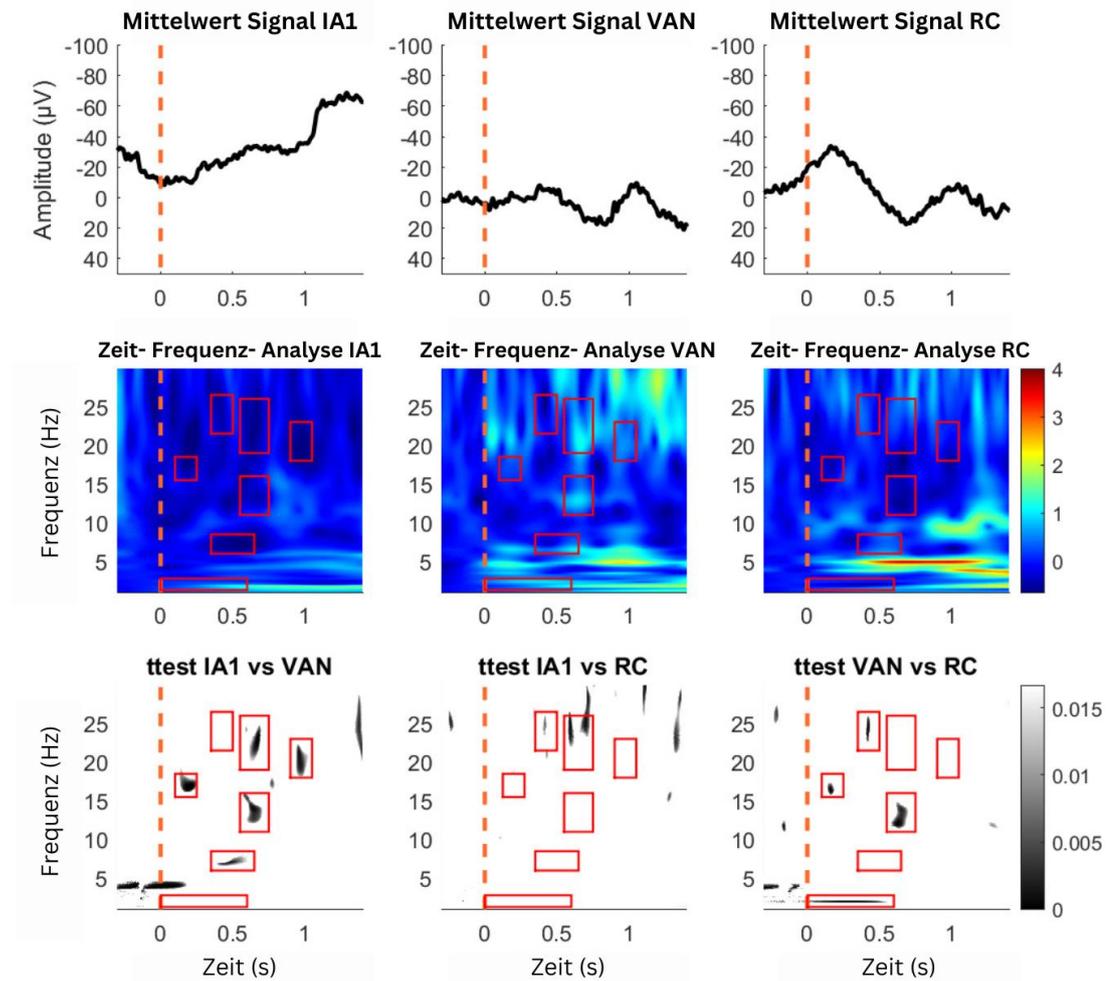


Abbildung 11 Durchschnitt der Signale des EOGs von 4 Teilnehmern (gefiltert nach Typizitätskriterien) für die RC-Mischung. Analysiert im Zeit-Bereich (A-C) und Zeit-Frequenz-Bereich (D-F) für IA, VAN und RC. Der statistische Vergleich der Ergebnisse in der Zeit-Frequenz-Analyse ist in G-I dargestellt (nach t-Test). Die rot-gestrichelte Linie markiert den Start der Stimulation. Die Rechtecke markieren auffällige Aktivitätsmuster der Zeit-Frequenz-Analyse. Die dunklen Bereiche weisen auf niedrige p-Werte ($p \leq 0.17$) und statistische Signifikanz hin.

Die nachfolgenden Ergebnisse zur RC-Mischung werden in Abbildung 11 veranschaulicht.

Im Frequenzbereich von 15,5-18,5Hz zwischen 100 und 250ms nach Beginn der Stimulation zeigte sich eine geringere Aktivität für RC im Vergleich zu VAN ($t = -7,61$; $p < 0,001$). Auch IA1 wies eine geringere Aktivität als VAN auf ($t = -10,48$; $p < 0,001$),

während zwischen RC und IA1 kein signifikanter Unterschied bestand ($t = 2,48$; $p = 0,04$).

Ein weiteres Aktivitätsmuster trat im Frequenzbereich von 11-16Hz zwischen 550 und 750ms nach der Stimulation auf. Hier zeigte sich für RC eine geringere Aktivität als für VAN ($t = -7,39$; $p < 0,001$), genauso wie IA1 im Vergleich zu VAN schwächer ausfällt ($t = -5,69$; $p < 0,001$). Zwischen RC und IA1 bestand hingegen kein signifikanter Unterschied ($t = -1,08$; $p = 0,31$).

Ein anderes Aktivitätscluster präsentierte sich nach 350-500ms und bei einer Frequenz von 21,5-26,5Hz. Hier fand sich eine höhere Aktivität für RC im Vergleich zu IA1 ($t = 3,87$; $p = 0,006$), sowie zu VAN ($t = 6,51$; $p < 0,001$). Es gab aber keinen Unterschied zwischen IA1 und VAN ($t = 1,84$; $p = 0,11$).

Weiterhin zeigte sich im niedrigen Frequenzbereich zwischen 1,6 und 2,4Hz ab 600ms nach der Stimulation ein weiteres Aktivitätsmuster. Hier war die Aktivität von RC geringer als die von VAN ($t = -8,45$; $p < 0,001$) und auch im Vergleich zu IA1 zeigte sich die RC-Aktivität schwächer ($t = -3,08$; $p = 0,017$). Zwischen IA1 und VAN gab es keinen signifikanten Unterschied ($t = -2,14$; $p = 0,07$).

Im Frequenzbereich von 19-26Hz zwischen 550-750ms zeigte RC eine stärkere Aktivität als IA1 ($t = 6,15$; $p < 0,001$). Zwischen RC und VAN bestand jedoch kein Unterschied ($t = 2,53$; $p < 0,04$). Der Vergleich zwischen VAN und IA1 zeigte eine höhere Aktivität für VAN ($t = 7,60$; $p < 0,001$).

Im Bereich von 6-8,5Hz zwischen 350-650ms nach Stimulation gab es keinen Unterschied zwischen RC und IA1 ($t = 2,47$; $p = 0,04$) oder zwischen RC und VAN ($t = 1,28$; $p = 0,25$). Allerdings war die Aktivität von VAN im Vergleich zu IA1 erhöht ($t = 5,02$; $p = 0,002$).

Schließlich zeigte sich im Frequenzbereich von 18–23Hz zwischen 900 und 1050ms kein signifikanter Unterschied zwischen RC und VAN ($t = -2,3$; $p = 0,06$) oder zwischen RC und IA1 ($t = 2,29$; $p = 0,06$). Allerdings war die Aktivität von VAN im Vergleich zu IA1 signifikant erhöht ($t = 5,37$; $p = 0,001$).

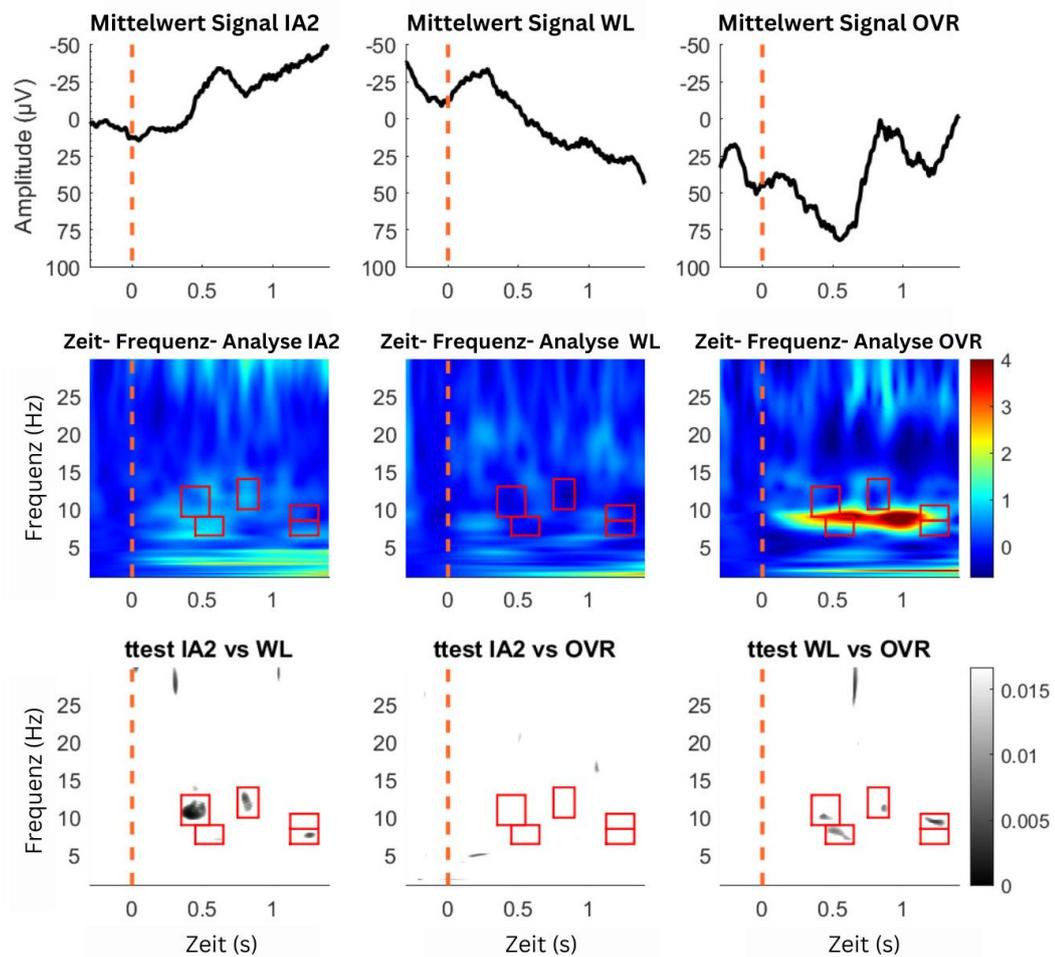


Abbildung 12 Durchschnitt der Signale des EOGs von 10 Teilnehmern (gefiltert nach Typizitätskriterien) für die OVR-Mischung. Analysiert im Zeit-Bereich (A-C) und Zeit-Frequenz-Bereich (D-F) für IA, WL und OVR. Der statistische Vergleich der Ergebnisse in der Zeit-Frequenz-Analyse ist in G-I dargestellt (nach t-Test). Die rot-gestrichelte Linie markiert den Start der Stimulation. Die Rechtecke markieren auffällige Aktivitätsmuster der Zeit-Frequenz-Analyse. Die dunklen Bereiche weisen auf niedrige p-Werte ($p \leq 0.17$) und statistische Signifikanz hin.

