

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

---

Modulation der Ergebnisse von Riechschwellentests  
durch Umgebungsgerüche

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

von

Laura Maria Elisabeth Rambacher  
aus Würzburg

Dresden, 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

# Inhaltverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Das olfaktorische System des Menschen .....	1
1.1.1. Bedeutung und Funktion des Geruchssinnes.....	1
1.1.2. Unterscheidung in peripheres und zentrales Geruchssystem.....	2
1.1.3. Das trigeminale System und dessen Interaktion mit dem olfaktorischen System .....	6
1.2. Duftstoffe .....	7
1.2.1. Chemische Eigenschaften von Duftstoffen und modifizierende Faktoren der Geruchsverarbeitung .....	7
1.2.2. Wahrnehmung komplexer Geruchsstoffe .....	10
1.2.3. Vorstellung der Geruchsstoffe Phenylethylalkohol und Linalool .....	10
1.3. Olfaktorische Gewöhnung und Anpassung .....	12
1.3.1. Einführung und Bedeutung des Phänomens Gewöhnung.....	12
1.3.2. Unterscheidung der Begrifflichkeiten Adaptation und Habituation .....	13
1.3.3. Olfaktorische Adaptation.....	14
1.3.4. Olfaktorische Habituation.....	17
1.3.5. Messung der Habituation und Adaptation .....	21
1.4. Testung des Riechvermögens .....	22
1.4.1. Reizschwellenbestimmung.....	22
1.4.2. Sniffin´ Sticks .....	25
1.4.3. Weitere Möglichkeiten der olfaktorischen Testung .....	30
1.4.4. Relevanz der Riechtestung.....	32
1.4.5. Riechtests modulierende Faktoren.....	33

<b>2. Ziel- und Fragestellungen der Arbeit .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>36</b>
3.1. Allgemeines .....	36
3.2. Studienteilnehmer .....	36
3.3. Materialien der Riechtestung .....	37
3.3.1. Identifikationstest .....	37
3.3.2. Schwellentest .....	37
3.3.3. Baumwollhandschuhe .....	39
3.3.4. Anforderungen an den Untersuchungsraum und die Probanden .....	41
3.3.5. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens .....	41
3.4. Ablauf der Riechtestung .....	42
3.5. Statistische Analyse der Ergebnisse .....	43
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
4.1. Deskriptive Statistik der Studienteilnehmer .....	47
4.2. Junge normosmische Probandengruppe .....	49
4.2.1. Riechschwellentestungen .....	49
4.2.2. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens .....	59
4.3. Ältere normosmische Probandengruppe (Ausblick) .....	62
4.3.1. Riechschwellentestungen .....	62
4.3.2. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens .....	65
4.3.3. Vergleiche zwischen junger und älterer Probandengruppe .....	66
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>69</b>
5.1. Diskussion der Ergebnisse der Riechschwellentestungen .....	70
5.1.1. Junge normosmische Probandengruppe .....	70
5.1.2. Der Einflussfaktor Geschlecht .....	81
5.1.3. Ältere Probandengruppe und Vergleiche mit jungen Normosmikern (Ausblick) .....	82

5.2. Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens .....	84
5.2.1. Junge normosmische Probandengruppe.....	84
5.2.2. Der Einflussfaktor Geschlecht.....	86
5.2.3. Ältere Probandengruppe und Vergleiche mit jungen Normosmikern (Ausblick).....	87
5.3. Diskussion limitierender Faktoren der vorliegenden Studie.....	87
5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	94
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>98</b>
<b>7. Summary.....</b>	<b>100</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XI</b>
<b>9. Anhänge.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
9.1. Anamnesebogen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
9.2. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
9.3. Erhebungsbogen Riechuntersuchungen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>10. Curriculum Vitae.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>11. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aPCx	Anteriorer piriformer Kortex
BO	Bulbus olfactorius
bzw.	Beziehungsweise
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CNG-Kanal	Zyklisch Nukleotid-gesteuerter Ionenkanal (englisch: cyclic nucleotide-gated ion channel)
InsP3	Inositol-Trisphosphat
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
LIN	Linalool
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron
PEA	Phenylethylalkohol
SD	Standardabweichung (englisch: standard deviation)
SE	Standardfehler (englisch: standard error)
Tab.	Tabelle
u.	Und
%	Prozent

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Aufbau der Riechschleimhaut.....	3
Abb. 2:	G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftmoleküls an ein olfaktorisches Rezeptorprotein .....	4
Abb. 3:	Übersicht der wichtigsten zentralen Projektionen des olfaktorischen Systems.....	5
Abb. 4a u. b:	Strukturzeichnungen der Duftstoffe Phenylethylalkohol und Linalool .....	11
Abb. 5:	Schematische Darstellung der Kurz- und Langzeithabituation bezüglich Reizspezifität, Mechanismus und Lokalisation .....	21
Abb. 6:	Aufbau eines Sniffin´ Sticks .....	26
Abb. 7a u. b:	Sniffin´ Sticks-Identifikationstest .....	37
Abb. 8:	Sniffin´ Sticks-Schwellentest zur Erhebung der Riechschwelle .....	38
Abb. 9a u. b:	Riechstifte des Schwellentests .....	39
Abb. 10a u. b:	Baumwollhandschuhe im experimentellen Gebrauch .....	40
Abb. 11:	Versuchsaufbauten .....	43
Abb. 12:	Verteilung der Identifikationstestergebnisse aller Normosmiker .....	48
Abb. 13a u. b:	Verteilung der angewandten Versuchsaufbauten .....	49
Abb. 14:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten .....	52
Abb. 15:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ .....	54
Abb. 16:	Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.....	58
Abb. 17:	Geschlechtsspezifische Ergebnisse der einzelnen Fragebogenkategorien .....	62
Abb. 18:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten (ältere Normosmiker) .....	64
Abb. 19:	Altersspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.....	68

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Grundsätze der olfaktorischen Habituation .....	18
Tab. 2:	Zusammensetzung des gesamten Probandenkollektivs .....	47
Tab. 3:	Durchschnittsalter der normosmischen Teilnehmer .....	48
Tab. 4a u. b:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten .....	51
Tab. 5a u. b:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ .....	52
Tab. 6a u. b:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ sowie nach Zielgeruch des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ .....	54
Tab. 7a u. b:	Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.....	57
Tab. 8a u. b:	Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“.....	58
Tab. 9:	Maßzahl der Habituation für den Grad der Gewöhnung .....	59
Tab. 10:	Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und Maßzahl der Habituation .....	59
Tab. 11:	Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und durchschnittlichem Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“.....	60
Tab. 12a u. b:	Geschlechtsspezifische Ergebnisse der einzelnen Fragebogenkategorien .....	61
Tab. 13a u. b:	Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten (ältere Normosmiker) .....	63
Tab. 14:	Maßzahl der Habituation für den Grad der Gewöhnung (ältere Normosmiker) .....	65
Tab. 15:	Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und Maßzahl der Habituation (ältere Normosmiker) .....	65
Tab. 16:	Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und durchschnittlichem Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ (ältere Normosmiker) .....	66
Tab. 17a u. b:	Altersspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.....	67

# **1. Einleitung**

## **1.1. Das olfaktorische System des Menschen**

### **1.1.1. Bedeutung und Funktion des Geruchssinnes**

Der Geruchssinn stellt einen integralen Bestandteil der physiologischen Sinneswahrnehmung dar. Mit der Atemluft gelangen Geruchsmoleküle, also chemische Reizstoffe des olfaktorischen Systems, an die Riechrezeptoren der Nasen- und Rachenschleimhaut und ermöglichen durch das Auslösen verschiedener Signalwege die Wahrnehmung und Unterscheidung mehrerer tausend Gerüche (Albrecht und Wiesmann, 2006; Draguhn, 2010). Die Fähigkeit zur Riechwahrnehmung ist gerade im Tierreich überlebenswichtig, da sie nachhaltig an Nahrungssuche und Gefahrenerkennung, räumlicher und zeitlicher Wahrnehmung, Instinktverhalten, Reproduktion, Nachwuchspflege sowie der Organisation sozialer Strukturen beteiligt ist (Albrecht und Wiesmann, 2006; Schandry, 2016).

Beim Menschen scheint sich die Wichtigkeit des olfaktorischen Systems vor allem auf drei Teilbereiche des soziobiologischen Verhaltens zu erstrecken: die Nahrungsaufnahme, die Vermeidung von Umweltbedrohungen sowie die soziale Kommunikation (Stevenson, 2010). Bezüglich der Nahrungsaufnahme spielt die Riechwahrnehmung eine wichtige Rolle bei Verdauungsprozessen, initiiert die Sekretion von Speichel und Magensaft und beeinflusst das Hungergefühl (Müller und Kaupp, 2013; Schandry, 2016). Eine weitere Schlüsselfunktion des Geruchssinnes besteht in seiner Warnfunktion vor potentiellen Bedrohungen, sowohl mikrobieller als auch nicht-mikrobieller Natur, welche reflektorisch Ekel oder Furcht provozieren (Croy et al., 2011). Auch werden Gefahren wie beispielsweise Feuer oft schneller gerochen als gesehen (Müller und Kaupp, 2013). Auf sozialer Ebene beeinflusst der Riechsinn Zu- und Abneigung gegenüber Mitmenschen (Schandry, 2016), Zusammenhalt von Familien, Bindung zwischen Mutter und Kind (Müller und Kaupp, 2013) sowie die menschliche Gefühlswelt (Prinz zu

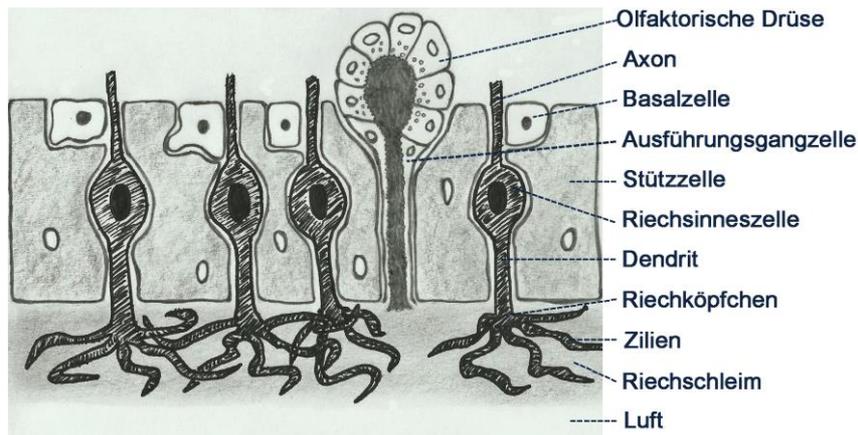
Waldeck und Frings, 2005), in welcher die Riechwahrnehmung neben Ekel und Angst auch Glück hervorrufen kann (Croy et al., 2011).

### **1.1.2. Unterscheidung in peripheres und zentrales Geruchssystem**

#### **Der periphere Abschnitt des Geruchssystems**

Duftstoffe können auf zwei Wegen, durch ortho- sowie durch retronasales Riechen, die an der olfaktorischen Wahrnehmung beteiligten Areale erreichen. Während der Duftstoff über den orthonasalen Weg beim Atmen direkt in die Nase gelangt, steigen durch retronasales Riechen Duftstoffe, die beim Kau- und Schluckvorgang von Nahrung entstehen, aus dem Mundraum zur Riechschleimhaut auf (Witt und Hansen, 2009).

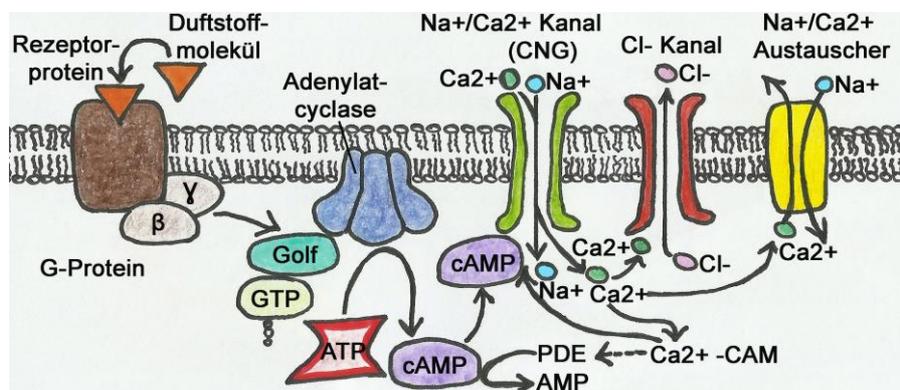
Die Riechschleimhaut, auch Regio olfactoria genannt, ist ein nur etwa fünf Quadratzentimeter großes Areal der menschlichen Nasenschleimhaut und befindet sich in einem Bereich, der den oberen Nasengang, die obere Nasenmuschel, einen Teil des Nasenseptums sowie die Nasenkuppel umfasst (Witt und Hansen, 2009; Müller und Kaupp, 2013). Das der Riechschleimhaut aufsässige, etwa 45-70 µm dicke, mehrreihige, säulenförmige Riechepithel setzt sich aus Riechsinneszellen, Basal-, Stütz- und Mikrovillizellen sowie aus zahlreichen Ausführungsgängen olfaktorischer Drüsen und freien Nervenendigungen des trigeminalen Systems zusammen (siehe Abbildung (Abb.) 1) (Asan, 2004; Prinz zu Waldeck und Frings, 2005). Das Riechepithel wird von einem ionenhaltigen Riechschleim (Mucus) bedeckt, welcher neben seiner schützenden Funktion auch an der Geruchswahrnehmung beteiligte Duftbindeproteine beinhaltet (Vincent et al., 2000; Prinz zu Waldeck und Frings, 2005).



**Abb. 1: Aufbau der Riechschleimhaut, vereinfachend mit nur einer Zellschicht des mehrreihigen Riechepithels.** *Eigenhändige Skizze modifiziert nach: (Asan, 2004; Müller und Kaupp, 2013)*

Riechsinneszellen beziehungsweise (bzw.) olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) sind bipolar aufgebaute, primäre Nervenzellen, deren Zellkörper jeweils zwischen einem Dendriten, dessen verdicktes und mit Zilien besetztes Ende bis in den Mukus reicht, sowie einem einzelnen Axon liegt (Witt und Hansen, 2009; Müller und Kaupp, 2013). Durch fortwährende Exposition gegenüber Umwelteinflüssen ist die Lebensdauer der etwa 10-30 Millionen ORN auf wenige Wochen bis Monate beschränkt, weshalb sie stets durch zu reifen Riechzellen heranwachsende Basalzellen ersetzt werden (Asan, 2004; Prinz zu Waldeck und Frings, 2005; Witt und Hansen, 2009; Müller und Kaupp, 2013). Die genetische Kodierung olfaktorischer Rezeptorproteine wird von 388 funktionellen Genen bestimmt, wobei jedes dieser Gene genau einen Rezeptorproteintyp kodiert. Vermutlich weist jedes einzelne ORN nur eine einzige derartige Rezeptorproteinart in der Membran seiner Zilien auf (Witt und Hansen, 2009; Draguhn, 2010). Nachdem sich ein Geruchsstoff im Mukus gelöst und an ein olfaktorisches Rezeptorprotein gebunden hat, führen die intrazellulären Signalkaskaden durch Öffnen von Ionenkanälen zu Reizverstärkung sowie zu einer elektrischen Erregung. Die Signaltransduktion wird dabei durch einen G-Protein-gekoppelten Mechanismus bestimmt, welcher das intrazelluläre Enzym Adenylatcyclase aktiviert. Der hierdurch gebildete Second-Messenger zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) öffnet daraufhin sogenannte zyklisch Nukleotid-gesteuerte Ionenkanäle (CNG-Kanäle), woraufhin Natrium und Calcium in die Zelle einströmen und infolgedessen

Chlorid über einen kalziumgesteuerten Kanal aus der Zelle austritt (siehe Abb. 2). Auf diese Art und Weise verändert sich das Membranpotential der Riechzelle, was deren Depolarisation herbeiführt (Witt und Hansen, 2009; Draguhn, 2010; Müller und Kaupp, 2013). Die Frequenz der hierdurch ausgelösten Aktionspotentiale hängt von der Konzentration des hervorrufenden Duftstoffes ab (Prinz zu Waldeck und Frings, 2005). Es werden auch alternative molekulare Mechanismen der olfaktorischen Signaltransduktion beschrieben, beispielsweise ein durch den Second-Messenger Inositol-Trisphosphat (InsP3) aktivierter Kationenkanal (Takeuchi et al., 2003; Witt und Hansen, 2009).

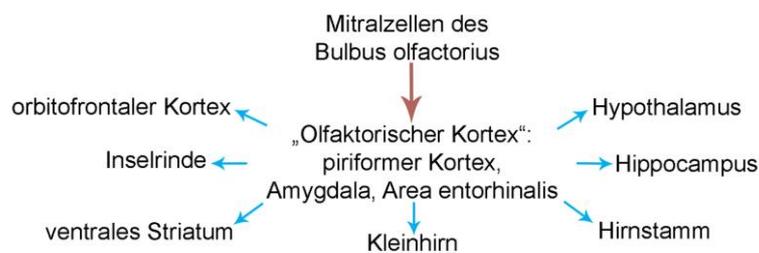


**Abb. 2: G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftmoleküls an ein olfaktorisches Rezeptorprotein.** Hierbei wird ein chemisches Signal in elektrische Erregung umgewandelt. (AMP= Adenosinmonophosphat, ATP= Adenosintriphosphat, CAM= Calmodulin, cAMP= zyklisches Adenosinmonophosphat, CNG= cyclic nucleotide-gated, Golf= spezifisches olfaktorisches G-Protein, GTP= Guanosintriphosphat, PDE= Phosphodiesterase, Na<sup>+</sup>= Natrium, Ca<sup>2+</sup>= Calcium, Cl<sup>-</sup> = Chlorid) Eigenhändige Skizze modifiziert nach: (Witt und Hansen, 2009)

Die aus den Riechsinneszellen hervorgehenden Axone lagern sich zu sogenannten Fila olfactoria zusammen, welche von speziellen Gliazellen umgeben sind und in ihrer Gesamtheit als Nervus olfactorius (1. Hirnnerv) bezeichnet werden. Die Fila olfactoria ziehen durch Löcher der dem Siebbein zugehörigen Lamina Cibrosa, um so zum angrenzenden Bulbus olfactorius (BO), einem Teil des zentralen Nervensystems, zu gelangen (Asan, 2004; Müller und Kaupp, 2013).

### Der zentrale Abschnitt des Geruchssystems

Im paarig angelegten BO werden Sinnesinformationen der Fila olfactoria über den Transmitter Glutamat auf die Dendriten der hier ansässigen Mitral- und Büschelzellen verschaltet, was exzitatorische Potentiale in den Glomeruli, kugelförmigen synaptischen Abschnitten des BO, auslöst. Auf Ebene der Mitralzellen und Glomeruli hemmen periglomeruläre Neurone sowie inhibitorische Körnerzellen bestimmte Qualitäten der Informationsweiterleitung, was das Prinzip der „Lateralen Hemmung“ (Draguhn, 2010) beschreibt und der Kontrastierung und Diskrimination der Geruchsinformationen dient. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen führen durch den Tractus olfactorius zu nachgeschalteten Hirnarealen, welche in die olfaktorische Sinnesverarbeitung miteinbezogen sind (siehe Abb. 3) (Asan, 2004; Witt und Hansen, 2009; Draguhn, 2010; Müller und Kaupp, 2013).



**Abb. 3: Übersicht der wichtigsten zentralen Projektionen des olfaktorischen Systems.** Der Tractus olfactorius (roter Pfeil) projiziert Informationen von den Mitralzellen des Bulbus olfactorius zu nachgeschalteten olfaktorischen Hirnarealen. Modifiziert nach: (Witt und Hansen, 2009)

Der am Übergang zwischen Frontal- und Temporallappen liegende piriforme Kortex stellt eine entscheidende Schaltzentrale der Riechbahn dar, welche insbesondere für die weitere Diskrimination verschiedener Düfte von Bedeutung ist (Gottfried et al., 2006; Witt und Hansen, 2009; Müller und Kaupp, 2013). Auch durch wechselseitige Verbindungen mit dem BO und die Projektion olfaktorischer Informationen in kontralaterale Hirnareale dient der piriforme Kortex der olfaktorischen Verarbeitung (Savic, 2002; Asan, 2004).

Im orbitofrontalen Kortex werden Gerüche bewusst wahrgenommen und voneinander unterschieden. Über eine Verbindung des orbitofrontalen Kortex mit dem limbischen System (Amygdala und Hippocampus) besteht zudem eine neuronale Verknüpfung, die emotionales

Erleben und Gedächtnisbildung von Geruchseindrücken mitverantwortet. Darüber hinaus erreichen olfaktorische Sinnesinformationen ventrales Striatum, Hypothalamus sowie Hirnstamm, was unter anderem für die Steuerung endokriner Mechanismen des menschlichen Organismus von Relevanz ist (Asan, 2004).

Nicht nur im orbitofrontalen Kortex, sondern auch in der Inselrinde werden olfaktorische Informationen mit denen anderer Sinnesmodalitäten, beispielsweise von gustatorischer, visueller oder trigeminaler Art, integriert (Asan, 2004; Witt und Hansen, 2009). Anteile der linken Inselrinde scheinen zudem an der Unterscheidung und Bewertung unterschiedlicher Gerüche beteiligt zu sein (Plailly et al., 2007).

### **1.1.3. Das trigeminale System und dessen Interaktion mit dem olfaktorischen System**

Die nasale Rezeption von Sinnesreizen umfasst neben der Geruchswahrnehmung durch das olfaktorische System auch die Wahrnehmung schädlicher Substanzen, welche durch das trigeminale System identifiziert werden. Die Nasenschleimhaut hat als erstes Gewebe Kontakt mit eingeatmeten schädlichen Substanzen und vor allem in den vorderen Abschnitten der Nasenhöhle treffen ankommende Reizstoffe auf feine, freie, unmyelinisierte Nervenendigungen des Nervus trigeminus (Doty et al., 1978; Scheibe et al., 2012). Diese nervalen Ausläufer setzen sich aus temperatur-, struktur- und chemikalienempfindlichen somatosensorischen Fasern und Schmerzfasern zusammen. Die durch ihre Reizung entstehende Empfindung wird in Abhängigkeit vom Reizstoff als stechend scharf, brennend, kribbelnd, weich, warm, kühl, manchmal auch als schmerzhaft beschrieben (Doty et al., 1978; Sekizawa und Tsubone, 1994; Sinding et al., 2017).

Durch die intranasale trigeminale Aktivierung können Schutzreflexe wie beispielsweise Niesen ausgelöst werden, um potentiell giftige Substanzen am Eindringen in die Atemwege zu hindern, auch die nasale Schleimsekretion kann beeinflusst werden. Des Weiteren kann die tri-

geminale Reizwahrnehmung Einfluss auf das kardiopulmonale System ausüben, indem beispielsweise die Atemfrequenz aufgrund trigeminaler Reize verändert wird. Es handelt sich hierbei um protektive Maßnahmen, da eine anhaltende Belastung mit trigeminalen Reizmitteln schaden kann, etwa durch das Hervorrufen ödematöser Lungenveränderungen (Doty et al., 1978; Sant’Ambrogio et al., 1995; Kendal-Reed et al., 2001; Baraniuk und Kim, 2007; Scheibe et al., 2012).

Zusätzlich wird der intranasalen trigeminalen Sensitivität eine entscheidende Beteiligung an der Riechwahrnehmung zugeschrieben, da die meisten Duftstoffe sowohl den olfaktorischen als auch den trigeminalen Nerven aktivieren und so eine gemeinsame Geruchsempfindung formen (Laska et al., 1997; Hummel und Livermore, 2002; Scheibe et al., 2012). Das olfaktorische und das trigeminale System teilen sich überlappende Innervationsgebiete in der Nasenhöhle und interagieren somit auf peripherer (Hummel und Livermore, 2002; Husner et al., 2006), aber auch auf zentraler Ebene, auf welcher sowohl piriformer als auch orbitofrontaler Kortex Informationen beider Systeme verarbeiten (Hummel et al., 2009; Albrecht et al., 2010). Tatsächlich kann ein Anosmiker trotz fehlender Funktion des olfaktorischen Hirnnervs einige Gerüche über das trigeminale Nervengeflecht wahrnehmen (Doty et al., 1978; Hummel, 2000). Im Unterschied zum olfaktorischen System ermöglicht die trigeminale Sensitivität zudem eine richtungsorientierte Reizwahrnehmung, da ein untersuchtes Individuum bei seitengetrennter Geruchspräsentation unterscheiden kann, ob es einen Stimulus an seiner rechten oder linken Nasenöffnung wahrnimmt (Kobal et al., 1989; Hummel et al., 2003).

## **1.2. Duftstoffe**

### **1.2.1. Chemische Eigenschaften von Duftstoffen und modifizierende Faktoren der Geruchsverarbeitung**

Wohingegen sich der Begriff „Geruch“ auf die durch einen chemosensorischen Reiz ausgelöste Sinneswahrnehmung bezieht, so handelt es sich bei einem „Geruchs-“ oder „Duftstoff“

um das Molekül, das eben diesen Geruch hervorruft (Pellegrino et al., 2017). Duftstoffe sind „kleine, fettlösliche, leicht flüchtige Substanzen“ (Müller und Kaupp, 2013), deren Wahrnehmung vor allem durch ihre Intensität, Qualität sowie Annehmlichkeit bestimmt wird (Thomas-Danguin et al., 2014).

Die Intensität eines Geruchsstoffs bezeichnet dessen wahrgenommene Stärke und hängt vor allem von dessen Konzentration sowie trigeminalen Eigenschaften ab (Berglund, 1974; Doty, 1975a; Chastrette et al., 1998; Sinding et al., 2017).

Die Qualität eines Dufts, also Wertung einer Riechwahrnehmung, korreliert oft mit der jeweiligen Geruchskonzentration und kann somit durch die Reizintensität beeinflusst werden (Chastrette, 1997; Kaeppler und Mueller, 2013). In erster Linie hängt die Qualität eines Geruchsstoffs jedoch von dessen strukturellen Eigenschaften ab (Gaudin et al., 2007; Snitz et al., 2013; Thomas-Danguin et al., 2014). Sogenannte Struktur-Geruch-Beziehungen beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur eines Duftmoleküls und dessen olfaktorischer Verarbeitung (Chastrette und Zakarya, 1991). Die strukturelle Beschaffenheit eines Geruchsmoleküls kann sowohl dessen Eintreffen am ORN als auch dessen Interaktion mit diesem entscheidend beeinflussen. So weisen Substanzen mit niedrigem Dampfdruck auch vergleichsweise niedrige Luftkonzentrationen auf und müssen für eine Wahrnehmung somit höher konzentriert auftreten. Um zu den auf den Zilien der ORN sitzenden Riechrezeptoren zu gelangen, müssen sich Duftmoleküle aus der Luft zunächst in der mukösen Schicht auflösen, sich hier verbreiten und an Proteine des Riechschleims binden. Sind Dampfdruck und Löslichkeit einer Substanz also gering, so kann diese auch geruchslos erscheinen (Chastrette und Zakarya, 1991).

Einige weitere molekulare Eigenschaften formen qualitative Geruchswahrnehmungen, etwa die Polarisierbarkeit eines Moleküls, dessen Verteilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser sowie Säure-Base-Eigenschaften (Chastrette, 1981). Auch Größe und Position einer Alkyl-

gruppe am aromatischen Ring eines Geruchsstoffs (Gaudin et al., 2007) oder dessen geometrische Isomere vermögen es, die Qualität eines Dufts zu ändern, beispielsweise kann eine sonst identische Molekülstruktur in Trans-Abbildung nach Maiglöckchen, jedoch in Cis-Struktur schwach hölzern riechen (Sell, 2006). Das Hinzufügen einer einfachen Doppelbindung kann die Geruchswahrnehmung ebenfalls beeinflussen, so riechen die erfrischend blumig-hölzernen Zitrusdüfte Linalool und Dihydrolinalool nach Sättigung derer Doppelbindungen nach Pilzen, erdig bzw. nach Kräutern, süß und nussig (Sell, 2006; Sinding et al., 2017). Des Weiteren lassen sich qualitativ ähnliche Geruchsstoffe anhand ihres Signalwegs unterteilen, so entfalten einige ihre Wirkung unter Nutzung des Second-Messengers cAMP und andere über InsP3 (Breer und Boekhoff, 1991), jedoch handelt es sich hierbei um miteinander kommunizierende Signalketten (Vogl et al., 2000). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen dem molekularen Aufbau eines Duftstoffs und dessen Potential, den trigeminalen Nerven zu reizen, vermutet, da sich die chemischen Eigenschaften mutmaßlich trigeminaler Reizstoffe von denen nicht-trigeminaler Qualität unterscheiden (Doty, 1975b).

Auch die Annehmlichkeit oder hedonische Wirkung eines Geruchsstoffs ist von großer Bedeutung für dessen Wahrnehmung (Zarzo, 2008) und hängt mit seinem molekularen Aufbau (Khan et al., 2007), seiner Intensität (Doty, 1975a) sowie Trigeminalität (Sinding et al., 2017) zusammen. Die Frequenz der Reizpräsentation beeinflusst ebenfalls die Annehmlichkeit eines Geruchs, so kann sich die hedonische Wirkung bei wiederholter Darbietung ändern (Delplanque et al., 2015). Die Hedonik eines Dufts wird außerdem durch kognitive Faktoren, aber auch durch das Geschlecht, den hormonellen Status, die Motivation sowie den kulturellen Hintergrund eines Individuums beeinflusst (Rouby et al., 2009). Auch persönliche Erfahrungen sind von Bedeutung, da ein Individuum einen Duft stets mit einer ihr bekannten Geruchsquelle assoziiert, etwa mit einer Blume oder Frucht (Chastrette, 1997). Nach Aufforderung, Geruchsproben anhand familiärer Ähnlichkeiten zu sortieren, ordnete jeder Teilnehmer diese unterschiedlich an (Sicard et al., 1997). Olfaktorische Annehmlichkeit ist jedoch nicht nur durch

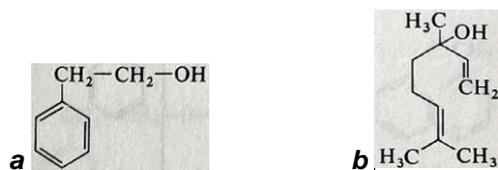
Erfahrungen und Lernvorgänge geprägt (Brennan und Keverne, 1997; Khan et al., 2007), sondern in Teilen auch angeboren, beispielsweise reagieren Laborratten auf Katzengeruch, obwohl sie niemals einer solchen begegnet sind (Dielenberg und McGregor, 2001).

### **1.2.2. Wahrnehmung komplexer Geruchsstoffe**

Menschen sind ununterbrochen komplexen Geruchsstimuli ausgesetzt, denn nur sehr selten bestehen Düfte aus einem einzelnen Molekül. Das menschliche Riechsinnesorgan ist in der Lage, diese hochkomplexen chemischen Mixturen zu erkennen, sie zu kategorisieren und daraus relevante Informationen zu filtern (Thomas-Danguin et al., 2014). Je nach Zusammensetzung können die komplexen Stimuli verschiedenartig wahrgenommen werden, etwa über die sogenannten elementaren sowie konfigurierten Wahrnehmungsformen. Elementare Geruchswahrnehmung bedeutet, dass jedes Element in einem Geruchskomplex einzeln identifizierbar bleibt. Bei konfigurierter Wahrnehmung wird ein komplexer Stimulus jedoch als eine gemeinsame Einheit wahrgenommen, welcher nicht mehr in seine einzelnen Komponenten zerlegt werden kann, beispielsweise Kaffeegeruch. Es wird davon ausgegangen, dass sich die neuronalen Signale hier auf einem peripheren oder zentralen Level verbinden, sodass nur noch eine einzelne zentrale Wahrnehmung erreicht wird (Derby et al., 1996; Barkat et al., 2012; Sinding et al., 2013; Thomas-Danguin et al., 2014). Im Tiermodell konnte außerdem gezeigt werden, dass Lebewesen einen komplexen Geruch ausschließlich als Mix wahrnehmen können, solange sie dessen einzelnen Komponenten nicht bereits im Vorfeld auch gesondert ausgesetzt waren (Sekiguchi et al., 1999).

### **1.2.3. Vorstellung der Geruchsstoffe Phenylethylalkohol und Linalool**

Auf die in der vorliegenden Studie angewandten Geruchsstoffe Phenylethylalkohol (PEA) und Linalool (LIN) wird im Folgenden näher eingegangen.



**Abb. 4a und (u.) b: Strukturzeichnungen der Duftstoffe Phenylethylalkohol und Linalool.**

**a.** Phenylethylalkohol ( $\text{C}_8\text{-H}_{10}\text{-O}$ ).

**b.** Linalool ( $\text{C}_{10}\text{-H}_{18}\text{-O}$ ).

Bei Phenylethylalkohol ( $\text{C}_8\text{-H}_{10}\text{-O}$ ) handelt es sich um eine farblose, transparente, leicht visköse Flüssigkeit (siehe Abb. 4a) (Fenaroli, 1971; Liebert, 1990). Es besitzt einen einzelnen aromatischen Ring (Seraj et al., 2018) und formt eine wesentliche Komponente des Rosenduftes (Fenaroli, 1971; Boskabady et al., 2011). PEA wird als Duftstoff, in Lebensmitteln sowie als antimikrobielles Konservierungsmittel in kosmetischen Produkten genutzt und als gesundheitlich weitestgehend unbedenklich eingestuft (Fenaroli, 1971; Liebert, 1990; Politano et al., 2013). PEA wird bezüglich seines hedonischen Profils als angenehm beschrieben (Dravnieks et al., 1984). Doty et al. gingen außerdem davon aus, dass es sich bei PEA um einen rein olfaktorischen Duftstoff handelt, da er von der Mehrzahl der Patienten mit einer Dysfunktion des ersten Hirnnervs nicht gerochen werden konnte (Doty et al., 1978).

Linalool ( $\text{C}_{10}\text{-H}_{18}\text{-O}$ ) stellt eine farblose Flüssigkeit und einen azyklischen, monoterpenischen, tertiären Alkohol dar (siehe Abb. 4b). Es lässt sich in zahlreichen pflanzlichen ätherischen Ölen finden und fällt als L-Linalool (Licareol) durch einen blumig-hölzernen, lavendelartigen Zitrusgeruch bzw. als D-Linalool (Coriandrol) durch einen korianderartigen Bitterorangengeruch auf (Fenaroli, 1971; Sell, 2006; O'Neil et al., 2013; Gao et al., 2019; Li et al., 2019). LIN wird unter anderem als kosmetischer Duftstoff, als Lebensmittelzusatzstoff oder in der Pharmaindustrie genutzt, so werden ihm antimikrobielle (Gao et al., 2019), antientzündliche (Huo et al., 2013), analgetische (Batista et al., 2010) sowie anxiolytische (Harada et al., 2018) Eigenschaften zugeschrieben. Auch LIN weist angenehme Eigenschaften hinsichtlich hedonischer Komponenten auf (Dravnieks et al., 1984). Im Vergleich zu PEA besitzt es sowohl olfaktorische als

auch trigeminale Eigenschaften, denn es wurde im Experiment von Anosmikern, welche eine Dysfunktion des ersten Hirnnervs, nicht jedoch des Nervus trigeminus aufweisen, in der Mehrzahl wahrgenommen (Doty et al., 1978).