Die Diagramme in Abbildung 12 stellen die Ergebnisse der EOG-Analyse der OVR-Duftmischung dar.

Im Frequenzbereich von 9-13Hz zwischen 350-550ms nach der Stimulation zeigte OVR eine stärkere Aktivität im Vergleich zu WL ($t = 3,17$; $p = 0,007$). Zwischen OVR und IA2 bestand kein signifikanter Unterschied ($t = 2,2$; $p = 0,04$). Allerdings wies IA2 eine höhere Aktivität als WL auf ($t = 4,08$; $p < 0,001$).

Ein weiteres Aktivitätsmuster zeigte sich im Bereich von 10-14Hz zwischen 750 und 900ms. Hier zeigte OVR eine stärkere Aktivität als WL ($t = 3,25$; $p = 0,005$), während zwischen OVR und IA2 kein signifikanter Unterschied bestand ($t = 1,65$; $p = 0,12$). Allerdings zeigte IA2 eine höhere Aktivität als WL ($t = 3,09$; $p = 0,005$).

Im Frequenzbereich von 6,5-9Hz und nach 450-650ms wies OVR eine stärkere Aktivität im Vergleich zu WL auf ($t = 3,11$; $p = 0,008$). Zwischen OVR und IA2 gab es keinen signifikanten Unterschied ($t = 2,23$; $p = 0,4$). Allerdings war die Aktivität von IA2 höher als die von WL ($t = 2,69$; $p = 0,01$).

Ein weiteres Muster zeigte sich im Bereich von 8,5-10,5Hz zwischen 1125-1325ms nach der Stimulation. Hier war die Aktivität von OVR höher als die von WL ($t = 3,50$; $p = 0,004$), sowie von IA2 ($t = 2,63$; $p = 0,017$). Zwischen IA2 und WL bestand jedoch kein signifikanter Unterschied ($t = 2,17$; $p = 0,04$).

Das letzte Aktivitätsmuster zeigte sich ebenfalls 1125-1325ms nach der Stimulation, allerdings im Frequenzbereich von 6,5-8,5Hz. Hier zeigte OVR eine höhere Aktivität als WL ($t = 2,56$; $p = 0,02$), jedoch keinen Unterschied zu IA2 ($t = 1,75$; $p = 0,1$). IA2 zeigte eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu WL ($t = 3,18$; $p = 0,004$).

5.3 Übersicht signifikanter Effekte der Zeit-Frequenz-Analyse

Die oben beschriebenen beobachteten signifikanten Effekte der Zeit-Frequenz-Analyse sind im Folgenden in einer Übersicht (siehe Abbildungen 13 und 14) zusammengefasst. Diese unterteilt sich in 12 Zonen, welche die verschiedenen Frequenzbereiche (Delta: 0-4Hz, Theta: 4-8Hz, Alpha: 8-12Hz, Beta: 12-30Hz) in drei Zeitabschnitten nach dem Stimulus darstellen (früh: 0-460ms, medium: 460-930ms, spät: 930-1400ms).

In der Zeit-Frequenz-Analyse konnten fünf unterschiedliche Effekte beobachtet werden:

1: A1: Die durch die Mischung hervorgerufene Aktivität ist stärker ausgeprägt als die durch die einzelnen Komponenten ausgelösten Aktivitäten, zwischen denen kein Unterschied besteht.

2: A2: Die durch die Mischung hervorgerufene Aktivität ist niedriger ausgeprägt als die durch die einzelnen Komponenten ausgelösten Aktivitäten, zwischen denen kein Unterschied besteht.

3: B1: Die durch die Mischung hervorgerufene Aktivität entspricht der durch eine Komponente ausgelösten Aktivität, welche wiederum höher ist als die durch die zweite Komponente hervorgerufene Aktivität.

4: B2: Die durch die Mischung hervorgerufene Aktivität entspricht der durch eine Komponente ausgelösten Aktivität, welche wiederum geringer ist als die durch die zweite Komponente hervorgerufene Aktivität.

5: C: Die durch die Mischung hervorgerufene Aktivität entspricht den durch die beiden Komponenten ausgelösten Aktivitäten, wobei die Komponenten voneinander abweichen.

PIN- Duftmischung					OVR- Duftmischung				
		Zeit (ms)			Zeit (ms)			Frequenz (Hz)	
		Früh	Medium	Spät	Früh	Medium	Spät		
		0- 460	460- 930	930- 1400	0- 460	460- 930	930- 1400		
		A1: PIN > EI und EM B1: (PIN = EI) > EM C: (EI < EM) + (PIN = EI und EM)			A1: OVR > IA2 und WL B1: (OVR = IA2) > WL C: (IA2 > WL) + (OVR = IA2 und WL)				
Frequenz (Hz)	β 12-30	C	A1						
	α 8-12					B1	A1		
	θ 4-8					B1	C		
	δ 0-4	B1							

Abbildung 13 Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Effekte aus der Zeit-Frequenz-Analyse für PIN (A) und OVR (B).

Die Tabelle unterteilt sich in die vier Frequenzbänder Delta (0-4Hz), Theta (4-8Hz), Alpha (8-12Hz) und Beta (12-30Hz) und drei verschiedene Zeitperioden nach der Stimulation: früh (0-460ms), medium (460-930ms) und spät (930-1400ms).

Der statistische Effekt ($p \leq 0,17$) kann folgendermaßen beschrieben werden: A: höhere Aktivität (A1) oder niedrigere Aktivität (A2) der Duftmischung im Vergleich zu den beiden Komponenten, ohne einen Unterschied in der Aktivität der Komponenten untereinander; B: höhere Aktivität (B1) oder niedrigere Aktivität (B2) einer Komponente im Vergleich zur Duftmischung und der anderen Komponente, während sich zwischen der zweiten Komponente und der Mischung kein Unterschied zeigt; C: beide Komponenten sind signifikant unterschiedlich, aber die Mischung zeigt zu beiden Komponenten keinen Unterschied.

Erwartete Effekte sind grün markiert.

Bei der Ananas-Duftmischung (siehe Abbildung 13A) zeigte sich in der frühen Periode (0-460ms) im Delta-Band (0-4Hz) ein B1-Effekt und im Beta-Band (12-30Hz) ein C-Effekt. In der mittleren Zeitperiode (460-930ms) zeigte sich im Beta-Band (12-30Hz) ein A1-Effekt.

Bei der fruchtigen Mischung hingegen (siehe Abbildung 13B) beobachteten wir in der mittleren Zeitperiode (460-930ms) ein B1-Effekt im Alpha- (8-12Hz) und Theta-Band (4-8Hz). In der späten Periode (930-1400ms) sahen wir den A1-Effekt im Alpha-Band (8-12Hz) und den C-Effekt im Theta-Band (4-8Hz).

RC- Duftmischung				
A1: RC > IA1 und VAN A2: RC < IA1 und VAN B1: (RC = VAN) > IA1 B2: VAN > (RC = IA1) C: (IA1 < VAN) + (RC = IA1 und VAN)		Zeit (ms)		
		Früh	Medium	Spät
		0- 460	460- 930	930- 1400
Frequenz (Hz)	β 12-30	B2	A1 B1/B2	C
	α 8-12			
	θ 4-8			
	δ 0-4	A2	C	

Abbildung 14 Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Effekte aus der Zeit-Frequenz-Analyse für die RC-Mischung.

Die Tabelle unterteilt sich in die vier Frequenzbänder Delta (0-4Hz), Theta (4-8Hz), Alpha (8-12Hz) und Beta (12-30Hz) und drei verschiedene Zeitperioden nach der Stimulation: früh (0-460ms), medium (460-930ms) und spät (930-1400ms).

Der statistische Effekt ($p \leq 0,17$) kann folgendermaßen beschrieben werden: A: höhere Aktivität (A1) oder niedrigere Aktivität (A2) der Duftmischung im Vergleich zu den beiden Komponenten, ohne einen Unterschied in der Aktivität der Komponenten untereinander; B: höhere Aktivität (B1) oder niedrigere Aktivität (B2) einer Komponente im Vergleich zur Duftmischung und der anderen Komponente, während

sich zwischen der zweiten Komponente und der Mischung kein Unterschied zeigt; C: beide Komponenten sind signifikant unterschiedlich aber die Mischung zeigt zu beiden Komponenten keinen Unterschied.

Erwartete Effekte sind grün markiert.

In der Grenadine-Duftmischung (siehe Abbildung 14) konnten wir nur Effekte im Delta- (0-4Hz) und Beta-Band (12-20Hz) beobachten. Im Delta-Frequenzband fand sich ein A2-Effekt in der frühen Phase nach dem Stimulus (0-460 ms) und ein C-Effekt im mittleren Zeitfenster (460-930ms). Im Beta-Band sahen wir einen B2-Effekt in der frühen Periode (0-460ms), einen C-Effekt in der späten Periode (930-1400ms) und das zeitgleiche Auftreten von A1, B1 und B2 in der mittleren Zeitperiode (460-930ms).

6. Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war es, charakteristische Muster peripherer olfaktorischer Aktivität durch das EOG zu identifizieren, die bei der Verschmelzung einzelner Duftkomponenten zu einer Mischung auf Ebene der Riechrezeptoren entstehen.

Viele der bisher durchgeführten Studien nutzten zentrale Messmethoden (EEG oder MRT), während unsere Studie die Signalverarbeitung im Riechepithel selbst erfasste und daher einen wichtigen Beitrag zur Duftmischungsverarbeitung leistete, da auf dieser peripheren Ebene die Verschmelzung und Modulation olfaktorischer Verarbeitung beginnt.

Allgemein lässt sich an den Ergebnissen zeigen, dass die unterschiedlichen Mischungen und Einzelkomponenten spezifische peripher messbare Signale im EOG auslösen. Dies wird anhand von unterschiedlichen Amplituden und Signalverläufen, aber auch an unterschiedlichen Zeit-Frequenz-Eigenschaften deutlich. Die Differenzierung der verschiedenen olfaktorischen Reize findet somit bereits auf Rezeptorebene im Riechepithel statt.

Wir stellten die Hypothese auf, dass das beobachtete Signal im EOG entweder die spezifischen Aktivitäten der beiden einzelnen Duftstoffe widerspiegeln wird oder durch die Verschmelzung der beiden Komponenten ein neues Aktivierungsmuster entsteht. Dieses neue Muster könnte entweder durch die Dominanz einer der beiden Einzelkomponenten geprägt sein oder eine eigenständige, neue Konfiguration annehmen, die die Wahrnehmung der Mischung als neu entstandenen Duft mit neuen Eigenschaften repräsentiert.

Bei den Probanden, die die homogenen Duftmischungen Ananas und Grenadine-Sirup als einen eigenständigen, neuen Geruch bewerteten, zeigten die EOG-Messungen einen veränderten EOG-Peak und eine deutlich verstärkte und länger anhaltende elektrische Aktivität im Verlauf des Signals für die Mischung. Die

homogenen Duftmischungen zeigten qualitative und quantitative Unterschiede im Vergleich zu den Einzelkomponenten.

Bei der maskierenden Mischung hingegen, dominierte eine Komponente die Wahrnehmung. Hier beobachteten wir Veränderungen des EOG-Signals in anderen Zeitabschnitten, mit unterschiedlichem Ausmaß und anderer Signalverteilung. Die Duftmischung erzeugt in diesem Fall keine neuen Eigenschaften, sondern führt zu einer Unterdrückung der Signalanteile der weniger dominanten Einzelkomponente.

6.2 Bewertung und Interpretation der Ergebnisse

6.2.1 Homogene Mischungen PIN und RC

Die Analyse der EOG-Daten für die homogenen Duftmischungen PIN und RC (siehe Abb. 10 und 11) zeigte, dass auf Ebene der Riechrezeptoren bereits spezifische Aktivitätsmuster entstanden, die über die einfachen Signale der Einzelkomponenten hinausgingen. Dies gilt sowohl für den Amplitudenverlauf als auch für die Verteilung des Signals über verschiedene Zeit- und Frequenzintervalle.

Zunächst fiel die beschleunigte und verstärkte Signalantwort der Mischungen auf, insbesondere bei PIN. Die gemessenen Amplitudenmaxima entstanden schneller und waren ausgeprägter als bei den Einzelkomponenten. Das Phänomen der Signalverstärkung lässt sich nicht durch die einfache Addition der Einzelantworten erklären, sondern spricht für einen hyperadditiven Effekt sowie komplexe Interaktionen auf peripherer olfaktorischer Ebene. In vorherigen Studien wurde bereits herausgefunden, dass olfaktorische Rezeptorneuronen auf bestimmte Duftgemische mit verstärkenden oder inhibierenden Antwortmustern reagieren können, die sich von denen der Einzelkomponenten unterscheiden (Kurian et al., 2021; Xu et al., 2019). Dies legt nahe, dass es auch bei PIN und RC durch die Kombination der Einzelkomponenten zu einer Signalverstärkung gekommen ist. Die additive Verarbeitung von Signalen findet vor allem bei Mischungen mit geringeren

Duftstoffkonzentrationen statt, da diese Addition bei hohen Konzentrationen durch biologische Mechanismen (wie Rezeptorsättigung oder Interaktionen auf Rezeptorebene) begrenzt wird (Cometto-Muñiz et al., 2003). Wir passten die Konzentrationen der verwendeten Düfte entsprechend an, um diesen hyperadditiven Effekt nicht zu blockieren. Auf Rezeptorebene könnten agonistische bzw. verstärkende Interaktionen stattgefunden haben, sodass die Duftmischung eine stärkere Amplitude zeigte als die Summe der Einzelkomponenten (Kurian et al., 2021). Wir analysierten ausschließlich die Signale der Probanden, die die jeweilige Duftmischung nach unseren Typizitätskriterien bewertet hatten. Sie nahmen bei der Kombination der Einzelbestandteile einen Duft mit emergenten (neu entstandenen) Eigenschaften wahr, was ebenfalls die These der Hyperaddition bei homogenen Duftmischungen stützt (Laing & Francis, 1989; Thomas-Danguin et al., 2014). Neben der Verstärkung des Signals trat bei den Mischungen PIN und RC auch eine schnellere Signalantwort auf, im Vergleich zu den Einzelkomponenten. Olfaktorische Rezeptorneuronen kodieren Duftmischungen nicht nur über die Signalstärke, sondern auch über spezifische zeitliche Muster ihrer Aktivität. So ist bereits auf der Rezeptorebene eine differenzierte, zeitabhängige Unterscheidung von Duftmischungen möglich (Su et al., 2011).

Die Zeit-Frequenz-Analyse der EOG-Signale verdeutlichte, dass PIN und RC kein simples Überlagerungsspektrum der Einzeldüfte abbildeten. Es entwickelten sich für beide Mischungen differenzierte, neue Aktivitätsmuster, welche einen breiten Frequenzbereich zwischen 0 und 25 Hz abdeckten. Die durch den t-Test identifizierten signifikanten Unterschiede zeigten, dass es Aktivitätsmuster in den Mischungen gab, die bei den Einzelbestandteilen nicht auftraten. Diese könnten die neu entstandenen Eigenschaften, die aus der Kombination der beiden Komponenten hervorgingen, repräsentieren. Aber auch die Komponenten zeigten zueinander unterschiedliche Aktivitätsverteilungen in der Zeit-Frequenz-Analyse. Verschiedene Düfte aktivierten jeweils charakteristische Kombinationen aus Riechrezeptoren. Die Unterschiede in der Aktivierung im Riechepithel ermöglicht es, eine große Vielzahl an Gerüchen zu verarbeiten, obwohl es eine begrenzte Anzahl von Riechrezeptoren gibt (Kiyomitsu et al., 2011; Kurian et al., 2021). Diese verschiedenen Aktivierungen

spiegelten sich auch in der Zeit-Frequenz-Analyse wider, weshalb auch die Einzelkomponenten im Vergleich zueinander signifikante Unterschiede aufzeigten.

6.2.2 Maskierende Mischung OVR

Die Analyse der EOG-Daten für die OVR-Mischung (siehe Abbildung 12) zeigte, dass maskierende Mischungen im Vergleich zu homogenen Gemischen ein grundlegend anderes Antwortmuster auf peripherer Ebene hervorrufen. Charakteristisch war zunächst der verzögerte Signalverlauf der Duftmischung. Während bei den homogenen Mischungen die maximale EOG-Antwort relativ früh nach der Reizpräsentation auftrat, trat das Signal bei OVR deutlich später auf (siehe Abb. 12C). Dies kann sowohl an der individuellen zeitlichen Kodierung des Duftes (Su et al., 2011) als auch an der Zusammensetzung der maskierenden Mischung gelegen haben. Möglicherweise verzögerte ein Bestandteil durch Inhibition die schnelle Reizantwort. Die OVR-Duftmischung schien geprägt zu sein von der Einzelkomponente IA2. Nach Durchführung des t-Tests zeigte sich, dass zwischen IA2 und OVR keine signifikanten Unterschiede bestanden. Im Vergleich zwischen IA2 und WL oder WL und OVR hingegen, zeigten sich einige signifikante Unterschiede. Holziges Aroma (wie z. B. WL) überlagert fruchtige Noten (z. B. IA), wenn beide Komponenten in der gleichen Konzentration vorhanden sind (Atanasova et al., 2005). Wenn die holzige Komponente (WL) in einer niedrigeren Konzentration vorhanden ist, verstärkt sich die fruchtige Note (IA). Erst bei gleichwertiger oder höherer Konzentration des WL, wird die fruchtige Note des IAs unterdrückt (Chaput et al., 2012). In unserer Studie nutzen wir für die OVR-Mischung 44% WL und 56% IA. Die fruchtige Note besaß also einen größeren Anteil, damit der Zielgeruch eines fruchtigen Duftes entstehen konnte und WL die Wahrnehmung der fruchtigen Note verstärkte. Die Zeit-Frequenz-Analyse des EOGs zeigte deutlich, dass IA2 die Wahrnehmung der Duftmischung dominierte und das Ziel einer fruchtigen Mischung entsprechend erreicht wurde. Die Aktivität der weniger dominanten Komponente (WL) wurde offenbar auf Rezeptor- beziehungsweise Sinneszellebene unterdrückt, sodass sie kaum am finalen Signal beteiligt war. Gleichzeitig wurde die Aktivität der fruchtigen

Note (IA) verstärkt. Während das EOG eindeutig IA2 als dominierende Komponente im Gemisch auswies, berichten andere Studien, dass in der bewussten (zentralnervös geleiteten) Wahrnehmung holzige Komponenten wie WL häufig als besonders prägnant oder maskierend erlebt werden (Atanasova et al., 2005; Thomas-Danguin et al., 2014). Diese Differenz zwischen peripherer und zentraler Dominanz ist das Ergebnis von Netzwerk- und Integrationsprozessen im Bulbus olfactorius und den weiterführenden Hirnarealen (Barnes et al., 2008). Der Riechkolben ist die zentrale Schaltstelle, in der die Sinneseindrücke aus der Nase mit höherwertigen Informationen aus dem Gehirn wie z. B. Erfahrungen, Erinnerungen oder Erwartungen kombiniert werden, um letztendlich die endgültige Geruchswahrnehmung zu generieren (Derby et al., 2022; Zak et al., 2024). Es könnten nachfolgend noch zentrale Verschaltungen und Mechanismen dafür gesorgt haben, dass WL nicht so stark antagonisiert wird.