### **1.3. Olfaktorische Gewöhnung und Anpassung**

#### **1.3.1. Einführung und Bedeutung des Phänomens Gewöhnung**

Es ist ein bekanntes Phänomen, einen unangenehm, beispielsweise nach Schweiß, riechenden Ort zu betreten und sich durch die Präsenz dieses Geruchs zunächst gestört zu fühlen. Bereits nach kurzer Zeit jedoch verblasst dieser, gegebenenfalls in einem Ausmaß, dass der Geruch schließlich gar nicht mehr wahrgenommen wird. Gewöhnung wird definiert als „Prozeß des Abklingens und Verschwindens der Reaktion bei wiederholter identischer Reizung“ (Schandry, 1998) und stellt eine vollständig unbewusst ablaufende, verminderte Reizantwort auf sich kontinuierlich (Dalton und Wysocki, 1996) oder repetitiv (Mazur, 2006; Rankin et al., 2009) präsentierende Impulse dar (Sinding et al., 2017).

Dieser überlebenswichtige Gewöhnungsprozess ermöglicht es dem Organismus, Veränderungen der Umgebung mit allen Sinnen wahrzunehmen, diese zu filtern und so eine optimierte Informationsverarbeitung auf zentraler Ebene zu gewährleisten (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017). Durch Ausblendung über lange Zeit anwesender, weder nützlicher noch alarmierender Stimuli wird eine Reizüberflutung des zentralen Nervensystems verhindert. Auf diese Weise kann das Riechsinnesorgan für Konzentrationsänderungen umgebender Gerüche sowie für das Auftreten neuer, informativer Reize aufmerksam bleiben (Köster und de Wijk, 1991; Dalton, 2000; Mazur, 2006; Pellegrino et al., 2017).

### 1.3.2. Unterscheidung der Begrifflichkeiten Adaptation und Habituation

Die Unterscheidung der Begrifflichkeiten Adaptation (bzw. Anpassung) und Habituation (bzw. Gewöhnung) zeigt sich in der Literatur uneinheitlich. Bei dem Phänomen der Habituation handelt es sich für Pinsker et al. um eine durch wiederholte Reizpräsentation reduzierte Verhaltensantwort (Pinsker et al., 1970), zu welcher Adaptation nichts oder nur wenig beizutragen scheint (Kupfermann et al., 1970). Auch für Rankin et al., der die Habituation als eine durch wiederholte Reizstimulation nachlassende Verhaltensantwort definiert, ist diese deutlich von sensorischer Adaptation abzugrenzen (Rankin et al., 2009). Gemäß Köster et al. und Dalton handelt es sich bei Adaptation um einen durch wiederholte Reizdarbietung bedingten Sensitivitätsverlust, Habituation hingegen stellt für Köster et al. eher einen Verlust von Interesse und Reaktionsfähigkeit dar (Köster und de Wijk, 1991; Dalton, 2000). Wilson und Linster et al. sehen in Gewöhnung am ehesten ein zentrales Phänomen (Wilson und Linster, 2008). Auch laut Wang et al. findet der Adaptationsprozess auf peripherer, die Habituation hingegen auf zentraler Ebene statt (Wang et al., 2002).

Aufgrund der Überschneidungen der Begrifflichkeiten Habituation und Adaptation wird sich diese Arbeit an folgenden von Pellegrino et al. sowie Sinding et al. definierten Interpretationen orientieren: Bei Habituation handelt es sich gemäß Pellegrino et al. um eine Intensitätsabnahme der Wahrnehmung eines dargebotenen Reizes (Pellegrino et al., 2017). Sinding et al. stützt diese Definition, da sie Habituation im olfaktorischen System als eine nachlassende Wahrnehmung von Geruchsintensitäten definieren (Sinding et al., 2017). Adaptation hingegen beschreibt laut Pellegrino et al. die auf peripherer und zentraler Ebene ablaufenden neuronalen Prozesse, welche zu dieser Veränderung der Wahrnehmungsintensität bzw. Abnahme der Verhaltensantwort führen (Pellegrino et al., 2017). Auch laut Sinding et al. handelt es sich bei Adaptation um die der Gewöhnung zugrundeliegenden Mechanismen, hier wird ein peripherer von einem zentralen Anteil unterschieden (Sinding et al., 2017).

### **1.3.3. Olfaktorische Adaptation**

#### **Grundlagen der olfaktorischen Adaptation**

Der Grad der Adaptation bzw. Anpassung hängt von Konzentration, Dosis und Dauer des auslösenden Reizes ab (Köster und de Wijk, 1991; Wuttke und Tompkins, 2000; Wang et al., 2002; Stuck et al., 2014). Es handelt es sich um einen passageren und reversiblen Effekt, im Zeitverlauf geschieht eine vollständige Wiederherstellung der sensorischen Funktion (Zufall und Leinders-Zufall, 2000; Stuck et al., 2014; Yoder et al., 2014).

Bezüglich der Lokalisation der Adaptation kann zwischen peripheren, also auf Ebene der ORN, und zentralen, nämlich auf Ebene des zentralen Nervensystems, ablaufenden Prozessen unterschieden werden (Dalton, 2000; Sinding et al., 2017). Bei Duftpräsentation an nur einem Nasenloch eines Probanden, konnte nicht nur auf der getesteten Seite, sondern auch auf der Gegenseite ein adaptiver Einfluss des Geruchsstimulus beobachtet werden. Hierbei nahm die Wahrnehmungsintensität des Dufts auf der Seite mit dem exponierten Nasenloch mehr ab und hielt länger an als auf der nicht-exponierten Seite. Trotzdem waren beide Nasenlöcher verglichen mit einer unadaptierten Nase in ihrer Wahrnehmung gedämpft, was sowohl auf eine periphere als auch auf eine zentrale Adaptationskomponente schließen lässt (Köster, 1971; Cain, 1977).

#### **Periphere olfaktorische Adaptation**

Die periphere Adaptation spielt sich auf Ebene der ORN durch ortho- oder retronasales Riechen ab. Schnüffeln, das die nasale Einatmung reguliert und die Menge des Geruchsstoffs, welche das olfaktorische Epithel erreicht, moduliert (Beauchamp et al., 2014), kann adaptive Prozesse beeinflussen (Verhagen et al., 2007; Pellegrino et al., 2017).

Durch eine andauernde oder sich in hoher Frequenz wiederholende Reizdarbietung kommt es zur peripheren Adaptation, die Reizantwort der ORN verringert sich. Hier spielt das bei der

Riechrezeptoraktivierung einströmende Kalzium eine entscheidende Rolle (siehe Abb. 2, Kapitel 1.1.2.), da es mit dem in den olfaktorischen Zilien ansässigen Calmodulin interagiert. Dieser Kalzium-Calmodulin-Komplex geht eine Bindung mit den CNG-Kanälen ein und senkt so deren Sensitivität für cAMP um ein hundertfaches (Chen und Yau, 1994). Durch die Modulation der cAMP-regulierten Kanäle sinkt die Öffnungswahrscheinlichkeit der ansässigen Kationen-Kanäle und dementsprechend auch die Durchlässigkeit für Kalzium. Infolgedessen nimmt die ausgelöste Rate an Aktionspotentialen ab, wobei es sich um den Hauptmechanismus der Adaptation handeln dürfte (Chen und Yau, 1994; Kurahashi und Menini, 1997). Wie lange der Adaptationszustand anhält, hängt von der Geschwindigkeit des Natrium-Kalzium-Austauschers ab, welcher das Kalzium wieder aus der Riechzelle hinausleitet (Witt und Hansen, 2009). Zufall et al. erweiterten die aktuellen Erkenntnisse bezüglich Adaptation an ORN, indem sie zeigten, dass es sich um eine Vielzahl an von sich durch molekulare Mechanismen unterscheidende Schritte im Adaptationsprozess handelt. Hierbei sind nicht nur die kalziumabhängige Modulation der CNG-Kanäle sowie der Kalziumeinstrom durch die CNG-Kanäle von Bedeutung, sondern unter anderem auch eine Kalzium-Calmodulin-Kinase-II-abhängige Phosphorylierung und Dämpfung der Adenylatcyclase (Zufall und Leinders-Zufall, 2000).

### **Zentrale olfaktorische Adaptation**

Adaptation scheint insbesondere auf sich im zentralen Nervensystem abspielende Prozesse und weniger auf vergleichsweise langsamere periphere Adaptationsmechanismen zurückzuführen zu sein (Hummel et al., 1996; Wang et al., 2002; Pellegrino et al., 2017). An der sich auf kortikaler Ebene abspielenden zentralen Adaptation sind sowohl piriformer als auch orbitofrontaler Kortex, Amygdala, Temporallappen, Hippocampus sowie vordere Inselrinde beteiligt (Poellinger et al., 2001; Li et al., 2006; Pellegrino et al., 2017).

Im Tierversuch führte ein neu auftretender Geruch an Neuronen des anterioren piriformen Kortex (aPCx) und des BO zu einer Aktivitätssteigerung. Gleichermäßen pendelte sich die

Aktivität der Mitralzellen des BO bei sich wiederholender wie andauernder Reizung für die Dauer des Geruchsreizes in einem relativ hohen Reizniveau nahezu ein, wohingegen sich die Aktivität des aPCx bereits innerhalb einer halben Minute wieder ihrem ursprünglichen Aktivitätsniveau annäherte (Wilson, 1998; Pellegrino et al., 2017). Im Gegensatz zu Neuronen des BO reagierten die des aPCx trotz konstanten Hintergrundgeruchs selektiv auf einen neu hinzugekommenen Zielgeruch. Die Neurone des aPCx fungierten somit als Reizfilter, welcher die Signale des BO zu selektieren vermochte (Kadohisa und Wilson, 2006). Anhand funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) gelang es, auch am Menschen zu zeigen, dass die Aktivität der olfaktorischen Neuronen auf Ebene des primären olfaktorischen Kortex bei neuer Geruchspräsentation zunächst stark anstieg. Innerhalb von nur dreißig bis vierzig Sekunden sanken deren Signalamplituden jedoch wieder auf ihren Ausgangswert ab (Sobel et al., 2000), laut Pellegrino handelt es sich hierbei um eine Verbildlichung der zentralen Adaptation (Pellegrino et al., 2017).

Gemäß Wilson und Linster lassen sich sowohl die zentrale Adaptation als auch die Kurzzeithabituation durch einen mit dem metabotropen Glutamat-Rezeptor Typ III verbundenen Mechanismus erklären, welcher die für die Geruchswahrnehmung entscheidenden afferenten Signale von den Mitralzellen des BO zum piriformen Kortex dämpft (Wilson und Linster, 2008). Hierbei wird von inhibitorischen (Sinding et al., 2017), homosynaptisch verschalteten (Best und Wilson, 2004) Prozessen ausgegangen, beteiligte präsynaptisch lokalisierten Glutamat-Rezeptoren wurden auf den terminalen Axonen der Mitralzellen gefunden (Wada et al., 1998; Wilson und Linster, 2008). Im Prozess der sensorischen Reizverarbeitung ist somit von einer zentralen Rolle der metabotropen Glutamat-Rezeptoren Typ III auszugehen (Best und Wilson, 2004; Best et al., 2005; Yadon und Wilson, 2005; Mcnamara et al., 2008), deren Einfluss auf die Reizweiterleitung zwischen BO und aPCx es dem Organismus erlaubt, konstante Geruchsstimuli herauszufiltern und auf diese Weise eine Aufgliederung von Geruch und Hintergrundgeruch zu gewährleisten (Linster et al., 2007).

## **Kreuzadaptation**

Obwohl es sich bei Adaptation um ein hoch reizspezifisches Phänomen handelt (Linster et al., 2009), kommt es neben der bisher thematisierten Selbstadaptation auch zu Kreuzadaptation. Kreuzadaptation wurde von Köster et al. als eine verringerte Sensitivität gegenüber einem Stimulus definiert, ausgelöst durch die vorherige Präsentation eines anderen Reizes derselben Sinnesmodalität (zum Beispiel Riechen, Hören, Sehen), jedoch anderen Qualität (Köster und de Wijk, 1991). Als Erklärung dieses Mechanismus wurde eine Ähnlichkeit in der Rezeptorselektivität gewisser Substanzen vermutet (Baylin und Moulton, 1979). Obwohl also zunächst davon ausgegangen wurde, dass Geruchsmoleküle, welche auf unterschiedlichen Signalwegen ein olfaktorisches Signal auslösen, auch sich voneinander unterscheidenden Adaptationsmechanismen aufweisen (Kashiwayanagi et al., 1996), konnte diese Annahme widerlegt werden. Laut Takeuchi et al. sind die Mechanismen, welchen sowohl die Selbst- als auch die Kreuzadaptation unterliegen, uniform, also unabhängig davon, ob der Signalweg eines Geruchsmoleküls cAMP- oder InsP3-gesteuert ist. So wurde bei der Applikation von Geruchsmolekülen beider Signalwege auf ein und dieselbe Zelle eine im Ausmaß ähnliche Kreuzadaptation gezeigt (Takeuchi et al., 2003).

### **1.3.4. Olfaktorische Habituation**

#### **Grundlagen der olfaktorischen Habituation**

In den letzten Jahrhunderten setzten sich zahlreiche Forscher mit der Thematik der Habituation bzw. Gewöhnung auseinander (siehe Kapitel 1.3.2) und zeitgleich entstanden vielzählige Konzepte und Hypothesen über deren Ablauf. Einige Theorien gingen davon aus, dass Habituation auf kortikaler Ebene die Ausbildung eines neuronalen Modells bedingt, welches mit eintreffenden Reizen stets abgeglichen wird, sodass in Abhängigkeit davon das Ausmaß einer

Orientierungsreaktion bestimmt (Stimulus-Modell-Vergleichstheorie) (Sokolov, 1963; Schandry, 1998; Thompson, 2009) bzw. ein die Reizantwort hemmendes System aktiviert wird (Wagner-Konorski Gnostic-Unit-Theorie) (Konorski und Gross, 1968; Wagner, 1979; Thompson, 2009). Die Zwei-Prozess-Theorie hingegen geht von einem Wechselspiel zweier gegensätzlicher, voneinander unabhängiger Systeme aus, von welchen das eine Habituation und das andere Sensibilisierung bedingt. Gemeinsam bestimmen diese beiden so das Reaktionsausmaß auf eine sich wiederholende Reizpräsentation (Groves und Thompson, 1970; Schandry, 1998; Thompson, 2009).

Bei Auseinandersetzung mit dem Phänomen der olfaktorischen Habituation beschäftigten sich Pellegrino et al. (Pellegrino et al., 2017) mit den von Rankin et al. überarbeiteten zehn fundamentalen Prinzipien der Gewöhnung, welche sich jedoch auf alle Sinnesmodalitäten beziehen (Rankin et al., 2009). Gemäß Pellegrino et al. lassen sich folgende sieben dieser zehn Grundsätze auch für die olfaktorische Gewöhnung nachweisen (siehe Tabelle (Tab.) 1):

**Tab. 1: Grundsätze der olfaktorischen Habituation.** Modifiziert nach: (Rankin et al., 2009; Pellegrino et al., 2017)

1. „Wiederholte Reizanwendungen führen zu einer fortschreitenden Abnahme einiger Reaktionsparameter auf ein asymptotisches Level. Diese Änderung kann eine Abnahme der Frequenz und/oder des Größenausmaßes der Reaktion beinhalten. In vielen Fällen ist diese Abnahme exponentiell, sie kann jedoch auch linear sein; darüber hinaus kann eine Reaktion aufgrund (oder vermutlich abgeleitet von) eines simultanen Prozesses der Sensibilisierung vor Abfall auch einen Aufschwung zeigen.“
2. „Wenn der Reiz nach Reaktionsabfall eingestellt wird, erholt sich die Reaktion über die Beobachtungszeit zumindest teilweise („Spontanerholung“).“
4. „Bei unveränderten anderen Komponenten führt eine häufigere Stimulation zu einer schnelleren und/oder ausgeprägteren Reaktionsabnahme und zu einer schnelleren Spontanerholung (falls die Abnahme ein asymptotisches Level erreicht hatte).“
5. „Innerhalb einer Stimulusmodalität ist die Abnahme der Verhaltensantwort umso schneller und/oder ausgeprägter, je weniger intensiv der Stimulus ist. Es ist möglich, dass sehr intensive Stimuli auch keinen signifikant beobachtbaren Reaktionsabfall bedingen.“

- |   |
|---|
| 6. „Die Auswirkungen einer wiederholten Stimulation können sich weiter ansammeln, auch nachdem eine Reaktion ihr asymptotisches Level erreicht hat [...]. Dieser Effekt der Stimulation über asymptotische Level hinaus kann nachfolgendes Verhalten ändern, beispielsweise durch Verzögerung des Einsetzens der Spontanerholung.“  |
| 7. „Innerhalb derselben Stimulusmodalität zeigt die Reaktionsabnahme eine gewisse Reizspezifität. Um Reizspezifität bzw. Reizgeneralisierung zu testen wird ein zweiter, neuer Reiz präsentiert und ein Vergleich zwischen den Veränderungen der Reaktion auf den habituierten sowie auf den neuen Stimulus gezogen. [...] dieser Test [wurde] unsachgemäß „Dishabituation-“, statt „Stimulusgeneralisierungs-Test“, seine eigentliche Bezeichnung, genannt.“ |
| 10. „Einige Reizwiederholungsprotokolle können zu Eigenschaften der Reaktionsabnahme [...] führen, die Stunden, Tage oder Wochen andauern. Dieses Fortbestehen von Komponenten der Habituation wird als Langzeithabituation bezeichnet.“  |

### **Kurzeithabituation**

Gemäß dem zehnten Kriterium von Rankin et al. wird beim Vorgang der olfaktorischen Gewöhnung zwischen Kurz- und Langzeithabituation unterschieden (Rankin et al., 2009). Diese beiden neuronalen Prozesse weichen nicht nur in Art und Abfolge der Reizpräsentation, sondern auch in Effektpersistenz, anatomischen Korrelaten, molekularen Mechanismen sowie Reizspezifität voneinander ab (Mcnamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008).

Werden Stimuli in kurzer Dauer und vor allem in schneller Abfolge, beispielsweise über zwanzig Sekunden im zehn Sekunden Inter-Stimulus-Intervall (ISI) präsentiert, so bezeichnet man dies als Kurzeithabituation (Mcnamara et al., 2008). Hierbei handelt es sich, vergleichbar mit dem Mechanismus der zentralen olfaktorischen Adaptation (siehe Kapitel 1.3.3.), um eine über metabotrope Glutamat-Rezeptoren vermittelte Senkung afferenter Signale zum Riechkortex (Mcnamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008).

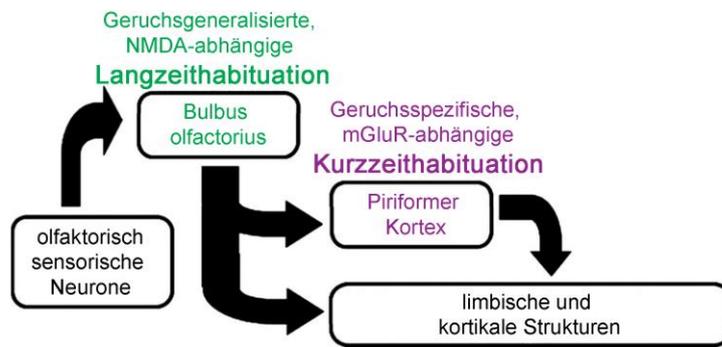
### **Langzeithabituation**

Währenddessen beim Experiment mit Mäusen der Effekt der Kurzeithabituation bereits nach weniger als zehn Minuten nachließ, wurde für die Langzeithabituation (fünfzig Sekunden

Durchläufe mit fünf Minuten ISI) die Persistenz der Gewöhnung für mehr als dreißig Minuten gezeigt (Mcnamara et al., 2008). Indem Individuen in ihrem Wohnraum über einen längeren Zeitraum täglich und kontinuierlich einem bestimmten Geruch ausgesetzt wurden, zeigte sich eine für diesen Geruch reduzierte Sensitivität, die bei den meisten Personen sogar noch für bis zu zwei Wochen nach der letzten Geruchsexposition bestand (Dalton und Wysocki, 1996). Bei der Langzeithabituatation handelt es sich um einen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor abhängigen Prozess, welcher sich insbesondere auf Ebene des BO abspielt (Mandairon et al., 2006; McNamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008).

### **Kreuzhabituatation**

Die beiden Formen der Gewöhnung unterscheiden sich außerdem bezüglich ihrer im siebten Grundsatz der Habituatation erwähnten Reizspezifität (siehe Abb. 5) (Rankin et al., 2009). Für die sich auf Ebene des aPCx abspielende Kurzzeithabituatation wurde lediglich eine minimale Kreuzhabituatation mit folglich hoher Reizspezifität beobachtet (Wilson, 2000a; Wilson, 2000b; Wilson, 2003; McNamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008; Linster et al., 2009). Bei der Langzeithabituatation hingegen zeigte sich an den Mitralzellen des BO eine ausgeprägte Kreuzhabituatation und Stimulusgeneralisierung, was bedeutet, dass sich der Gewöhnungsmechanismus nicht ausschließlich auf den auslösenden Reiz auswirkt. Die Langzeit- ist also im Vergleich zur Kurzzeitgewöhnung weniger reizspezifisch (Wilson, 2000a; Wilson, 2003; McNamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008).



**Abb. 5: Schematische Darstellung der Kurz- und Langzeithabituation bezüglich Reizspezifität, Mechanismus und Lokalisation.** (Hierbei lila: Kurz-, grün: Langzeithabituation, NMDA= N-Methyl-D-Aspartat, mGluR= metabotrope Glutamat-Rezeptoren) Modifiziert nach: (Wilson und Linster, 2008)

### Sensibilisierung

Entsprechend dem ersten Kriterium der Habituation führen sich wiederholende Reizdarbietungen neben Gewöhnung auch zu Sensibilisierung (Rankin et al., 2009). Beim Phänomen der Sensibilisierung handelt es sich um einen Lernprozess, im Rahmen dessen es bei wiederholten Reizdarbietungen zu einer fortschreitenden Reaktionszunahme kommt und welcher das Gegenteil des Gewöhnungsprozesses darstellt. Eine Person sensibilisiert für einen Stimulus, wenn es sich bei dem Reiz um eine starke, schädliche, unvorhersehbare oder ein hohes Level an Erregung auslösende Belastung handelt. Löst die sich wiederholende Reizdarbietung jedoch nur niedrige Erregungslevel aus, so führt diese eher zu Gewöhnung an den entsprechenden Stimulus (Overmier, 2002; Andersson et al., 2009).

#### 1.3.5. Messung der Habituation und Adaptation

An Tieren wird olfaktorische Gewöhnung durch Verhaltensänderungen bemessen, das Nachlassen eines bestimmten Verhaltens auf einen Reiz, beispielsweise des Kiemenrückzugsreflexes der Meeresschnecke *Aplysia* (Pinsker et al., 1970), ist Indiz für dessen sich verringere Wahrnehmung (Cleland et al., 2002; Pellegrino et al., 2017). Im Gegensatz dazu wird beim

Menschen Gewöhnung vor allem durch psychophysikalische sowie verhaltensorientierte Verfahren gemessen, mit welchen man eine reduzierte Intensität bzw. Reizwahrnehmung einschätzen kann, etwa eine nachlassende Geruchsstärke. Hierbei sowie bei Beurteilung absoluter Schwellenwerte können Reaktionszeiten gemessen oder Probanden gebeten werden, ihre Erfahrungen einzuschätzen und zu normieren, beispielsweise anhand einer visuellen Analogskala mit Zahlen (Cain, 1970; Pryor et al., 1970; Pellegrino et al., 2017).

Zur Messung neuronaler Aktivitäten kommen bei Tierversuchen vor allem zelluläre sowie molekulare Techniken zur Anwendung (Wilson, 1998; Zufall und Leinders-Zufall, 2000; Kadohisa und Wilson, 2006). Durch weniger invasive Methoden, beispielsweise durch ein Elektroolfaktogramm (Hummel et al., 1996), eine funktionelle MRT (Poellinger et al., 2001) oder die Messung olfaktorisch ereignisbezogener Potentiale im Elektroenzephalogramm (Dalton et al., 2006; Flohr et al., 2015) kann Adaptation auch am Menschen gemessen werden (Pellegrino et al., 2017).

## **1.4. Testung des Riechvermögens**

### **1.4.1. Reizschwellenbestimmung**

Die Reizschwellenbestimmung ist Basisfunktion eines jeden sensorischen Systems, sei der Stimulus von chemischer (Riechen, Schmecken), elektromagnetischer (Sehen), mechanischer (Hören, Propriozeption, Fühlen) oder thermischer Qualität (Ehrenstein und Ehrenstein, 1999). Um als Reiz wahrgenommen zu werden, muss der den Reiz auslösende Stimulus ein gewisses minimales Energielevel erreichen. Genau diese minimal notwendige Intensität, welche auch bei Schwellentests die gesuchte Messgröße darstellt und nur gerade so, also grenzwertig, durch den Untersuchten wahrgenommen werden kann, wird als absolute Reiz- oder auch Entdeckungsschwelle bezeichnet (Chastrette, 1997; Ehrenstein und Ehrenstein, 1999). Diese absolute Schwelle ist je nach Duftstoff unterschiedlich: so reichen etwa bei dem Geruch nach faulen Eiern (Schwefelwasserstoff) oder Fäkalien (Skatol)  $10^7$  Moleküle/ml Luft aus, um den

Geruch wahrzunehmen, bei Rosenöl (Geraniol) hingegen sind  $10^{14}$  Moleküle/ml Luft für dessen Wahrnehmung vonnöten (Müller und Kaupp, 2013).

Die stets höher als die absolute Schwelle liegende Unterscheidungsschwelle beschreibt die minimal notwendige Stimulusintensität, um die sich ein variabler Vergleichsstimulus von einem konstanten Standardstimulus unterscheiden muss, um als ein bemerkbarer Unterschied wahrgenommen zu werden (Ehrenstein und Ehrenstein, 1999). Bei der Erkennungsschwelle hingegen handelt es sich um die Konzentration, ab der es möglich ist, einen Duftstoff und dessen Qualität zu identifizieren. Diese Reizschwelle liegt bei einer circa zehnfach höheren Konzentration als die absolute Schwelle (Chastrette, 1997; Müller und Kaupp, 2013). Trotz der Definierbarkeit von Geruchsschwellen können diese in ihrem Ausmaß variieren, beispielsweise sinken sie bei Hungergefühl für einige Gerüche (Müller und Kaupp, 2013).

### **Methoden zur Bestimmung der absoluten Schwelle**

Zur Reizschwellenbestimmung existieren mehrere methodische Ansätze, wovon im Folgenden die „Grenzmethode“, die daraus abgeleitete „Treppenhausmethode“, die „Methode des konstanten Stimulus“ sowie die „Methode der erzwungenen Auswahl“ thematisiert werden.

Die Grenzmethode beobachtet die Reaktion eines Probanden auf jeden Stimulus. Gewöhnlich wird mit einem sehr niedrigen Reiz begonnen, von welchem man ausgeht, dass er vom Untersuchten in dieser geringen Intensität nicht wahrgenommen wird. Dieser Stimulus wird nun schrittweise, in aufsteigender Reihenfolge gesteigert, bis er geradeso eine Wahrnehmung hervorruft. Gleichmaßen kann dem Untersuchten zunächst ein überschwelliger Reiz dargeboten werden, welcher nun in absteigenden Intensitäten präsentiert wird, bis dieser schließlich nicht mehr wahrgenommen wird. Zur Schätzung der absoluten Schwelle wird bei der Herangehensweise der aufsteigenden Reihen der Durchschnitt der niedrigsten wahrgenommenen und der höchsten nicht-wahrgenommenen Intensität berechnet, bei absteigenden Reihen erfolgt die Berechnung vice versa. Da sich die Ergebnisse der auf- und absteigenden Reihen

meist leicht unterscheiden, wird gewöhnlich der Durchschnittswert beider als Annäherung für die absolute Schwelle herangezogen (Ehrenstein und Ehrenstein, 1999).

Adaptive Verfahren verfolgen die Grundidee, den Test- nahe des Schwellenstimulus zu halten, indem dieser in Abhängigkeit der Reaktion des Untersuchten immer neu angepasst, also „adaptiert“, wird. Bei der Treppenhausmethode handelt es sich um ein derartiges, von der Grenzmethod abgeleitetes, adaptives Verfahren. Wieder wird mit einem für die Wahrnehmung zu niedrigen oder einem überschwelligem Reiz begonnen und zunächst nach der Methode der auf- bzw. absteigenden Reihen verfahren. Statt aber den Test an dem hierbei ermittelten Schwellenstimulus zu beenden, wird nun die Richtung der Untersuchung umgekehrt: wurde also mit einem für die Wahrnehmung zu niedrigen Stimulus begonnen und mit Hilfe der aufsteigenden Reihen eine Wahrnehmungsschwelle ermittelt, wird anschließend entsprechend der absteigenden Reihen die Stimulusintensität stufenweise gesenkt, bis dieser nicht mehr wahrgenommen wird. Vice versa wird verfahren, wenn zunächst mit absteigenden Reihen begonnen wurde. Auf diese Weise pendelt die untersuchte Stimulusintensität um den Schwellenwert hin und her, es entstehen sogenannte „Wendepunkte“ in der Darbietung der Geruchsreize. Gewöhnlich lässt man mehrere auf- und absteigende Reihen aufeinanderfolgen, sodass folglich der Durchschnitt der meist sechs bis neun Wendepunkte den gesuchten absoluten Schwellenwert darstellt. Im Kontext der Riechtests wird meist eine einzelne Treppenhausmethode genutzt, welche jedoch die Gefahr birgt, dass der Proband das Untersuchungsschema durchschaut und die Annäherung an die Testschwelle bereits voraussehen kann. Um dies zu verhindern, können anhand einer doppelten Treppenhausmethode auch zwei verschränkte Treppen versetzt zueinander in einer randomisierten Reihenfolge getestet werden (Cornsweet, 1962; Ehrenstein und Ehrenstein, 1999).

Die Methode des konstanten Stimulus stellt eine Alternative zur Treppenhausmethode dar. Bei dieser werden Reize in randomisierten Reihenfolgen präsentiert, der Schwellenwert lässt sich nun anhand der logistischen Regression der richtig und falsch erkannten Stimuli errechnen.

Vorteil dieser Methode ist, dass im Gegensatz zur Treppenhausmethode nur eine vorgegebene Anzahl an Reizdarbietungen erfolgt, was die Testungsdauer insgesamt vereinheitlicht und oft mitunter verkürzt (Lötsch et al., 2004).

Ein etabliertes Verfahren der sensorischen Forschung ist außerdem das Prinzip der erzwungenen Auswahl bzw. „Forced-Choice“. Diese kann die Zuverlässigkeit und Gültigkeit eines Testverfahrens deutlich erhöhen, indem es dem sonst überwiegend subjektiv gefärbten Testablauf eine objektive Note gibt. Subjektiv deshalb, weil der Untersuchte selbst über die Kriterien entscheidet und dementsprechend beurteilt, ob er den Stimulus wahrgenommen hat oder nicht. Somit kann der Untersucher nicht kontrollieren, ob die Angaben des Probanden korrekt sind und wenn ja, nach welchen Maßstäben diese erhoben wurden. Indem man den Untersuchten nun aber dazu anhält, nach jeder Reizpräsentation eine Angabe zu machen, ganz unabhängig davon, ob er den Stimulus bewusst wahrgenommen hat oder nicht, kommt dem Test zusätzlich eine objektive Komponente zu. Obwohl der Getestete oft überzeugt ist, den Stimulus noch nicht wahrzunehmen, so kann er sich hierbei irren und bei der Methode der erzwungenen Auswahl gegebenenfalls bereits richtige Antworttreffer erzielen (Blackwell, 1952; Ehrenstein und Ehrenstein, 1999).

#### **1.4.2. Sniffin´ Sticks**

Für die quantitative Erfassung des individuellen, menschlichen Riechvermögens ist in Deutschland der sogenannte Sniffin´ Sticks-Test das meistverwendete standardisierte Messverfahren, welches sich aus Identifikations-, Diskriminations- sowie Schwellentestung zusammensetzt. Dieser Riechtest ist ein gebräuchliches Werkzeug chemosensorischer Forschung und stellt ein nicht wegzudenkendes diagnostisches Instrument des klinischen Alltags für die Quantifizierung von Riechstörungen dar.

#### **Entwicklung und Grundlagen der Sniffin´ Sticks**

Die Idee der Sniffin´ Sticks wurde erstmals im Jahre 1996 von Kobal et al. vorgestellt. Es handelte sich hierbei zunächst um einen Identifikationstest, welcher sich aus sieben ausgewählten Gerüchen zusammensetzte. Hierfür wurde ein Filzstiften ähnelndes, geruchsabgebendes Instrument entwickelt (siehe Abb. 6). In der Hülle dieses Stiftes befindet sich ein Tampon, welcher anstelle von Farbstoff mit vier Millilitern eines flüssigen Geruchsstoffs oder mit einer mit Propylenglykol verdünnten Geruchskonzentration getränkt wird. Über die Filzspitze entweicht der entsprechende Geruch, sobald die Kappe des Stiftes abgezogen wird. Solch ein zylindrischer Stift ist 14 Zentimeter lang und besitzt einen inneren Durchmesser von 1,3 Zentimetern. Bei Geruchspräsentation wird die Kappe des Stiftes für etwa drei Sekunden abgenommen und dieser in einem Abstand von etwa zwei Zentimetern unter den Nasenlöchern des Untersuchten vorsichtig hin- und herbewegt (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997).



**Abb. 6: Aufbau eines Sniffin´ Sticks.**

Ein solcher Sniffin´ Stick ist in der Bedienung unkompliziert und außerdem wenig zeitintensiv. Auch handelt es sich um ein im Verhältnis kostengünstiges Diagnostikwerkzeug, welches für die mehrmalige Anwendung gedacht ist. Der vielleicht bedeutendste Vorteil der Riechstifte ist, dass durch die Kappe die Geruchsquelle sicher verschlossen werden kann, sodass zum einen das Innere des Stiftes vor Austrocknung geschützt und zum anderen die Umgebung vor einer ungünstigen Geruchskontamination bewahrt wird (Kobal et al., 1996).

Um die Möglichkeiten der medizinischen Diagnostik für Riechstörungen auszubauen sowie eine Qualitätskontrolle für deren Behandlung zu etablieren, kombinierten Hummel et al. die Riechschwellentestung mit verbalen (Identifikation-) und nonverbalen (Diskrimination-) Testelementen (Hummel et al., 1997).

## Identifikationstest

Um den Zeitrahmen des klinischen Alltags nicht zu überlasten, entschied man sich beim Identifikationstest für 16 duftpräsentierende Stifte, welche jeweils einen in seiner Intensität überschwelligen Geruch innehaben. Bei der Auswahl dieser Gerüche legte man Wert darauf, dass deren Kenntnis in der Durchschnittsbevölkerung weit verbreitet ist und sich diese außerdem in Intensität und Hedonik ähneln. Außerdem sollten gesunde Teilnehmer der Riechtestung eine Ergebnistrefferquote von mehr als 75 Prozent (%) erreichen. Unter Testbedingungen wird jeder Riechstift einem Probanden bis zu dreimal präsentiert und aus einer Liste an vier Begriffen muss er sich dann jeweils gemäß dem Multiple-Forced-Choice Prinzip (Ehrenstein und Ehrenstein, 1999) für eine Antwortmöglichkeit entscheiden. Es ist hierbei von großer Bedeutung, dass zwischen jedem Stift eine Pausenzeit von wenigstens zwanzig bis dreißig Sekunden verstreicht, um eine olfaktorische Desensibilisierung zu verhindern (Hummel et al., 1996; Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007).