Des Weiteren fiel auf, dass sich das Aktivitätsmaximum der Mischung in einen anderen Frequenzbereich verschob. Die Zeit-Frequenz-Analyse verdeutlichte eine Betonung der Aktivität im Bereich zwischen 5 und 15 Hz. Im Vergleich zu den Einzelkomponenten und anderen Mischungen unterschied sich das Muster der Frequenzverteilung bei OVR deutlich, was auf eine spezifische Dynamik der peripheren Verarbeitung hindeutete. Die reduzierte Verteilung auf verschiedene Frequenzbereiche könnte auf eine geringere Verarbeitungstiefe der maskierenden Mischung hinweisen.

6.2.3 Bezug zu den Hypothesen

1. Hypothese: *„Hyperadditive Mischungen führen im Vergleich zu ihren Einzelkomponenten oder maskierenden Mischungen zu einer intensiveren olfaktorischen Verarbeitung. Dies zeigt sich sowohl in einer stärkeren subjektiven Bewertung als auch in einer signifikant stärkeren EOG-Antwort.“*

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass hyperadditive Mischungen wie PIN und RC anders verarbeitet werden als die maskierende Mischung OVR. Die erste

Hypothese ging davon aus, dass hyperadditive Mischungen mit neu entstandenen Eigenschaften sowohl subjektiv intensiver wahrgenommen werden als auch eine verstärkte periphere Verarbeitung auf Rezeptorebene initiieren. Diese Annahme konnte durch die Ergebnisse gestützt werden: Die Probanden bewerteten die Duftmischungen PIN und RC als qualitativ neuartig, zudem zeigte sich im EOG ein verstärktes und rascher einsetzendes Signal im Vergleich zu den Einzelkomponenten. Die Daten stützen somit die Annahme, dass PIN- und RC-Mischungen zu einer intensiveren olfaktorischen Verarbeitung führen.

2. Hypothese: *„Die maskierende Mischung zeigt durch die Interaktion der Komponenten einen Maskierungseffekt, bei dem die dominante Einzelkomponente die Wahrnehmung der Gesamtmischung überlagert. Dies führt zu einer geringeren Differenzierung der Gesamtwahrnehmung und zu einem reduzierten EOG-Signal im Vergleich zu anderen Mischungen.“*

Die zweite Hypothese ging davon aus, dass bei maskierenden Mischungen eine Komponente die periphere Antwort dominiert und so eine verminderte Differenzierung sowohl im subjektiven Erleben als auch im EOG-Signal auftritt. Auch diese Hypothese wurde bestätigt: Für die maskierende OVR-Mischung zeigte sich, dass die EOG-Antwort von der Einzelkomponente IA2 geprägt war, während Signalanteile des WL unterdrückt wurden. Insgesamt resultierte daraus ein abgeschwächtes und weniger komplexes EOG-Signal im Vergleich zu den homogenen Duftmischungen.

3. Hypothese: *„Die peripheren Aktivitätsmuster unterscheiden sich deutlich zwischen hyperadditiven und maskierenden Mischungen. Hyperadditive Mischungen gehen mit stärkeren EOG-Antworten (z. B. Amplitude, spezifische Zeit-Frequenz-Eigenschaften) und zusätzlichen Wahrnehmungsqualitäten einher, die sich nicht allein durch die Summe der Einzelkomponenten erklären lassen. Bei maskierenden Mischungen hingegen wird eine geringere EOG-Antwort gemessen, was auf eine reduzierte periphere Informationsverarbeitung hinweist.“*

Die dritte Hypothese wird ebenfalls durch die Ergebnisse gestützt, da sich die peripheren Aktivitätsmuster zwischen hyperadditiven (PIN, RC) und maskierenden

(OVR) Mischungen signifikant unterschieden. Hyperadditive Duftmischungen wiesen nicht nur stärkere und schnellere EOG-Antworten auf, sondern deckten in der Zeit-Frequenz-Analyse auch ein breiteres Spektrum an Frequenzen ab. Die maskierende Mischung hingegen kennzeichnete sich durch eine geringere EOG-Amplitude und verzögerte Signalgenerierung aus. Gleichzeitig wurde in der Zeit-Frequenz-Analyse ein kleineres Frequenzspektrum abgedeckt, was auf eine reduzierte Verarbeitungstiefe hindeutet.

Insgesamt belegen die vorliegenden Ergebnisse, dass alle drei Hypothesen durch die gewonnenen EOG-Daten und die subjektiven Bewertungen der Probanden bestätigt wurden. Die Differenzierung zwischen hyperadditiven und maskierenden Mischungen lässt sich somit bereits auf Ebene der peripheren olfaktorischen Signalverarbeitung objektiv nachweisen.

6.2.4 Bedeutung der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass das menschliche olfaktorische System bereits auf peripherer Ebene im Riechepithel hochdifferenziert auf komplexe Duftmischungen reagiert. Bereits vor der Weiterverarbeitung auf zentraler Ebene werden spezifische Antwortmuster generiert, die durch emergente Eigenschaften, Dominanzeffekte einer Komponente oder spezifische Interaktionen gekennzeichnet sind (Kiyomitsu et al., 2011; Xu et al., 2019). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Kodierung und Vorverarbeitung von Duftmischungen bzw. komplexen Düften keineswegs erst auf der Ebene des Bulbus olfactorius oder des Kortex beginnt. Die kombinatorische Aktivierung und Modulation der olfaktorischen Rezeptorzellen im Epithel beeinflussen maßgeblich die Wahrnehmung von Duftmischungen (Cavazzana et al., 2018).

Die gemessenen EOG-Signale liefern Einblicke in diese peripheren Vorgänge und machen sichtbar, dass bereits auf Ebene der Riechrezeptoren Verstärkung, Maskierung oder Hyperaddition stattfinden kann (Derby et al., 2022). Da das EOG

ausschließlich die elektrische Aktivität im Riechepithel abbildet, sind Aussagen zur zentralen neuronalen Verarbeitung an dieser Stelle nur spekulativ. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Antwortmuster der Riechrezeptoren Grundlage für die weitere Verschaltung, Auswertung und bewusste Wahrnehmung von Duftmischungen bilden (Zak et al., 2024). Wie in der Literatur belegt ist, bilden die peripheren Kodierungsprozesse die erste Stufe der olfaktorischen Informationsverarbeitung. Der Riechkolben erstellt aus den ankommenden Informationen einen Code, der zeitliche und räumliche Aspekte besitzt. Es werden Lernprozesse, Erfahrungen und Kontextinformationen vom Kortex integriert. Die Mitral- und Büschelzellen leiten diese Informationen an höhere Zentren weiter, wo die eigentliche Geruchswahrnehmung und -erkennung stattfindet (Fletcher, 2011; Khan et al., 2010; Zak et al., 2024).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der sich in unserer Studie bestätigte, ist die zeitliche Dynamik der Signalverarbeitung. Bereits auf Rezeptorebene ist eine zeitabhängige Unterscheidung von Geruchsmischungen möglich (Su et al., 2011). In unserer Studie belegten die Zeit-Frequenz-Analysen am EOG, dass unterschiedliche Mischungen nicht nur im Gesamtsignal, sondern auch in ihrer zeitlichen und spektralen Struktur spezifische Muster entwickeln.

Während üblicherweise in der zentralen Neurophysiologie EEG-Frequenzbänder wie Alpha, Beta oder Delta betrachtet werden, liegt beim EOG der Fokus auf der genauen Analyse von Verteilung, Amplituden und Dauer der elektrischen Aktivität im peripheren Signal (Lapid & Hummel, 2013a). Die Zeit-Frequenz-Analysen unserer Studie stellen erstmals die Kodierungsprinzipien der Riechrezeptoren des Menschen in den unterschiedlichen Frequenzbereichen dar. Die Ergebnisse stützen und vertiefen die Erkenntnisse aus Tiermodellen und molekularen Analysen, dass die olfaktorische Kodierung von Geruchsgemischen nicht erst auf höheren Verarbeitungsebenen differenziert erfolgt, sondern bereits im peripheren System ausgesprochen komplex und dynamisch abläuft (Fletcher, 2011; Kurian et al., 2021; Xu et al., 2019).

Insgesamt betonen die Ergebnisse die große Bedeutung der peripheren Kodierung für die Entstehung der Geruchswahrnehmung und zeigen, dass das menschliche Riechsystem bereits auf Ebene der Riechepithels hochflexibel auf eine Vielfalt von Duftmischungen und Düfte reagieren kann.

Vergleichbare periphere Kodierungs- und Mischungseffekte wurden auch in Tierstudien nachgewiesen. Elektrophysiologische und Verhaltensexperimente an verschiedenen Fischarten zeigten, dass auch bei diesen Tieren bereits das Riechepithel komplexe Duftmischungen durch kombinatorische Aktivierung unterschiedlich verarbeiten und die Informationen differenziert an höhere Zentren weiterleiten kann (Valentincic & Koce, 2000). Komplexe Duftmischungen erzeugen auch in der Tierwelt ein stärkeres Signal im Vergleich zu den jeweiligen Einzelkomponenten (Kang & Caprio, 1991), und die Kombination unterschiedlicher Düfte kann zur Wahrnehmung neu entstandener Eigenschaften führen (Valentincic et al., 2011). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Grundprinzipien der Geruchskodierung und die Wechselwirkungen innerhalb des Riechepithels über die Artengrenzen hinweg gelten.