Beim heutigen Identifikationstest der Sniffin´ Sticks-Testbatterie wird die Auswahlmöglichkeit der vier Begriffe außerdem von einem jeweils passenden Bild begleitet, wenngleich für diese zusätzliche, nonverbale Information keine Beeinflussung des Testergebnisses gezeigt wurde (Hummel et al., 1997; Sorokowska et al., 2015a). Die Reihenfolge der Durchführung, also ob zuerst der Riechstift oder zuerst die begriffliche Auflistung an Auswahlmöglichkeiten präsentiert wird, zeigte für Riechgesunde hingegen einen signifikanten Unterschied. So erreichten die Untersuchten höhere Ergebnisse, wenn sie vor dem Riechen des Stiftes zuerst die vier zur Auswahl stehenden Begriffe lesen durften (Sorokowska et al., 2015a). Da der Identifikationstest eine Bekanntheit und Vertrautheit mit den zu identifizierenden Duftstoffen voraussetzt, musste dieser für eine weltweite Anwendung bereits mehrfach an einzelne Kulturkreise angepasst werden (Silveira-Moriyama et al., 2009; Tekeli et al., 2013; Oleszkiewicz et al., 2016a;

Čičelienė et al., 2018). Es zeigte sich außerdem, dass der Identifikationstest auf gewisse Altersgruppen, insbesondere auf das Kindesalter, abzustimmen ist (Schriever et al., 2014; Cavazzana et al., 2017).

Beim Identifikationstest wird für jede richtige Zuordnung eines Riechstiftes zu dem entsprechenden Begriff ein Punkt vergeben, sodass eine Punktzahl von minimal 0 (kein Geruch wird erkannt) und maximal 16 Punkten (alle Gerüche werden erkannt) erreicht werden kann (Wolfensberger, 2000).

### **Diskriminationstest**

Auch die Gerüche des Diskriminationstests wurden so gewählt, dass sie sich in Intensität und hedonischer Note ähneln. Des Weiteren bestand auch hier die Zielsetzung, dass riechgesunde Testteilnehmer mindestens 75% der gesuchten Riechstifte von den anderen beiden Riechproben richtig unterscheiden können. Der Diskriminationstest besteht aus 16 Stifetripletts, von denen jeweils zwei denselben und der dritte Riechstift einen anderen Geruch aufweisen. Nachdem dem Untersuchten jeweils ein Triplet präsentiert wurde, die Stifte also in randomisierter Reihenfolge nacheinander unter die Nase gehalten wurden, soll dieser den jeweils anders riechenden Stift von den zwei gleich riechenden Stiften unterscheiden. Es handelt sich hierbei um ein Triple-Forced-Choice Prinzip. Um zu vermeiden, dass der Untersuchte den gesuchten Stift sieht, trägt dieser eine Augenbinde. Jeder Stift bzw. jedes Triplet werden dem Probanden nur einmal präsentiert, zwischen den einzelnen Stiften eines selben Triplets wird ein zeitlicher Abstand von drei Sekunden, zwischen den Triplets selbst einer von zwanzig bis dreißig Sekunden eingehalten (Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007).

Es wird die Anzahl der Triplets, in welchen sich der Untersuchte für den richtigen Riechstift entschieden hat, gezählt. Auf diese Weise kann ein Ergebnis zwischen 0 (in keinem Triplet kann der jeweils anders riechende Stift unterschieden werden) und 16 (in allen Triplets kann der jeweils anders riechende Stift benannt werden) erreicht werden (Wolfensberger, 2000).

## **Schwellentest**

Für den Schwellentest wählten Hummel et al. den in geometrischen Reihen mit Propylenglykol verdünnten Geruchsstoff n-Butanol. Dieser Duftstoff wurde in abgestuften Verdünnungen in 16 Riechstifte eingefüllt, wobei der erste Stift die höchste und der sechzehnte Stift die niedrigste Geruchskonzentration beinhaltet. Hummel et al. entschieden sich für ein Verdünnungsmuster von 1:2, ausgehend von einer Duftkonzentration von 4%, da diesem eine hohe Fähigkeit zugeschrieben wurde, kleine Unterschiede zwischen den Riechtesteilnehmern anzeigen zu können. Für jeden Riechstift stehen zwei mit Lösungsmittel gefüllte Blanks, also duftstofffreie Stifte, bereit, sodass sich der Test letztendlich aus 16 Triplets zusammensetzt. Auch bei dieser Testung tragen die Probanden eine Augenbedeckung, um eine visuelle Erkennung des gesuchten Stiffes vorzubeugen. Nach dem Triple-Forced-Choice Prinzip hält der Untersucher dem Probanden die drei Stifte eines Triplets in beliebiger Reihenfolge unter die Nase, dieser muss sich nun entscheiden, welcher n-Butanol aufweist. Jeder Stift wird nur ein einziges Mal präsentiert, mit einem Abstand von jeweils zwanzig Sekunden werden die Triplets dargeboten. Gemäß dem einfachen Treppenhausverfahren wird zunächst in aufsteigenden Reihen verfahren. Wird ein Stift richtig benannt, erfolgt eine erneute Präsentation desselben Triplets in randomisierter Reihenfolge. Bei zwei aufeinanderfolgenden richtigen Entscheidungen folgen absteigende Reihen, bis der Proband einen Stift fehlerhaft benennt, dann wieder aufsteigende Reihen, und so weiter. Dieses Verfahren wird bis zum Entstehen von sieben Wendepunkte fortgeführt, wobei der Durchschnitt der letzten vier als Ergebnis des Schwellentests zählt, für welchen eine Zeitdauer von zehn bis zwanzig Minuten angesetzt wird (Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007). Neben n-Butanol hat sich auch PEA als standardmäßig genutzter Duftstoff etabliert (Croy et al., 2009b).

Das Ergebnis des Riechschwellentests kann mit einem Wert zwischen 1,00 (auch die stärkste Konzentration wird nicht wahrgenommen) und 16,00 (die maximale Verdünnung wird wahrgenommen) angegeben werden (Wolfensberger, 2000).

### **„SDI-Wert“**

Die Resultate des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests können jeweils einzeln oder in ihrer Gesamtsumme als „SDI-Wert“ ausgewertet werden, welcher ein maximales Untersuchungsergebnis von 48,00 Punkten erreichen kann (Wolfensberger, 2000).

Unlängst überprüften Oleszkiewicz et al. die Normwerte der Sniffin´ Sticks-Testungen und bestimmten die zehnte Perzentile des SDI-Werts für einzelne Altersgruppen, anhand welcher sich eine individuelle, altersbezogene Riechfähigkeit einschätzen lässt. Diese lag beispielsweise im Altersabschnitt 11-20 Jahre bei 28,5 Punkten, für 21-30-Jährige bei 30,75 Punkten, für 51-60-Jährige bei 27,25 Punkten und für 61-70-Jährige bei 24,88 Punkten. Für die Unterscheidung zwischen Norm- und Hyposmie orientierte man sich an der Altersgruppe junger Erwachsener zwischen 21 und 30 Jahren, so wird ab einem Riechtestergebnis unter 30,75 Punkten von einer verminderten Riechempfindung ausgegangen. Funktionelle Anosmie wurde, wie auch schon in früheren Veröffentlichungen, als ein SDI-Wert unter 16 Punkten definiert (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

### **1.4.3. Weitere Möglichkeiten der olfaktorischen Testung**

Neben der Sniffin´ Sticks-Testbatterie existieren zahlreiche weitere etablierte Riechtests, auch Olfaktometer sowie zahlreiche objektive Messverfahren kommen bei der Testung des Geruchssinnes zur Anwendung (Doty et al., 1995; Gudziol, 2009). Im Folgenden werden exemplarisch der UPSIT, der CC-SIT sowie der CCCRC-Test erläutert.

### **UPSIT**

Bei dem erstmals von Doty et al. im Jahre 1984 etablierten UPSIT, dem „University of Pennsylvania Smell Identification Test“, wird durch Kratzen auf der Oberfläche eines Teststreifens ein Geruch aus einer Mikrokapsel freigesetzt, welchen es zu identifizieren gilt. Auf diese Weise werden dem Untersuchten vierzig verschiedene Gerüche unterschiedlicher Qualitäten präsentiert, welche er gemäß der Forced-Choice Methode jeweils einem von vier aufgelisteten Begriffen zuordnen muss (Doty et al., 1984; Doty et al., 1989; Doty et al., 1995).

### **CC-SIT**

Der „Cross-Cultural Smell Identification Test“, kurz CC-SIT, stellt eine verkleinerte Version des UPSIT dar und ist auf eine Vielzahl an Kulturen anwendbar. Hierfür wurden zwölf Riechelemente des UPSIT ausgewählt, welche sowohl in Nord- und Südamerika als auch in Europa und Asien ausreichend in der Bevölkerung bekannt sind. Zwar konnte mit dem CC-SIT die Untersuchungszeit auf unter fünf Minuten begrenzt und somit ein Medium für eine schnelle, ersteinschätzende Riechtestung geschaffen werden, jedoch nahm die Testsensitivität gegenüber dem UPSIT deutlich ab (Doty et al., 1995; Doty et al., 1996).

### **CCCRC-Test**

Von Bedeutung ist außerdem der „Connecticut Chemosensory Clinical Research Center“-Test, CCCRC, welcher aus einem Identifikations- sowie einem Schwellentest besteht und für beide Nasenlöcher separat bestimmt wird. Durch Drücken auf den Bauch einer Quetschflasche wird ein Geruch durch ein Röhrchen freigesetzt, welches im entsprechenden Nasenloch des Untersuchten platziert wird. Für den Schwellentest wird der Geruchsstoff n-Butanol in abgestuften Konzentrationen genutzt, wobei man sich der aufsteigenden Reihen sowie der Two-Alternative-Forced-Choice Methode bedient. Es wird von einer verlässlichen Geruchserkennung ausgegangen, sobald in einer bestimmten Konzentration viermal in Folge die korrekte Entscheidung zwischen der in randomisierter Reihenfolge präsentierten Duft- sowie Leerprobe

getroffen wurde. Der Identifikationstest präsentiert dem Untersuchten außerdem zehn verschiedene Gerüche oder trigeminale Stimuli, welche er jeweils einem von zwanzig Begriffen einer Liste zuordnen muss, hierbei sind auch die Antworten „kein Geruch“ und „ich weiß es nicht“ erlaubt (Cain et al., 1983; Cain et al., 1988; Cain und Rabin, 1989).

#### **1.4.4. Relevanz der Riechtestung**

Testungen des Geruchsorgans sind von sehr großer klinischer und soziobiologischer Bedeutung, da dessen Einschränkung mit zahlreichen Beschwerden, Pathologien und Krankheitsbildern verknüpft ist. Riechstörungen führen gehäuft zu Problemen der Nahrungsaufnahme, Betroffene vergessen etwa die Notwendigkeit zu essen oder nehmen durch den Verlust ihrer Genussfähigkeit stark an Gewicht zu (Mattes und Cowart, 1994; Temmel et al., 2002). Darüber hinaus ist der Geruchssinn neben dem Appetit auch für die Auswahl genießbarer Speisen entscheidend (Stevenson, 2010; Kershaw und Mattes, 2018). Als wichtiger Bestandteil sozialer Kommunikation, etwa des menschlichen Partnerverhaltens (Stevenson, 2010), kann ein reduziertes Riechvermögen soziale Interaktionen betroffener Menschen einschränken und zu einer verminderten Lebensqualität führen (Seo et al., 2009; Croy et al., 2014).

Patienten mit reduzierter olfaktorischer Sensitivität weisen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, Symptome einer Depression zu zeigen, welche sich mit zunehmenden Riecheinschränkungen weiter verschlimmern können (Deems et al., 1991; Seo et al., 2009; Kohli et al., 2016). Gleichzeitig zeigen depressive Patienten eine erniedrigte Riechleistung (Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007; Kohli et al., 2016) und gar ein vermindertes Volumen des BO (Negoias et al., 2010), anatomische Überlappungen einiger, an der Verarbeitung olfaktorischer Signale sowie an Prozessen der Depression beteiligter Hirnareale dürften diese Zusammenhänge begreiflich machen (Croy und Hummel, 2017). Auch sind Geruchshalluzinationen bei Schizo-

phrenie nicht selten (Doty et al., 2015) und es wurden zudem olfaktorische Defizite und Anomalitäten (Rupp, 2010) sowie ein reduziertes Volumen des BO schizophrener Patienten beschrieben (Turetsky et al., 2000).

Neben der Psychiatrie spielen auch in der Neurologie olfaktorische Sensitivitäten und somit deren Testung eine wichtige Rolle, etwa bei neurodegenerativen Erkrankungen wie multipler Sklerose, der Alzheimer- oder Parkinsonerkrankung (Doty et al., 2015). Alzheimerpatienten weisen schon in frühen Krankheitsstadien eingeschränkte Riechleistungen auf (Doty, 1991), im Vergleich zu Gesunden wurden erhöhte Riechschwellen (Murphy et al., 1990), vor allem jedoch deutlich verminderte Fähigkeiten zur Geruchsidentifikation (de Moraes e Silva et al., 2018) gemessen und sogar ein reduziertes Volumen des BO wurde in MRT-Bildgebungen gezeigt (Thomann et al., 2009). Olfaktorische Einschränkungen gehören außerdem zu den meist beobachteten Symptomen der Parkinsonerkrankung, diese betreffen sowohl Identifikation als auch Diskrimination und Schwelle eines Geruchs und können motorischen Krankheitszeichen vorausgehen (Palheta Neto et al., 2011), weshalb Riechtests ein wichtiges Werkzeug der Früh- und Differentialdiagnostik darstellen (Haehner et al., 2009a; Haehner et al., 2009b; Rahayel et al., 2012; Rossi et al., 2015; Krismer et al., 2017).

Diese komplexen Zusammenhänge mit anderen Organsystemen und Erkrankungsbildern zeigen die klinische Bedeutsamkeit des Geruchssinnes auf. Aus diesem Grund stellt die Messung olfaktorischer Sensitivität einen entscheidenden diagnostischen Pfeiler dar, auch für Forschung und potentielle Therapieansätze ist sie von immenser Bedeutung.

#### **1.4.5. Riechtests modulierende Faktoren**

Das Ergebnisspektrum olfaktorischer Messungen hängt von zahlreichen Faktoren wie etwa der Art der Geruchsdarbietung ab (Punter, 1983) und sogar die Präsenz von gewissen Hinter-

grundgeräuschen kann an derartigen Einflüssen beteiligt sein (Seo et al., 2012). Um die Interpretation olfaktorischer Testungen zu spezifizieren, führten Oleszkiewicz et al. Riechschwellenuntersuchungen mit komplexen Stimuli statt mit einzelnen Gerüchen durch (Oleszkiewicz et al., 2017) und auch der Einfluss von aus mehreren Molekülen bestehenden Düften auf das Testverfahren wurde untersucht (Oleszkiewicz et al., 2018b).

Darüber hinaus sollte das klinische Umfeld bei einer Riechschwellentestung ausreichend Beachtung finden. Während beispielsweise Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit keinen signifikanten Einfluss auf Schwellentestergebnisse haben (Philpott et al., 2007), sollte einer ausreichenden Zeitspanne zwischen den einzelnen Testungen genügend Bedeutung zugemessen werden (Philpott et al., 2008). Auch die Präsenz eines Hintergrundgeruchs beeinflusst Riechtestungen (Wilson und Stevenson, 2003; Gotow et al., 2019), was nun zu den Ziel- und Fragestellungen dieser Arbeit führt.

## 2. Ziel- und Fragestellungen der Arbeit

Kontrollierte Testbedingungen sind für Riechmessungen von entscheidender Bedeutung, da ungeplante Störfaktoren die Generierung akkurater Ergebnisse potentiell beeinflussen und somit verfälschen könnten. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass eine verunreinigte Umgebungsluft solch einen essenziellen Störfaktor bei der Bestimmung von Geruchswahrnehmungen darstellen könnte. Zu einer Verunreinigung der Umgebungsluft kann es durch mehrfach tägliche Nutzung von Untersuchungsräumen in Krankenhäusern, Forschungseinrichtungen und Laboren kommen, auch die Methode der Duftpräsentation, etwa anhand von Riechstiften, Luftströmen oder Quetschflaschen, kann Geruchsresiduen herbeiführen. Aufgrund der immensen klinischen Relevanz olfaktorischer Messungen ist deren Überprüfung und das Ausschließen potentieller Fehlerquellen von größter Bedeutung. Andernfalls könnte das Erlangen verlässlicher und gültiger Messdaten erschwert und die Zuverlässigkeit olfaktorischer Untersuchungen infrage gestellt werden.

Ziel dieser klinischen Studie ist es, den Einfluss einer geruchsbelasteten Umgebungsluft auf die Ergebnisse des Riechschwellentests zu untersuchen und zu quantifizieren. Hierfür wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Lässt sich die olfaktorische Sensitivität eines Zielgeruchs durch einen gezielt manipulierten Hintergrundgeruch modulieren?
2. Ist es hierbei von Bedeutung, ob es sich bei dem Hintergrundgeruch um einen mit dem Zielgeruch kongruenten oder nicht-kongruenten Duft handelt und welche Rolle spielen hierbei Adaptation und Habituation?
3. Wie entscheidend sind die Eigenschaften der eingesetzten Ziel- und Hintergrundgerüche?
4. Bestehen Zusammenhänge zwischen der olfaktorischen Sensitivität bzw. der Gewöhnung und der subjektiven, individuellen Bedeutung des Riechvermögens eines Teilnehmers?
5. Welche Rolle spielt bei den genannten Fragestellungen das Geschlecht eines Teilnehmers und welche altersspezifischen Unterschiede zeichnen sich ab?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Allgemeines**

Die Studie „Modulation der Ergebnisse von Riechschwellentests durch Umgebungsgerüche“ wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden unter der Bearbeitungsnummer EK370082016 genehmigt. Es wurden alle Regeln und Maßstäbe der Helsinki Deklaration für Biomedizinische Studien, welche die Teilnahme menschlicher Probanden beinhalten, eingehalten.

### **3.2. Studienteilnehmer**

In die prospektive Studie wurden im Zeitraum vom 1. Juni 2017 bis 21. November 2017 freiwillige Probanden eingeschlossen, für deren Studienteilnahme ein Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie die Abwesenheit eines akuten Infekts oder einer bekannten Anosmie die einzigen Voraussetzungen darstellten. Es wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert, sämtliche Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen sowie Nikotinabusus wurden toleriert. Die Auswahl der Studienteilnehmer umfasste die Jahrgänge 1982 bis 1997. Um einen Ausblick bezüglich altersspezifischer Unterschiede auf die Modulation der Ergebnisse von Riechschwellentests durch Umgebungsgerüche zu erlangen, wurde außerdem eine kleine Vergleichsgruppe älterer Probanden der Jahrgänge 1947 bis 1966 untersucht. Zusammen mit einer umfassenden Aufklärung wurde jedem Teilnehmer ein Informationsblatt zur Studie ausgehändigt. Anhand der Einwilligungserklärung wurde von allen Probanden das schriftliche Einverständnis zur Auswertung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten eingeholt, alle Informationen wurden anonymisiert. Auch wurde jeder Proband aufgefordert, einen Anamnesefragebogen (siehe Anhang 9.1.) mit Informationen zu regelmäßigen Medikamenteneinnahmen und Vorerkrankungen sowie einen Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens (siehe Anhang 9.2.) auszufüllen. Jeder Teilnehmer wurde einzeln zu einem

einmaligen neunzig-minütigen Termin eingeladen und für die Studienteilnahme mit einer Aufwandsentschädigung in Höhe von 15 Euro entlohnt.

### 3.3. Materialien der Riechtestung

#### 3.3.1. Identifikationstest

Die Testung der Geruchsidentifikation wurde gemäß dem in Kapitel 1.4.2. erläuterten Vorgehen durchgeführt, es wurde der standardisierte blaue Identifikationstest (Art.-Nr.: LA-13-00014) der Firma Burghart (Wedel) genutzt (siehe Abb. 7). Als Augenabdeckung machte man sich eine handelsübliche OP-Maske zunutze.



1	<input type="checkbox"/> Orange	<input type="checkbox"/> Brombeere	<input type="checkbox"/> Erdbeere	<input type="checkbox"/> Ananas
2	<input type="checkbox"/> Rauch	<input type="checkbox"/> Schuhleder	<input type="checkbox"/> Klebstoff	<input type="checkbox"/> Gras
3	<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Vanille	<input type="checkbox"/> Zimt	<input type="checkbox"/> Schokolade
4	<input type="checkbox"/> Schnittlauch	<input type="checkbox"/> Zwiebel	<input type="checkbox"/> Fichte	<input type="checkbox"/> Pfefferminz
5	<input type="checkbox"/> Kokos	<input type="checkbox"/> Kirsche	<input type="checkbox"/> Walnuss	<input type="checkbox"/> Banane
6	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input type="checkbox"/> Apfel	<input type="checkbox"/> Zitrone	<input type="checkbox"/> Grapefruit
7	<input type="checkbox"/> Gummibär	<input type="checkbox"/> Lakritz	<input type="checkbox"/> Kaugummi	<input type="checkbox"/> Kekse
8	<input type="checkbox"/> Terpentin	<input type="checkbox"/> Gummi	<input type="checkbox"/> Menthol	<input type="checkbox"/> Senf
9	<input type="checkbox"/> Knoblauch	<input type="checkbox"/> Zwiebel	<input type="checkbox"/> Sauerkraut	<input type="checkbox"/> Möhren
10	<input type="checkbox"/> Zigarette	<input type="checkbox"/> Kaffee	<input type="checkbox"/> Wein	<input type="checkbox"/> Kerzenrauch
11	<input type="checkbox"/> Melone	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input type="checkbox"/> Apfel	<input type="checkbox"/> Orange
12	<input type="checkbox"/> Senf	<input type="checkbox"/> Pfeffer	<input type="checkbox"/> Zimt	<input type="checkbox"/> Gewürznelke
13	<input type="checkbox"/> Birne	<input type="checkbox"/> Pflaume	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input type="checkbox"/> Ananas
14	<input type="checkbox"/> Kamille	<input type="checkbox"/> Himbeere	<input type="checkbox"/> Rose	<input type="checkbox"/> Kirsche
15	<input type="checkbox"/> Rum	<input type="checkbox"/> Anis	<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Fichte
16	<input type="checkbox"/> Fisch	<input type="checkbox"/> Brot	<input type="checkbox"/> Käse	<input type="checkbox"/> Schinken

**Abb. 7a u. b: Sniffin' Sticks-Identifikationstest.**

**a.** Identifikationsstifte und Kärtchen mit Auswahlmöglichkeiten.

**b.** Auswertungsbogen: der Proband entscheidet sich bei jedem der 16 Identifikationsstifte für einen von vier zur Auswahl stehenden Begriffen, welche jeweils von einem Bild begleitet werden. Je richtig genanntem Begriff, also korrekt identifiziertem Geruchsstift, erzielt der Untersuchte einen Punkt.

#### 3.3.2. Schwellentest

Auch die Durchführung des Riechschwellentests wurde, wie in Kapitel 1.4.2. beschrieben, realisiert (siehe Abb. 8). Sowohl die Ergebnisse des Identifikations- als auch die des Schwellentests wurden anhand der OLAF-Software (Hummel et al., 2012) sowie zusätzlich auf einem Erhebungsbogen (siehe Anhang 9.3.) dokumentiert.

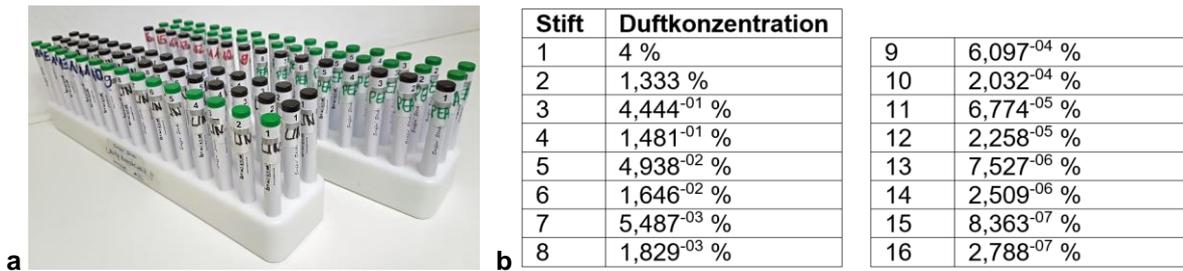
	▲	▼	▲	▼	▲	▼	▲
1							
2							
3							
4							
5							
6	XX		XX				
7	0	0		XX	XX		XX
8	0			XX	X0	X0	
9	0			0			
10	0						
11	0						
12	X0						
13	0						
14	X0						
15	0						
16	0						

Ergebnis: 7,75 Punkte

**Abb. 8: Sniffin´ Sticks-Schwellentest zur Erhebung der Riechschwelle.**

Gemäß dem einfachen Treppenhausverfahren erfolgt zunächst die Präsentation der Stifetriplets in aufsteigenden Konzentrationen. Sobald zweimal der korrekte Stift benannt wurde, wird in absteigenden Verdünnungen verfahren, solange, bis einmalig der falsche Riechstift gewählt wurde, dann wieder in aufsteigenden Konzentrationen, und so weiter. Von den sieben entstehenden Wendepunkten wird der Durchschnitt aus den letzten vier (rot hinterlegt) als Ergebnis des Schwellentests errechnet, in diesem Beispiel:  $(9+7+8+7) / 4 = 7,75$  Punkte (X= richtige und 0= inkorrekte Auswahl).

Die verwendeten Sniffin´ Sticks der Firma Burghart (Wedel) wurden in leerer Ausführung bestellt und im Labor des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken befüllt. Hierbei wurden zwei Schwellentest-Sets angefertigt (siehe Abb. 9a), eines für den Duftstoff Phenylethylalkohol (#77861-1L) und eines für den Duftstoff Linalool, von welchem ein Racemat, also eine Geruchsmischung mit gleichen Anteilen der Enantiomere L- und D-Linalool, verwendet wurde (#L260-2) (Firma Aldrich, Deisenhofen). Die Auswahl der Duftstoffe fiel auf PEA und LIN, da es sich hierbei um im Forschungsgebiet des Riechens häufig verwendete Gerüche handelt, die in der breiten Bevölkerung bekannt und in ihren hedonischen Qualitäten ähnlich sind, wohingegen LIN im Gegensatz zu PEA neben olfaktorischen auch trigeminale Eigenschaften aufweist (siehe Kapitel 1.2.3.) (Doty et al., 1978).



**Abb. 9a u. b: Riechstifte des Schwellentests.**

**a.** Set für LIN und für PEA.

**b.** Übersicht der Duftkonzentrationen der 16 Riechstifte, jeweils in 1:2 Verdünnungsschritten.

Die Duftkonzentrationen von PEA und LIN wurden jeweils durch Titration mit dem Verdünnungsmittel Propanediol in Glasbehältnissen vorbereitet, man orientierte sich hierbei an dem von Hummel et al. etablierten Schema (Hummel et al., 1997). Die höchste Duftkonzentration, welche später in Stift Nummer eins gefüllt wurde, betrug 4% des jeweiligen Dufts. Durch Verdünnung darauffolgender Lösungen der Glasbehältnisse im Verhältnis 1:2 entstand eine Abstufung in 16 Duftkonzentrationen. In entsprechend absteigenden Konzentrationsschritten verhielten sich also auch die Verdünnungen der jeweiligen Riechstifte, infolgedessen der am niedrigsten konzentrierte Stift 2,788<sup>-07</sup> % Duftstoff enthielt (siehe Abb.9b). Je vier Milliliter des Dufts wurden in den Tampon der 16 PEA- und 16 LIN-Stifte injiziert, die jeweils 32 Blanks beider Sets wurden mit immer vier Millilitern Propanediol als Leerlösung befüllt.

### 3.3.3. Baumwollhandschuhe

Zur Simulation eines konstant während der Schwellentestung bestehenden Hintergrunddufts wurde vom Untersucher an der den Riechstift präsentierenden Hand ein Baumwollhandschuh (#56101-022, Bruno Barthel GmbH & Co, Chemnitz) getragen (siehe Abb. 10a).

Vor Testeinsatz wurden die Baumwollhandschuhe mit einem geruchlosen Waschmittel (Washing Potion- Natural Unscented, #5060131216331, Tots Bots Ltd., Glasgow, Großbritannien) bei 60°C gewaschen. Anschließend wurden sie in drei Gruppen unterteilt und jeweils mit

einer farbigen Fadenmarkierung gekennzeichnet, rot für PEA, blau für LIN und beige für geruchlos. Ab diesem Moment wurden die Handschuhgruppen stets streng voneinander getrennt aufbewahrt, transportiert und gewaschen, um eine Kontamination untereinander zu verhindern.



**Abb. 10a u. b: Baumwollhandschuhe im experimentellen Gebrauch.**

**a.** Geruchshandschuhe nach Gebrauch. (Hierbei rote Markierung: PEA, beige Markierung: Leerlösung/ Propanediol, blaue Markierung: LIN)

**b.** Riechstiftpräsentation unter Einfluss des Dufthandschuhs. (Hierbei grüne Farbmarkierung: Duftauftragung von jeweils 0,1 ml einer 10 %-Lösung auf das zweite bis fünfte Fingergrundgelenk)

Für jeden einzelnen Testdurchlauf wurde ein neuer Handschuh angezogen und das zweite bis fünfte Fingergrundgelenk unmittelbar vor der Testung unter Verwendung einer Einwegpipette mit 0,1 Millilitern einer 10%igen- PEA-, LIN- oder Leerlösung (Propanediol) benetzt. Auf diese Weise konnte ein nach PEA, nach LIN oder „nach nichts“ riechender, den Probanden umgebender Hintergrundduft erzeugt werden (siehe Abb. 10b). Die andere Hand des Untersuchers, welche für das Protokollieren der Ergebnisse genutzt wurde, trug einen handelsüblichen, geruchlosen Gummihandschuh. Nach Beendigung des Durchlaufes eines Schwellentests wurde der benutzte Handschuh in ein geruchsisoliertes Behältnis abgelegt, um eine andauernde Beeinflussung und damit eine Kontamination der Raumluft zu vermeiden.

Es war von ausgesprochener Wichtigkeit, dass die Probanden von der Existenz der Handschuhe und somit von der Modulation der Umgebungsluft nicht in Kenntnis gesetzt wurden.

Der Baumwollhandschuh wurde also an- und ausgezogen, während der Untersuchte bereits die für den Schwellentest übliche Augenbedeckung trug.

#### **3.3.4. Anforderungen an den Untersuchungsraum und die Probanden**

Um ungeplante Beeinflussungen der Untersuchungsergebnisse zu verhindern, wurden an die Probanden und den Untersuchungsraum bestimmte Bedingungen gestellt. So wurden alle Teilnehmer angewiesen, am Tag der Testung kein Parfüm oder parfümiertes Deodorant zu tragen. Auch durften alle Probanden sechzig Minuten vor Studienbeginn nicht rauchen oder essen sowie nichts Anderes als Wasser zu sich nehmen. Die Testungen wurden in einem dafür vorgesehenen belüfteten Raum durchgeführt, diese konstante Durchlüftung der Raumluft war unabdingbare Testvoraussetzung. Zudem wurde an einzelnen Untersuchungstagen möglichst nur jeweils ein Hintergrundgeruch genutzt, um eine Kontamination der Raumluft zusätzlich auszuschließen, deren Wahrscheinlichkeit aufgrund des Belüftungssystems jedoch als sehr gering eingestuft wurde.

#### **3.3.5. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens**

Der von Croy et al. entwickelte Fragebogen (siehe Anhang 9.2.) beschäftigt sich mit der individuellen Bedeutung des Riechens (Croy et al., 2009a). Er setzt sich aus den Kategorien „Assoziationen mit olfaktorischen Sinneseindrücken“, „Anwendungen des Geruchssinns“ und „aus olfaktorischen Wahrnehmungen resultierende Konsequenzen“ zusammen. In jeder dieser drei Gruppierungen werden jeweils sechs Aussagen postuliert, welche der Proband mit „ich stimme absolut überein“, „ich stimme eher überein“, „ich stimme eher nicht überein“ und „ich stimme nicht überein“ beantworten kann. Hierbei können pro Frage drei, pro Kategorie also maximal 18 Punkte erreicht werden. Außerdem werden die Punkte der einzelnen Kategorien zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst, bei welchem maximal 54 Punkte erreicht werden können. Je höher die Punktzahl, desto höher auch die subjektive Bedeutung des Riechens. Wer jedoch

vier oder mehr von bis zu sechs außerdem zu erreichenden Punkten auf zwei Lügenfragen erlangt, scheidet aufgrund von Unehrlichkeit aus.

### **3.4. Ablauf der Riechtestung**

Um einen Eindruck bezüglich des Riechvermögens der Teilnehmer zu erlangen, wurde als Vorbereitung der standardisierte Sniffin´ Sticks-Identifikationstest durchgeführt. Hierbei galt jeder Proband mit einem Minimum von elf Punkten im Sniffin´ Sticks-Identifikationstest als Normsmiker.

Für die Untersuchung der Beeinflussbarkeit der Riechschwellentestergebnisse durch Hintergrunddüfte wurde dieser Test mit jedem Teilnehmer in drei unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt. Hierbei wurde der Zielgeruch anhand der Riechstifte präsentiert, der Hintergrundgeruch wurde über die mit Duftstoff versetzten Baumwollhandschuhe simuliert. Die in randomisierter Reihenfolge angewandten Testbedingungen waren wie folgt aufgebaut:

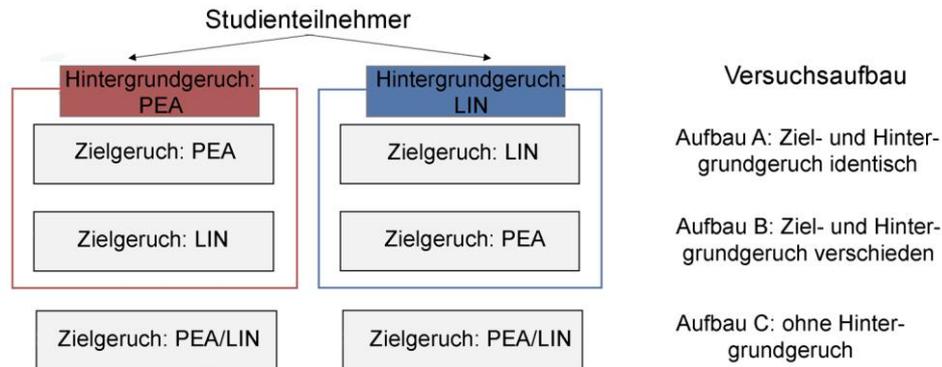
A: übereinstimmender (kongruenter) Ziel- und Hintergrundgeruch (PEA im Teststift und PEA auf dem Handschuh bzw. LIN im Teststift und LIN auf dem Handschuh)

B: nicht-übereinstimmender (inkongruenter) Ziel- und Hintergrundgeruch (PEA im Teststift und LIN auf dem Handschuh bzw. LIN im Teststift und PEA auf dem Handschuh)

C: kein Geruch im Hintergrund (wahlweise PEA oder LIN als Teststift, Leerlösung Propanediol auf dem Handschuh).

Die Teilnehmer der Riechstudie wurden randomisiert in die beiden Kohorten PEA und LIN aufgeteilt, welche nach dem in Konstellation A und B verwendeten Hintergrundduft benannt wurden. Innerhalb dieser Kohorten wurde jeder Teilnehmer mit den drei Versuchskonstellationen A, B und C getestet, wobei deren randomisierte Reihenfolge nach dem Zufallsprinzip in ABC, BCA und CAB variiert wurde. Im Versuchsaufbau C wurde als Teststift zufällig PEA oder LIN gewählt (siehe Abb. 11). Nach den drei Durchläufen des Schwellentests konnte für jeden Studienteilnehmer je ein Testergebnis pro Versuchsaufbau dokumentiert werden.

Zwischen den Testungen standen jedem Probanden jeweils 15 Minuten Pause zu, um dessen Riechvermögen und Konzentrationsfähigkeit nicht zu überbeanspruchen und so das Testergebnis gegebenenfalls zu verfälschen.



**Abb. 11: Versuchsaufbauten.** Modifiziert nach: (Oleszkiewicz et al., 2018a)

Gleichermaßen wie die Teilnehmer nicht von der Existenz der Geruchshandschuhe wussten, so wurden sie auch nicht über die sich voneinander unterscheidenden Testbedingungen aufgeklärt. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass man durch drei sich in gleicher Form wiederholende Durchläufe des Schwellentests dessen Retest-Reliabilität verifizieren wolle. Am Ende aller Testungen wurden die Ergebnisse mit den Teilnehmern besprochen und diese nachträglich über den vollständigen Versuchsablauf aufgeklärt.

Jeder Proband vervollständigte außerdem den Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens, dessen Ergebnisse ebenfalls bezüglich der Fragestellungen der Arbeit interpretiert wurden.

### 3.5. Statistische Analyse der Ergebnisse

Der Stichprobenumfang für die jungen Studienteilnehmer wurde mit der G\*Power Software Version 3.1 (Faul et al., 2007) berechnet. Für die Durchführung von Varianzanalysen mit Messwiederholungen, unter Einbeziehung von Zwischen- und Innersubjektfaktoren, wurde ein Power von 0,80 angestrebt. Mit einem Alpha-Level von 0,05 und dem Ziel, mäßige Effekte von  $f=0,25$  entdecken zu können, betrug der somit errechnete, notwendige Stichprobenumfang 98

Individuen (Oleszkiewicz et al., 2018a). Da die Datenerhebung der älteren Vergleichsgruppe lediglich einen Ausblick bieten sollte, wurde hier keine Einhaltung des Stichprobenumfangs beachtet.

Die analytische Datenauswertung erfolgte anhand der Software IBM SPSS Statistics Version 2019 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Mittels Microsoft Office Standard Excel Version 2016 (Microsoft, Redmond, USA) wurden die entsprechenden Graphiken erstellt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt, eine Kennzeichnung der Signifikanzabstufungen erfolgte mit  $0,01 \leq p < 0,05$  (\*),  $0,001 \leq p < 0,01$  (\*\*) und  $p < 0,001$  (\*\*\*) .

### **Statistische Analyse der Ergebnisse der Riechschwellentestungen**

Um intraindividuelle Variationen olfaktorischer Sensitivität zwischen den drei unterschiedlichen Versuchsaufbauten zu bestimmen, kamen Varianzanalysen mit Messwiederholungen zur Anwendung. Die gesuchte Messgröße war jeweils die Höhe des Schwellenwertes für einen PEA- bzw. LIN-Zielgeruch, die verwendeten experimentellen Bedingungen „kongruenter“ und „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ sowie „ohne Hintergrundgeruch“ wurden als Innersubjektvariablen gewertet. In diesem Modell unterschieden sich die Studienteilnehmer anhand des im Versuchsaufbau „kongruenter“ und „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ verwendeten Hintergrundgeruchs. Diesem über Handschuhe präsentierten PEA- bzw. LIN-Geruch wurde der Proband parallel zur Riechschwellerhebung ausgesetzt, es handelte sich folglich um einen unabhängigen Zwischensubjektfaktor. Ein zweiter Zwischensubjektfaktor, bezüglich dessen sich die Teilnehmer unterteilen ließen, war der im Aufbau „ohne Hintergrundgeruch“ verwendete Zielduft. Damit eine eventuell im Verlauf der Testungen einsetzende Müdigkeit die Messergebnisse nicht beeinflusst, wurde außerdem für die Kovariate „Reihenfolge der Versuchsaufbauten“ kontrolliert, ein wahrscheinlicher, jedoch unabhängiger Einflussfaktor, anhand dessen sich die einzelnen Individuen ebenfalls unterschieden. Alle post-hoc Vergleiche wurden entsprechend multipler Vergleiche nach Bonferroni korrigiert.

Um herauszufinden, ob verwendete Hintergrundgerüche nach Ablauf einzelner Schwellentests in der Umgebungsluft nachhängen und so nachfolgende Messungen beeinflussen könnten, wurden die Ergebnisse des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ anhand einer Bonferroni korrigierten, univariaten Varianzanalyse bezüglich ihrer Reihenfolge verglichen.

Schließlich wurde die Vergleichbarkeit der Düfte PEA und LIN untersucht, indem die Riechschwellen des experimentellen Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ jeweils bezüglich ihres angewandten Zielgeruchs verglichen wurden. Wieder wurde eine univariate Varianzanalyse genutzt, korrigiert für die Kovariate „Reihenfolge der Versuchsaufbauten“.

Für eine Aussage bezüglich olfaktorischer Sensitivitäten weiblicher gegenüber männlicher Normosmiker kam eine weitere Varianzanalyse mit Messwiederholungen zur Anwendung. Auch hier stellten die bei jedem Individuum getesteten Versuchsaufbauten die Innersubjektvariablen dar. Bei dem Geschlecht der Teilnehmer sowie bei dem im Versuchsaufbau „ohne Hintergrundgeruch“ verwendeten Zielgeruch handelte es sich um unabhängige Zwischensubjektfaktoren. Wieder wurde für die unabhängige Kovariate „Reihenfolge der Versuchsaufbauten“ kontrolliert und schließlich alle post-hoc Ergebnisse entsprechend multipler Vergleiche nach Bonferroni korrigiert.

### **Statistische Analyse der Ergebnisse des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens**

Um einen potentiellen Zusammenhang zwischen den Fragebogenergebnissen und dem Phänomen der Gewöhnung zu untersuchen, musste zunächst ein „Grad an Gewöhnung“ ermittelt werden. Diese Maßzahl für Habituation sollte den Einfluss des Hintergrundgeruchs und somit das Ausmaß der in den Versuchsaufbauten geschehenden Gewöhnung widerspiegeln. Im Zuge dessen wurde der gemessene Schwellenwert des Aufbaus ohne Hintergrundgeruch (also auch ohne Habituation) jeweils mit einem der anderen beiden durch Hintergrundgeruch (und somit durch Gewöhnung) beeinflussten verglichen. Hierbei wurden nur die Differenzen

zwischen solchen Schwellenwerten ermittelt, die jeweils über Verwendung des gleichen Zielgeruchs erlangt worden waren. Schließlich wurde die Korrelation nach Pearson zwischen den Fragebogenergebnissen und dem Habitationsmaß berechnet.

Darüber hinaus wurde die Korrelation nach Pearson zwischen den einzelnen Fragebogenergebnissen und der Riechschwelle des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ sowie dem Geschlecht der Studienteilnehmer untersucht.

Alle Vergleiche wurden sowohl für die Gesamtheit aller jungen normosmischen Probanden als auch für deren „ehrliche“ Individuen nach Herausfiltern der aufgrund von Unehrlichkeit ausgeschiedenen Probanden realisiert.

### **Statistische Analysen der Ergebnisse der älteren Probandengruppe (Ausblick)**

Alle für die jungen Teilnehmer beschriebenen Berechnungen und Vergleiche wurden ebenfalls auf die Gruppierung älterer Normosmiker angewandt. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sollen die daraus folgenden Ergebnisse lediglich eine Tendenz sowie einen Ausblick bieten.

Um eine altersspezifische Einschätzung der olfaktorischen Sensitivität zu erlangen, wurden die Schwellentestergebnisse der älteren mit denen der jungen Studienteilnehmer verglichen. Wiederum kam eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen zur Anwendung, die einzelnen experimentellen Aufbauten stellten Innersubjektvariablen, die Altersgruppierung den unabhängigen Zwischensubjektfaktor dar. Unter Einbezug der Kovariate „Reihenfolge der Versuchsaufbauten“ wurden alle post-hoc Vergleiche entsprechend multipler Vergleiche nach Bonferroni korrigiert.

Darüber hinaus wurde die Korrelation nach Pearson zwischen den Ergebnissen des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens und der Zugehörigkeit zur jungen oder älteren Probandengruppierung untersucht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik der Studienteilnehmer

In die Studie „Modulation der Ergebnisse von Riechschwellentests durch Umgebungsgerüche“ wurden 133 freiwillige Teilnehmer eingeschlossen, die sich alle zum Zeitpunkt der Untersuchung subjektiv gesund fühlten. Der Fokus der Riechtestungen lag auf einem Probandenkollektiv aus den Jahrgängen 1982 bis 1997, von insgesamt 108 teilnehmenden Individuen konnten anhand des Identifikationstests 107 Normosmiker ausgemacht werden, die daraufhin in die Studie miteingeschlossen wurden (siehe Tab. 2). Hierbei galt jeder Teilnehmer mit  $\geq 11$  Punkten im Identifikationstest als Normosmiker, der Punktedurchschnitt lag für diesen normosmischen Anteil bei  $13,82 \pm 1,25$  (Mittelwert (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD)) Punkten (siehe Abb. 12). Es partizipierten 53 weibliche ( $M=25,2 \pm 3,1$  (SD) Jahre) und 54 männliche ( $M=24,5 \pm 3,7$  (SD) Jahre) normosmische Individuen (siehe Tab. 3).

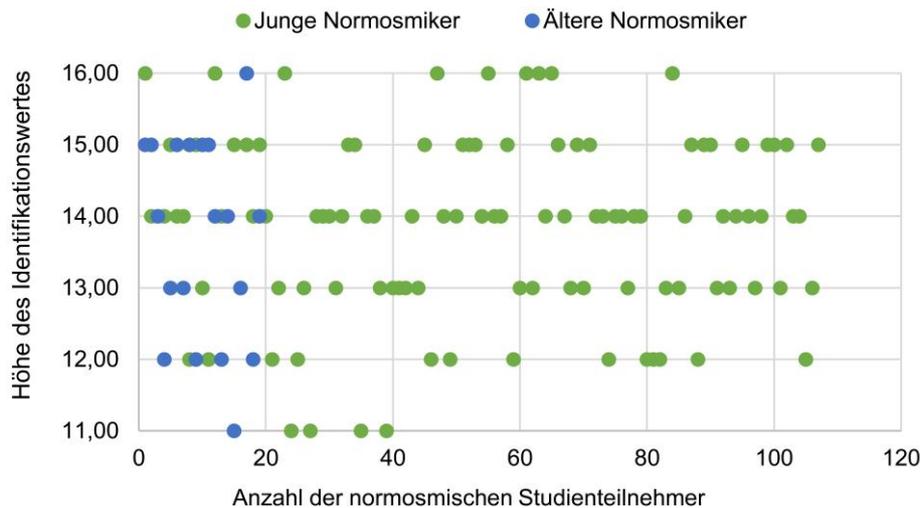
Auch wurde eine deutlich kleinere, ältere Vergleichsgruppe aus den Geburtsjahren 1947 bis 1966 untersucht, um einen Eindruck altersspezifischer Unterschiede auf die Modulation von Riechschwellentestergebnissen durch Umgebungsdüfte zu erlangen (siehe Tab. 2). In dieser Gruppierung zeigten 19 von insgesamt 25 Teilnehmern ein normosmisches Riechempfinden und wurden daraufhin in die Studie eingeschlossen, wobei sie einen durchschnittlichen Identifikationswert von  $M=13,68 \pm 1,42$  (SD) Punkten erreichten (siehe Abb. 12). Es nahmen neun normosmische Frauen ( $M=59,0 \pm 5,6$  (SD) Jahre) und zehn normosmische Männer ( $M=65,2 \pm 4,9$  (SD) Jahre) teil (siehe Tab. 3).

**Tab. 2: Zusammensetzung des gesamten Probandenkollektivs,  $n=133$ .**

Probandengruppierung	Normosmisch			Hyposmisch			Gesamt
	weiblich	männlich	Gesamt	weiblich	männlich	Gesamt	
Altersgruppe 1982-1997	53	54	107	1	0	1	108
Altersgruppe 1947-1966	9	10	19	4	2	6	25

**Tab. 3: Durchschnittsalter der normosmischen Teilnehmer (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).**

Probandengruppierung	Durchschnittsalter der Normosmiker		
	weiblich	männlich	Gesamt
Altersgruppe 1982-1997	25,2 $\pm$ 3,1 Jahre	24,5 $\pm$ 3,7 Jahre	24,9 $\pm$ 3,4 Jahre
Altersgruppe 1947-1966	59,0 $\pm$ 5,6 Jahre	65,2 $\pm$ 4,9 Jahre	62,3 $\pm$ 6,0 Jahre

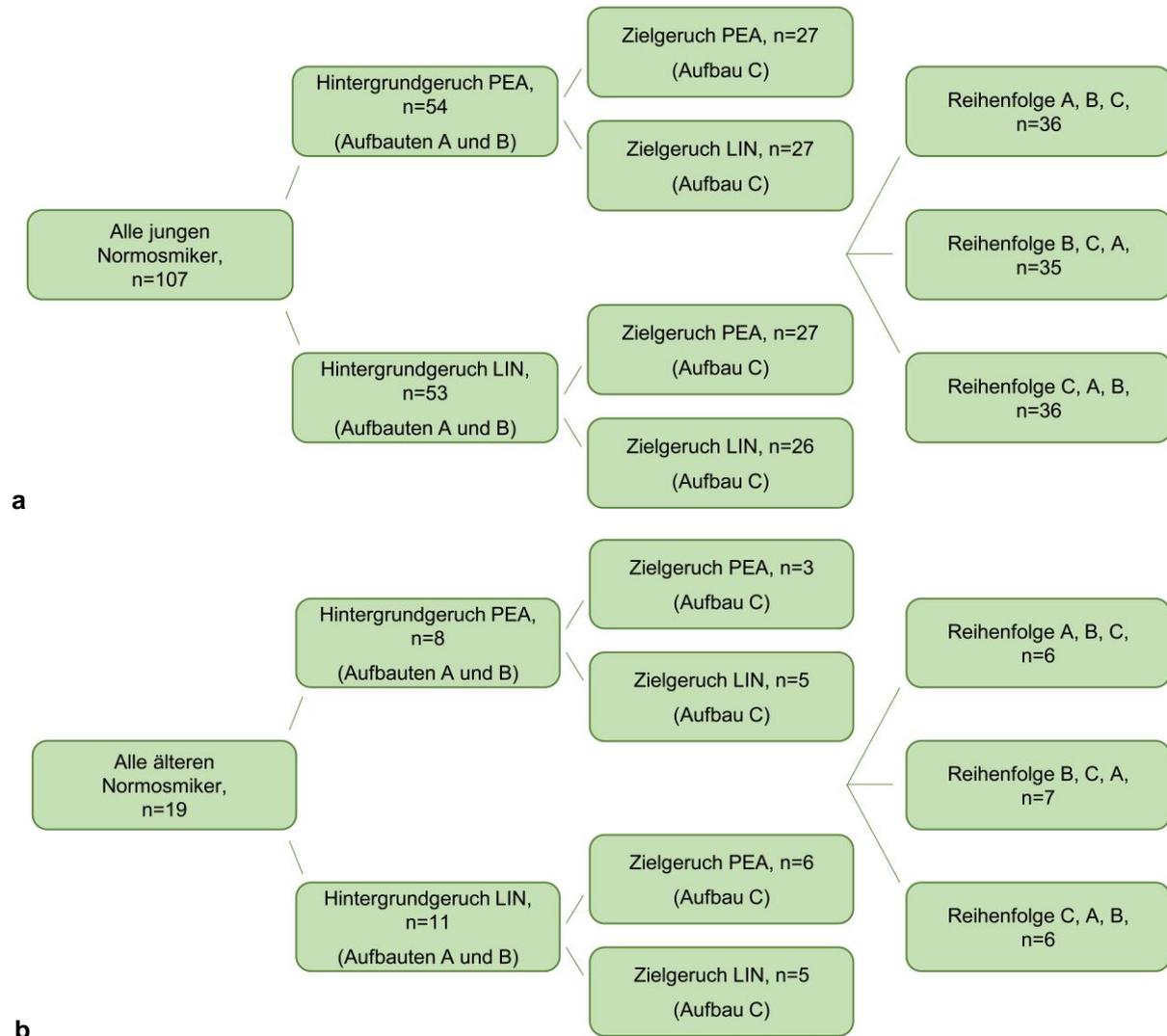


**Abb. 12: Verteilung der Identifikationstestergebnisse aller Normosmiker, mit Definition der Normosmie als ein Minimum von elf Punkten im Sniffin´ Sticks-Identifikationstest.**

$M=13,82 \pm 1,25$  (SD) Punkte in junger (blau) u.  $M=13,68 \pm 1,42$  (SD) Punkte in älterer (grün) Kohorte.

Innerhalb der jungen Altersgruppe wurden die 107 normosmischen Probanden auf zwei Kohorten aufgeteilt, davon bekamen 54 Teilnehmer PEA und 53 LIN als Hintergrundgeruch zugeordnet. Innerhalb dieser Kohorten wurde den einzelnen Studienteilnehmern dann einer der beiden Zielgerüche für den Versuchsaufbau ohne Hintergrundgeruch sowie eine der drei Versuchsreihenfolgen zugeteilt. Es wurde darauf Wert gelegt, jede der so entstehenden zwölf Versuchskonstellationen möglichst gleich oft anzuwenden (siehe Abb. 13a).

Genauso wurde in der Gruppierung der 19 älteren Normosmiker vorgegangen, für acht wurde der PEA- und für elf der LIN-Hintergrundgeruch angewandt. Wieder wurden die Probanden jeweils auf die beiden Zielgerüche im experimentellen Aufbau ohne Hintergrundgeruch und auf die drei Versuchsreihenfolgen aufgeteilt (siehe Abb. 13b).



**Abb. 13a u. b: Verteilung der angewandten Versuchsaufbauten.**

Hierbei Aufbau A: „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, B: „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und C: „ohne Hintergrundgeruch“.

**a.** junge normosmische Probandengruppe.

**b.** ältere normosmische Vergleichsgruppe.

## 4.2. Junge normosmische Probandengruppe

### 4.2.1. Riechschwellentestungen

Die Messergebnisse der einzelnen Versuchsaufbauten „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und „ohne Hintergrundgeruch“ unterscheiden sich bezüglich der Höhe ihrer erzielten Riechschwelenwerte signifikant voneinander

( $F(2,204)=21,17$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta^2=0,17$ ). Darüber hinaus zeigte der angewandte Hintergrundgeruch, PEA oder LIN, insgesamt einen signifikanten Einfluss auf das Riechschwellenniveau eines Zielgeruchs ( $F(1,102)=8,55$ ;  $p=0,004$ ;  $\eta^2=0,08$ ), ebenso wie der Interaktionseffekt zwischen Versuchsaufbau und Hintergrundgeruch ( $F(2,204)=7,69$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2=0,07$ ).

Insbesondere der durchschnittliche Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ war signifikant niedriger als der der anderen beiden Versuchsaufbauten ( $p<0,001$ ) (siehe Tab. 4a u. b, Abb. 14). Ob es sich bei dem hierbei als Ziel- und Hintergrundgeruch genutzten Duft um PEA oder LIN handelte, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Riechschwellenniveau dieses Aufbaus ( $p=0,774$ ). Ganz gleich, welcher der beiden Hintergrundgerüche im Aufbau des kongruenten Ziel- und Hintergrundgeruchs verwendet wurde, die hierbei gemittelten Riechschwellenwerte zeigten sich stets signifikant niedriger als die der anderen beiden Aufbauten (jeweils  $p<0,001$ ) (siehe Tab. 5a u. b, Abb. 15). Auch machte es bei Vergleich der Versuchsanordnungen „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und „ohne Hintergrundgeruch“ keinen Unterschied, ob es sich bei letzterem um den Zielgeruch PEA oder LIN handelte (jeweils  $p<0,001$ ) (siehe Tab. 6a u. b).

Im Versuchsaufbau „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ hat der Hintergrundgeruch LIN den Schwellenwert des Zielgeruchs PEA ( $M=4,49 \pm 0,33$  (Standardfehler (SE))), verglichen mit dem in Anwesenheit des Hintergrundgeruchs PEA erlangten Schwellenwert des Zielgeruchs LIN ( $M=6,44 \pm 0,33$  (SE)), signifikant gesenkt ( $p<0,001$ ) (siehe Tab. 5a u. b, Abb. 15).

Außerdem konnte der höchste Schwellenwert im Versuchsaufbau „ohne Hintergrundgeruch“ erreicht werden, insbesondere im Vergleich zum Aufbau kongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche ( $p<0,001$ ) (siehe Tab. 4a u. b, Abb. 14). Dies zeigte sich sowohl unabhängig davon, welcher Geruch als Ziel- und Hintergrundgeruch im kongruenten Aufbau (siehe Tab. 5a u. b, Abb. 15), als auch welcher Duft als Zielgeruch im Aufbau ohne Hintergrundgeruch angewandt wurde (jeweils  $p<0,001$ ) (siehe Tab. 6a u. b). Der gemittelte Schwellenwert der experimentellen Bedingung „ohne Hintergrundgeruch“ war insgesamt ebenfalls höher als der des Aufbaus

„inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ ( $p=0,004$ ) (siehe Tab. 4a u. b, Abb. 14). Hierbei machte es jedoch einen Unterschied, welcher Hintergrundgeruch im Aufbau „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ angewandt wurde. Handelte es sich hierbei um PEA, so zeigte sich das erhobene Riechschwenniveau nicht signifikant verschieden von dem des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ ( $p=1,0$ ). Hingegen bei Anwendung des Hintergrundgeruchs LIN unterschied sich der im Versuchsaufbau „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ ermittelte Riechschwennwert signifikant von dem des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ ( $p<0,001$ ) (siehe Tab. 5a u. b, Abb. 15). Für den Riechschwennwert des Hintergrundgeruchs PEA zeigte es sich außerdem als unerheblich, ob im Aufbau „ohne Hintergrundgeruch“ PEA oder LIN als Zielgeruch verwendet worden waren, die Mittelwerte beider experimenteller Bedingungen unterschieden sich jeweils nicht signifikant von dem gemittelten Riechschwennwert des Aufbaus „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“. Auch für den Hintergrundgeruch LIN im Aufbau „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ zeigten sich die Riechschwennwerte des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ stets signifikant höher, unabhängig davon, ob es sich in letzterem um PEA- oder LIN- Zielgeruch handelte ( $p=0,002$  bzw.  $p=0,021$ ) (siehe Tab. 6a u. b).

**Tab. 4a u. b: Riechschwennwertestestergebnisse der drei Versuchsaufbauten.**

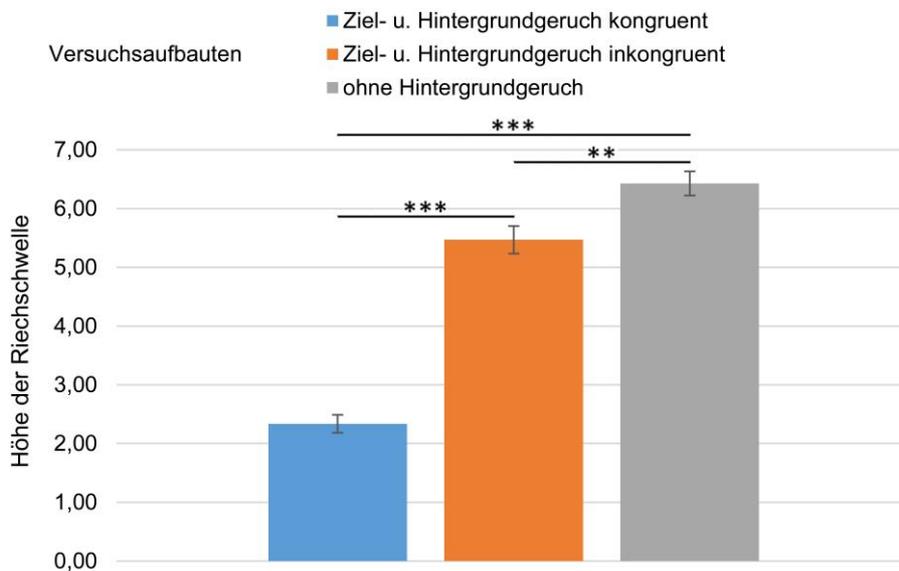
Aufbau A: „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, B: „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und C: „ohne Hintergrundgeruch“.

**a. Höhe der Riechschwennwerte, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.**

Versuchsaufbau	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Unteres	Oberes
Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,336	0,153	2,032	2,639
Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	5,468	0,234	5,004	5,932
ohne Hintergrundgeruch	6,428	0,206	6,019	6,836

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwennwerte der drei Versuchsaufbauten.**

Vergleich zweier Versuchsaufbauten	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
A mit B	-3,132	0,272	<0,001 ***
A mit C	-4,092	0,224	<0,001 ***
B mit A	3,132	0,272	<0,001 ***
B mit C	-0,959	0,291	0,004 **
C mit A	4,092	0,224	<0,001 ***
C mit B	0,959	0,291	0,004 **



**Abb. 14: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten,**

korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $0,001 \leq p < 0,01$  (\*\*) und  $p < 0,001$  (\*\*\*)

**Tab. 5a u. b: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“.**

Aufbau A: „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, B: „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und C: „ohne Hintergrundgeruch“.

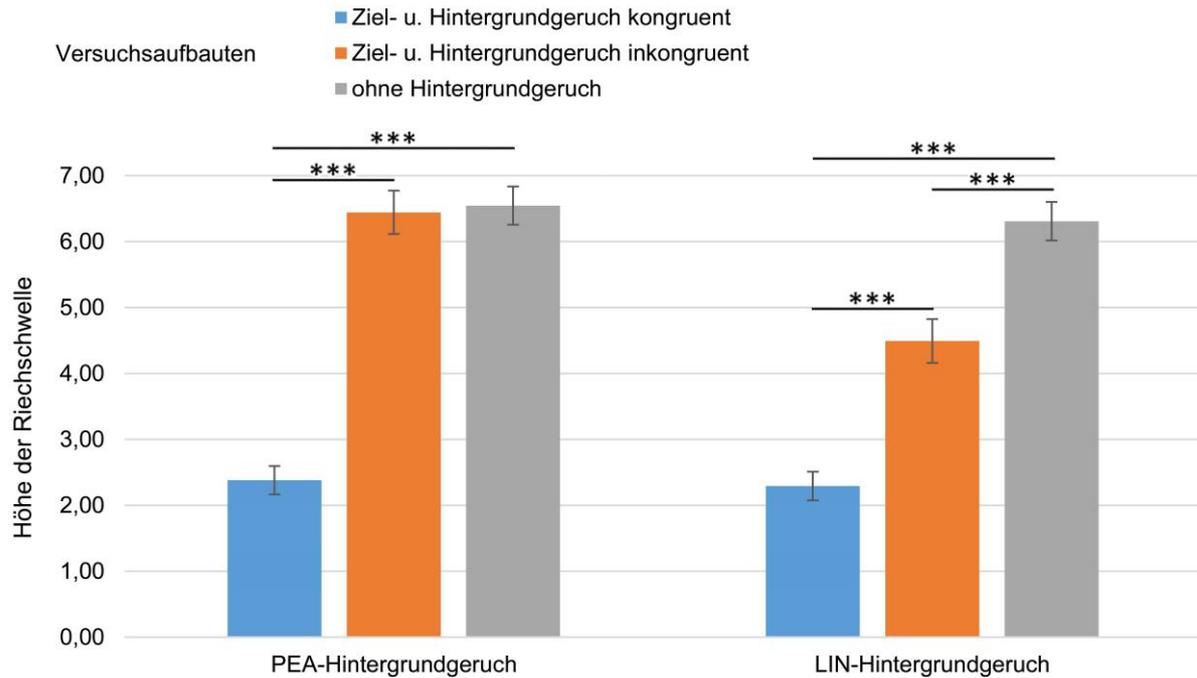
**a. Höhe der Riechschwellenwerte, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.**

Hintergrundgeruch	Versuchsaufbau	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Unteres	Oberes
PEA	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,380	0,215	1,953	2,806
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	6,444	0,329	5,791	7,097

	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent				
	ohne Hintergrundgeruch	6,546	0,290	5,972	7,121
LIN	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,292	0,217	1,861	2,722
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	4,492	0,332	3,832	5,151
	ohne Hintergrundgeruch	6,309	0,292	5,729	6,889

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellewerte der drei Versuchsaufbauten.**

Hintergrundgeruch in Aufbau A und B	Vergleich zweier Versuchsaufbauten	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
PEA	A mit B	-4,065	0,384	<0,001 ***
	A mit C	-4,167	0,316	<0,001 ***
	B mit A	4,065	0,384	<0,001 ***
	B mit C	-0,102	0,410	1,0
	C mit A	4,167	0,316	<0,001 ***
	C mit B	0,102	0,410	1,0
LIN	A mit B	-2,200	0,387	<0,001 ***
	A mit C	-4,017	0,319	<0,001 ***
	B mit A	2,200	0,387	<0,001 ***
	B mit C	-1,817	0,414	<0,001 ***
	C mit A	4,017	0,319	<0,001 ***
	C mit B	1,817	0,414	<0,001 ***



**Abb. 15: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“,**  
 korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $p < 0,001$  (\*\*\*)

**Tab. 6a u. b: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten, unterschieden nach angewandtem Hintergrundgeruch des Aufbaus „kongruenter“ bzw. „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ sowie nach Zielgeruch des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“.**

Aufbau A: „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, B: „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und C: „ohne Hintergrundgeruch“.

**a. Höhe der Riechschwellenwerte, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.**

Hintergrundgeruch in Aufbau A und B	Zielgeruch in Aufbau C	Versuchsaufbau	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
					Unteres	Oberes
PEA	PEA	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,111	0,304	1,508	2,715
		Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	6,630	0,466	5,706	7,553
		ohne Hintergrundgeruch	5,639	0,410	4,826	6,451

	LIN	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,648	0,304	2,045	3,252
		Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	6,259	0,466	5,336	7,183
		ohne Hintergrundgeruch	7,454	0,410	6,641	8,266
LIN	PEA	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,333	0,304	1,730	2,937
		Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	4,637	0,466	3,714	5,561
		ohne Hintergrundgeruch	6,646	0,410	5,834	7,459
	LIN	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,250	0,310	1,635	2,865
		Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	4,346	0,474	3,405	5,287
		ohne Hintergrundgeruch	5,971	0,417	5,143	6,799

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellewerte der drei Versuchsaufbauten.**

Hintergrundgeruch in Aufbau A und B	Zielgeruch in Aufbau C	Vergleich zweier Versuchsaufbauten	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
PEA	PEA	A mit B	-4,519	0,542	<0,001 ***
		A mit C	-3,528	0,447	<0,001 ***
		B mit A	4,519	0,542	<0,001 ***
		B mit C	0,991	0,580	0,272
		C mit A	3,528	0,447	<0,001 ***
		C mit B	-0,991	0,580	0,272
	LIN	A mit B	-3,611	0,542	<0,001 ***
		A mit C	-4,806	0,447	<0,001 ***
		B mit A	3,611	0,542	<0,001 ***

		B mit C	-1,194	0,580	0,126
		C mit A	4,806	0,447	<0,001 ***
		C mit B	1,194	0,580	0,126
LIN	PEA	A mit B	-2,304	0,542	<0,001 ***
		A mit C	-4,313	0,447	<0,001 ***
		B mit A	2,304	0,542	<0,001 ***
		B mit C	-2,009	0,580	0,002 **
		C mit A	4,313	0,447	<0,001 ***
		C mit B	2,009	0,580	0,002 **
	LIN	A mit B	-2,096	0,553	0,001 **
		A mit C	-3,721	0,455	<0,001 ***
		B mit A	2,096	0,553	0,001 **
		B mit C	-1,625	0,591	0,021 *
		C mit A	3,721	0,455	<0,001 ***
		C mit B	1,625	0,591	0,021 *

In diesem Modell zeigte die Kovariate „Reihenfolge der angewandten Versuchsaufbauten“ keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Schwellentestergebnisse eines Zielgeruchs ( $p=0,315$ ), ebenso wenig wie der Interaktionseffekt zwischen experimentellem Aufbau und dessen angewandter Reihenfolge ( $F(2,204)=0,30$ ;  $p=0,741$ ;  $\eta^2=0,00$ ).

Auch bei Vergleich der experimentellen Anordnung „ohne Hintergrundgeruch“ bezüglich der Reihenfolge der Versuchsaufbauten konnte kein signifikanter Einfluss auf dessen Schwellenergebnisse gefunden werden ( $F(2,104)=0,68$ ;  $p=0,511$ ;  $\eta^2=0,01$ ).

Es konnte außerdem ein signifikanter Effekt des im Aufbau „ohne Hintergrundgeruch“ verwendeten Zielgeruchs, PEA oder LIN, auf dessen erzieltes Riechschwellenniveau ausgeschlossen werden ( $F(1,104)=1,88$ ;  $p=0,174$ ;  $\eta^2=0,02$ ).

Bezüglich des Geschlechts zeigte sich insgesamt kein signifikanter Einfluss auf das Riechschwellenniveau einzelner Versuchsaufbauten ( $F(1,102)=2,07$ ;  $p=0,153$ ;  $\eta^2=0,02$ ). Lediglich im Versuchsaufbau „ohne Hintergrundgeruch“ erzielten die weiblichen Probandinnen ( $M=6,89$

$\pm 0,30$  (SE)) ein signifikant höheres Ergebnis als die männlichen ( $M=6,00 \pm 0,30$  (SE)) ( $F(1,102)=4,52$ ;  $p=0,036$ ;  $\eta^2=0,04$ ) (siehe Tab. 7a u. b., Abb. 16).

Bei genauerer Betrachtung beschränkte sich dieser geschlechterspezifische Unterschied des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ jedoch auf die Anwendung des Zielgeruchs PEA ( $p=0,025$ ), hingegen zeigte sich die Höhe der Riechschwelle LIN unabhängig vom Geschlecht der Untersuchten ( $p=0,465$ ) (siehe Tab. 8a u. b).

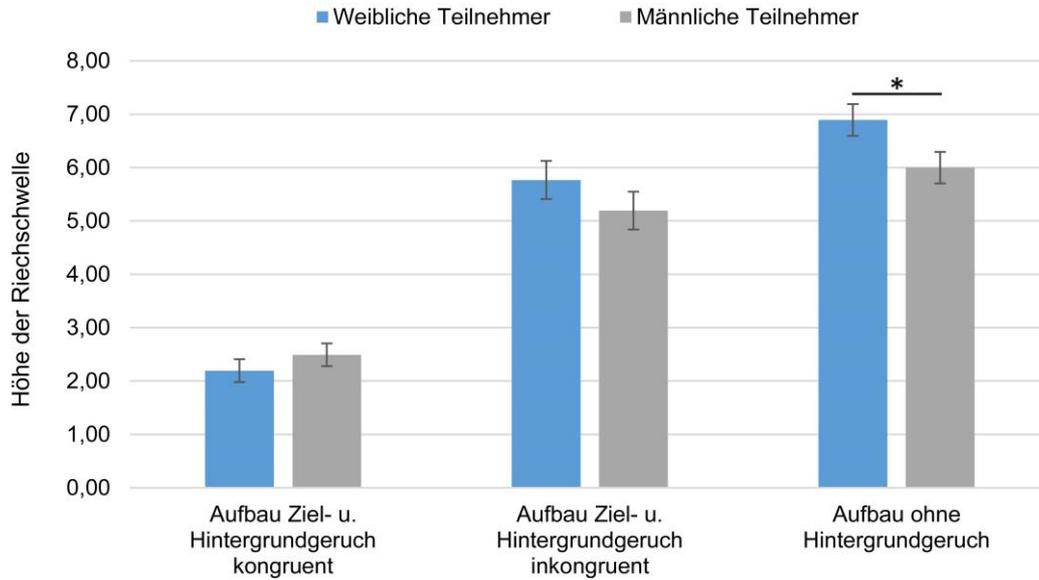
**Tab. 7a u. b: Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.**

**a. Höhe der Riechschwellenwerte jeweils für weibliche und männliche Studienteilnehmer, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.**

Geschlecht	Versuchsaufbau	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Unteres	Oberes
Weiblich	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,195	0,215	1,769	2,622
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	5,766	0,358	5,056	6,477
	ohne Hintergrundgeruch	6,892	0,298	6,301	7,483
Männlich	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,491	0,213	2,068	2,914
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	5,193	0,355	4,489	5,898
	ohne Hintergrundgeruch	5,998	0,296	5,411	6,584

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellenwerte der drei Versuchsaufbauten.**

Versuchsaufbau	Geschlechtervergleich	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	weiblich zu männlich	-0,296	0,304	0,332
Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	weiblich zu männlich	0,573	0,506	0,26
ohne Hintergrundgeruch	weiblich zu männlich	0,894	0,421	0,036 *



**Abb. 16: Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten,** jeweils für weibliche und männliche Studienteilnehmer, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $0,01 \leq p < 0,05$  (\*)

**Tab. 8a u. b: Geschlechtsspezifische Riechschwellentestergebnisse des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“** für PEA- bzw. LIN-Zielgeruch.