6.3 Potentielle Fehlerquellen der Studie

Trotz sorgfältiger Planung und Durchführung der Studie sind verschiedene potentielle Fehlerquellen zu berücksichtigen, die die Ergebnisse beeinflussen haben könnten.

Der größte limitierende Faktor der Studie ist die geringe Anzahl der Probanden in der finalen Analyse. Es nahmen zwar 61 Personen an der Studie teil, nach dem Filtern der Daten wurden jedoch nur die Ergebnisse von 22 Teilnehmern verwendet. Dies reduziert die statistische Power der Analyse, also die Fähigkeit, echte Effekte zuverlässig zu erkennen. Besonders kritisch ist dies für die RC- Mischung, da hier nur die Daten von vier Teilnehmern nach dem Filtern der Daten berücksichtigt werden konnten. Eine solch geringe Stichprobengröße erhöht das Risiko von Verzerrungen und zufälligen Effekten, die nicht generalisierbar sind. Eine größere Stichprobe würde die Validität der Ergebnisse erhöhen, da sie eine breitere Variation individueller Wahrnehmungen abbildet und zufällige Schwankungen ausgleicht. Dadurch könnten kleine, aber möglicherweise bedeutende Unterschiede zwischen den Duftmischungen besser nachgewiesen werden. Um die Aussagekraft der Ergebnisse

zu verbessern, sollte in zukünftigen Studien eine deutlich höhere Teilnehmerzahl angestrebt werden, sodass auch nach dem Filtern der Daten eine ausreichend große Stichprobe für eine valide Analyse zur Verfügung steht.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor sind demografische Faktoren wie Alter und Geschlecht. Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer betrug 25 Jahre und es nahmen 44 Frauen (72 %) und 17 Männer (28 %) an der Studie teil. Diese Verteilung weicht deutlich von der allgemeinen Bevölkerungsstruktur ab und könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Die olfaktorische Wahrnehmung verändert sich mit dem Alter. Sowohl die Anzahl funktionaler Riechrezeptoren als auch die zentrale Verarbeitung von Gerüchen kann mit dem Alter abnehmen (Doty et al., 1984). Unsere Stichprobe bestand überwiegend aus jungen Erwachsenen. Die Ergebnisse können also nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden, da diese mehr alte Leute inkludiert. Studien zeigen außerdem, dass Frauen im Durchschnitt eine höhere Sensitivität für Gerüche haben als Männer (Chen et al., 2022; Yousem et al., 1999). Die hohe Anzahl weiblicher Teilnehmer könnte daher zu einem verzerrten Ergebnis geführt haben, insbesondere in Bezug auf die Wahrnehmung der Düfte und die subjektiven Bewertungen, was die Übertragbarkeit der Befunde auf die allgemeine Bevölkerung ebenfalls einschränkt.

Neben Alter und Geschlecht spielen auch individuelle Unterschiede in der generellen Riechfähigkeit und im olfaktorischen Gedächtnis eine entscheidende Rolle. Menschen verfügen über unterschiedliche genetische Prädispositionen für die Anzahl und Art der exprimierten Riechrezeptoren, was zu großen Unterschieden in der Wahrnehmung von Gerüchen führt (Menashe et al., 2003; Trimmer et al., 2019). Einige Probanden könnten also bestimmte Duftkomponenten stärker oder schwächer wahrgenommen haben, was zu einer variierenden Bewertung der Mischungen und Komponenten geführt haben könnte. Auch das olfaktorische Gedächtnis, also die vorherige Erfahrung mit bestimmten Gerüchen, beeinflusst maßgeblich die Wahrnehmung der Gerüche. Probanden, die bereits einzelne Komponenten kannten, könnten diese in der Mischung stärker wahrnehmen, was die homogene oder heterogene Wahrnehmung der Düfte verändert haben könnte (Sinding et al., 2011).

Diese Unterschiede könnten zu einer größeren Variabilität in den subjektiven Bewertungen und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Ein anderes Problem könnte die Aufmerksamkeit und Konzentration der Probanden während der Befragung über den Monitor nach der Duftstimulation sein. Mangelnde Aufmerksamkeit oder individuelle Unterschiede in der Wahrnehmung könnten zu weniger verlässlichen Bewertungen geführt haben. Da die subjektiven Bewertungen der Duftmischungen in der Auswertung jedoch eine zentrale Rolle spielten, könnte dieser Faktor einen großen Einfluss auf die gesamte spätere Analyse gehabt haben.

Ein anderer möglicher Einflussfaktor kann die individuelle Enzymaktivität im Riechepithel der Probanden sein, welche die Wahrnehmung von Gerüchen durch Abbau und Modifikation der Duftmoleküle verändern kann (Getchell et al., 1984).

Zudem könnte bei manchen Teilnehmenden eine vermehrte Bildung von Schleim in der Nase eine Rolle spielen. Der Schleim übernimmt im Riechepithel u. a. die Aufgabe, Duftstoffe zu transportieren und zu verteilen, damit sie die Rezeptoren erreichen (Getchell et al., 1984). Eine zu große oder zu geringe Schleimmenge könnte diesen Prozess beeinflussen und damit die Wahrnehmung verändern. Bei vermehrtem Schleim könnte außerdem die Aufzeichnung des Signals durch die Nasenelektrode gestört worden sein. Wenn das olfaktorische Signal nicht korrekt erfasst wurde, führte das zum Ausschluss dieser Daten. Dies reduzierte die Stichprobe und somit auch die Aussagekraft der Ergebnisse.

Neben enzymatischen Prozessen sowie individuellen Unterschieden in der Zusammensetzung und Menge des Schleims scheint auch der lokale pH-Wert im Riechepithel die Geruchsleistung des Menschen zu beeinflussen. Die Studienlage zeigt, dass ein saurer pH-Wert des Schleims mit einer besseren Riechfunktion assoziiert ist. Wiederholte Messungen und Dufttests können den pH-Wert im Verlauf jedoch alkalischer werden lassen, sodass die vielen Stimulationsvorgänge im Rahmen von unserer Studie den pH-Wert und damit möglicherweise auch die Geruchsleistung der Probanden beeinflusst haben könnte (Hernandez et al., 2025).

Außerdem können versehentliche Bewegungen der Probanden oder ein Verrutschen der Elektrode während der Messungen zu Artefakten in den Signalen geführt haben. Besonders hervorzuheben sind hier auch die Blinzelartefakte, welche möglicherweise fehlinterpretiert wurden. Letztendlich ist zu bedenken, dass trotz einer korrekten Elektrodenplatzierung keine vollständige Trennung zwischen olfaktorischer und trigeminaler Stimulation garantiert werden kann. Es ist möglich, dass die durch die Düfte ausgelösten Reize auch eine trigeminale Komponente beinhalten. Diese Überlappung könnte das entstandene Signal verändert haben und somit auch die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen. In nachfolgenden Studien sollte der Einfluss von unterschiedlichen Duftkonzentrationen und unterschiedlichen Duftmolekülen untersucht werden, um den Einfluss von versehentlichen trigeminalen Stimulationen klarer differenzieren zu können. So könnte herausgefunden werden, ob manche Düfte möglicherweise das trigeminale System aktiviert haben.

Des Weiteren sollte der Einfluss individueller Erfahrungen und emotionaler Reaktionen auf die Wahrnehmung von Duftmischungen ausführlicher erforscht werden. Die emotionale Komponente der Duftwahrnehmung spielt eine zentrale Rolle, da persönliche Erlebnisse und Assoziationen mit bestimmten Düften die Wahrnehmung maßgeblich beeinflussen können (Soudry et al., 2011b). Um das besser zu verstehen, könnten zukünftige Studien gezielt untersuchen, wie individuelle Vorerfahrungen, z. B. frühkindliche Begegnungen mit bestimmten Gerüchen oder kulturelle Einflüsse, die Wahrnehmung von Düften und Duftmischungen verändern. Gleichzeitig sollten die emotionalen Reaktionen auf Gerüche genauer untersucht werden, um besser zu verstehen, wie beim Riechen entstehende Emotionen die olfaktorische Wahrnehmung beeinflussen.

Trotz dieser potentiellen Limitationen liefern die vorliegenden Daten wertvolle Einblicke in periphere Mechanismen der Duftmischungswahrnehmung. Zukünftige Studien sollten relevante Einflussfaktoren gezielt kontrollieren, um die Aussagekraft und Generalisierbarkeit weiter zu erhöhen.

7. Zusammenfassung

7.1 Deutschsprachige Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die periphere Verarbeitung von Duftmischungen beim Menschen untersucht. Ziel war es, mithilfe des Elektroolfaktogramms (EOG) charakteristische Aktivierungsmuster in der Riechschleimhaut aufzuzeichnen, die durch homogene und maskierende Duftmischungen und deren jeweiligen Komponenten ausgelöst werden. Ein besonderer Fokus lag dabei auf möglichen Wechselwirkungen und Interaktionen der Einzelkomponenten und wie diese das entstehende Signal beeinflussen. Damit sollte erstmals detailliert gezeigt werden, wie komplexe Mischungsreize und deren spezifische Interaktionseffekte bereits auf Ebene des Riechepithels kodiert und differenziert verarbeitet werden.

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien, die sich überwiegend auf zentrale olfaktorische Verarbeitungsstufen oder psychophysische Methoden konzentrierten, lag der Fokus dieser Arbeit auf der Analyse peripherer Signalverarbeitung direkt im Riechorgan. Es wurde untersucht, inwieweit sich die EOG-Antworten für homogene Duftmischungen, maskierende Mischungen und die zugehörigen Einzelkomponenten unterscheiden.