**a. Höhe der Riechschwellenwerte jeweils für weibliche und männliche Studienteilnehmer,** korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.

Geschlecht	Riechschwellentestung ohne Hintergrundgeruch	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Unteres	Oberes
Weiblich	nur für Zielgeruch PEA	6,840	0,425	5,997	7,683
	nur für Zielgeruch LIN	6,944	0,421	6,110	7,779
Männlich	nur für Zielgeruch PEA	5,495	0,410	4,683	6,308
	nur für Zielgeruch LIN	6,500	0,429	5,650	7,351

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellenwerte der beiden Zielgerüche.**

Riechschwellentestung ohne Hintergrundgeruch	Geschlechtervergleich	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
nur Zielgeruch PEA	weiblich zu männlich	1,345	0,591	0,025 *
nur Zielgeruch LIN	weiblich zu männlich	0,444	0,606	0,465

#### 4.2.2. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens

Bei Auswertung des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens (Croy et al., 2009a) konnten unter 107 jungen Normosmikern anhand der Lügenfragen 94 Individuen als „ehrlich“ eingestuft werden.

Entsprechend dem in Kapitel 3.5. erläuterten Vorgehen wurden die Maßzahlen der Gewöhnung berechnet, diese können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (siehe Tab. 9).

**Tab. 9: Maßzahl der Habituation für den Grad der Gewöhnung.**

Differenz zwischen Riechschwellenwert eines Zielgeruchs ohne Hintergrundgeruchspräsenz (nicht-habituierter Wert) und Riechschwellenwert eines identischen Zielgeruchs in Gegenwart eines gleichen (kongruenten) oder andersartigen (inkongruenten) Hintergrundgeruchs (habituierter Wert).

Zielgeruch	Vergleich mit kongruentem Versuchsaufbau		Vergleich mit inkongruentem Versuchsaufbau	
	Mittelwert	Standardfehler	Mittelwert	Standardfehler
PEA	3,528	0,411	2,009	0,738
LIN	3,721	0,444	1,194	0,421

Für die Gesamtheit aller jungen Normosmiker konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Fragebogenergebnissen und der Maßzahl der Gewöhnung gezeigt werden. Hin- gegen für die „ehrlichen“ Teilnehmer wurde eine signifikante Korrelation zwischen dieser und der Kategorie „Konsequenz olfaktorischer Wahrnehmungen“ gemessen ( $r=0,232$ ;  $p=0,024$ ) (siehe Tab. 10).

**Tab. 10: Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und Maßzahl der Habituation, für alle jungen Normosmiker ( $n=107$ ) sowie für deren „ehrliche“ Auswahl ( $n=94$ ).**

Probanden- auswahl	Fragebogen- Kategorie	Korrelationen mit Habituationsmaßzahl	
		Korrelation nach Pearson (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alle jungen Normosmiker	Assoziation	0,054	0,582
	Applikation	0,032	0,747
	Konsequenz	0,158	0,104
	Gesamtwert	0,086	0,380
Ehrliche junge	Assoziation	0,020	0,851
	Applikation	0,028	0,787

Normosmiker	Konsequenz	0,232	0,024 *
	Gesamtwert	0,121	0,246

Bei Untersuchung des Grades an Zusammenhang zwischen den einzelnen Fragebogenergebnissen und dem Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ zeigte sich sowohl für alle jungen Normosmiker als auch für die als „ehrlich“ eingestufteten Individuen eine signifikante Korrelation der Fragebogenkategorie „Konsequenz“ mit der Höhe dieses Riechschwellenwertes ( $r=0,254$ ;  $p=0,008$  bzw.  $r=0,263$ ;  $p=0,010$ ). Dasselbe wurde für den Zusammenhang zwischen Gesamtwert des Fragebogens und dem ohne Hintergrundgeruch gemessenen Riechschwellenwert auf einem signifikanten Niveau ersichtlich, für die Gesamtheit der jungen Normosmiker ( $r=0,227$ ;  $p=0,019$ ) sowie für die „ehrlichen“ Probanden ( $r=0,230$ ;  $p=0,026$ ) (siehe Tab. 11).

**Tab. 11: Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und durchschnittlichem Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“, für alle jungen Normosmiker ( $n=107$ ) sowie für deren „ehrliche Auswahl“ ( $n=94$ ).**

Probanden- auswahl	Fragebogen- kategorie	Korrelationen mit Riechschwelle des Aufbaus ohne Hintergrundgeruch	
		Korrelation nach Pearson (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alle jungen Normosmiker	Assoziation	0,163	0,093
	Applikation	0,132	0,174
	Konsequenz	0,254	0,008 **
	Gesamtwert	0,227	0,019 *
Ehrliche junge Normosmiker	Assoziation	0,141	0,176
	Applikation	0,118	0,256
	Konsequenz	0,263	0,010 *
	Gesamtwert	0,230	0,026 *

Sowohl für alle jungen Normosmiker als auch für deren „ehrliche“ Auswahl zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht der Probanden und den Ergebnissen der einzelnen Fragebogenkategorien „Assoziation“, „Applikation“ und insbesondere „Konsequenz“

( $r=-0,472$ ;  $p<0,001$  bzw.  $r=-0,460$ ;  $p<0,001$ ). Auch bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht der Studienteilnehmer und dem Gesamtergebnis des Fragebogens, für alle ( $r=-0,413$ ;  $p<0,001$ ) sowie für die „ehrlichen“ jungen Normosmiker ( $r=-0,395$ ;  $p<0,001$ ). In allen Fragebogenkategorien erreichten die normosmischen Frauen signifikant höhere Werte als ihre männlichen Vergleichspersonen (siehe Tab. 12a u. b, Abb. 17).

**Tab. 12a u. b: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der einzelnen Fragebogenkategorien, für alle jungen Normosmiker ( $n=107$ ) sowie für deren Auswahl an „ehrlichen“ Teilnehmern ( $n=94$ ).**

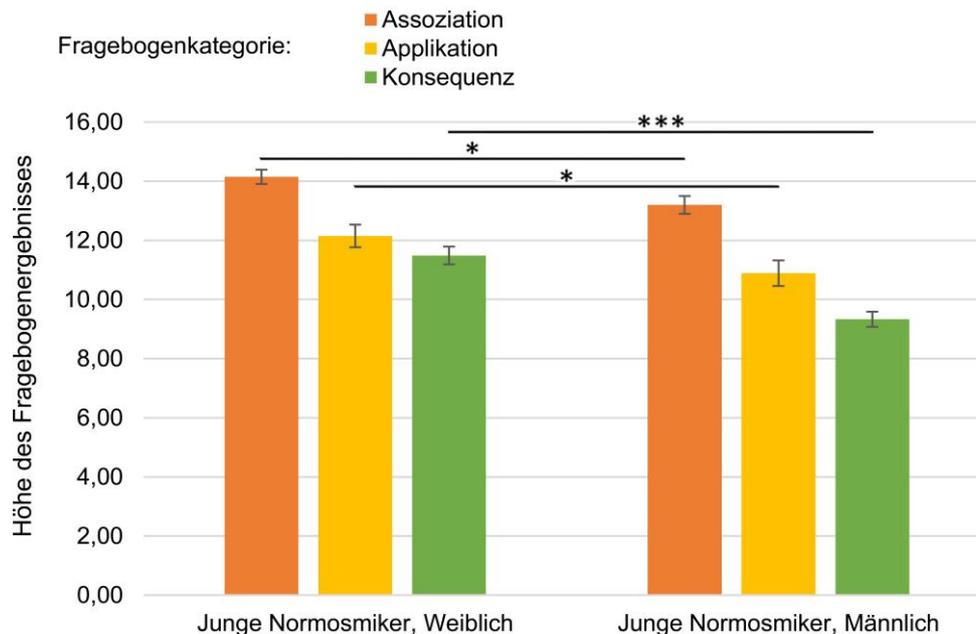
**a. Höhe der Fragebogenergebnisse jeweils für weibliche und männliche Studienteilnehmer.**

Probanden- auswahl	Fragebogen- kategorie	Geschlecht	Mittelwert	Standard- fehler	95% Konfidenzintervall		
					Unteres	Oberes	
Alle jungen Normosmiker	Assoziation	Weiblich	14,15	0,242	13,67	14,64	
		Männlich	13,20	0,300	12,60	13,80	
	Applikation	Weiblich	12,15	0,382	11,38	12,92	
		Männlich	10,89	0,434	10,02	11,76	
	Konsequenz	Weiblich	11,49	0,300	10,89	12,09	
		Männlich	9,33	0,256	8,82	9,85	
	Gesamtwert	Weiblich	37,79	0,675	36,44	39,15	
		Männlich	33,33	0,684	31,96	34,70	
	Ehrliche junge Normosmiker	Assoziation	Weiblich	14,17	0,266	13,64	14,71
			Männlich	13,29	0,321	12,65	13,94
Applikation		Weiblich	12,07	0,431	11,20	12,93	
		Männlich	10,75	0,449	9,85	11,65	
Konsequenz		Weiblich	11,41	0,322	10,76	12,06	
		Männlich	9,31	0,275	8,76	9,87	
Gesamtwert		Weiblich	37,65	0,756	36,13	39,18	
		Männlich	33,35	0,716	31,91	34,79	

**b. Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und Geschlecht der Probanden.**

Probanden- auswahl	Fragebogen- kategorie	Korrelationen mit Geschlecht der Probanden	
		Korrelation nach Pearson (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alle jungen Normosmiker	Assoziation	-0,233	0,016 *
	Applikation	-0,208	0,032 *
	Konsequenz	-0,472	<0,001 ***
	Gesamtwert	-0,413	<0,001 ***

Ehrliche junge	Assoziation	-0,215	0,038 *
	Applikation	-0,215	0,038 *
Normosmiker	Konsequenz	-0,460	<0,001 ***
	Gesamtwert	-0,395	<0,001 ***



**Abb. 17: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der einzelnen Fragebogenkategorien** (Assoziation, Applikation, Konsequenz), exemplarisch für alle jungen Normosmiker ( $n=107$ ) (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $0,01 \leq p < 0,05$  (\*) und  $p < 0,001$  (\*\*\*)

### 4.3. Ältere normosmische Probandengruppe (Ausblick)

#### 4.3.1. Riechschwellentestungen

In der Vergleichsgruppe älterer Normosmiker konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe der in den drei unterschiedlichen Versuchsaufbauten „kongruenter-“, „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und „ohne Hintergrundgeruch“ erbrachten Riechschwellenwerte aufgezeigt werden ( $F(2,28)=1,81$ ;  $p=0,183$ ;  $\eta^2=0,11$ ).

Jedoch waren die im Versuchsaufbau „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ erbrachten Schwellentestergebnisse sowohl signifikant niedriger als die des Aufbaus „inkongruenter Ziel-

und Hintergrundgeruch“ ( $p=0,001$ ) als auch signifikant niedriger als die des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ ( $p=0,023$ ) (siehe Tab. 13a u. b, Abb. 18). Die Höhe der erbrachten Riechschwellenwerte in der experimentellen Bedingung gleichartiger Ziel- und Hintergrundgerüche zeigte sich unabhängig vom hier angewandten Duft PEA bzw. LIN ( $p=0,490$ ).

In der älteren Vergleichsgruppe unterschieden sich die Schwellenwertergebnisse des Aufbaus „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ nicht signifikant von denen der Versuchsanordnung „ohne Hintergrundgeruch“ ( $p=1,0$ ) (siehe Tab. 13a u. b, Abb. 18). Außerdem zeigte sich die Höhe der im Aufbau inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche erhobenen Riechschwellenwerte unabhängig vom jeweils angewandten Hintergrundgeruch ( $p=0,617$ ).

Insgesamt beeinflussten weder die Auswahl des als Hintergrundgeruch verwendeten Dufts noch die Reihenfolge der Versuchsaufbauten die Höhe der Riechschwellenwerte in einem signifikanten Ausmaß ( $p=0,531$  bzw.  $p=0,515$ ).

**Tab. 13a u. b: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten (ältere Normosmiker).**  
 Aufbau A: „kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“, B: „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ und C: „ohne Hintergrundgeruch“.

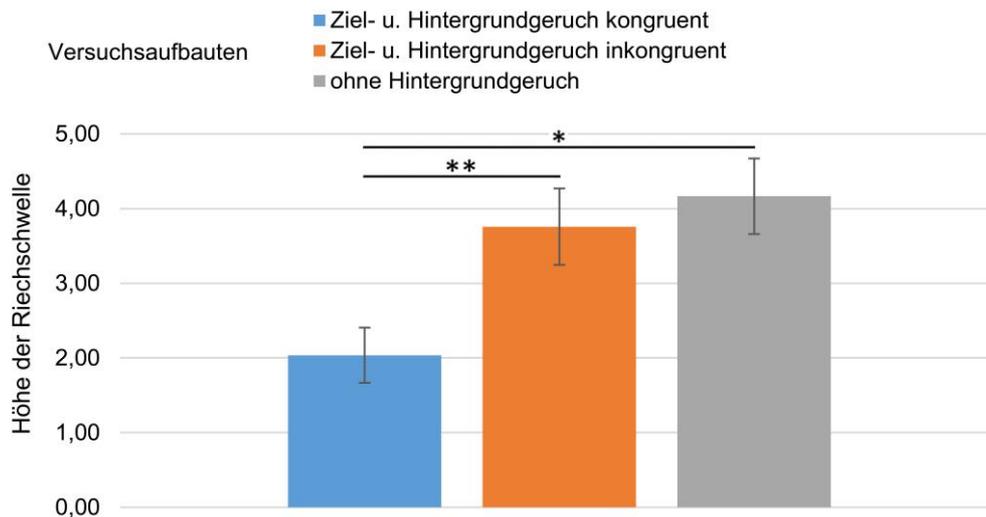
**a. Höhe der Riechschwellenwerte, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.**

Versuchsaufbau	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Unteres	Oberes
Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,036	0,370	1,242	2,830
Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	3,758	0,512	2,661	4,856
ohne Hintergrundgeruch	4,165	0,506	3,079	5,250

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellenwerte der drei Versuchsaufbauten.**

Vergleich zweier Versuchsaufbauten	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)
A mit B	-1,722	0,377	0,001 **
A mit C	-2,129	0,687	0,023 *
B mit A	1,722	0,377	0,001 **

B mit C	-0,407	0,696	1,0
C mit A	2,129	0,687	0,023 *
C mit B	0,407	0,696	1,0



**Abb. 18: Riechschwellentestergebnisse der drei Versuchsaufbauten (ältere Normosmiker),** korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $0,01 \leq p < 0,05$  (\*) und  $0,001 \leq p < 0,01$  (\*\*)

Auch auf das Riechschwelniveau der Bedingung „ohne Hintergrundgeruch“ übte die Reihenfolge der Versuchsaufbauten keinen signifikanten Effekt aus ( $F(2,16)=1,05$ ;  $p=0,372$ ;  $\eta^2=0,12$ ).

Der angewandte Zielgeruch, PEA oder LIN, zeigte sich ebenfalls als kein signifikanter Einflussfaktor auf das Ergebnis der im experimentellen Aufbau „ohne Hintergrundgeruch“ erbrachten Riechschwelenwerte ( $F(1,16)=0,53$ ;  $p=0,479$ ;  $\eta^2=0,03$ ).

Des Weiteren zeigte das Geschlecht unter den älteren Normosmikern keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Riechschwelenwerte ( $F(1,14)=0,00$ ;  $p=0,964$ ;  $\eta^2=0,00$ ).

### 4.3.2. Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens

Unter den 19 älteren normosmischen Teilnehmern fanden sich entsprechend der Einstufung anhand der Lügenfragen 18 „ehrliche“ Personen.

Gemäß dem in Kapitel 3.5. erläuterten Verfahren wurden die Habituationsmaße der älteren Vergleichsgruppierung errechnet und sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen (siehe Tab. 14).

**Tab. 14: Maßzahl der Habituation für den Grad der Gewöhnung** (ältere Normosmiker)

Differenz zwischen Riechschwellenwert eines Zielgeruchs ohne Hintergrundgeruchspräsenz (nicht-habituierter Wert) und Riechschwellenwert eines identischen Zielgeruchs in Gegenwart eines gleichen (kongruenten) oder andersartigen (inkongruenten) Hintergrundgeruchs (habituierter Wert).

Zielgeruch	Vergleich mit kongruentem Versuchsaufbau		Vergleich mit inkongruentem Versuchsaufbau	
	Mittelwert	Standardfehler	Mittelwert	Standardfehler
PEA	3,500	1,774	0,542	0,489
LIN	1,450	1,996	0,700	0,255

Sowohl für alle älteren Normosmiker als auch für deren als „ehrlich“ identifizierten Anteil fanden sich weder signifikante Zusammenhänge zwischen den Fragebogenwerten und dem Habituationsmaß, noch zwischen den Fragebogenergebnissen und dem durchschnittlichen Riechschwellenwert des Aufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ (jeweils  $p > 0,05$ ) (siehe Tab. 15 u. 16).

**Tab. 15: Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und Maßzahl der Habituation** (ältere Normosmiker),

für alle älteren Normosmiker ( $n=19$ ) sowie für deren „ehrliche“ Auswahl ( $n=18$ ).

Probanden- auswahl	Fragebogen- kategorie	Korrelationen mit Habituationsmaßzahl	
		Korrelation nach Pearson (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alle älteren Normosmiker	Assoziation	0,091	0,712
	Applikation	-0,377	0,111
	Konsequenz	-0,032	0,898
	Gesamtwert	-0,158	0,519

Ehrliche ältere Normosmiker	Assoziation	0,203	0,420
	Applikation	-0,177	0,481
	Konsequenz	0,015	0,952
	Gesamtwert	0,003	0,989

**Tab. 16: Korrelationen zwischen Fragebogenergebnissen und durchschnittlichem Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus „ohne Hintergrundgeruch“ (ältere Normosmiker), für alle älteren Normosmiker (n=19) sowie für deren „ehrliche“ Auswahl (n=18).**

Probandenauswahl	Fragebogenkategorie	Korrelationen mit Riechschwelle des Aufbaus ohne Hintergrundgeruch	
		Korrelation nach Pearson (r-Wert)	Signifikanz (p-Wert)
Alle älteren Normosmiker	Assoziation	0,163	0,505
	Applikation	-0,323	0,177
	Konsequenz	-0,025	0,918
	Gesamtwert	-0,102	0,677
Ehrliche ältere Normosmiker	Assoziation	0,183	0,468
	Applikation	-0,289	0,244
	Konsequenz	-0,015	0,953
	Gesamtwert	-0,066	0,796

Auch ließ sich in der Gruppierung älterer Normosmiker für keines der Fragebogenergebnisse ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen finden, weder in der Gesamtheit, noch in deren Auswahl an „ehrlichen“ Teilnehmern (jeweils  $p > 0,05$ ).

#### 4.3.3. Vergleiche zwischen junger und älterer Probandengruppe

Der Faktor, ob ein Studienteilnehmer der jungen (1982-1997) oder der älteren (1947-1966) Probandengruppe entstammte, zeigte sich insgesamt als signifikanter Einfluss auf die Höhe der Riechschwellenwerte ( $F(1,123)=19,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2=0,13$ ). Hierbei lag der Mittelwert aller Riechschwellenmessungen der jungen Kohorte bei  $M=4,75 \pm 0,14$  (SE) und somit deutlich über dem der älteren Gruppierung mit  $M=3,23 \pm 0,32$  (SE) Punkten.

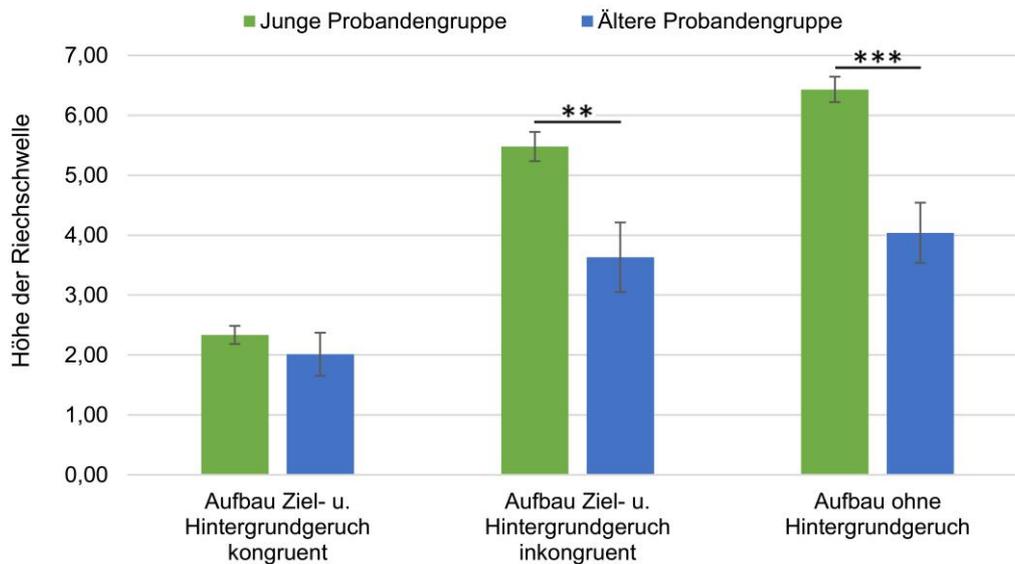
Dieser Alterseffekt wurde im Speziellen für die beiden Versuchsaufbauten „inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch“ ( $p=0,004$ ) und „ohne Hintergrundgeruch“ ( $p<0,001$ ) deutlich, in letzterem erreichte die junge Gruppierung einen Riechschwellenwert von  $M=6,43 \pm 0,21$  (SE), die ältere von nur  $M=4,04 \pm 0,50$  (SE) Punkten (siehe Tab. 17a u. b, Abb. 19).

**Tab. 17a u. b: Altersspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten.**  
**a. Höhe der Riechschwellenwerte jeweils für die junge und die ältere Probandengruppierung,**  
*korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten.*

Altersgruppe	Versuchsaufbau	Mittelwert	Standard- fehler	95% Konfidenzintervall	
				Unteres	Oberes
Jung (1982- 1997)	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,336	0,151	2,038	2,635
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	5,479	0,244	4,995	5,962
	ohne Hintergrundgeruch	6,432	0,212	6,013	6,851
Älter (1947- 1966)	Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	2,013	0,358	1,304	2,722
	Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	3,632	0,580	2,484	4,779
	ohne Hintergrundgeruch	4,039	0,503	3,045	5,034

**b. Vergleiche der gemittelten Riechschwellenwerte der drei Versuchsaufbauten.**

Versuchsaufbau	Vergleich beider Altersgruppen	Mittlere Differenz	Standard- fehler	Signifikanz (p-Wert)
Ziel- und Hintergrundgeruch kongruent	jung zu älter	0,323	0,389	0,407
Ziel- und Hintergrundgeruch inkongruent	jung zu älter	1,847	0,629	0,004 **
ohne Hintergrundgeruch	jung zu älter	2,392	0,545	<0,001 ***



**Abb. 19: Altersspezifische Riechschwellentestergebnisse einzelner Versuchsaufbauten,** jeweils für die junge und die ältere Probandengruppierung, korrigiert für die Reihenfolge der Versuchsaufbauten (Fehlerbalken bilden den Standardfehler des Mittelwerts ab).  $0,001 \leq p < 0,01$  (\*\*) und  $p < 0,001$  (\*\*\*)

Weiterhin fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einzelnen Fragebogenergebnissen und der Zugehörigkeit zur jungen oder älteren Altersgruppe (jeweils  $p > 0,05$ ).

## 5. Diskussion

Bei Datenauswertung der Riechschwellentestungen sowie des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens ließen sich in der Übersicht folgende Rückschlüsse ziehen:

1. Die Präsenz eines zum Zielgeruch identischen Hintergrundgeruchs beeinträchtigte dessen Riechschwelle und somit dessen olfaktorische Sensitivität signifikant.
2. Zum Zielgeruch andersartige Hintergrundgerüche beeinflussten dessen Riechschwellen-niveau ebenfalls, wenn auch in einem geringeren Ausmaß als zum gesuchten Geruch kon-gruente Hintergrundgerüche. Hierbei schien die Qualität des Hintergrundgeruchs das Aus-maß dessen Einflussnahme zu bestimmen.
3. Die höchsten Riechschwellenwerte und somit höchste olfaktorische Sensitivität wurden in der Bedingung ohne Hintergrundgeruchspräsenz gemessen.
4. Bei den in 1.-3. beschriebenen Erkenntnissen schien es sich um geschlechtsunabhängige Phänomene zu handeln.
5. Eine hohe olfaktorische Sensitivität und in geringerem Maße auch Fähigkeiten der Gewöh-nung zeigten einige Zusammenhänge mit den Ergebnissen des Fragebogens zur individu-ellen Bedeutung des Riechens auf.
6. Für Frauen lag der subjektive Wert ihres Geruchssinnes deutlich höher als für ihre männ-lichen Vergleichspersonen.
7. Für die ältere Vergleichsgruppe bestätigte sich das in 1. beschriebene Ergebnis. Ihr Riech-schwelenniveau lag insgesamt deutlich unter demjenigen der jungen Alterskohorte, ihr subjektiver Wert des Riechvermögens zeigte sich jedoch gleichwertig. (Ausblick)

Diese Ergebnisse werden im Folgenden vertieft und diskutiert. Anschließend erfolgt eine Ana-lyse der Limitationen der vorliegenden Studie, um abschließend einige Schlussfolgerungen ziehen zu können.

## **5.1. Diskussion der Ergebnisse der Riechschwellentestungen**

### **5.1.1. Junge normosmische Probandengruppe**

Bei Auswertung der Studienergebnisse wurde ersichtlich, dass sich die einzelnen Versuchsaufbauten in der Höhe ihrer erzielten Riechschwellentestergebnisse signifikant voneinander unterschieden,  $p < 0,001$ . Es machte folglich einen bedeutsamen Unterschied, ob die Messung einer Geruchsschwelle von der Präsenz eines Hintergrundgeruchs begleitet wurde und wenn ja, ob dieser mit dem untersuchten Zielgeruch übereinstimmte oder nicht.

Verglichen mit den beiden anderen experimentellen Aufbauten lagen die Riechschwellenwerte der Bedingung kongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche auf einem signifikant niedrigeren Niveau, jeweils  $p < 0,001$  (siehe Abb. 14 u. 15). Daraus lässt sich ableiten, dass die Präsenz eines mit dem Zielgeruch übereinstimmenden Hintergrundgeruchs für eine stärkere Beeinträchtigung der olfaktorischen Sensitivität sorgte. Dies steht in Einklang mit zahlreichen Untersuchungen, in welchen Testpersonen nach wiederholter Exposition mit Umgebungsgerüchen eine verminderte Sensitivität gegenüber eben diesen Gerüchen aufwiesen (Dalton und Wysocki, 1996; Wysocki et al., 1997; Dalton et al., 2006).

Gemäß den begrifflichen Definitionen von Pellegrino et al. sowie Sinding et al. handelt es sich bei olfaktorischer Habituation um das Phänomen eines nachlassenden Wahrnehmungsvermögens, wohingegen Adaptation dessen zugrunde liegende neuronale Mechanismen beschreibt (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017). Währenddessen sich Habituation am Menschen anhand reduzierter Reizwahrnehmungen, etwa einer nachlassenden Geruchsstärke oder -intensität, einschätzen lässt, werden die neuronalen Aktivitäten der Adaptation vor allem unter Anwendung des Elektroolfaktogramms, der funktionellen MRT oder der olfaktorisch ereignisbezogenen Potentiale im Elektroenzephalogramm gemessen (Pellegrino et al., 2017). Anhand des Studiendesigns der vorliegenden Arbeit wird am ehesten Habituation, also Gewöhnung, erfasst, so handelt es sich beim Riechschwellentest um ein semiobjektives Testverfahren, welches Geruchsleistung bzw. Reizwahrnehmung anhand psychophysikalischer

Methoden (Rumeau et al., 2016) und nicht etwa unter zu Hilfenahme neuronaler Aktivitätsmessungen bestimmt. Verglichen mit Untersuchungen von McNamara et al. bezüglich Kurz- und Langzeithabituation (Mcnamara et al., 2008), dürfte es sich in der vorliegenden Arbeit bei dem durch Präsentation kongruenter und inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche ausgelösten Mechanismus am ehesten um Kurzzeithabituation gehandelt haben, so betrug das ISI jeweils nur einige Sekunden.

Weiterhin zeigten die Studienergebnisse, dass die Präsenz eines zum Zielgeruch gleichartigen Dufts die Riechschwellenwerte in einem signifikant größeren Ausmaß beeinträchtigte, als es die Präsenz eines zum Zielgeruch andersartigen Hintergrundgeruchs auszuüben vermochte,  $p < 0,001$  (siehe Abb. 14 u. 15). Dies steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Köster et al., gemäß welchen das Phänomen der Kreuzadaptation stets in einem kleineren Ausmaß als das der Selbstadaptation geschieht (Köster, 1971; Köster und de Wijk, 1991).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich das Riechschwenniveau des Aufbaus gleicher Ziel- und Hintergrundgerüche außerdem unabhängig vom hierbei verwendeten Duft PEA oder LIN. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass von einem ähnlichen Ausmaß an Gewöhnung und somit Minderung der olfaktorischen Sensitivität ausgegangen werden darf.

Hingegen wurden im Aufbau ohne Hintergrundgeruch insgesamt die höchsten Riechschwellenwerte erzielt, insbesondere verglichen mit dem Versuchsaufbau gleicher Ziel- und Hintergrundgerüche lagen diese signifikant höher,  $p < 0,001$  (siehe Abb. 14 u. 15). In der experimentellen Bedingung ohne Hintergrundgeruch wurden also verhältnismäßig niedrig konzentrierte Riechstifte wahrgenommen, was ein Indiz für eine hohe olfaktorische Sensitivität darstellt. Auch bei Testung ohne modulierte Hintergrundgeruchskulisse erzielten die Zielgerüche PEA und LIN ein ähnliches Riechschwenniveau, was auf eine gewisse Vergleichbarkeit beider Düfte schließen lässt.

Gemäß Overmier et al. lösen potentiell schädliche Stimuli hohe Erregungslevel und somit Sensibilisierung statt Gewöhnung aus (Overmier, 2002; Andersson et al., 2009). Sensibilisierung bzw. die damit verbundene gesteigerte Reizwahrnehmung hätte sich in der vorliegenden Arbeit durch höhere Riechschwellenwerte in den Aufbauten mit als demjenigen ohne Hintergrundgeruch gezeigt. Den Erwartungen entsprechend wurden ohne die Präsenz eines Hintergrundgeruchs die höchsten Riechschwellenwerte erzielt und somit das Statthaben einer Sensibilisierung ausgeschlossen, schließlich handelte es sich sowohl bei PEA als auch bei LIN um angenehme Geruchsreize (Dravnieks et al., 1984).

Gemäß der Datenauswertung der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche Schwellenwert des Aufbaus inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche insgesamt zwischen den Werten der anderen beiden Versuchsbedingungen, nämlich signifikant über dem Schwellenwert gleichartiger Ziel- und Hintergrundgerüche,  $p < 0,001$ , sowie signifikant unter dem Schwellenwert des Aufbaus ohne Hintergrundgeruch,  $p < 0,01$  (siehe Abb. 14). Auch Gotow et al. maßen den Einfluss des Hintergrundgeruchs Schwarztee auf die Geruchswahrnehmung des Zielgeruchs Zitrone und quantifizierten diesen anhand der Frequenz der olfaktorisch evozierten Potentiale (Gotow et al., 2019). Die Reaktionszeit auf den Zielgeruch zeigte sich in Anwesenheit des Hintergrundgeruchs marginal länger als ohne diesen, dessen Präsenz verlängerte also die Wahrnehmungsgeschwindigkeit. Sowohl die beschriebene als auch die vorliegende Studie stellten somit einen destrukturierenden Einfluss hintergründiger Duftstoffe auf die Geruchswahrnehmung innerhalb ähnlicher Altersgruppen fest. Dennoch ist deren Vergleichbarkeit nur bedingt möglich, schließlich befasste sich die vorliegende Arbeit mit der Ausprägung statt mit der Geschwindigkeit der Geruchswahrnehmung. Darüber hinaus bedienten sich Gotow et al. des Instrumentariums eines modifizierten Olfaktometers, wohingegen die vorliegende Studie unter Anwendung von Sniffin´ Sticks arbeitete (Gotow et al., 2019).

In der vorliegenden Arbeit konnte interessanterweise im experimentellen Aufbau ungleicher Ziel- und Hintergrundgerüche die Auswahl des jeweiligen Umgebungsgeruchs einen signifikanten Einfluss auf die Riechschwellentestergebnisse ausüben. Bei Testung des Zielgeruchs LIN in Anwesenheit des Hintergrundgeruchs PEA lag der gemessene Riechschwellenwert signifikant höher als im umgekehrten Versuchsaufbau,  $p < 0,001$  (siehe Abb. 15). Die Untersuchten erreichten trotz Präsenz des Hintergrundgeruchs PEA einen Riechschwellenwert für den Zielgeruch LIN, welcher nicht signifikant von dem des Zustandes ohne Hintergrundgeruch abwich, ganz gleich welcher Zielgeruch in letzterem zur Anwendung gekommen war. Dies lässt schlussfolgern, dass der Einfluss des Hintergrundgeruchs PEA geradezu zu vernachlässigen war, so vermochte er es nicht, die Riechschwelle des Zielgeruchs LIN und somit dessen olfaktorische Wahrnehmung bedeutsam zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu sank der Schwellenwert des Zielgeruchs PEA unter Präsenz des Hintergrundgeruchs LIN signifikant unter den des experimentellen Aufbaus ohne Hintergrundgeruch,  $p < 0,001$  (siehe Abb. 15), dies geschah unabhängig vom in letzterem verwendeten Zielgeruch. Diese Messungen stehen weitestgehend in Einklang mit einer Arbeit von Gaskin et al., in welcher PEA keine kreuzhabituerenden Effekte auf die Geruchswahrnehmung andersartiger Reize ausübte, jedoch von einer gewissen Beeinflussbarkeit des Wahrnehmungsvermögens von PEA durch andere Gerüche ausgegangen wurde (Gaskin et al., 2008).

Gemäß dem siebten Habituationsgrundsatz kann sich Gewöhnung an einen Stimulus auch auf einen anderen, ähnlichen Reiz übertragen (Pellegrino et al., 2017). Trotz hoher Reizspezifität der sich auf Ebene des aPCx abspielenden zentralen Adaptation sowie Kurzzeithabituation kann es also zu Kreuzadaptation und -habituation kommen (Wilson, 2000a; Wilson, 2000b; Wilson, 2003; Mcnamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008; Linster et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich diese kreuzadaptierenden bzw. -habituerenden Effekte im Versuchsaufbau inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche, indem es die Präsenz eines

Hintergrundgeruchs vermochte, die Riechschwelle eines andersartigen Zielgeruchs zu beeinflussen. Bei diesen Messungen handelte es sich im Speziellen um asymmetrische Kreuzadaptation, in welcher die Exposition mit einem Geruch die Sensitivität gegenüber einem zweiten reduziert, diese Beziehung jedoch nicht umgekehrt besteht (Cain und Polak, 1992). Tatsächlich beruhen kreuzadaptive Beziehungen nicht immer auf Wechselseitigkeit (Köster, 1971; Köster und de Wijk, 1991). Gemäß den vorliegenden Studienergebnissen reduzierte LIN die Sensitivität gegenüber PEA deutlich, wohingegen PEA es nicht vermochte, die olfaktorische Empfindlichkeit gegenüber LIN bedeutsam zu beeinträchtigen: Die Präsenz des einen Stimulus beeinflusste die olfaktorische Sensitivität gegenüber dem anderen also in einem größeren Ausmaß als umgekehrt.

Auch Pierce et al. beobachteten asymmetrische Beziehungen zwischen zwei Gerüchen. Diese lösten sich jedoch auf, nachdem deren Konzentrationen aneinander angeglichen worden waren, sodass ihre Kreuzadaptation sich dann wechselseitig bzw. symmetrisch zeigte (Pierce et al., 1993). In der vorliegenden Arbeit bestanden innerhalb einzelner Versuchsaufbauten jedoch keine konzentrationspezifischen Unterschiede zwischen den beiden Geruchsreizen PEA und LIN, schließlich waren sowohl ihre Konzentration auf den Dufthandschuhen als auch die Befüllung und die Art der Präsentation der jeweiligen Riechstifte identisch, weshalb dies keine hinreichende Erklärung der asymmetrischen Kreuzadaptation bzw. –habituation darstellen dürfte. Des Weiteren stellen laut Pierce et al. die strukturellen und wahrnehmungsspezifischen Ähnlichkeiten beteiligter Gerüche wichtige Einflussfaktoren auf das Ausmaß der stattfindenden Kreuzadaptation dar (Pierce et al., 1995; Pierce et al., 1996). Das Versuchsmodell der vorliegenden Studie wurde jedoch so konzipiert, dass die beiden beteiligten Geruchsstoffe abwechselnd den Ziel- oder Hintergrundgeruch darstellten und der Grad der Ähnlichkeit zwischen ihren strukturellen Eigenschaften und ihrer Art der Wahrnehmung demnach für alle Testdurchläufe konstant blieb (Oleszkiewicz et al., 2018a). Trotzdem zeigte sich das durch den Hintergrundgeruch LIN ausgelöste Ausmaß der Kreuzhabituation größer als das der durch

PEA ausgelösten Kreuzhabituation, weshalb auch die Wahrnehmung des Zielgeruchs PEA in Gegenwart des Hintergrundgeruchs LIN in einem größeren Grad vermindert wurde als die des Zielgeruchs LIN in Gegenwart des Hintergrundgeruchs PEA. Eine Erklärung der in dieser Arbeit erlangten Messergebnisse lässt sich durch diese Erkenntnisse von Pierce et al. demnach nicht erlangen (Pierce et al., 1995; Pierce et al., 1996), so wäre bei gleichbleibenden Differenzen zwischen strukturellen und wahrnehmungsspezifischen Eigenschaften des Duftpaares eher von einer symmetrischen Habituation auszugehen gewesen.

Dass für beide Zielgerüche der jeweilig durchschnittliche Schwellenwert des Aufbaus inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche dennoch nie über dem der Bedingung ohne Hintergrundbeeinflussung lag, deckt sich mit Erkenntnissen von Köster et al., wonach die Empfindlichkeit gegenüber einem Zielgeruch durch kreuzadaptierende Stoffe nicht gesteigert werden kann (Köster, 1971; Köster und de Wijk, 1991).

Der Umstand, dass im Versuchsaufbau andersartiger Ziel- und Hintergrundgerüche trotz Umgebungsgeruch eine Riechschwelle für den gesuchten Duft erhoben werden konnte, ist der sogenannten Figur-Grund-Wahrnehmung zuzuschreiben, laut Gottfried et al. „die Fähigkeit, vordergründige Details von Hintergrundablenkungen zu unterscheiden oder zu segmentieren“ (Gottfried, 2010). Die Präsenz eines Umgebungsgeruchs beeinflusst Riechtestungen, denn um diesen von einem Zielgeruch abgrenzen zu können, muss der Geruchssinn die Merkmale beider Substanzen erkennen und differenzieren (Wilson und Stevenson, 2003; Linster et al., 2007; Gotow et al., 2019). Die Mechanismen der Habituation sowie der kortikalen Adaptation ermöglichen es dem menschlichen Geruchssystem, konstante, repetitive oder unwichtige Einflüsse herauszufiltern und die Reaktionsbereitschaft auf sie zu hemmen. Somit ist es möglich, einen dynamischen, wichtigen Stimulus von einem bestehenden Hintergrundgeruch abzugrenzen, diesem besondere Aufmerksamkeit zu zollen und alle Leistungsfähigkeit in dessen Wahrnehmung zu investieren (Linster et al., 2007). Gemäß Erkenntnissen von Kadohisa et al. sind

vor allem die auf Ebene des aPCx ablaufenden Prozesse der kortikalen Adaptation für die Kontrastierung eines neuen Geruchs zu einem statischen Hintergrund und somit für dessen Figur-Grund-Wahrnehmung verantwortlich (Kadohisa und Wilson, 2006). Indem die afferente Signalweiterleitung von den Mitralzellen des BO zum aPCx anhand inhibitorischer Mechanismen moduliert wird, wird die olfaktorische Reizweiterleitung gefiltert. Dieses Phänomen der zentralen Adaptation bzw. Kurzzeithabituation leistet einen entscheidenden Beitrag zur Aufgliederung in Zielgeruch und bestehende Hintergrundgeruchskulisse (Linster et al., 2007; Mcnamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008; Sinding et al., 2017). Linster et al. gehen bezüglich der Segmentierung olfaktorischer Vorder- und Hintergründe außerdem von einer zeitlichen Komponente aus, indem früh einsetzende und konstant bestehende Reize herausgefiltert werden, bleibt die Reaktionsfähigkeit auf später einsetzende Stimuli intakt. Auf diese Weise kann eine Differenzierung der beiden gewährleistet werden, wenngleich sie mit ein und demselben Atemzug das menschliche Riechsinnorgan erreichen (Linster et al., 2007). Laut Laing et al. ist die Anzahl an Gerüchen, die der menschliche Geruchssinn gleichzeitig verarbeiten kann, jedoch begrenzt (Laing und Francis, 1989).

Gemäß der vorliegenden Arbeit bestimmt die Qualität eines Hintergrundgeruchs entscheidend das Ausmaß dessen Beeinflussung einer Zielgeruchsschwelle. Der insgesamt signifikante Einfluss des angewandten Umgebungsgeruchs auf das Riechschwellenniveau,  $p < 0,01$ , dürfte den Ergebnissen des Aufbaus inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche zuzuschreiben sein.

Tatsächlich bestehen zahlreiche Einflussgrößen auf das Ausmaß der sich abspielenden Adaptation und Habituation, angefangen von Konzentration, Intensität und Dosis bis hin zur Dauer einer olfaktorischen Reizstimulation (Groves und Thompson, 1970; Köster und de Wijk, 1991; Wuttke und Tompkins, 2000; Wang et al., 2002; Rankin et al., 2009; Stuck et al., 2014;

Pellegrino et al., 2017). Ein schwächerer löst schnellere und ausgeprägtere Gewöhnungsmechanismen als ein stärkerer Reiz aus und kann sich auf diese Weise mitunter der Wahrnehmung entziehen, wohingegen Gewöhnung gegenüber einem sehr starken Stimulus gemäß dem fünften Habituationsgrundsatz auch ausbleiben kann (Pellegrino et al., 2017). Das Adaptationsausmaß ist also umgekehrt proportional zur Stärke des Geruchsreizes (Jacob et al., 2003), je höher dessen Konzentration, desto längere dauert das Vollziehen des Gewöhnungsprozesses (Stuck et al., 2014). Im Aufbau der vorliegenden Studie traten die untersuchten Duftstoffe allerdings in jeweils gleichen Konzentrationen auf und unterschieden sich nicht bezüglich Ablauf und Dauer ihrer Geruchspräsentationen, weshalb sich die Messergebnisse hierdurch nicht hinreichend begründen lassen.

Laut Sinding et al. spielen vor allem trigeminale Eigenschaften eines Dufts eine Schlüsselrolle im Gewöhnungsprozess, denn wie auch die Intensität senkt die Trigeminalität dessen Habitationsausmaß (Sinding et al., 2017). Im Gegensatz dazu führte bei Flohr et al. ein rein trigeminaler Reizstoff verglichen mit olfaktorischen Stimuli rascher zu Gewöhnung, so nahmen die Amplituden chemosensorisch ereigniskorrelierter Potentiale im Verhältnis schneller ab (Flohr et al., 2015). Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigten sich im Aufbau gleicher Ziel- und Hintergrundgerüche keine Unterschiede zwischen dem olfaktorisch-trigeminalen Reiz LIN und dem olfaktorischen Stimulus PEA, das jeweilige Riechschwellenniveau unterschied sich nicht signifikant voneinander. Im Aufbau ungleicher Ziel- und Hintergrundgerüche hingegen führte der mit trigeminalen Eigenschaften behaftete Duft LIN zu mehr Kreuzhabituation als PEA. Obwohl sowohl Sinding et al. als auch Flohr et al. ihre Testungen ebenfalls an jungen Normosmikern durchführten (Flohr et al., 2015; Sinding et al., 2017), so sind deren Ergebnisse schwer mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da sie keine Präsenz von gezielten Hintergrundgeruchseinflüssen beinhalteten.

Zumeist erscheint ein Geruch umso intensiver und unangenehmer, je stärker ausgeprägt dessen trigeminale Eigenschaften sind- die Trigeminalität eines Dufts ist also eng mit dessen Annehmlichkeit verknüpft, welche ebenfalls die Gewöhnung beeinflusst (Sinding et al., 2017). Es konnte gezeigt werden, dass sich Menschen schneller und in einem größeren Ausmaß an unangenehme Gerüche als an angenehme gewöhnen, denn hedonische Eigenschaften spielen bei Beleuchtung der Habituationsmechanismen eine entscheidende Rolle (Jacob et al., 2003; Croy et al., 2013; Stuck et al., 2014). Laut Jacob et al. erscheint dies aus evolutionären Gesichtspunkten sinnvoll, so kann das menschliche Riechorgan durch Gewöhnung sensitiver gegenüber unangenehmen Gerüchen bleiben, was der Gefahrenerkennung dient (Jacob et al., 2003). Im Gegensatz dazu maßen Sinding et al. für unangenehme Geruchsreize weniger Habituation als für angenehme, jedoch wiesen die hier genutzten unangenehmen Duftstoffe zusätzlich trigeminale Komponenten auf, was zu der Schlussfolgerung führt, dass die Habituation beeinflussende Faktoren nur im gegenseitigen Zusammenspiel gewertet werden dürfen (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017). Interessanterweise spielt der piriforme Kortex nicht nur eine Schlüsselrolle im Habituationsprozess (Poellinger et al., 2001), er stellt außerdem eine Schnittstelle der olfaktorischen und trigeminalen Geruchsverarbeitung dar (Hummel et al., 2009; Albrecht et al., 2010). Da sich die beiden in der vorliegenden Studie angewandten Gerüche PEA und LIN jedoch in ihrem hedonischen Profil und somit in ihrer Annehmlichkeit ähneln (Dravnieks et al., 1984), dürfte auch dies nicht die Erklärung ihrer asymmetrischen Kreuzhabituation darstellen.

Letztlich könnte das in dieser Arbeit aufgezeigte asymmetrische Verhältnis der kreuzhabituierten Reize PEA und LIN durch deren jeweilige physikochemische Eigenschaften beeinflusst sein, so bestimmen diese die olfaktorische Wahrnehmung und somit auch das Gewöhnungsausmaß eines Geruchsstoffs. Beispielsweise konnte von Sinding et al. gezeigt werden, dass etwa ein niedriges molekulares Gewicht, ein hoher Dampfdruck, eine hohe Anzahl an Doppelbindungen sowie hydrophobe Eigenschaften zu einem niedrigen Habituationsausmaß führen

(Sinding et al., 2017). Bereits 1972 stellten Stone et al. diesen Bezug zwischen Adaptation und Dampfdruck her (Stone et al., 1972).

In der vorliegenden Studie übte die Reihenfolge der angewandten Versuchsaufbauten nachweislich keinen Einfluss auf die Höhe der Schwellentestergebnisse aus, insbesondere für den experimentellen Aufbau ohne Hintergrundgeruch machte es keinen signifikanten Unterschied, ob dieser im ersten, zweiten oder dritten Durchlauf getestet wurde, jeweils  $p > 0,05$ . Eine durch nachlassende Aufmerksamkeit beeinflusste Fähigkeit zur Geruchswahrnehmung (Marks, 2003), eine Ermüdung oder eine nachlassende Konzentration der Untersuchten während des Durchlaufens der drei Testdurchgänge ist somit praktisch auszuschließen.

Bei Datenauswertung der vorliegenden Arbeit wird außerdem deutlich, dass die Präsenz der Hintergrundgerüche auf den Moment der entsprechenden Testung begrenzt war, die Raumbelüftung also ausreichend implementiert und eine Beendigung der hintergründigen Geruchsarbeit mit dem Wegpacken der Handschuhe klar gegeben werden konnte. Die Probanden erzielten unabhängig davon, ob sie zuvor mit zum Zielgeruch kongruenten oder inkongruenten Hintergrundgerüchen konfrontiert worden waren, im Aufbau ohne Hintergrundgeruch vergleichbare Riechschwellenlevels.

McNamara et al. zeigten bezüglich der Kurzzeithabituation ein Abklingen des Habituationsphänomens nach weniger als zehn Minuten (Mcnamara et al., 2008). Anhand der konstanten Riechleistungen im Aufbau ohne Hintergrundgeruch lässt sich schlussfolgern, dass auch in der vorliegenden Arbeit 15 Minuten Pause zwischen den einzelnen Testdurchläufen genügten, um eine ausreichende Erholung des Geruchssinns der Probanden zu gewährleisten, schließlich hatte sich die im vorherigen Versuchsaufbau womöglich geschehene Gewöhnung bzw. reduzierte Sensitivität in der Zwischenzeit wieder aufgehoben.

Diese in der vorliegenden Arbeit erhobenen Zusammenhänge zwischen Ziel- und Hintergrundgerüchen beruhten auf einem zeitlichen Zusammenfallen beider Reizpräsentationen

(Oleszkiewicz et al., 2018a). Schließlich zeigten sich die Riechschwellenwerte des Zielgeruchs nur bei gleichzeitiger Gegenwart des Hintergrundgeruchs beeinflusst und mit dessen Beendigung nahmen sowohl die Selbst- als auch die Kreuzhabituation wieder ab. Hummel et al. maßen die olfaktorischen Sensitivitäten des Verkaufspersonals eines Parfümgeschäftes vor und nach deren Arbeitstag, diese zeigten bei Auswertung keine Variationen im Tagesverlauf. Die Riechschwellenwerte der Fachangestellten wurden außerdem mit Kontrollpersonen verglichen, hier zeigte sich lediglich die Diskriminationsfähigkeit bei den Verkäuferinnen und Verkäufern gesteigert, nicht aber deren Riechschwellenniveau (Hummel et al., 2004). Die Angestellten des Parfümgeschäftes waren während des gesamten Arbeitstages vielen Gerüchen ausgesetzt, aufgrund der Ergebnisse der beschriebenen Riechschwellenmessungen schienen jedoch sämtliche, im Tagesverlauf stattgehabte Habituationsmechanismen bei Beendigung des Arbeitstages und somit vor dem Zeitpunkt der Schwellentestung verschwunden zu sein. Dies bekräftigt die Notwendigkeit der zeitgleichen Präsentation von Ziel- und Hintergrundgeruch (Oleszkiewicz et al., 2018a), um Habituation beobachten zu können. Da jedoch in der beschriebenen Studie von Hummel et al. die Riechschwellentestungen selbst ohne gleichzeitige Hintergrundgeruchspräsentation stattfanden (Hummel et al., 2004), ist diese Arbeit nur bedingt mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Die Erkenntnis, dass zeitweise auftretende Geruchsdarbietungen den olfaktorischen Sinn schulen, die Riechsensitivität steigern und somit dessen Schwellen auf längere Sicht sogar senken können (Croy et al., 2015; Konstantinidis et al., 2016; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017), unterstreicht außerdem die Dringlichkeit der zeitgleichen Präsentation von Ziel- und Hintergrundgeruch, um durch Gewöhnung bedingte Minderungen der olfaktorischen Sensitivität beobachten zu können.

### 5.1.2. Der Einflussfaktor Geschlecht

Im Versuchsaufbau ohne modulierte Hintergrundgeruchskulisse wurden für junge Normosmikerinnen signifikant höhere Riechschwellenwerte als für deren männliche Vergleichspersonen gemessen, dies begrenzte sich jedoch auf die Anwendung des Zielgeruchs PEA,  $p < 0,05$ . Bereits zahlreiche Studien zeigten einen geschlechtsspezifischen Unterschied olfaktorischer Sensitivitäten auf (Schneider und Wolf, 1955; Doty et al., 1985; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2017), wobei ein höheres Maß an Riechvermögen weiblicher Testpersonen unter anderem auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede der kognitiven Verarbeitung und Bewertung von Geruchsinformationen zurückgeführt wurde (Ohla und Lundström, 2013). Darüber hinaus wurden anhand funktioneller MRT bei Frauen in gewissen kortikalen Arealen höhere Aktivitätsausmaße aufgrund olfaktorischer Signale als bei Männern gemessen (Yousem et al., 1999). Andere Studien hingegen fanden keine derartigen Unterschiedlichkeiten zwischen Frauen und Männern (Venstrom und Amoore, 1968; Lundström et al., 2005; Sorokowska et al., 2015b). Laut Jacob et al. könnten geschlechtliche Differenzen bezüglich chemosensorischer Sensitivität auch geruchsspezifisch sein (Jacob et al., 2003). Letzteres würde sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie decken, denn Frauen rochen im experimentellen Aufbau ohne Hintergrundgeruch den Duft PEA signifikant besser als ihre männlichen Vergleichspersonen, nicht aber den Zielgeruch LIN.

Olofsson et al. stellten außerdem fest, dass junge Frauen den olfaktorisch-trigeminalen Geruchsstoff Pyridin intensiver und unangenehmer als männliche Kontrollpersonen empfanden (Olofsson und Nordin, 2004). Stuck et al. stellten bei weiblichen Untersuchungspersonen darüber hinaus höhere trigeminale Sensitivitäten als bei männlichen fest (Stuck et al., 2006), auch bei Lundström et al. wurden geschlechtliche Differenzen bezüglich der Verarbeitung intranasaler trigeminaler Reize sichtbar (Lundström et al., 2005). Eine diesbezügliche Erklärung, wes-

halb in der vorliegenden Arbeit Frauen den olfaktorisch-trigeminalen Geruchsstoff LIN dennoch in gleichem Maße wie ihre männlichen Kontrollen wahrnehmen konnten, bleibt weiterhin ausstehend.

Des Weiteren zeigten sich in der vorliegenden Arbeit weder im Aufbau gleicher noch in dem unterschiedlicher Ziel- und Hintergrundgerüche geschlechtsspezifische Unterschiede,  $p > 0,05$  (siehe Abb. 16), der Effekt der Gewöhnung bzw. Kreuzhabituation schien zwischen Frauen und Männern also keinen Unterschied zu machen. Auch eine Untersuchung von Scheibe et al. beschäftigte sich mit der Frage, ob junge normosmische Frauen und Männer unterschiedlich auf repetitive olfaktorische und trigeminale Stimuli reagieren. Hierbei wurden ereignisbezogene Potentiale gemessen, für die Geruchspräsentation wurde ein Olfaktometer genutzt. Obwohl chemosensorische Stimuli bei weiblichen Teilnehmerinnen höhere Signalamplituden als bei männlichen auslösten, zeigten überschwellige Reizdarbietungen keinen Hinweis auf unterschiedliche Mechanismen der Kurzzeitadaptation (Scheibe et al., 2009). Auch Andersson et al. fanden bei Messung ereigniskorrelierter Potentiale keine Unterschiede zwischen den Gewöhnungsausmaßen weiblicher und männlicher Probanden (Andersson et al., 2011), die Ergebnisse beider beschriebener Arbeiten stehen also mit denen der vorliegenden Studie weitestgehend in Einklang.

### **5.1.3. Ältere Probandengruppe und Vergleiche mit jungen Normosmikern (Ausblick)**

Die Ergebnisse älterer Studienteilnehmer dienen aufgrund der niedrigen Fallzahl ausschließlich dem Ausblick auf altersspezifische Unterschiede bezüglich den an jungen Probanden ausgeführten Untersuchungen.

In dieser Studie konnte für die älteren Normosmiker insgesamt kein signifikanter Unterschied in der Höhe der in den drei unterschiedlichen Versuchsaufbauten gemessenen Riechschwellenwerte ausgemacht werden. Jedoch zeigten sich auch für die ältere Vergleichsgruppe die

Schwellenwerte des Aufbaus kongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche signifikant niedriger als die der anderen beiden experimentellen Bedingungen,  $p < 0,05$  (siehe Abb. 18). Ein niedrigeres Riechschwellenniveau bedeutet somit eine höhere für dessen Wahrnehmung minimal notwendige Duftkonzentrationen und ist Ausdruck einer verminderten olfaktorischen Sensitivität in der Bedingung gleicher Ziel- und Hintergrundgerüche.

Hingegen konnte für die älteren Normosmiker kein signifikanter Unterschied zwischen dem Riechschwellenniveau des Aufbaus mit zum Zielgeruch inkongruentem und dem der experimentellen Bedingung ohne Hintergrundgeruch ausgemacht werden. Außerdem wurden in keinem experimentellen Aufbau signifikante Unterschiede bezüglich der angewandten Ziel- und Hintergrundgerüche oder des Geschlechts älterer Studienteilnehmer gefunden.

Auch die Reihenfolge der Versuchsaufbauten und die Variable, ob die Bedingung ohne Hintergrundgeruch an erster, zweiter oder dritter Stelle getestet wurde, stellten sich als keine signifikanten Einflussfaktoren auf das jeweilige Riechschwellenniveau heraus, jeweils  $p > 0,05$ . Gemäß Untersuchungen von Stevens et al. zeigten sich ältere Probanden anfälliger für olfaktorische Habituation, ihre Riechsensitivität ließ unter kontinuierlicher Reizpräsentation schneller als bei jungen Vergleichspersonen nach, auch nahmen sie langsame Duftkonzentrationsanstiege schlechter wahr (Stevens et al., 1989a; Stevens et al., 1989b). Darüber hinaus benötigten Menschen mit zunehmendem Alter mehr Zeit zwischen einzelnen Testungen, um ihre Riechsensitivität wiederzuerlangen, ihre Fähigkeit zur „Beseitigung“ olfaktorischer Reizstoffe war verlangsamt (Stevens et al., 1989a; Philpott et al., 2008). Da in der vorliegenden Arbeit ältere Studienteilnehmer ähnliche Riechschwellenwerte im Aufbau ohne Hintergrundgeruch erreichten, ganz gleich welche Bedingung zuvor getestet worden war, schienen die 15 Minuten Pause zwischen den einzelnen Testungen auch für diese Gruppierung ausgereicht zu haben, um ihren Geruchssinn zu erholen und ihre olfaktorischen Fähigkeiten voll wiederzuerlangen. Dass sich die für junge Normosmiker erhobenen Zusammenhänge für die ältere Vergleichsgruppe nicht in ihrer Gesamtheit reproduzieren ließen, könnte dadurch zustande kommen,

dass ältere Individuen im Riechschwellentest generell niedrigere Ergebnisse erzielen (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Auch könnten mit zunehmendem Alter eingeschränkte kognitive Funktionen eine Rolle gespielt haben. Entscheidend ist vor allem deren zu geringe Stichprobengröße.

Auch die Vergleiche zwischen junger und älterer Probandengruppierung haben eine begrenzte Validität, da deren Fallzahlen eine große Diskrepanz aufwiesen. Die durchschnittlichen Riechschwellenwerte lagen für die jungen Studienteilnehmer signifikant höher als für die älteren Vergleichspersonen,  $p < 0,001$ . Dieser Alterseffekt zeigte sich im Speziellen für den Aufbau inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche sowie für die experimentelle Bedingung ohne Hintergrundgeruch. Vor allem in letzterem erreichten die jungen Probanden signifikant höhere Riechschwellenwerte,  $p < 0,001$  (siehe Abb. 19). Dies deckt sich mit zahlreichen Angaben aus der Literatur, so nimmt Alter bekanntermaßen Einfluss auf das Riechvermögen. Vor allem bei Riechschwellentestungen wird eine abnehmende olfaktorische Sensitivität mit zunehmendem Alter deutlich (Venstrom und Amoore, 1968; Hummel et al., 1998; Hummel et al., 2007; Sorokowska et al., 2015b; Oleszkiewicz et al., 2019). Darüber hinaus nimmt mit steigendem Alter die Prävalenz von Riechbeeinträchtigungen zu, wenn auch meist unbewusst (Murphy et al., 2002). Währenddessen die olfaktorische Funktion mit dem Alter also abnimmt, konnte für die Testung der trigeminalen Sensitivität kein altersspezifischer Unterschied ausgemacht werden (Stuck et al., 2006).

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens**

### **5.2.1. Junge normosmische Probandengruppe**

Neben den Riechschwellentestungen beschäftigte sich diese klinische Studie auch mit der Erhebung eines Fragebogens, anhand dessen die Probanden bezüglich ihrer individuellen,

subjektiven Bedeutung des eigenen Riechvermögens befragt wurden. Die Kategorie der mit Geruchswahrnehmungen verknüpften Assoziationen erfragt Emotionen, Erinnerungen und Bewertungen, die auf unbewusste Art und Weise durch bestimmte Gerüche ausgelöst werden. In der Rubrik Applikation wird die vorsätzliche Anwendung des Geruchssinnesorgans abgefragt, in der Kategorie Konsequenz, in wie weit sich ein Individuum durch olfaktorische Wahrnehmungen bei alltäglichen Entscheidungen beeinflussen lässt (Croy et al., 2009a).

Um die Ergebnisse des Fragebogens zur individuellen Bedeutung des Riechens mit dem Phänomen der Gewöhnung vergleichen zu können, wurde zunächst ein Habituationsmaß bestimmt. Dieses berechnete sich aus der Differenz zwischen dem Schwellenwert eines Zielgeruchs in einem nicht-modulierten, also nicht-habituieren, Versuchsaufbau und dem Schwellenwert desselben Zielgeruchs in einer durch Hintergrundgeruch, also durch Habituation, beeinflussten Umgebung. Indem sich die durchschnittliche Habituationszahl stets größer zeigte, bestätigte sich, dass die Riechschwellenwerte und somit die Geruchswahrnehmung in keinem experimentellen Aufbau höher als in demjenigen ohne Hintergrundgeruch waren.

Zwischen dem Habituationsmaß und den Fragebogenergebnissen konnte für die, laut Kriterien des Fragebogens, „ehrlichen“ Normosmiker ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Maßzahl für Gewöhnung und der Kategorie Konsequenz hergestellt werden,  $p < 0,05$ . Somit wiesen Probanden, die subjektiv mehr Konsequenz aus ihren olfaktorischen Wahrnehmungen zogen, sich durch ihren Geruchssinn also verstärkt beeinflussen ließen, auch ein höheres Maß an Gewöhnung auf. Ein höheres Maß an Gewöhnung bedeutet, dass deren Einbußen an olfaktorischer Sensitivität durch die Präsenz eines Hintergrundgeruchs in einem vergleichsweise größeren Ausmaß ausfielen. Individuen, deren Riechfähigkeiten durch Modulation der Hintergrundgerüche stärker beeinflusst wurden, ließen sich also bei alltäglichen Entscheidungen vermehrt von ihrem Geruchssinn leiten.

Zwischen den einzelnen Fragebogenergebnissen und den Riechschwellenwerten des Aufbaus ohne Hintergrundgeruch zeigten sich sowohl für alle jungen Normosmiker als auch für

deren „ehrliche“ Individuen zwei Zusammenhänge. Zum einen standen höhere Punktzahlen der Kategorie Konsequenz in signifikantem Zusammenhang mit höheren Riechschwellenwerten, also mit größerer olfaktorischer Sensitivität,  $p \leq 0,01$ . Zum anderen erwies sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtwert des Fragebogens und dem gemittelten Riechschwellenwert des Versuchsaufbaus ohne Hintergrundgeruch,  $p < 0,05$ . Individuen mit höherer olfaktorischer Sensitivität erreichten also im Fragebogen deutlich höhere Ergebnisse und bewerteten somit ihren Geruchssinn insgesamt als subjektiv wichtiger.

### **5.2.2. Der Einflussfaktor Geschlecht**

Bei Fragebogenauswertung der jungen Studienpopulation zeigte sich sowohl für die Kategorien Assoziation und Applikation,  $p < 0,05$ , als auch für Konsequenz sowie für das Gesamtergebnis,  $p < 0,001$ , ein signifikanter Zusammenhang zum Geschlecht der Teilnehmer (siehe Abb. 17). So erreichten sowohl in der Gesamtheit aller Normosmiker als auch in deren „ehrlicher“ Auswahl junge Frauen signifikant höhere Fragebogenergebnisse als junge Männer. Dies könnte bedeuten, dass weibliche Probandinnen mehr Assoziationen mit Geruchsempfindungen verknüpften, ihrem Riechsinn mehr Nutzen zumaßen und dieser größeren Einfluss auf ihre alltäglichen Entscheidungen nahm. Bereits Croy et al. zeigten den Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und höheren Ergebnissen in der Fragebogenkategorie Konsequenz auf, maßen jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den übrigen Kategorien (Croy et al., 2009a). Auch Oleszkiewicz et al. untersuchten den Fragebogen in Hinblick auf Geschlechtsunterschiede, in jedem einzelnen Fragebogenwert erzielten junge weibliche Individuen im Alter zwischen zehn und achtzehn Jahren signifikant höhere Ergebnisse als männliche Vergleichspersonen (Oleszkiewicz et al., 2016b).

### **5.2.3. Ältere Probandengruppe und Vergleiche mit jungen Normosmikern (Ausblick)**

In der älteren Vergleichsgruppe ließen sich für die einzelnen Fragebogenergebnisse weder Zusammenhänge mit dem Maß für Gewöhnung noch mit der Höhe des durchschnittlichen Riechschwellenwertes im experimentellen Aufbau ohne Hintergrundgeruch oder dem Geschlecht der Probanden herstellen, jeweils  $p > 0,05$ . Diese ausbleibenden Zusammenhänge könnten zum einen ein Effekt des Alters sein, sehr viel wahrscheinlicher jedoch sind sie der zu geringen Fallanzahl älterer Studienteilnehmer geschuldet.

Auch zeigten sich keine altersspezifischen Zusammenhänge zwischen den Fragebogenergebnissen und den Studienteilnehmern, da in keiner Kategorie eine der beiden Altersgruppen signifikant höhere Ergebnisse als die andere erzielte, jeweils  $p > 0,05$ . Dies steht in Einklang mit Erkenntnissen von Croy et al., wonach sich die subjektive Bedeutung und Wichtigkeit des Riechens trotz nachlassender olfaktorischer Sensitivität mit zunehmendem Alter nicht vermindert (Croy et al., 2009a).

## **5.3. Diskussion limitierender Faktoren der vorliegenden Studie**

### **Probandenauswahl und Einschlusskriterien**

Riechsensitivitäten können intraindividuellen Schwankungen unterliegen, so stellten Stevens et al. beachtliche Fluktuationen der Testergebnisse einzelner Probanden bei mehrfach unter gleichen Bedingungen wiederholten Schwellentestungen fest (Stevens et al., 1988). In der vorliegenden Arbeit wird davon ausgegangen, dass die ausreichend große Probandenzahl von 133 Personen diesem Effekt entgegenwirken konnte.

Der Einfluss des Rauchhabitus auf die olfaktorische Sensitivität ist umstritten (Da Ré et al., 2018). Obwohl einige Autoren aufzeigten, dass die Geruchswahrnehmung durch aktiven Nikotinkonsum maßgeblich beeinträchtigt wird (Vennemann et al., 2008; Palheta Neto et al., 2011; Etter et al., 2012; Ajmani et al., 2017) und sich gar das Volumen des BO reduziert

(Schriever et al., 2013), zeigte Rauchen in anderen wissenschaftlichen Arbeiten keinen bedeutsamen Effekt auf die Riechfähigkeit eines Individuums (Venstrom und Amore, 1968; Philpott et al., 2007; Pinto et al., 2015). Bezüglich der Probandenauswahl ließe sich beanstanden, dass in der vorliegenden Studie nicht zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterschieden wurde, schließlich handelte es sich bei 16,8% der jungen und 42,1% der älteren Studienteilnehmer um Raucher. Auch regelmäßiger Cannabiskonsum fand bei Datenauswertung keine Berücksichtigung, dies betraf 7,5% des jungen Probandenkollektivs. Während Cannabinoide bei Mäusen die olfaktorische Wahrnehmung steigern können (Soria-Gómez et al., 2014), scheint deren Hauptbestandteil Tetrahydrocannabinol die menschliche Riechfähigkeit eher zu senken (Walter et al., 2014; Lötsch und Hummel, 2015). Zusätzlich konnte in einigen Untersuchungen ein negativer Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und olfaktorischer Sensitivität hergestellt werden (Rupp et al., 2003), jedoch besteht auf diesem Gebiet noch weiterer Forschungsbedarf (Maurage et al., 2014). Regelmäßiger Alkoholkonsum fand in weiteren Analysen der vorliegenden Arbeit keine Beachtung, unter den Normosmikern der Jahrgänge 1982-1997 gaben 79,4% einen gelegentlichen und 5,6% einen regelmäßigen Alkoholkonsum an, in den Jahrgängen 1947-1966 waren es 68,4% bzw. 15,8%.

Darüber hinaus konnte für über siebenzig Medikamente ein Einfluss auf den menschlichen Geruchssinn ermittelt werden, darunter beispielsweise diverse antihypertensive Medikamente (Lötsch et al., 2015; Schiffman, 2018). Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme fand jedoch in der Auswertung dieser Studie keine Beachtung. Unter den jungen Normosmikern gaben 29,9% und in der älteren normosmischen Vergleichsgruppe 73,7% die Einnahme einer regelmäßigen Medikation an. Gleichermaßen fanden Vorerkrankungen keine Beachtung, lediglich das Vorliegen einer Anosmie oder starken Hyposmie, festgelegt als ein Identifikationstestergebnis unter elf Punkten, stellten Ausschlusskriterien dieser Studie dar. In der jungen Probandenkohorte waren 2,8% in der Vergangenheit an der Nase operiert worden, 5,6% gaben Asthma, 1,9% ein stattgehabtes Schädelhirntrauma und 10,3% andersartige Erkrankungen

an. Auch unter den älteren Normosmikern waren 21,1% bereits an der Nase operiert worden, 15,8% litten unter Asthma und 5,3% hatten in der Vergangenheit ein Schädelhirntrauma erlebt. Gerade nach Schädelhirntraumata (Schofield et al., 2014), aber auch nach viralen Infektionen der oberen Atemwege (Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006) kann die menschliche Riechsensitivität herabgesetzt sein.