Die Ergebnisse zeigen, dass bereits auf Rezeptorebene spezifische und differenzierte Aktivitätsmuster für Duftmischungen entstehen. Homogene Duftmischungen wie PIN (Ananas-Duft) und RC (Grenadine-Duft) riefen signifikant stärkere und rascher einsetzende EOG-Signale hervor, die sich nicht durch eine einfache Addition der Einzelantworten erklären ließen und mit subjektiv neuartigen Geruchseindrücken assoziiert waren. Dies spricht für hyperadditive und emergente Verarbeitungsmechanismen. Bei der Duftmischung entstehen neue Eigenschaften, die vorher nicht wahrnehmbar waren. Die maskierende Mischung OVR hingegen zeigte eine deutliche Dominanz einer Einzelkomponente (IA2) im EOG, während

Signalanteile der zweiten Komponente (WL) unterdrückt wurden. Dieses Muster belegt bereits auf peripherer Ebene klassische Maskierungs- beziehungsweise Dominanzeffekte.

Die Zeit-Frequenz-Analysen verdeutlichten, dass sowohl die Amplitude als auch der zeitliche Verlauf und das Frequenzspektrum der EOG-Signale charakteristische Unterschiede zwischen homogenen und maskierenden Mischungen sowie deren Komponenten aufweisen. Die Differenzierung von Düften findet also bereits im Riechepithel statt und bildet die Grundlage für die nachfolgende zentrale Geruchswahrnehmung und -verarbeitung.

Damit konnte erstmals beim Menschen objektiv nachgewiesen werden, dass periphere Kodierung von Duftmischungen hochdifferenziert abläuft und sowohl Verstärkung, Maskierung als auch Hyperaddition umfasst. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die Differenzierung zwischen hyperadditiven und maskierenden Mischungen schon auf der ersten neuronalen Verarbeitungsstufe objektiv messbar ist.

7.2 English summary

This study investigated the peripheral processing of odor mixtures in humans. Using electro-olfactogram (EOG) recordings, characteristic activation patterns in the olfactory mucosa were analyzed in response to homogeneous and masking odor mixtures, as well as their individual components. The focus was on how component interactions influence the resulting signal, aiming to show that complex mixtures are already encoded and differentiated at the level of the olfactory epithelium.

Unlike most previous studies that concentrated on central olfactory processing or psychophysical methods, this work focused on peripheral signal processing directly in the olfactory organ. Differences in EOG responses between homogeneous mixtures, masking mixtures, and their components were systematically examined. Results showed that distinct and specific activity patterns for odor mixtures arise at the receptor level. Homogeneous mixtures like PIN (pineapple scent) and RC (grenadine scent) elicited stronger and faster EOG responses than expected from the sum of their components, suggesting hyperadditive and emergent mechanisms. In contrast, the masking mixture OVR showed dominance of one component (IA2), while the other (WL) was suppressed, indicating peripheral masking effects.

Time-frequency analyses revealed that amplitude, timing, and frequency content of the EOG signals differed between mixture types and components, confirming that odor differentiation begins in the olfactory epithelium.

This study provides the first objective evidence in humans that peripheral encoding of odor mixtures is highly specific and involves amplification, masking, and hyperadditive effects measurable at the earliest stage of neural processing.

Literaturverzeichnis

- Arshamian, A., Gerkin, R. C., Kruspe, N., Wnuk, E., Floyd, S., O'Meara, C., Rodriguez, G. G., Lundström, J. N., Mainland, J. D., & Majid, A. (2022). The perception of odor pleasantness is shared across cultures. *Current Biology*, 32(9), 2061-2066.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.062>
- Atanasova, B., Thomas-Danguin, T., Chabanet, C., Langlois, D., Nicklaus, S., & Etiévant, P. (2005). Perceptual Interactions in Odour Mixtures: Odour Quality in Binary Mixtures of Woody and Fruity Wine Odorants. *Chemical Senses*, 30(3), 209–217. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji016>
- AWMF Leitlinienregister*. (2023, Mai 1).
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050>
- Barnes, D. C., Hofacer, R. D., Zaman, A. R., Rennaker, R. L., & Wilson, D. A. (2008). Olfactory perceptual stability and discrimination. *Nature Neuroscience*, 11(12), 1378–1380. <https://doi.org/10.1038/nn.2217>
- Berglund, B., Berglund, U., & Lindvall, T. (1976). Psychological processing of odor mixtures. *Psychological Review*, 83(6), 432–441.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.83.6.432>
- Bontempi, C., Brand, G., & Jacquot, L. (2024). Variability in odor hedonic perception: A challenge for neurosensory and behavioral research. *Behavioral Neuroscience*, 138(5), 301–313. <https://doi.org/10.1037/bne0000595>
- Briand, L., Eloit, C., Nespoulous, C., Bézirard, V., Huet, J.-C., Henry, C., Blon, F., Trotier, D., & Pernollet, J.-C. (2002). Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: Location, structural characterization, and

- odorant-binding properties. *Biochemistry*, 41(23), 7241–7252. Scopus.
<https://doi.org/10.1021/bi015916c>
- Brodal, P. (2016). The Reticular Formation: Premotor Networks, Consciousness, and Sleep. In P. Brodal (Hrsg.), *The Central Nervous System* (S. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190228958.003.0026>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65(1), 175–187.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans Can Discriminate More than 1 Trillion Olfactory Stimuli. *Science*, 343(6177), 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Carr, V. McM., Farbman, A. I., Colletti, L. M., & Morgan, J. I. (1991). Identification of a new non-neuronal cell type in rat olfactory epithelium. *Neuroscience*, 45(2), 433–449. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90239-K](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90239-K)
- Cavazzana, A., Poletti, S. C., Guducu, C., Larsson, M., & Hummel, T. (2018). Electro-olfactogram Responses Before and After Aversive Olfactory Conditioning in Humans. *Neuroscience*, 373, 199–206.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.025>
- Chan, H. K., Hersperger, F., Marachlian, E., Smith, B. H., Locatelli, F., Szyszka, P., & Nowotny, T. (2018). Odorant mixtures elicit less variable and faster responses than pure odorants. *PLoS Computational Biology*, 14(12), e1006536. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006536>
- Chaput, M. A., El Mountassir, F., Atanasova, B., Thomas-Danguin, T., Le Bon, A. M., Perrut, A., Ferry, B., & Duchamp-Viret, P. (2012). Interactions of odorants

with olfactory receptors and receptor neurons match the perceptual dynamics observed for woody and fruity odorant mixtures. *The European Journal of Neuroscience*, 35(4), 584–597. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07976.x>

Chen, J., Zhang, N., Pei, S., & Yao, L. (2022). Odor perception of aromatherapy essential oils with different chemical types: Influence of gender and two cultural characteristics. *Frontiers in Psychology*, 13, 998612. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.998612>

Cleland, T. A., & Linster, C. (2019). Chapter 6—Central olfactory structures. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 79–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00006-X>

Cohen, M. X. (2019). A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis. *NeuroImage*, 199, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.048>

Cometto-Muñiz, J. E., Cain, W. S., & Abraham, M. H. (2003). Dose-addition of individual odorants in the odor detection of binary mixtures. *Behavioural Brain Research*, 138(1), 95–105. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00234-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00234-6)

Courtiol, E., & Wilson, D. A. (2015). The olfactory thalamus: Unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in Neural Circuits*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00049>

Cygnar, K. D., Stephan, A. B., & Zhao, H. (2010). Analyzing responses of mouse olfactory sensory neurons using the air-phase electroolfactogram recording.

Journal of Visualized Experiments: JoVE, 37, 1850.

<https://doi.org/10.3791/1850>

de Araujo, I. E., Rolls, E. T., Velazco, M. I., Margot, C., & Cayeux, I. (2005).

Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron*, 46(4), 671–679.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.021>

de March, C. A., Titlow, W. B., Sengoku, T., Breheny, P., Matsunami, H., &

McClintock, T. S. (2020). Modulation of the combinatorial code of odorant receptor response patterns in odorant mixtures. *Molecular and Cellular*

Neurosciences, 104, 103469. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103469>

Débat, H., Eloit, C., Blon, F., Sarazin, B., Henry, C., Huet, J.-C., Trotier, D., &

Pernollet, J.-C. (2007a). Identification of Human Olfactory Cleft Mucus Proteins Using Proteomic Analysis. *Journal of Proteome Research*, 6(5),

1985–1996. <https://doi.org/10.1021/pr0606575>

Débat, H., Eloit, C., Blon, F., Sarazin, B., Henry, C., Huet, J.-C., Trotier, D., &

Pernollet, J.-C. (2007b). Identification of Human Olfactory Cleft Mucus Proteins Using Proteomic Analysis. *Journal of Proteome Research*, 6(5),

1985–1996. <https://doi.org/10.1021/pr0606575>

Derby, C. D., McClintock, T. S., & Caprio, J. (2022). Understanding responses to

chemical mixtures: Looking forward from the past. *Chemical Senses*, 47, bjac002. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjac002>

Dörig, P., Gunder, N., Witt, M., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2021).

Zukunftsweisende Therapieansätze bei Riechstörungen: Elektrische Stimulation, Stammzelltherapie und Transplantation von Riechepithel – eine Übersicht. *Hno*, 69(8), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01060-x>

- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Durante, M. A., Kurtenbach, S., Sargi, Z. B., Harbour, J. W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G. M., Matsunami, H., & Goldstein, B. J. (2020). Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature Neuroscience*, 23(3), 323–326. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0587-9>
- Firestein, S., & Shepherd, G. M. (1991). A kinetic model of the odor response in single olfactory receptor neurons. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39(4B), 615–620. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90259-8](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90259-8)
- Fletcher, M. L. (2011). Analytical Processing of Binary Mixture Information by Olfactory Bulb Glomeruli. *PLOS ONE*, 6(12), e29360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029360>
- Francia, S., & Lodovichi, C. (2021). The role of the odorant receptors in the formation of the sensory map. *BMC Biology*, 19(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01116-y>
- Fukutani, Y., Abe, M., Saito, H., Eguchi, R., Tazawa, T., de March, C. A., Yohda, M., & Matsunami, H. (2023). Antagonistic interactions between odorants alter human odor perception. *Current Biology: CB*, 33(11), 2235-2245.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.04.072>

- Furukawa, M., Kamide, M., Ohkado, T., & Umeda, R. (1989). Electro-Olfactogram (EOG) in Olfactometry. *Auris Nasus Larynx*, *16*(1), 33–38.
[https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(89\)80005-7](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(89)80005-7)
- Getchell, M. L., & Getchell, T. V. (1992). Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microscopy Research and Technique*, *23*(2), 111–127. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230203>
- Getchell, T. V., Margolis, F. L., & Getchell, M. L. (1984). Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Progress in Neurobiology*, *23*(4), 317–345.
[https://doi.org/10.1016/0301-0082\(84\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0301-0082(84)90008-x)
- Glezer, I., & Malnic, B. (2019). Chapter 5—Olfactory receptor function. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 67–78). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8>
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research*, *11*(5), 685–702.
<https://doi.org/10.1101/gr.171001>
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central Nervous Processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* (Bd. 63, S. 44–69). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000093750>
- Gröppel-Klein, A. (2021). *Die Wahrnehmungsforschung und ihre Bedeutung für Handelsmarketing und Shopper-Research* | [springerprofessional.de](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-658-31273-2_3).
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-658-31273-2_3
- Handwerker, H. O., & Schmelz, M. (2019). Allgemeine Sinnesphysiologie. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S.