Im vorliegenden Studiendesign wurde darauf verzichtet, sämtliche in diesem Abschnitt aufgeführte Merkmale in weitere Analysen miteinzubeziehen, da unter den Studienteilnehmern jeweils keine repräsentative Anzahl an Individuen existierte, um entsprechende Kohorten bilden und daraus valide Rückschlüsse ziehen zu können. Dieser Verzicht, genannte Attribute in weiteren Datenanalysen zu berücksichtigen, bietet Ansatzpunkt für zukünftige Studien.

### **Angewandte Testmethoden**

Als semiobjektive Testverfahren setzen alle Untersuchungsmethoden der Sniffin´ Sticks-Testbatterie die Mitarbeit und Aufmerksamkeit des Probanden voraus (Rumeau et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde anhand des Identifikationstests entschieden, ob bei einem Teilnehmer von einem normalen oder einem reduzierten Riechvermögen auszugehen ist. Normosmie ist definiert als ein Wert, welcher höher als die zehnte Perzentile der Verteilung der Mittelwerte einer Population ist, diese Grenzwerte werden sowohl geschlechts- als auch altersspezifisch bestimmt (Hummel et al., 2007; Rumeau et al., 2016). Um ein einheitliches Auswahlkriterium zu schaffen, orientierte man sich an den zuletzt von Oleszkiewicz et al. aktualisierten Richtwerten (Oleszkiewicz et al., 2019), als Kompromiss galt jeder Proband mit elf oder mehr Punkten im Identifikationstest als Normosmiker.

Das in dieser Studie untersuchte Testverfahren der Riechschwellenmessung zeigte sich bereits in der Vergangenheit als beeinflussbar und somit potentiell anfällig für gewisse Störfaktoren (siehe Kapitel 1.4.5.). Obwohl sich gemäß Hedner et al. beim sensorisch gesteuerten

Schwellentest keine Beziehungen zu kognitiven Leistungen fanden (Hedner et al., 2010), zeigten andere Arbeiten derartige Zusammenhänge auf (Dulay et al., 2008; Seo et al., 2009). Da kognitive Fähigkeiten der Probanden im Vorfeld nicht untersucht worden waren, können diesbezügliche Verzerrungen der Messergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Gewiss hätte man für die Prüfung der Modulation von Riechschwelltests neben den Sniffin´ Sticks auch andere Untersuchungsverfahren anwenden können (siehe Kapitel 1.4.3.), jedoch handelt es sich bei dieser Testbatterie um ein weltweit anerkanntes und angewandtes Instrument zur quantitativen Messung von Riechfähigkeiten. Auf diese Weise können im klinischen Alltag sowie in der Forschung Riechgesunde (Normosmiker) von Individuen mit vermindertem Geruchssinn (Hyposmiker) und von Menschen mit kaum verbleibender oder fehlender Geruchsfunktion (funktionelle Anosmiker) unterschieden werden. Eine hohe Retest-Reliabilität sowie Gültigkeit des Sniffin´ Sticks-Riechtests wurde mehrfach bestätigt, was die Erkennung und Quantifizierung selbst relativ geringer Änderungen der Geruchsfunktion im Zeitverlauf erlaubt (Hummel et al., 1997; Haehner et al., 2009c).

### **Anfertigung der Riechschwellenstifte und Duftauswahl**

Alle Duftpräparate wurden in sauberen Glasbehältnissen unter Verwendung von Einwegspritzen titriert und anhand des Lösungsmittels Propanediol im Verhältnis 1:2 verdünnt. Nach Herstellung der 16 Konzentrationsabstufungen wurden jeweils vier Milliliter der Lösung in den Tampon eines Riechstiftes injiziert und dieser daraufhin luftdicht verschlossen. Bezüglich dieses Prozesses könnten Ungenauigkeiten beim Prozess des Titrierens oder Injizierens befürchtet werden. Auch eine Kontamination der Geruchskonzentrate, des Lösungsmittels, der Glasbehältnisse oder der Stifte dürften potentielle Fehlerquellen darstellen, die jedoch mittels höchster labortechnischer Standards so gering wie möglich gehalten wurden.

Um eine vollständige Erholung olfaktorischer Fähigkeiten zwischen den einzelnen Riechschwellentestungen zu gewährleisten, wurde den Probanden jeweils eine viertelstündige

Pause eingeräumt. Dies steht in Einklang mit Erkenntnissen von Philpott et al., wonach für den Duftstoff PEA ein notwendiger Testabstand von mindestens 15 Minuten definiert wurde. Diese für die Erholung der Sensitivität benötigte Zeit kann stark variieren und steht neben dem Alter auch mit der Stimmungslage des Untersuchten in Zusammenhang- je jünger der Proband und je schlechter dessen Stimmung, desto weniger Zeit wird benötigt (Philpott et al., 2008). Insgesamt dürften auch Faktoren wie der nasale Luftstrom, die nasale submuköse Durchblutung sowie mukoziliäre Selbstreinigungsfähigkeiten der Nase eine bedeutende Rolle spielen (Pellegrino et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurde zwar der zeitliche Mindestabstand zwischen den Testungen stets eingehalten, jedoch wurde weder den nasalen anatomischen Verhältnissen noch der Stimmungslage der Teilnehmer zusätzliche Aufmerksamkeit gezollt, was ein weiteres Risiko für Messungenauigkeiten bergen könnte.

Olfaktorische Wahrnehmungen werden durch persönliche Vorlieben geformt, welche auf internen und externen Einflussfaktoren beruhen, beispielsweise das Geschlecht oder Lebensalter betreffend (Rouby et al., 2009). Da unangenehme Geruchsstoffe außerdem ein größeres Ausmaß emotionaler Reaktionen auslösen können (Alaoui-Ismaïli et al., 1997) und im Vergleich zu angenehmen Gerüchen schneller, also mit geringerer Reaktionszeit, wahrgenommen werden (Bensafi et al., 2002; Croy et al., 2013), sollten Hedonik bzw. Annehmlichkeit eines Dufts bei Formung eines Studiendesigns unbedingt ausreichend Beachtung finden (Rouby et al., 2009; Pellegrino et al., 2017). Obwohl es nicht möglich war, individuelle, interne Einflussfaktoren eines jeden einzelnen Probanden auf dessen Geruchswahrnehmung zu kontrollieren, so wurden für die vorliegende Arbeit doch zwei Geruchsstoffe mit ähnlichem hedonischem Profil gewählt (siehe Kapitel 1.2.3.).

Während es sich beim olfaktorischen Duft PEA um eine bekannte Alternative zu dem außerdem häufig in Schwellentestungen eingesetzten n-Butanol handelt (Croy et al., 2009b; Zernecke et al., 2010), ist LIN ein eher selten für diese Art der Riechuntersuchungen genutztes

Duftkonzentrat. LIN werden in gewissen Konzentrationen trigeminale Eigenschaften zugeschrieben, sodass es sich um einen gemischt olfaktorisch-trigeminale Geruchsstoff handelt, der sowohl den olfaktorischen als auch den trigeminalen Nerven aktiviert (Livermore und Hummel, 2004). Frasnelli et al. bestimmten für LIN intranasale trigeminale Schwellenwerte anhand nozizeptiver Aktivitätsmessungen des respiratorischen Epithels, hierfür wurden unter Verwendung eines Olfaktometers zwölf um je 300 ppm (=0,03%) abgestufte Konzentrationen präsentiert. Die trigeminale Schwelle lag für Individuen im Durchschnittsalter von 25 Jahren bei Stufe 1,3, umgerechnet also 0,039%, für Personen im Alter von durchschnittlich 62 Jahren bei Stufe 3,5, also 0,105% (Frasnelli und Hummel, 2003). Diese Konzentrationen lägen übertragen auf die vorliegende Studie zwischen dem vierten (0,148%), fünften (0,049%) und sechsten Riechstift (0,016%) und betrafen neben diesen auch alle darunterliegenden Stifte. Außerdem befände sich die zur Benetzung der Geruchshandschuhe verwendete Duftkonzentration von 10% definitiv in einem Bereich, in welchem LIN neben olfaktorischen auch trigeminale Komponenten aufweist. Da die Untersuchungsmethoden dieser Arbeit jedoch ausschließlich auf der Erhebung olfaktorischer Sensitivitäten und Schwellenwerte beruhten, stellt die ausbleibende Erfassung der trigeminalen Komponente des Dufts LIN eine Limitation dar.

### **Geruchshandschuhe zur Imitation eines Hintergrundgeruchs**

Zur Untersuchung der Modulation von Riechschwellentests wurde mithilfe von Geruchshandschuhen ein Umgebungsduft simuliert. Indem die Teilnehmer über die Existenz der Handschuhe und somit des modulierten Versuchsaufbaus keinerlei Kenntnis hatten, sollte eine psychologische Beeinflussung vermieden und eine Unvoreingenommenheit gegenüber allen Testdurchläufen sichergestellt werden. Dennoch weckte etwa die zeitliche Verzögerung, welche zu Testbeginn durch das Auftragen des Dufts auf die Handschuhe entstand, das Misstrauen mancher Probanden, welche durch vorherige Teilnahmen an anderen Riechstudien den gewöhnlichen Ablauf des Sniffin´ Sticks-Schwellentests gut kannten.

Zur Benetzung der Geruchshandschuhe entschied man sich für 10%ige PEA- und LIN-Duftkonzentrate. Eine zu hohe Intensität des Umgebungseruchs hätte entsprechend des fünften Habituationsgrundsatzes (Rankin et al., 2009) die Gefahr geborgen, gegebenenfalls zu keiner Gewöhnung zu führen. Um einen modulierenden Einflussfaktor darzustellen, musste die gewählte Konzentration dennoch ausreichend hoch sein, schließlich war der auf dem Handschuh aufgetragene Duft etwa um eine Stiftlänge weiter von der untersuchten Nase entfernt als der Riechstift selbst (siehe Abb. 10). Darüber hinaus handelt es sich beim Tampon eines Riechstiftes um eine erprobte und standardisierte Methode der Geruchskonservierung, wohingegen der Handschuhduft lediglich auf das Baumwollmaterial getropft wurde. Um herauszufinden, welchem der 16 Stifte die Intensität des durch den Handschuh abgegebenen Geruchs entspricht, wurde mit acht freiwilligen Teilnehmern eine zusätzliche Untersuchung durchgeführt. Jeweils für PEA und LIN wurde das „Stifte-Äquivalent“ zu dem jeweiligen Geruchshandschuh gesucht, also die Stiftkonzentration, welche dem Handschuh in dessen Verwendung und Abstand von der untersuchten Nase subjektiv entspricht. Hierbei wurde sowohl für PEA als auch für LIN durchschnittlich der dritte Riechstift (0,444%) ermittelt. Da für die junge Altersgruppe ein gemittelter Schwellenwert von  $M = 2,34$  im Aufbau kongruenter und  $M = 5,47$  im Aufbau inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche gemessen wurde (siehe Tab. 4), bei älteren Probanden gar  $M = 2,04$  und  $M = 4,17$  (siehe Tab. 13), erscheint ein Handschuh einfluss, welcher annähernd der Intensität des Riechschwellenwertes 3,00 entspricht, durchaus angemessen. Selbstverständlich ist diese Entscheidung mit dem Risiko verknüpft, die Studienergebnisse nur bedingt verallgemeinern zu können, so bleibt unklar, was etwa bei einer 5%igen Handschuhkonzentration geschehen wäre.

Methodisch könnte die Darbietung des Umgebungseruchs kritisiert werden. Bei dem simulierten Hintergrundgeruch konnte es sich um keinen rein konstanten Duft handeln, da sich die behandschuhte Hand bei jedem Stiftwechsel von der untersuchten Nase entfernte, um einen neuen Riechstift zu ergreifen. Es ist demnach fraglich, ob der lediglich parallel zur Sniffin´

Stick-Präsentation auftretende Handschuhgeruch tatsächlich als „Hintergrundgeruch“ bezeichnet werden darf. Hierbei geht es jedoch um einen ISI von nur wenigen Sekunden, auch entfernte sich der Handschuh während der laufenden Untersuchung niemals mehr als einen Meter von der Nasenspitze des Probanden. Da Anpassungs- und Gewöhnungsprozesse sowohl durch konstant andauernde als auch durch hochfrequent repetitiv auftretende Geruchspräsentationen ausgelöst werden (Dalton und Wysocki, 1996; Mazur, 2006; Rankin et al., 2009; Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017), sind die Erkenntnisse der vorliegenden Studie aller Wahrscheinlichkeit nach auf derartige Mechanismen zurückzuführen.

Die Verwendung eines Raumbedufters hätte eine effektive Methode der kontinuierlichen und konstanten Geruchsdarbietung in der Umgebungs- bzw. Raumluft dargestellt. Auf diese Weise hätten sich alle Schwellentestungen kongruenter und inkongruenter Ziel- und Hintergrundgerüche unkompliziert testen lassen, der Untersucher hätte lediglich die entsprechenden Zielgeruchsstifte darbieten müssen. Aus zwei Gründen entschied man sich dennoch gegen dieses Konzept: Zum einen wäre aufgrund der notwendigen Luftreinigung die Bedingung ohne Hintergrundgeruch nicht am gleichen Tag in derselben Räumlichkeit durchführbar gewesen, die Testung hätte also auf zwei Tage oder auf zwei gleichwertige Räumlichkeiten aufgeteilt werden müssen. Zum anderen wäre den Teilnehmern bei Nutzung eines Raumbedufters bereits bei Betreten des Raumes die Existenz eines hintergründigen Geruchsstimulus aufgefallen, eine Modulation der Versuchsaufbauten wäre nicht geheim zu halten und somit eine gewisse Voreingenommenheit der Probanden nicht auszuschließen gewesen.

#### **5.4. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Der Geruchssinn schützt den Menschen vor Gefahren, indem er beispielsweise verdorbenes Essen, giftige Substanzen oder Gase erkennen kann. Da diese Gefahrenstoffe jedoch selten isoliert auftreten, stellt auch die olfaktorische Gewöhnung einen überlebenswichtigen Mechanismus dar, denn sie ermöglicht eine schnelle Filterung umgebender Gerüche und somit ein

Erkennen relevanter Informationen (Jacob et al., 2003; Yoder et al., 2014). Die Bedeutung der menschlichen Fähigkeit zur olfaktorischen Gewöhnung wird vor allem bei deren Verlust deutlich. Funktioniert der beschriebene Habituationsprozess nur mangelhaft, kann eine chemische Mehrfachempfindlichkeit auftreten, welche dazu führt, dass Betroffene sich in nach bestimmten Gerüchen riechenden Räumlichkeiten stark beeinträchtigt fühlen. Es wurde beobachtet, dass bei solchen Patienten der typische Intensitätsabfall der Reizantwort über die Zeit nicht im gleichen Ausmaß wie bei gesunden Kontrollpersonen einsetzte, auch wird von einer sich unterscheidenden zentralen Geruchsverarbeitung ausgegangen (Andersson et al., 2009; Sinding et al., 2017). Im Rahmen einer Studie von Andersson et al. wurden Patienten mit chemischer Mehrfachempfindlichkeit dem niedrig konzentrierten Duft n-Butanol in einer Geruchskammer ausgesetzt. Verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe nahmen sie den Geruch in einer erhöhten Intensität und als qualitativ unangenehmer wahr, ihre Symptome verschlimmerten sich außerdem im Zeitverlauf, trotz vergleichbarer Atemfrequenz lag ihr Puls höher (Andersson et al., 2016). Die chemische Mehrfachempfindlichkeit kommt in der Bevölkerung gehäuft und bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern vor (Johansson et al., 2005), entscheidend für dieses Beschwerdebild scheint keine erhöhte olfaktorische Sensitivität, sondern vielmehr eine verminderte Habituationsfähigkeit zu sein (Pellegrino et al., 2017).

Einige Forschungsarbeiten gehen außerdem von Zusammenhängen zwischen mehreren Krankheitsbildern und gestörten Gewöhnungsmechanismen bzw. veränderten Prozessen der sensorischen Reizverarbeitung aus. So zeigten Ludewig et al. bei Patienten mit nie therapierter Schizophrenie anhand akustischer Stimuli signifikant kleinere Habituationsausmaße als bei Vergleichspersonen (Ludewig et al., 2003). Zudem wurde Autismus bereits mehrfach mit eingeschränkten sensorischen Fähigkeiten und Besonderheiten im Wahrnehmungsvermögen assoziiert (Leekam et al., 2007; Chamak et al., 2008), insbesondere die Geruchsidentifizierung betreffend (Suzuki et al., 2003; Bennetto et al., 2007). Hingegen Tavassoli et al. maßen bei

erwachsenen Autisten kein sich von gesunden Kontrollpersonen unterscheidendes Adaptationsvermögen auf Geruchsreize (Tavassoli und Baron-Cohen, 2012). Schließlich besteht auch eine Verknüpfung zwischen Substanzmissbrauch und olfaktorischer Gewöhnung, so zeigten im Tiermodell mit Ethanol exponierte Rattenneugeborene auf Gerüche deutlich geringer ausgeprägte Habituationsmechanismen als Vergleichstiere auf (Hunt und Morasch, 2004).

Neben dem Erlangen wichtiger Erkenntnisse bezüglich olfaktorischer Habituation lag das Ziel dieser Studie vor allem darin, die Ergebnisse von Riechschwellentestungen auf ihre Modulation durch Umgebungsgerüche zu untersuchen. Aufgrund der bedeutenden Relevanz olfaktorischer Messverfahren (siehe Kapitel 1.4.4.) stellen diese einen entscheidenden Baustein klinischer Diagnostik und Forschung sowie einen wichtigen Ansatzpunkt potentieller Therapieansätze dar. Die vorliegende Studie ermöglicht die Ableitung dreier substantieller Empfehlungen, welche für zuverlässige und gültige Messdaten des vielfach angewandten Sniffin´ Sticks-Riechschwellentests beachtet werden sollten:

1. Saubere Umgebungsluft im Untersuchungsaufbau muss gewährleistet werden. Letztendlich sollte in Betracht gezogen werden, ein Raumbelüftungssystem als festen Bestandteil des Versuchsaufbaus von Sniffin´ Sticks-Testungen zu etablieren, um so modulierende Einflüsse durch Umgebungsgerüche zusätzlich ausschließen zu können.
2. Die Anwesenheit von Hintergrundgerüchen, etwa in Form von Parfum des Untersuchers oder des Untersuchten, sind unter keinen Umständen zu tolerieren.
3. In den Testräumen sollten keine geruchsbehafteten Gegenstände gelagert werden und alle Duftmaterialien müssen ordnungsgemäß verpackt werden. Sollten Geruchskonzentrate versehentlich verschüttet werden, müssen diese vollständig entfernt, die Flächen geruchsneutral gereinigt und die Räumlichkeit gegebenenfalls vorübergehend von Testungen ausgeschlossen werden.

Die vorliegenden Studienergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit all dieser Maßnahmen, da vor allem zum Zielgeruch kongruente, in gewissen Ausmaßen aber auch zum Zielgeruch inkongruente Hintergrundgerüche sehr viel negative Einflussnahme auf die Resultate des Riechschwellentests ausüben konnten.

Insbesondere der Umstand, dass manche Hintergrundgerüche die olfaktorische Sensitivität eines andersartigen Zielgeruchs stärker als andere beeinflussten, bedarf weiterer Nachforschungen. Gemäß der vorliegenden Arbeit konnte der olfaktorisch-trigeminale Geruch LIN die Riechschwelle des olfaktorischen Geruchsstoffs PEA in einem größeren Ausmaß beeinflussen als in umgekehrter Bedingung. Sicherlich wäre es nun von großem Interesse, dasselbe Studienmodell für zwei olfaktorisch-trigeminale Düfte, beispielsweise Linalool und Menthol, oder für zwei rein olfaktorische, etwa Phenylethylalkohol und Vanillin, anzuwenden. Vermutlich würden sich die Riechschwellenwerte der Versuchsaufbauten gleicher Ziel- und Hintergrundgerüche verglichen mit den vorliegenden Studienergebnissen nicht wesentlich ändern. Jedoch könnte im Versuchsaufbau andersartiger Ziel- und Hintergrundgerüche jeweils eine Anpassung der Schwellenwerte beider Kohorten geschehen, eine symmetrische statt asymmetrische Kreuzhabituation wäre demnach anzunehmen.

Um verlässliche Ergebnisse bezüglich der älteren Vergleichsgruppe zu erlangen, müsste auch hier eine größere Stichprobengröße getestet werden. Darüber hinaus könnte es von wissenschaftlichem Interesse sein, anhand aufgeführter Methoden modulierende Einflüsse von Umgebungsgerüchen auf die Ergebnisse von Riechschwellentests bei Individuen mit verminderter Geruchssinn zu messen. Auf diese Weise könnten individuelle Abweichungen der Riechleistung in klinischen Geruchstestungen besser quantifiziert und somit verlässlichere Untersuchungsbedingungen geschaffen werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Studie „Modulation der Ergebnisse von Riechschwellentests durch Umgebungsgerüche“ widmete sich der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß sich eine geruchsbelastete Umgebungsluft auf die Resultate des Sniffin´ Sticks-Schwellentests auswirkt. Die Zuverlässigkeit olfaktorischer Messungen wurde durch Einflussnahme eines gezielt manipulierten Hintergrundgeruchs auf die olfaktorische Sensitivität eines Zielgeruchs untersucht. Hierbei wurden insbesondere damit verbundene Effekte von Gewöhnungs- bzw. Habituationsmechanismen ermittelt. Darüber hinaus wurden Zusammenhänge zwischen olfaktorischer Sensitivität und Gewöhnung mit der individuellen Bedeutung des Riechens anhand eines entsprechenden Fragebogens evaluiert.

Anhand des Sniffin´ Sticks-Identifikationstest wurden 107 normosmische Studienteilnehmer (Durchschnittsalter  $24,9 \pm 3,4$  Jahre, davon 53 Frauen) ermittelt und in die analytische Datenauswertung miteinbezogen. Für die Riechschwellentestung wurden die Sniffin´ Sticks mit den Zielgerüchen Phenylethylalkohol (PEA) sowie Linalool (LIN) in absteigenden Verdünnungsschemen befüllt. Indem unter Anwendung von mit Duft versetzten Baumwollhandschuhen eine hintergründige Geruchskulisse simuliert wurde, dienten beide Duftstimuli außerdem als Umgebungsgeruch. Jeder Studienteilnehmer durchlief in randomisierter Reihenfolge drei Durchgänge des Riechschwellentests, (a) in der Bedingung kongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch (PEA im Riechstift und PEA als Hintergrundgeruch oder LIN im Riechstift und LIN als Hintergrundgeruch), (b) in der Bedingung inkongruenter Ziel- und Hintergrundgeruch (PEA im Riechstift und LIN als Hintergrundgeruch oder LIN im Riechstift und PEA als Hintergrundgeruch), (c) in der Bedingung ohne Hintergrundgeruch (PEA oder LIN im Riechstift). Zudem vervollständigte jeder Studienteilnehmer den oben genannten Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Riechens.

Zusammenfassend beeinträchtigt die Gegenwart eines Hintergrundgeruchs die Riechwahrnehmung signifikant, da ohne diese und die damit verbundenen Gewöhnungsmechanismen

die niedrigsten Riechschwellen und die somit höchste olfaktorische Sensitivität gemessen wurden. Ob Hintergrund- und Zielgeruch miteinander übereinstimmten oder nicht, erwies sich ebenfalls als wichtiger Einflussfaktor, da bei kongruenten Selbst- und bei inkongruenten Düften in kleinerem Ausmaß auch Kreuzhabituation auftraten. Bezüglich der Bedingung ungleicher Ziel- und Hintergrundgerüche erschien die Qualität des Umgebungsgeruchs für dessen Beeinflussung der Zielgeruchwahrnehmung entscheidend. Der olfaktorisch-trigeminaler Hintergrundgeruch LIN verminderte die Riechsensitivität für den rein olfaktorischen Duft PEA in einem weitaus größeren Ausmaß als in umgekehrter Bedingung- es handelte sich hierbei um asymmetrische Kreuzhabituation. Insbesondere eine hohe olfaktorische Sensitivität und, in geringerem Maße, Fähigkeiten der Gewöhnung zeigten einige Zusammenhänge mit dem anhand des Fragebogens erhobenen subjektiven Wert des eigenen Riechvermögens. Während die Ergebnisse der Riechschwellentests kaum geschlechtsspezifische Unterschiedlichkeiten aufwiesen, so maßen junge Normosmikerinnen ihrem eigenen Riechvermögen eine signifikant höhere Bedeutung als ihre männlichen Vergleichspersonen zu.

Schlussfolgernd beeinflussten zeitgleich zum Zielgeruch auftretende, qualitativ inkongruente, jedoch insbesondere qualitativ kongruente Hintergrundgerüche das Riechschwellenniveau eines gesuchten Dufts und somit dessen olfaktorische Wahrnehmung. Dies steht in Einklang mit vielzähligen wissenschaftlichen Erkenntnissen, wie zum Beispiel von Gotow et al., die den destrukturierenden Einfluss einer hintergründigen Geruchskulisse auf die olfaktorische Sensitivität eines Zielgeruchs nachweisen konnten (Gotow et al., 2019). Bei der zugrundeliegenden olfaktorischen Habituation handelt es sich um das Phänomen eines nachlassenden Wahrnehmungsvermögens, ausgelöst durch konstant andauernde oder hochfrequent repetitiv auftretende Geruchspräsentationen (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017). Aufgrund breiter klinischer und wissenschaftlicher Anwendung des Riechschwellentests wird für die Messung zuverlässiger Testergebnisse deshalb die Ausführung unter geruchsfreien Untersuchungsbedingungen sowie in durchlüfteten Räumlichkeiten dringend empfohlen.

## 7. Summary

The study “Modulation of results of olfactory threshold testing by background odors” sought to investigate whether odorous ambient air influences the results of Sniffin´ Sticks threshold testing, and to which extent. The reliability of olfactory measurements was assessed by interference of a deliberately manipulated background odor with the olfactory sensitivity of a target odor. Associated effects of mechanisms of habituation were determined. Furthermore, relations between olfactory sensitivity and habituation with the individual significance of olfaction using a corresponding questionnaire were evaluated.

Using the Sniffin´ Sticks identification test, 107 normosmic participants (mean age  $24.9 \pm 3.4$  years, including 53 women) were determined and included in analytic data evaluation. For olfactory threshold testing the Sniffin´ Sticks were filled with the target odors phenylethylalcohol (PEA) and linalool (LIN) in decreasing dilution series. Background odors were simulated by using scented cotton gloves, in this way both scent stimuli also served as an ambient odor. Three different setups of threshold testing were performed for each participant in a randomized order, which were (a) setup of congruent target and background odor (PEA in Sniffin´ Stick and PEA as background odor or LIN in Sniffin´ Stick and LIN as background odor), (b) setup of incongruent target and background odor (PEA in Sniffin´ Stick and LIN as background odor or LIN in Sniffin´ Stick and PEA as background odor), (c) setup of no background odor (PEA or LIN in Sniffin´ Stick). In addition, each participant completed the questionnaire on the individual significance of olfaction mentioned above.

In summary, the presence of background odors impaired olfactory perception significantly. Without background odors and related mechanisms of habituation, lowest thresholds and therefore highest olfactory sensitivity were determined. The concordance or discordance of target and background odors was shown to be another determining factor, since congruent

scents lead to self-habituation whereas incongruent odors induced cross-habituation, however, in a smaller extent. Regarding the experimental setup of incongruent target and background odors, the quality of the ambient odor appeared to be determining for its effect on target odor perception. The olfactory-trigeminal background odor LIN reduced olfactory sensitivity to the olfactory stimulus PEA more than vice versa, which indicates asymmetric cross-habituation. Especially a high olfactory sensitivity and, to a lesser extent, abilities of habituation were partially related to the individual significance of olfaction according to the corresponding questionnaire. While the results of olfactory threshold testing showed hardly any gender-specific differences, young normosmic women attached significantly more importance to their own olfactory abilities than male test participants.

In conclusion, incongruent and especially congruent background odors, occurring simultaneously with a target odor, impaired a target odor's threshold level and accordingly its olfactory perception. This is in line with numerous scientific findings, for example Gotow et al. were able to prove the destructive influence of a background odor on the olfactory sensitivity of a target odor (Gotow et al., 2019). The underlying olfactory habituation is the phenomenon of a decline in perception, triggered by constant or high-frequency repetitive odor presentations (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017). Due to broad clinical and scientific application of the olfactory threshold test, olfactory threshold testing in odorless examination conditions and in a ventilated environment is urgently recommended in order to obtain reliable test scores.

## 8. Literaturverzeichnis

- Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. 2017. Smoking and Olfactory Dysfunction: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*, 127(8):1753–1761 DOI: 10.1002/lary.26558.
- Alaoui-Ismaïli O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. 1997. Odor Hedonics: Connection With Emotional Response Estimated by Autonomic Parameters. *Chem Senses*, 22(3):237–248 DOI: 10.1093/chemse/22.3.237.
- Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev*, 62(2):183–196 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.001.
- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen- Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt*, 77:931–939 DOI: 10.1007/s00115-006-2121-z.
- Andersson L, Bende M, Millqvist E, Nordin S. 2009. Attention bias and sensitization in chemical sensitivity. *J Psychosom Res*, 66(5):407–416 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.11.005.
- Andersson L, Claeson AS, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S. 2016. Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *Int Arch Occup Environ Health*, 89:79–88 DOI: 10.1007/s00420-015-1053-y.
- Andersson L, Lundberg C, Aström J, Nordin S. 2011. Chemosensory attention, habituation and detection in women and men. *Int J Psychophysiol*, 79(2):316–322 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2010.11.008.
- Asan E. 2004. Geruchssystem. In: Benninghoff A, Drenckhahn D (Hrsg) *Anatomie- Makroskopische Anatomie, Embryologie, Zellbiologie*, Band 2. Urban & Fischer Verlag/ Elsevier, München, S. 746–754.
- Baraniuk JN, Kim D. 2007. Nasonasal Reflexes, the Nasal Cycle, and Sneeze. *Curr Allergy Asthma Rep*, 7(2):105–111 DOI: 10.1007/s11882-007-0007-1.
- Barkat S, Le Berre E, Coureaud G, Sicard G, Thomas-Danguin T. 2012. Perceptual Blending in Odor Mixtures Depends on the Nature of Odorants and Human Olfactory Expertise. *Chem Senses*, 37(2):159–166 DOI: 10.1093/chemse/bjr086.

- Batista PA, De Paula Werner MF, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Da Silva Brum LF, Story GM, Santos ARS. 2010. The Antinociceptive Effect of (-)-Linalool in Models of Chronic Inflammatory and Neuropathic Hypersensitivity in Mice. *J Pain*, 11(11):1222–1229 DOI: 10.1016/j.jpain.2010.02.022.
- Baylin F, Moulton DG. 1979. Adaptation and Cross-Adaptation to Odor Stimulation of Olfactory Receptors in the Tiger Salamander. *J Gen Physiol*, 74(1):37–55 DOI: 10.1085/jgp.74.1.37.
- Beauchamp J, Scheibe M, Hummel T, Buettner A. 2014. Intranasal Odorant Concentrations in Relation to Sniff Behavior. *Chem Biodivers*, 11(4):619–638 DOI: 10.1002/cbdv.201300320.
- Bennetto L, Kuschner ES, Hyman SL. 2007. Olfaction and Taste Processing in Autism. *Biol Psychiatry*, 62(9):1015–1021 DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.04.019.
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Vigouroux M, Holley A. 2002. Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neurosci Lett*, 328(3):309–313 DOI: 10.1016/S0304-3940(02)00548-7.
- Berglund B. 1974. Quantitative and qualitative analysis of industrial odors with human observers. *Ann N Y Acad Sci*, 237:35–51 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1974.tb49842.x.
- Best AR, Thompson JV, Fletcher ML, Wilson DA. 2005. Cortical Metabotropic Glutamate Receptors Contribute to Habituation of a Simple Odor-Evoked Behavior. *J Neurosci*, 25(10):2513–2517 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5298-04.2005.
- Best AR, Wilson DA. 2004. Coordinate Synaptic Mechanisms Contributing to Olfactory Cortical Adaptation. *J Neurosci*, 24(3):652–660 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4220-03.2004.
- Blackwell HR. 1952. Studies of Psychophysical Methods for Measuring Visual Thresholds. *J Opt Soc Am*, 42(9):606–616 DOI: 10.1364/JOSA.42.000606.
- Boskabady MH, Shafei MN, Saberi Z, Amini S. 2011. Pharmacological Effects of Rosa Damascena. *Iran J Basic Med Sci*, 14(4):295–307 DOI: 10.22038/ijbms.2011.5018.
- Breer H, Boekhoff I. 1991. Odorants of the same odor class activate different second messenger pathways. *Chem Senses*, 16(1):19–29 DOI: 10.1093/chemse/16.1.19.
- Brennan PA, Keverne EB. 1997. Neural mechanisms of mammalian olfactory learning. *Prog Neurobiol*, 51(4):457–481 DOI: 10.1016/S0301-0082(96)00069-X.
- Cain WS. 1977. Bilateral interaction in olfaction. *Nature*, 268(5615):50–52 DOI: 10.1038/268050a0.

- Cain WS. 1970. Odor intensity after self-adaptation and cross-adaptation. *Percept Psychophys*, 7(5):271–275 DOI: 10.3758/BF03210163.
- Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. 1983. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*, 4(4):252–256 DOI: 10.1016/S0196-0709(83)80068-4.
- Cain WS, Goodspeed RB, Gent JF, Leonard G. 1988. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*, 98(1):83–88 DOI: 10.1288/00005537-198801000-00017.
- Cain WS, Polak EH. 1992. Olfactory adaptation as an aspect of odor similarity. *Chem Senses*, 17(5):481–491 DOI: 10.1093/chemse/17.5.481.
- Cain WS, Rabin MD. 1989. Comparability of two tests of olfactory functioning. *Chem Senses*, 14(4):479–485 DOI: 10.1093/chemse/14.4.479.
- Cavazzana A, Wesarg C, Schriever VA, Hummel T, Lundström JN, Parma V. 2017. A Cross-Cultural Adaptation of the Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test for US children. *Chem Senses*, 42(2):133–140 DOI: 10.1093/chemse/bjw113.
- Chamak B, Bonniau B, Jaunay E, Cohen D. 2008. What Can We Learn about Autism from Autistic Persons? *Psychother Psychosom*, 77(5):271–279 DOI: 10.1159/000140086.
- Chastrette M. 1981. An approach to a classification of odours using physicochemical parameters. *Chem Senses*, 6(3):157–163 DOI: 10.1093/chemse/6.3.157.
- Chastrette M. 1997. Trends in Structure-Odor Relationship. *SAR QSAR Environ Res*, 6(3–4):215–254 DOI: 10.1080/10629369708033253.
- Chastrette M, Thomas-Danguin T, Rallet E. 1998. Modelling the Human Olfactory Stimulus-Response Function. *Chem Senses*, 23(2):181–196 DOI: 10.1093/chemse/23.2.181.
- Chastrette M, Zakarya D. 1991. Molecular Structure and Smell. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (Hrsg) *The Human Sense of Smell*. Springer-Verlag, Berlin, S. 77–92 DOI: 10.1007/978-3-642-76223-9\_4.
- Chen T-Y, Yau K-W. 1994. Direct modulation by Ca<sup>2+</sup>- Calmodulin of cyclic nucleotide- activated channel of rat olfactory receptor neurons. *Nature*, 368:545–548 DOI: 10.1038/368545a0.
- Čičelienė J, Vaičys Ž, Rastenytė D. 2018. Development of the Lithuanian Version of Sniffin' Sticks 12 Odor Identification Test. *Med*, 54(2):1–11 DOI: 10.3390/medicina54020013.