421–436). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_49

Hatt, H. (2007). Geschmack und Geruch. In R. F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 421–436). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7_19

Haxel, B. R., Bertz-Duffy, S., Fruth, K., Letzel, S., Mann, W. J., & Muttray, A. (2012). Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. *The Journal of Laryngology & Otology*, 126(7), 692–697. <https://doi.org/10.1017/S002221511200076X>

Hernandez, A. K., Biguerdi, S., Lantzsch, K., Schindowski, K., Gunder, N., Sekine, R., Mori, E., & Hummel, T. (2025). Intranasal pH and Olfactory Function Among Healthy Adults. *The Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1002/lary.32247>

Herz, R. S. (2003). The effect of verbal context on olfactory perception. *Journal of Experimental Psychology. General*, 132(4), 595–606. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.132.4.595>

Huard, J. M. T., Youngentob, S. L., Goldstein, B. J., Luskin, M. B., & Schwob, J. E. (1998). Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *Journal of Comparative Neurology*, 400(4), 469–486. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19981102\)400:4<469::AID-CNE3>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19981102)400:4<469::AID-CNE3>3.0.CO;2-8)

Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the „Sniffin' Sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: 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*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Konnerth, C.-G., Rosenheim, K., & Kobal, G. (2001). *Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss*. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>
- Hummel, T., Mojet, J., & Kobal, G. (2006). Electro-olfactograms are present when odorous stimuli have not been perceived. *Neuroscience Letters*, 397(3), 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.048>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Ijichi, C., Wakabayashi, H., Sugiyama, S., Hayashi, K., Ihara, Y., Nishijima, H., Touhara, K., & Kondo, K. (2022). Odorant metabolism of the olfactory cleft mucus in idiopathic olfactory impairment patients and healthy volunteers. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12(3), 293–301. <https://doi.org/10.1002/alr.22897>
- Kalaganis, F. P., Seet, M., Georgiadis, K., Oikonomou, V. P., Laskaris, N. A., Nikolopoulos, S., Kompatsiaris, I., Panou, M., Dragomir, A., & Bezerianos, A. (2021). Reconstructing EOG From EEG Timeseries: A Spatial Filtering Approach. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology*

Society. Annual International Conference, 2021, 395–398.

<https://doi.org/10.1109/EMBC46164.2021.9630320>

Kang, J. S., & Caprio, J. (1991). Electro-olfactogram and multiunit olfactory receptor responses to complex mixtures of amino acids in the channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *The Journal of General Physiology*, *98*(4), 699–721.

<https://doi.org/10.1085/jgp.98.4.699>

Kareken, D. A., Sabri, M., Radnovich, A. J., Claus, E., Foresman, B., Hector, D., & Hutchins, G. D. (2004). Olfactory system activation from sniffing: Effects in piriform and orbitofrontal cortex. *NeuroImage*, *22*(1), 456–465.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.008>

Kato, A., & Touhara, K. (2009). Mammalian olfactory receptors: Pharmacology, G protein coupling and desensitization. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *66*(23), 3743–3753. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0111-6>

Khan, A. G., Parthasarathy, K., & Bhalla, U. S. (2010). Odor representations in the mammalian olfactory bulb. *WIREs Systems Biology and Medicine*, *2*(5), 603–611. <https://doi.org/10.1002/wsbm.85>

Kim, W. K., Choi, K., Hyeon, C., & Jang, S. J. (2023). General Chemical Reaction Network Theory for Olfactory Sensing Based on G-Protein-Coupled Receptors: Elucidation of Odorant Mixture Effects and Agonist-Synergist Threshold. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, *14*(38), 8412–8420.

<https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.3c02310>

Kiyomitsu, N., Luis R, S., Xiaolan, Y., & Linda B, B. (2011). A large-scale analysis of odor coding in the olfactory epithelium. *The Journal of Neuroscience : The*

Official Journal of the Society for Neuroscience, 31(25).

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1282-11.2011>

- Kobal, G. (1981). *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme.
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71(4), 241–250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kurian, S. M., Naressi, R. G., Manoel, D., Barwich, A.-S., Malnic, B., & Saraiva, L. R. (2021). Odor coding in the mammalian olfactory epithelium. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 445–456. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03327-1>
- Laing, D. G., & Francis, G. W. (1989). The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiology & Behavior*, 46(5), 809–814. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90041-3)
- Lapid, H., & Hummel, T. (2013a). Recording Odor-Evoked Response Potentials at the Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, 38(1), 3–17. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs073>

- Lapid, H., & Hummel, T. (2013b). Recording Odor-Evoked Response Potentials at the Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, 38(1), 3–17.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjs073>
- Lapid, H., Seo, H.-S., Schuster, B., Schneidman, E., Roth, Y., Harel, D., Sobel, N., & Hummel, T. (2009). Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2121–2130. <https://doi.org/10.1152/jn.91321.2008>
- Lazard, D., Tal, N., Rubinstein, M., Khen, M., Lancet, D., & Zupko, K. (1990). Identification and biochemical analysis of novel olfactory-specific cytochrome P-450IIA and UDP-glucuronosyl transferase. *Biochemistry*, 29(32), 7433–7440. <https://doi.org/10.1021/bi00484a012>
- Levitan, C. A., Ren, J., Woods, A. T., Boesveldt, S., Chan, J. S., McKenzie, K. J., Dodson, M., Levin, J. A., Leong, C. X. R., & van den Bosch, J. J. F. (2014). Cross-cultural color-odor associations. *PloS One*, 9(7), e101651.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101651>
- Lie, G., Wilson, A., Campion, T., & Adams, A. (2021). What's that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them. *Insights into Imaging*, 12(1), 7.
<https://doi.org/10.1186/s13244-020-00951-x>
- Majid, A. (2021). Human Olfaction at the Intersection of Language, Culture, and Biology. *Trends in Cognitive Sciences*, 25(2), 111–123.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.11.005>

- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. *HNO*, *62*(12), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Meister, M. (2015). On the dimensionality of odor space. *eLife*, *4*, e07865. <https://doi.org/10.7554/eLife.07865>
- Menashe, I., Man, O., Lancet, D., & Gilad, Y. (2003). Different noses for different people. *Nature Genetics*, *34*(2), 143–144. <https://doi.org/10.1038/ng1160>
- Morales, S., & Bowers, M. E. (2022). Time-frequency analysis methods and their application in developmental EEG data. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *54*, 101067. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101067>
- Moran, D. T., Rowley, J. C., Jafek, B. W., & Lovell, M. A. (1982). The fine structure of the olfactory mucosa in man. *Journal of Neurocytology*, *11*(5), 721–746. <https://doi.org/10.1007/BF01153516>
- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1990). Morphology of the human olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology*, *297*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1002/cne.902970102>
- Munger, S. D., Leinders-Zufall, T., & Zufall, F. (2009). Subsystem Organization of the Mammalian Sense of Smell. *Annual Review of Physiology*, *71*(Volume 71, 2009), 115–140. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100608>
- Nagashima, A., & Touhara, K. (2010). Enzymatic Conversion of Odorants in Nasal Mucus Affects Olfactory Glomerular Activation Patterns and Odor Perception.

- The Journal of Neuroscience*, 30(48), 16391–16398.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2527-10.2010>
- Netter, F. H., & Machado, C. A. G. (2019). *Atlas of human anatomy* (J. T. Hansen, B. Benninger, J. K. Brueckner-Collins, T. M. Hoagland, & R. S. Tubbs, Hrsg.; Seventh edition, standard edition). Elsevier.
- Oka, Y., Omura, M., Kataoka, H., & Touhara, K. (2004). Olfactory receptor antagonism between odorants. *The EMBO Journal*, 23(1), 120–126.
<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600032>
- Oleszkiewicz, A., & Hummel, T. (2019). Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(6), 1849–1852. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05414-8>
- Osterhammel, P., Terkildsen, K., & Zilstorff, K. (1969). Electro-olfactograms in man. *The Journal of Laryngology and Otology*, 83(7), 731–733.
<https://doi.org/10.1017/s0022215100070894>
- Ottoson, D. (1955). Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 35(122), 1–83.
- Paesani, M., Goetzee, A. G., Abeln, S., & Mouhib, H. (2025). Odorant Binding Proteins Facilitate the Gas-Phase Uptake of Odorants Through the Nasal Mucus. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 31(2), e202403058. <https://doi.org/10.1002/chem.202403058>
- Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M.-C., Aimé, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., Julliard, A. K., Tucker, K., & Fadool, D. A. (2012). Olfaction Under Metabolic

- Influences. *Chemical Senses*, 37(9), 769–797.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjs059>
- Patel, R. M., & Pinto, J. M. (2014). Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clinical Anatomy*, 27(1), 54–60. <https://doi.org/10.1002/ca.22338>
- Pfister, P., Smith, B. C., Evans, B. J., Brann, J. H., Trimmer, C., Sheikh, M., Arroyave, R., Reddy, G., Jeong, H.-Y., Raps, D. A., Peterlin, Z., Vergassola, M., & Rogers, M. E. (2020). Odorant Receptor Inhibition Is Fundamental to Odor Encoding. *Current Biology: CB*, 30(13), 2574-2587.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.04.086>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training—Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 141, 104853.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Poirier, A. C., & Melin, A. D. (2024). Smell throughout the life course. *Evolutionary Anthropology*, 33(4), e22030. <https://doi.org/10.1002/evan.22030>
- Price, J. L. (1973). An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 150(1), 87–108. <https://doi.org/10.1002/cne.901500105>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). The Olfactory Epithelium and Olfactory Receptor Neurons. In *Neuroscience. 2nd edition*. Sinauer Associates.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10896/>
- Reilly, R. B., & Lee, T. C. (2010). Electrograms (ECG, EEG, EMG, EOG). *Technology and Health Care: Official Journal of the European Society for*

Engineering and Medicine, 18(6), 443–458. <https://doi.org/10.3233/THC-2010-0604>

Ressler, K. J., Sullivan, S. L., & Buck, L. B. (1993). A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*, 73(3), 597–609. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90145-G](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90145-G)

Romagny, S., Coureaud, G., & Thomas-Danguin, T. (2018). Key odorants or key associations? Insights into elemental and configural odour processing. *Flavour and Fragrance Journal*, 33(1), 97–105. <https://doi.org/10.1002/ffj.3429>

Ronnett, G. V., & Moon, C. (2002). G Proteins and Olfactory Signal Transduction. *Annual Review of Physiology*, 64(1), 189–222. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.082701.102219>

Rospars, J.-P., Lansky, P., Chaput, M., & Duchamp-Viret, P. (2008a). Competitive and Noncompetitive Odorant Interactions in the Early Neural Coding of Odorant Mixtures. *Journal of Neuroscience*, 28(10), 2659–2666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4670-07.2008>

Rospars, J.-P., Lansky, P., Chaput, M., & Duchamp-Viret, P. (2008b). Competitive and noncompetitive odorant interactions in the early neural coding of odorant mixtures. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(10), 2659–2666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4670-07.2008>

Scott, J. W. (1991). Central processing of olfaction. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39(4B), 593–600. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90257-6](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90257-6)

- Scott, J. W., & Scott-Johnson, P. E. (2002). The electroolfactogram: A review of its history and uses. *Microscopy Research and Technique*, 58(3), 152–160.
<https://doi.org/10.1002/jemt.10133>
- Sell, C. S. (2014a). The Design of New Fragrance Ingredients. In *Chemistry and the Sense of Smell* (S. 357–387). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781118522981.ch7>
- Sell, C. S. (2014b). The Sense of Smell in Our Lives. In *Chemistry and the Sense of Smell* (S. 209–236). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781118522981.ch4>
- Shanahan, L. K., & Gottfried, J. A. (2014). Olfactory insights into sleep-dependent learning and memory. *Progress in Brain Research*, 208, 309–343.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00012-7>
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., & Draguhn, A. (2018). *Taschenatlas Physiologie*.
https://eref-thieme-de.wwwdb.dbod.de/ebooks/2276857#/ebook_2276857_SL85785404
- Sinding, C., Coureaud, G., Bervialle, B., Martin, C., Schaal, B., & Thomas-Danguin, T. (2015). Experience shapes our odor perception but depends on the initial perceptual processing of the stimulus. *Attention, Perception & Psychophysics*, 77(5), 1794–1806. <https://doi.org/10.3758/s13414-015-0883-8>
- Sinding, C., Hummel, T., Béno, N., Prescott, J., Bensafi, M., Coureaud, G., & Thomas-Danguin, T. (2021). Configural memory of a blending aromatic mixture reflected in activation of the left orbital part of the inferior frontal

gyrus. *Behavioural Brain Research*, 402, 113088.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113088>

Sinding, C., Thomas-Danguin, T., Chambault, A., Béno, N., Dosne, T., Chabanet, C., Schaal, B., & Coureaud, G. (2013). Rabbit Neonates and Human Adults Perceive a Blending 6-Component Odor Mixture in a Comparable Manner. *PloS one*, 8, e53534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053534>

Sinding, C., Thomas-Danguin, T., Crepeaux, G., Schaal, B., & Coureaud, G. (2011). Experience influences elemental and configural perception of certain binary odour mixtures in newborn rabbits. *The Journal of Experimental Biology*, 214(Pt 24), 4171–4178. <https://doi.org/10.1242/jeb.063610>

Singh, P. B., Iannilli, E., & Hummel, T. (2011). Segregation of gustatory cortex in response to salt and umami taste studied through event-related potentials. *NeuroReport*, 22(6), 299. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834601e8>

Singh, V., Murphy, N. R., Balasubramanian, V., & Mainland, J. D. (2019). Competitive binding predicts nonlinear responses of olfactory receptors to complex mixtures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(19), 9598–9603. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813230116>

Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. (2019). Chapter 2—Anatomy of the olfactory system. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 17–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>

Soler, Z. M., Schlosser, R. J., Mulligan, J. K., Smith, T. L., Mace, J. C., Ramakrishan, V. R., Norris-Caneda, K., Bethard, J. R., & Ball, L. E. (2021). Olfactory cleft mucus proteome in chronic rhinosinusitis: A case-control pilot study.

International Forum of Allergy & Rhinology, 11(8), 1162–1176.

<https://doi.org/10.1002/alr.22743>

Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011a).

Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(1), 18–23.

<https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007>

Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011b).

Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(1), 18–23.

<https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007>

Stöhr, A. (2004). Markenlust durch strategische Dufferlebnisse. In A. Gröppel-Klein

(Hrsg.), *Konsumentenverhaltensforschung im 21. Jahrhundert: Gewidmet Peter Weinberg zum 65. Geburtstag* (S. 441–464). Deutscher

Universitätsverlag. https://doi.org/10.1007/978-3-322-87400-9_17

Su, C.-Y., Martelli, C., Emonet, T., & Carlson, J. R. (2011). Temporal coding of odor

mixtures in an olfactory receptor neuron. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(12), 5075–5080.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1100369108>

Takagi, S. F., Wyse, G. A., Kitamura, H., & Ito, K. (1968). The Roles of Sodium and

Potassium Ions in the Generation of the Electro-Olfactogram. *The Journal of General Physiology*, 51(4), 552–578.

Thomas-Danguin, T. (1997). *Intensité olfactive de composés purs et de mélanges:*

Application au masquage des odeurs [These de doctorat, Lyon 1].

<https://theses.fr/1997LYO10333>

- Thomas-Danguin, T., & Chastrette, M. (2002). [Odor intensity of binary mixtures of odorous compounds]. *Comptes Rendus Biologies*, 325(7), 767–772.
[https://doi.org/10.1016/s1631-0691\(02\)01485-3](https://doi.org/10.1016/s1631-0691(02)01485-3)
- Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., Le Bon, A.-M., & Coureaud, G. (2014). The perception of odor objects in everyday life: A review on the processing of odor mixtures. *Frontiers in Psychology*, 5, 504. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00504>
- Touhara, K., & Vosshall, L. B. (2009). Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors. *Annual Review of Physiology*, 71, 307–332.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163209>
- Trimmer, C., Arroyave, R., Vuilleumier, C., Wu, L., Dumer, A., DeLaura, C., Kim, J., Pierce, G. M., Borisovska, M., De Nanteuil, F., Emberger, M., Varganov, Y., Margot, C., Rogers, M. E., & Pfister, P. (2023). Allosteric modulation of a human odorant receptor. *Current Biology: CB*, 33(8), 1523-1534.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.03.016>
- Trimmer, C., Keller, A., Murphy, N. R., Snyder, L. L., Willer, J. R., Nagai, M. H., Katsanis, N., Vosshall, L. B., Matsunami, H., & Mainland, J. D. (2019). Genetic variation across the human olfactory receptor repertoire alters odor perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(19), 9475–9480.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1804106115>
- Valentincic, T., & Koce, A. (2000). Coding principles in fish olfaction as revealed by single unit, EOG and behavioral studies. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 439(3 Suppl), R193-195.

- Valentincic, T., Miklavc, P., Kralj, S., & Zgonik, V. (2011). *Olfactory discrimination of complex mixtures of amino acids by the black bullhead Ameiurus melas*.
<https://oparu.uni-ulm.de/items/593a8020-8320-47e4-946e-5411da71b76e>
- Verbeurgt, C., Wilkin, F., Tarabichi, M., Gregoire, F., Dumont, J. E., & Chatelain, P. (2014). Profiling of Olfactory Receptor Gene Expression in Whole Human Olfactory Mucosa. *PLoS ONE*, *9*(5), e96333.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096333>
- Wise, P. M., & Cain, W. S. (2000). Latency and Accuracy of Discriminations of Odor Quality between Binary Mixtures and their Components. *Chemical Senses*, *25*(3), 247–265. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.3.247>
- Witt, M. (2020). 3.05—Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems. In B. Fritzsche (Hrsg.), *The Senses: A Comprehensive Reference (Second Edition)* (S. 85–118). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.24204-1>
- Xu, L., Li, W., Voleti, V., Hillman, E. M. C., & Firestein, S. (2019). *Widespread Receptor Driven Modulation in Peripheral Olfactory Coding*. 760330.
<https://doi.org/10.1101/760330>
- Yoo, F., Soler, Z. M., Mulligan, J. K., Storck, K. A., Lamira, J. M., Pasquini, W. N., Hill, J. B., Noonan, T. E., Washington, B. J., & Schlosser, R. J. (2019). Olfactory cleft mucus proteins associated with olfactory dysfunction in a cohort without chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *9*(10), 1151–1158. <https://doi.org/10.1002/alr.22391>
- Yousem, D. M., Maldjian, J. A., Siddiqi, F., Hummel, T., Alsop, D. C., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1999). Gender effects on odor-stimulated

functional magnetic resonance imaging. *Brain Research*, 818(2), 480–487.

[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01276-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01276-1)

Zak, J. D., Reddy, G., Konanur, V., & Murthy, V. N. (2024). Distinct information conveyed to the olfactory bulb by feedforward input from the nose and feedback from the cortex. *Nature Communications*, 15(1), 3268.

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-47366-6>