- Cleland TA, Morse A, Yue EL, Linster C. 2002. Behavioral Models of Odor Similarity. *Behav Neurosci*, 116(2):222–231 DOI: 10.1037//0735-7044.116.2.222.
- Cornsweet TN. 1962. The staircase-method in psychophysics. *Am J Psychol*, 75(3):485–491 DOI: 10.2307/1419876.
- Croy I, Buschhüter D, Seo HS, Negoias S, Hummel T. 2009. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 267(1):67–71 DOI: 10.1007/s00405-009-1054-0.
- Croy I, Hummel T. 2017. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol*, 264(4):631–638 DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo HS, Hummel T. 2009. Comparison between Odor Thresholds for Phenyl Ethyl Alcohol and Butanol. *Chem Senses*, 34(6):523–527 DOI: 10.1093/chemse/bjp029.
- Croy I, Maboshe W, Hummel T. 2013. Habituation effects of pleasant and unpleasant odors. *Int J Psychophysiol*, 88(1):104–108 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.02.005.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory Disorders and Quality of Life- An Updated Review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Croy I, Olgun S, Joraschky P. 2011. Basic Emotions Elicited by Odors and Pictures. *Emotion*, 11(6):1331–1335 DOI: 10.1037/a0024437.
- Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Hummel C, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T. 2015. Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73:180–187 DOI: 10.1016/j.cortex.2015.08.018.
- Dalton P. 2000. Psychophysical and Behavioral Characteristics of Olfactory Adaptation. *Chem Senses*, 25(4):487–492 DOI: 10.1093/chemse/25.4.487.
- Dalton P, Dilks D, Hummel T. 2006. Effects of Long-Term Exposure to Volatile Irritants on Sensory Thresholds, Negative Mucosal Potentials, and Event-Related Potentials. *Behav Neurosci*, 120(1):180–187 DOI: 10.1037/0735-7044.120.1.180.
- Dalton P, Wysocki CJ. 1996. The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys*, 58(5):781–792 DOI: 10.3758/BF03213109.

- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 1991. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 117(5):519–528 DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015.
- Delplanque S, Coppin G, Bloesch L, Cayeux I, Sander D. 2015. The mere exposure effect depends on an odor's initial pleasantness. *Front Psychol*, 6(920):1–7 DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00920.
- Derby CD, Hutson M, Livermore BA, Lynn WH. 1996. Generalization Among Related Complex Odorant Mixtures and Their Components: Analysis of Olfactory Perception in the Spiny Lobster. *Physiol Behav*, 60(1):87–95 DOI: 10.1016/0031-9384(95)02237-6.
- Dielenberg RA, McGregor IS. 2001. Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 25(7–8):597–609 DOI: 10.1016/S0149-7634(01)00044-6.
- Doty RL. 1975a. An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli. *Percept Psychophys*, 17(5):492–496 DOI: 10.3758/BF03203300.
- Doty RL. 1975b. Intranasal Trigeminal Detection of Chemical Vapors by Humans. *Physiol Behav*, 14(6):855–859 DOI: 10.1016/0031-9384(75)90081-5.
- Doty RL. 1991. Olfactory Capacities in Aging and Alzheimer's Disease, Psychophysical and Anatomic Considerations. *Ann N Y Acad Sci*, 640(1):20–27 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb00185.x.
- Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. 1985. Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, 23(5):667–672 DOI: 10.1016/0028-3932(85)90067-3.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal Trigeminal Stimulation from Odorous Volatiles: Psychometric Responses from Anosmic and Normal Humans. *Physiol Behav*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Doty RL, Frye RE, Agrawal U. 1989. Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Percept Psychophys*, 45(4):381–384 DOI: 10.3758/BF03210709.
- Doty RL, Hawkes CH, Good KP, Duda JE. 2015. Odor Perception and Neuropathology in Neurodegenerative Diseases and Schizophrenia. In: Doty RL (Hrsg) *Handbook of Olfaction and Gustation*. Wiley-Blackwell, S. 403–452 DOI: 10.1002/9781118971758.
- Doty RL, Marcus A, William L. 1996. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*, 106(3):353–356 DOI: 10.1097/00005537-199603000-00021.

- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem Senses*, 20(6):645–656 DOI: 10.1093/chemse/20.6.645.
- Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A Standardized Microencapsulated Test of Olfactory Function. *Physiol Behav*, 32(3):489–502 DOI: 10.1016/0031-9384(84)90269-5.
- Draguhn A. 2010. Der Geruchssinn. In: Klinker R, Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg) *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, S. 749–755.
- Dravnieks A, Masurat T, Lamm RA. 1984. Hedonics of Odors and Odor Descriptors. *J Air Pollut Control Assoc*, 34(7):752–755 DOI: 10.1080/00022470.1984.10465810.
- Dulay MF, Gesteland RC, Shear PK, Ritchey PN, Frank RA. 2008. Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(3):327–337 DOI: 10.1080/13803390701415892.
- Ehrenstein WH, Ehrenstein A. 1999. Psychophysical Methods. In: Windhorst U, Johansson H (Hrsg) *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1211–1241 DOI: 10.1007/978-3-642-58552-4\_43.
- Etter JF, Ussher M, Hughes JR. 2012. A test of proposed new tobacco withdrawal symptoms. *Addiction*, 108(1):50–59 DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.03981.x.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. 2007. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2):175–191 DOI: 10.3758/BF03193146.
- Fenaroli G. 1971. Synthetic Flavors. In: Furia TE, Bellanca N (Hrsg) *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*. The Chemical Rubber Co., Ohio, S. 484, 565.
- Flohr ELR, Boesveldt S, Haehner A, Iannilli E, Sinding C, Hummel T. 2015. Time-course of trigeminal versus olfactory stimulation: Evidence from chemosensory evoked potentials. *Int J Psychophysiol*, 95(3):388–394 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.01.014.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res*, 987(2):201–206 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)03336-5.
- Gao Z, Van Nostrand JD, Zhou J, Zhong W, Chen K, Guo J. 2019. Anti-listeria Activities of Linalool and Its Mechanism Revealed by Comparative Transcriptome Analysis. *Front Microbiol*, 10(2947) DOI: 10.3389/fmicb.2019.02947.

- Gaskin JA, Robinson AM, Philpott CM, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. 2008. Does odour cross contamination alter olfactory thresholds in certain odours? *Rhinology*, 46(3):166–169. Retrieved from: [https://www.researchgate.net/publication/23318507\\_Does\\_odour\\_cross\\_contamination\\_alter\\_olfactory\\_thresholds\\_in\\_certain\\_odours](https://www.researchgate.net/publication/23318507_Does_odour_cross_contamination_alter_olfactory_thresholds_in_certain_odours).
- Gaudin J-M, Nikolaenko O, de Saint Laumer J-Y, Winter B, Blanc P-A. 2007. Structure-Activity Relationship in the Domain of Odorants Having Marine Notes. *Helv Chim Acta*, 90(7):1245–1265 DOI: 10.1002/hlca.200790126.
- Gotow N, Hoshi A, Kobayakawa T. 2019. Expanded olfactometer for measuring reaction time to a target odor during background odor presentation. *Heliyon*, 5(2):e01254 DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01254.
- Gottfried JA. 2010. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci*, 11(9):628–641 DOI: 10.1038/nrn2883.
- Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. 2006. Dissociable Codes of Odor Quality and Odorant Structure in Human Piriform Cortex. *Neuron*, 49(3):467–479 DOI: 10.1016/j.neuron.2006.01.007.
- Groves PM, Thompson RF. 1970. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev*, 77(5):419–450 DOI: 10.1037/h0029810.
- Gudziol H. 2009. Ausblick: Riechen. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Riech- und Schmeckstörungen; Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme, Stuttgart, S. 137–139.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Park Relat Disord*, 15(7):490–494 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. 2009. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 9(12):1773–1779 DOI: 10.1586/ern.09.115.
- Haehner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. 2009. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the „Sniffin“ Sticks“ Test“. *Chem Senses*, 34(8):705–711 DOI: 10.1093/chemse/bjp057.
- Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Y, Kuwaki T. 2018. Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice. *Front Behav Neurosci*, 12(241) DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00241.

- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062–1067 DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Hummel C, Zucco GM, Iannilli E, Maboche W, Landis BN, Hummel T. 2012. OLAF: standardization of international olfactory tests. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 269(3):871–880 DOI: 10.1007/s00405-011-1770-0.
- Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36(2):147–155 DOI: 10.1016/s0167-8760(99)00108-7.
- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G. 1998. Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(2):208–217 DOI: 10.1016/S0168-5597(97)00074-9.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink KB. 2003. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*, 140–141:273–280 DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00078-X.
- Hummel T, Guel H, Delank W. 2004. Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chem Senses*, 29(6):533–536 DOI: 10.1093/chemse/bjh058.
- Hummel T, Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J. 2009. Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Ann N Y Acad Sci*, 1170(1):190–195 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03910.x.
- Hummel T, Knecht M, Kobal G. 1996. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res*, 717(1–2):160–164 DOI: 10.1016/0006-8993(96)00094-7.
- 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“. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health*, 75(5):305–313 DOI: 10.1007/s00420-002-0315-7.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. „Sniffin“ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.

- Hunt PS, Morasch KC. 2004. Modality-specific impairments in response habituation following postnatal binge ethanol. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3):451–459 DOI: 10.1016/j.ntt.2004.01.003.
- Huo M, Cui X, Xue J, Chi G, Gao R, Deng X, Guan S, Wei J, Soromou LW, Feng H, Wang D. 2013. Anti-inflammatory effects of linalool in RAW 264.7 macrophages and lipopolysaccharide-induced lung injury model. *J Surg Res*, 180(1):e47–e54 DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.050.
- Husner A, Frasnelli J, Welge-Lüssen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T. 2006. Loss of Trigeminal Sensitivity Reduces Olfactory Function. *Laryngoscope*, 116(8):1520–1522 DOI: 10.1097/01.mlg.0000225946.37489.4c.
- Jacob TJC, Fraser C, Wang L, Walker V, O'Connor S. 2003. Psychophysical evaluation of responses to pleasant and mal-odour stimulation in human subjects; adaptation, dose response and gender differences. *Int J Psychophysiol*, 48(1):67–80 DOI: 10.1016/S0167-8760(03)00020-5.
- Johansson Å, Brämerson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. 2005. Prevalence and risk factors for self-reported odour intolerance: The Skövde population-based study. *Int Arch Occup Environ Health*, 78(7):559–564 DOI: 10.1007/s00420-005-0616-8.
- Kadohisa M, Wilson DA. 2006. Olfactory Cortical Adaptation Facilitates Detection of Odors Against Background. *J Neurophysiol*, 95(3):1888–1896 DOI: 10.1152/jn.00812.2005.
- Kaepler K, Mueller F. 2013. Odor Classification: A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements. *Chem Senses*, 38(3):189–209 DOI: 10.1093/chemse/bjs141.
- Kashiwayanagi M, Shimano K, Kurihara K. 1996. Existence of multiple receptors in single neurons: responses of single bullfrog olfactory neurons to many cAMP-dependent and independent odorants. *Brain Res*, 738(2):222–228 DOI: 10.1016/S0006-8993(96)00773-1.
- Kendal-Reed M, Walker JC, Morgan WT. 2001. Investigating Sources of Response Variability and Neural Mediation in Human Nasal Irritation. *Indoor Air*, 11(3):185–191 DOI: 10.1034/j.1600-0668.2001.011003185.x.
- Kershaw JC, Mattes RD. 2018. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 4(1):3–10 DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.006.
- Khan RM, Luk CH, Flinker A, Aggarwal A, Lapid H, Haddad R, Sobel N. 2007. Predicting Odor Pleasantness from Odorant Structure: Pleasantness as a Reflection of the Physical World. *J Neurosci*, 27(37):10015–10023 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1158-07.2007.

- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin“ Sticks’: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9050101/>.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, 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. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T. 1989. Is there directional smelling? *Experientia*, 45:130–132 DOI: 10.1007/BF01954845.
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. 2016. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses*, 41(6):479–486 DOI: 10.1093/chemse/bjw061.
- Konorski J, Gross CG. 1968. Integrative Activity of the Brain, an Interdisciplinary Approach. *Am Assoc Adv Sci*, 160(3828):652–653 DOI: 10.1126/science.160.3828.652.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2):170–175 DOI: 10.4193/Rhino15.264.
- Köster EP. 1971. Adaptation and cross-adaptation in olfaction: an experimental study with olfactory stimuli at low levels of intensity. University of Utrecht, Doctoral dissertation.
- Köster EP, de Wijk RA. 1991. Olfactory Adaptation. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (Hrsg) *The Human Sense of Smell*. Springer-Verlag, Berlin, S. 199–215.
- Krimer F, Pinter B, Mueller C, Mahlke P, Nocker M, Reiter E, Djamshidian-Tehrani A, Boesch SM, Wenning GK, Scherfler C, Poewe W, Seppi K. 2017. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Park Relat Disord*, 35:36–41 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.010.
- Kupfermann I, Castellucci V, Pinsker H, Kandel E. 1970. Neural Correlates of Habituation and Dishabituation of the Gill- Withdrawal Reflex in *Aplysia*. *Science*, 167(3926):1743–1745 DOI: 10.1126/science.167.3926.1743.
- Kurahashi T, Menini A. 1997. Mechanism of odorant adaption in the olfactory receptor cell. *Nature*, 385(6618):725–729 DOI: 10.1038/385725a0.
- Laing DG, Francis GW. 1989. The Capacity of Humans to Identify Odors in Mixtures. *Physiol Behav*, 46(5):809–814 DOI: 10.1016/0031-9384(89)90041-3.

- Laska M, Distel H, Hudson R. 1997. Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chem Senses*, 22(4):447–456 DOI: 10.1093/chemse/22.4.447.
- Leekam SR, Nieto ÆC, Libby ÆSJ, Wing L, Gould ÆJ. 2007. Describing the Sensory Abnormalities of Children and Adults with Autism. *J Autism Dev Disord*, 37(5):894–910 DOI: 10.1007/s10803-006-0218-7.
- Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. 2006. Learning to Smell the Roses: Experience-Dependent Neural Plasticity in Human Piriform and Orbitofrontal Cortices. *Neuron*, 52(6):1097–1108 DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.026.
- Li Z-H, Cai M, Liu Y-S, Sun P-L, Luo S-L. 2019. Antibacterial Activity and Mechanisms of Essential Oil from *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis*. *Molecules*, 24(8):1–10 DOI: 10.3390/molecules24081577.
- Liebert MA. 1990. Final Report on the Safety Assessment of Phenethyl Alcohol. *Int J Toxicol*, 9(2):165–183 DOI: 10.3109/10915819009078732.
- Linster C, Henry L, Kadohisa M, Wilson DA. 2007. Synaptic adaptation and odor-background segmentation. *Neurobiol Learn Mem*, 87(3):352–360 DOI: 10.1016/j.nlm.2006.09.011.
- Linster C, Menon A V, Singh CY, Wilson DA. 2009. Odor-specific habituation arises from interaction of afferent synaptic adaptation and intrinsic synaptic potentiation in olfactory cortex. *Learn Mem*, 16(7):452–459 DOI: 10.1101/lm.1403509.
- Livermore A, Hummel T. 2004. The Influence of Training on Chemosensory Event-related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal Systems. *Chem Senses*, 29(1):41–51 DOI: 10.1093/chemse/bjh013.
- Lötsch J, Hummel T. 2015. Cannabinoid-Related Olfactory Neuroscience in Mice and Humans. *Chem Senses*, 40(1):3–5 DOI: 10.1093/chemse/bju054.
- Lötsch J, Knothe C, Lippmann C, Ultsch A, Hummel T, Walter C. 2015. Olfactory drug effects approached from human-derived data. *Drug Discov Today*, 20(11):1398–1406 DOI: 10.1016/j.drudis.2015.06.012.
- Lötsch J, Lange C, Hummel T. 2004. A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chem Senses*, 29(4):311–317 DOI: 10.1093/chemse/bjh034.
- Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX. 2003. Deficits in Prepulse Inhibition and Habituation in Never-Medicating, First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 54(2):121–128 DOI: 10.1016/S0006-3223(03)01925-X.

- Lundström JN, Frasnelli J, Larsson M, Hummel T. 2005. Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli. *Int J Psychophysiol*, 57(3):181–186 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.01.003.
- Mandairon N, Stack C, Kiselycznyk C, Linster C. 2006. Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *Proc Natl Acad Sci*, 103(36):13543–13548 DOI: 10.1073/pnas.0602750103.
- Marks LE. 2003. The role of attention in chemosensation. *Food Qual Prefer*, 14(2):147–155 DOI: 10.1016/S0950-3293(02)00076-9.
- Mattes RD, Cowart BJ. 1994. Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. *J Am Diet Assoc*, 94(1):50–56 DOI: 10.1016/0002-8223(94)92041-9.
- Maurage P, Rombaux P, de Timary P. 2014. Olfaction in alcohol-dependence: a neglected yet promising research field. *Front Psychol*, 4(1007):1–7 DOI: 10.3389/fpsyg.2013.01007.
- Mazur JE. 2006. Habituation. In: *Lernen und Verhalten*. Pearson Studium, München, S. 84–99.
- Mcnamara AM, Magidson PD, Linster C, Wilson DA, Cleland TA. 2008. Distinct neural mechanisms mediate olfactory memory formation at different timescales. *Learn Mem*, 15:117–125 DOI: 10.1101/lm.785608.
- de Moraes e Silva M, Bueno Siqueira Mercer P, Zavagna Witt MC, Pessoa RR. 2018. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dement e Neuropsychol*, 12(2):123–132 DOI: 10.1590/1980-57642018dn12-020004.
- Müller F, Kaupp UB. 2013. Olfaktorisches System. In: *Speckmann E, Hescheler J, Köhling R (Hrsg) Physiologie*. Urban & Fischer Verlag/ Elsevier, München, S. 155–160.
- Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP, Lasker BR. 1990. Olfactory Thresholds Are Associated With Degree of Dementia in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*, 11(4):465–469 DOI: 10.1016/0197-4580(90)90014-Q.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA J Am Med Assoc*, 288(18):2307–2312 DOI: 10.1001/jama.288.18.2307.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1):415–421 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.012.

- O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS (Hrsg). 2013. Monographs. In: The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. RSC Publishing, Cambridge, S. 1022.
- Ohla K, Lundström JN. 2013. Sex differences in chemosensation: sensory or emotional? *Front Hum Neurosci*, 7(607):1–11 DOI: 10.3389/fnhum.2013.00607.
- Oleszkiewicz A, Pellegrino R, Pusch K, Margot C, Hummel T. 2017. Chemical complexity of odors increases reliability of olfactory threshold testing. *Sci Rep*, 7(39977):1–5 DOI: 10.1038/srep39977.
- Oleszkiewicz A, Rambacher L, Whitcroft KL, Hummel T. 2018. The confounding effect of background odors on olfactory sensitivity testing. *J Neurosci Methods*, 306:88–91 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.05.012.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Oleszkiewicz A, Taut M, Sorokowska A, Radwan A, Kamel R, Hummel T. 2016. Development of the Arabic version of the „Sniffin' Sticks“ odor identification test. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 273(5):1179–1184 DOI: 10.1007/s00405-015-3718-2.
- Oleszkiewicz A, Walliczek-Dworschak U, Klötze P, Gerber F, Croy I, Hummel T. 2016. Developmental Changes in Adolescents' Olfactory Performance and Significance of Olfaction. In: de Castro F (Hrsg) *PLoS One*, 11(6):1–9 DOI: 10.1371/journal.pone.0157560.
- Oleszkiewicz A, Würfel H, Han P, Hummel T. 2018. Molecularly diverse odors advance olfactory threshold testing. *J Sens Stud*, 33(5):e12440 DOI: 10.1111/joss.12440.
- Olofsson JK, Nordin S. 2004. Gender Differences in Chemosensory Perception and Event-related Potentials. *Chem Senses*, 29(7):629–637 DOI: 10.1093/chemse/bjh066.
- Overmier JB. 2002. Sensitization, conditioning, and learning: Can they help us understand somatization and disability? *Scand J Psychol*, 43(2):105–112 DOI: 10.1111/1467-9450.00275.
- Palheta Neto FX, Neres Targino M, Soares Peixoto V, Barata Alcântara F, Corrêa de Jesus C, Costa de Araújo D, De Lacerda Marçal Filho EF. 2011. Sensorial abnormalities: Smell and taste. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 15(3):350–358 DOI: 10.1590/S1809-48722011000300014.

- Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res*, 35(5):271–277 DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00029-2.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH. 2016. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(3):299–307 DOI: 10.1002/alr.21669.
- Pellegrino R, Sinding C, de Wijk RA, Hummel T. 2017. Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiol Behav*, 177:13–19 DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.04.006.
- Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. 2008. Olfactory clearance: What time is needed in clinical practice? *J Laryngol Otol*, 122(9):912–917 DOI: 10.1017/S0022215107000977.
- Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. 2007. Which variables matter in smell tests in the clinic? *J Laryngol Otol*, 121(10):952–956 DOI: 10.1017/S0022215107006408.
- Pierce JD, Wysocki CJ, Aronov E V. 1993. Mutual cross-adaptation of the volatile steroid androstenone and a non-steroid perceptual analog. *Chem Senses*, 18(3):245–256 DOI: 10.1093/chemse/18.3.245.
- Pierce JD, Wysocki CJ, Aronov E V., Webb JB, Boden RM. 1996. The Role of Perceptual and Structural Similarity in Cross-adaptation. *Chem Senses*, 21(2):223–237 DOI: 10.1093/chemse/21.2.223.
- Pierce JD, Zeng X-N, Aronov E V., Preti G, Wysocki CJ. 1995. Cross-adaptation of Sweaty-smelling 3-methyl-2-hexenoic Acid by a Structurally-similar, Pleasant-smelling Odorant. *Chem Senses*, 20(4):401–411 DOI: 10.1093/chemse/20.4.401.
- Pinsker H, Kupfermann I, Castellucci V, Kandel E. 1970. Habituation and Dishabituation of the Gill-Withdrawal Reflex in *Aplysia*. *Science*, 167(3926):1740–1742 DOI: 10.1126/science.167.3926.1740.
- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. 2015. The Rate of Age-Related Olfactory Decline Among the General Population of Older U.S. Adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*, 70(11):1435–1441 DOI: 10.1093/gerona/glv072.
- Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet J-P, Kareken DA. 2007. Involvement of the Left Anterior Insula and Frontopolar Gyrus in Odor Discrimination. *Hum Brain Mapp*, 28(5):363–372 DOI: 10.1002/hbm.20290.

- Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK. 2001. Activation and Habituation in Olfaction—An fMRI Study. *Neuroimage*, 13(4):547–560 DOI: 10.1006/nimg.2000.0713.
- Politano VT, Diener RM, Christian MS, Hawkins DR, Ritacco G, Api AM. 2013. The Pharmacokinetics of Phenylethyl Alcohol (PEA): Safety Evaluation Comparisons in Rats, Rabbits, and Humans. *Int J Toxicol*, 32(1):39–47 DOI: 10.1177/1091581812471688.
- Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, Schreder T, Schandry R, Wiesmann M. 2007. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord*, 102(1–3):101–108 DOI: 10.1016/j.jad.2006.12.012.
- Prinz zu Waldeck C, Frings S. 2005. Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung: Wie wir riechen, was wir riechen. *Biol unserer Zeit*, 35(5):302–310 DOI: 10.1002/biuz.200410290.
- Pryor GT, Steinmetz G, Stone H. 1970. Changes in absolute detection threshold and in subjective intensity of suprathreshold stimuli during olfactory adaptation and recovery. *Percept Psychophys*, 8(5):331–335 DOI: 10.3758/BF03212603.
- Punter PH. 1983. Measurement of human olfactory thresholds for several groups of structurally related compounds. *Chem Senses*, 7(3–4):215–235 DOI: 10.1093/chemse/7.3-4.215.
- Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. 2012. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. *Behav Brain Res*, 231(1):60–74 DOI: 10.1016/j.bbr.2012.02.047.
- Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J, Coppola G, Geyer MA, Glanzman DL, Marsland S, McSweeney FK, Wilson DA, Wu CF, Thompson RF. 2009. Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*, 92(2):135–138 DOI: 10.1016/j.nlm.2008.09.012.
- Da Ré AF, Gurgel LG, Buffon G, Rodrigues Moura WE, Gollo Marques Vidor DC, Peter Maahs MA. 2018. Tobacco Influence on Taste and Smell: Systematic Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 22(1):81–87 DOI: 10.1055/s-0036-1597921.
- Rossi M, Perez-Lloret S, Millar Verneti P, Drucaroff L, Costanzo E, Ballesteros D, Bril A, Cerquetti D, Guinjoan S, Merello M. 2015. Olfactory Dysfunction Evaluation Is Not Affected by Comorbid Depression in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 30(9):1275–1279 DOI: 10.1002/mds.26276.
- Rouby C, Pouliot S, Bensafi M. 2009. Odor hedonics and their modulators. *Food Qual Prefer*, 20(8):545–549 DOI: 10.1016/j.foodqual.2009.05.004.

- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3):203–206 DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.004.
- Rupp CI. 2010. Olfactory function and schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 23(2):97–102 DOI: 10.1097/YCO.0b013e328336643f.
- Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, Mair D, Hausmann A, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. 2003. Reduced Olfactory Sensitivity, Discrimination, and Identification in Patients With Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 27(3):432–439 DOI: 10.1097/01.ALC.0000057945.57330.2C.
- Sant'Ambrogio G, Tsubone H, Sant'Ambrogio FB. 1995. Sensory information from the upper airway: Role in the control of breathing. *Respir Physiol*, 102(1):1–16 DOI: 10.1016/0034-5687(95)00048-1.
- Savic I. 2002. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *Neurosci*, 8(3):204–211 DOI: 10.1177/1073858402008003006.
- Schandry R. 1998. Habituation. In: *Lehrbuch Psychophysiologie: körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. Beltz PsychologieVerlagsUnion, München, S. 60–70.
- Schandry R. 2016. Riechen, Schmecken und der allgemeine chemische Sinn. In: *Biologische Psychologie*. Beltz Verlag, Weinheim, S. 280–290.
- Scheibe M, Opatz O, Hummel T. 2009. Are there sex-related differences in responses to repetitive olfactory/trigeminal stimuli? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 266(8):1323–1326 DOI: 10.1007/s00405-008-0860-0.
- Scheibe M, Schmidt A, Hummel T. 2012. Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. *Rhinology*, 50(3):290–293 DOI: 10.4193/Rhino11.224.
- Schiffman SS. 2018. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 4(1):84–91 DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.005.
- Schneider RA, Wolf S. 1955. Olfactory Perception Thresholds for Citral Utilizing a New Type Olfactorium. *J Appl Physiol*, 8(3):337–342 DOI: 10.1152/jappl.1955.8.3.337.
- Schofield PW, Moore TM, Gardner A. 2014. Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Front Neurol*, 5(5):1–22 DOI: 10.3389/fneur.2014.00005.

- Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. 2014. The “Sniffin’ Kids” Test - A 14-Item Odor Identification Test for Children. *PLoS One*, 9(6):e101086 DOI: 10.1371/journal.pone.0101086.
- Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. 2013. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*, 225(2):153–157 DOI: 10.1007/s00221-012-3356-5.
- Sekiguchi T, Suzuki H, Yamada A, Kimura T. 1999. Aversive Conditioning to a Compound Odor Stimulus and Its Components in a Terrestrial Mollusc. *Zoolog Sci*, 16(6):879–883 DOI: 10.2108/zsj.16.879.
- Sekizawa S, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*, 96(1):37–48 DOI: 10.1016/0034-5687(94)90104-X.
- Sell CS. 2006. On the Unpredictability of Odor. *Angew Chemie Int Ed*, 45(38):6254–6261 DOI: 10.1002/anie.200600782.
- Seo H-S, Hähner A, Gudziol V, Scheibe M, Hummel T. 2012. Influence of background noise on the performance in the odor sensitivity task: effects of noise type and extraversion. *Exp Brain Res*, 222(1–2):89–97 DOI: 10.1007/s00221-012-3222-5.
- Seo HS, Jeon KJ, Hummel T, Min BC. 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 266(11):1739–1745 DOI: 10.1007/s00405-009-1001-0.
- Seraj Z, Seyedarabi A, Saboury AA, Habibi-Rezaei M, Ahmadian S, Ghasemi A. 2018. Unraveling the novel effects of aroma from small molecules in preventing hen egg white lysozyme amyloid fibril formation. *PLoS One*, 13(1):1–19 DOI: 10.1371/journal.pone.0189754.
- Sicard G, Chastrette M, Godinot N. 1997. Des représentations de l’espace olfactif: des récepteurs à la perception. *Intellectica*, 24:85–107 DOI: 10.3406/intel.1997.1548.
- Silveira-Moriyama L, Sirisena D, Gamage P, Gamage R, Silva R, Lees AJ. 2009. Adapting the Sniffin’ Sticks to Diagnose Parkinson’s Disease in Sri Lanka. *Mov Disord*, 24(8):1229–1233 DOI: 10.1002/mds.22545.
- 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. In: Renou M (Hrsg) *PLoS One*, 8(1):e53534 DOI: 10.1371/journal.pone.0053534.

- Sinding C, Valadier F, Al-Hassani V, Feron G, Tromelin A, Kontaris I, Hummel T. 2017. New determinants of olfactory habituation. *Sci Rep*, 7(41047):1–11 DOI: 10.1038/srep41047.
- Snitz K, Yablonka A, Weiss T, Frumin I, Khan RM, Sobel N. 2013. Predicting Odor Perceptual Similarity from Odor Structure. *PLoS Comput Biol*, 9(9):e1003184 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003184.
- Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan E V., Gabrieli JDE. 2000. Time Course of Odorant-Induced Activation in the Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol*, 83(1):537–551 DOI: 10.1152/jn.2000.83.1.537.
- Sokolov EN. 1963. Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annu Rev Physiol*, 25:545–580 DOI: 10.1146/annurev.ph.25.030163.002553.
- Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, Ruehle S, Remmers F, Desprez T, Matias I, Wiesner T, Cannich A, Nissant A, Wadleigh A, Pape HC, Chiarlone AP, Quarta C, Verrier D, Vincent P, Massa F, Lutz B, Guzmán M, Gurden H, Ferreira G, Lledo PM, Grandes P, Marsicano G. 2014. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat Neurosci*, 17(3):407–415 DOI: 10.1038/nn.3647.
- Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T. 2015. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Attention, Perception, Psychophys*, 77(3):731–736 DOI: 10.3758/s13414-014-0811-3.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, 55(1):17–26 DOI: 10.4193/Rhino16.195.
- Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E, Sinding C, Aziz M, Seo HS, Negoias S, Hummel T. 2015. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 272(8):1937–1944 DOI: 10.1007/s00405-014-3263-4.
- Stevens JC, Cain WS, Burke RJ. 1988. Variability of olfactory thresholds. *Chem Senses*, 13(4):643–653 DOI: 10.1093/chemse/13.4.643.
- Stevens JC, Cain WS, Oatley MW. 1989. Aging Speeds Olfactory Adaptation and Slows Recovery. *Ann N Y Acad Sci*, 561(1):323–325 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20994.x.
- Stevens JC, Cain WS, Schiet FT, Oatley MW. 1989. Olfactory adaptation and recovery in old age. *Perception*, 18(2):265–276 DOI: 10.1068/p180265.
- Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses*, 35(1):3–20 DOI: 10.1093/chemse/bjp083.

- Stone H, Pryor GT, Steinmetz G. 1972. A comparison of olfactory adaptation among seven odorants and their relationship with several physicochemical properties. *Percept Psychophys*, 12(6):501–504 DOI: 10.3758/BF03210944.
- Stuck BA, Fadel V, Hummel T, Sommer JU. 2014. Subjective Olfactory Desensitization and Recovery in Humans. *Chem Senses*, 39(2):151–157 DOI: 10.1093/chemse/bjt064.
- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol*, 117(6):1367–1375 DOI: 10.1016/j.clinph.2006.03.004.
- Suzuki Y, Critchley HD, Rowe A, Howlin P, Murphy DGM. 2003. Impaired Olfactory Identification in Asperger's Syndrome. *J Neuropsychiatr*, 15(1):105–107 DOI: 10.1176/jnp.15.1.105.
- Takeuchi H, Imanaka Y, Hirano J, Kurahashi T. 2003. Cross-adaptation between Olfactory Responses Induced by Two Subgroups of Odorant Molecules. *J Gen Physiol*, 122(3):255–264 DOI: 10.1085/jgp.200308867.
- Tavassoli T, Baron-Cohen S. 2012. Olfactory Detection Thresholds and Adaptation in Adults with Autism Spectrum Condition. *J Autism Dev Disord*, 42(6):905–909 DOI: 10.1007/s10803-011-1321-y.
- Tekeli H, Altundağ A, Salihoğlu M, Çayönü M, Kendirli MT. 2013. The applicability of the „Sniffin“ Sticks“ olfactory test in a Turkish population“. *Med Sci Monit*, 19:1221–1226 DOI: 10.12659/MSM.889838.
- Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.
- Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. 2009. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-A MRI study. *Neurobiol Aging*, 30(5):838–841 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001.
- 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. *Front Psychol*, 5(504):1–18 DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00504.
- Thompson RF. 2009. Habituation: A History. *Neurobiol Learn Mem*, 92(2):127–134 DOI: 10.1016/j.nlm.2008.07.011.

- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. 2000. Reduced Olfactory Bulb Volume in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(5):828–830 DOI: 10.1176/appi.ajp.157.5.828.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 255(8):1121–1126 DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9.
- Venstrom D, Amoore JE. 1968. Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. *J Food Sci*, 33(3):264–265 DOI: 10.1111/j.1365-2621.1968.tb01364.x.
- Verhagen J V., Wesson DW, Netoff TI, White JA, Wachowiak M. 2007. Sniffing controls an adaptive filter of sensory input to the olfactory bulb. *Nat Neurosci*, 10(5):631–639 DOI: 10.1038/nn1892.
- Vincent F, Spinelli S, Ramoni R, Grolli S, Pelosi P, Cambillau C, Tegoni M. 2000. Complexes of Porcine Odorant Binding Protein with Odorant Molecules Belonging to Different Chemical Classes. *J Mol Biol*, 300(1):127–139 DOI: 10.1006/jmbi.2000.3820.
- Vogl A, Noé J, Breer H, Boekhoff I. 2000. Cross-talk between olfactory second messenger pathways. *Eur J Biochem*, 267(14):4529–4535 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01503.x.
- Wada E, Shigemoto R, Kinoshita A, Ohishi H, Mizuno N. 1998. Metabotropic Glutamate Receptor Subtypes in Axon Terminals of Projection Fibers From the Main and Accessory Olfactory Bulbs: A Light and Electron Microscopic Immunohistochemical Study in the Rat. *J Comp Neurol*, 393(4):493–504 DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19980420)393:4<493::aid-cne8>3.0.co;2-w.
- Wagner AR. 1979. Habituation and Memory. In: Dickinson A, Boakes RA (Hrsg) *Mechanisms of learning and motivation: A memorial volume for Jerry Konorski*. Lawrence Earlbaum Associates Inc, Hillsdale, NJ, S. 53–82.
- Walter C, Oertel BG, Ludyga D, Ultsch A, Hummel T, Lötsch J. 2014. Effects of 20 mg oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on the olfactory function of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 78(5):961–969 DOI: 10.1111/bcp.12415.
- Wang L, Walker VE, Sardi H, Fraser C, Jacob TJC. 2002. The correlation between physiological and psychological responses to odour stimulation in human subjects. *Clin Neurophysiol*, 113(4):542–551 DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00029-9.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. 2006. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:125–132 DOI: 10.1159/000093758.

- Wilson DA. 2000. Comparison of Odor Receptive Field Plasticity in the Rat Olfactory Bulb and Anterior Piriform Cortex. *J Neurophysiol*, 84(6):3036–3042 DOI: 10.1152/jn.2000.84.6.3036.
- Wilson DA. 1998. Habituation of Odor Responses in the Rat Anterior Piriform Cortex. *J Neurophysiol*, 79(3):1425–1440 DOI: 10.1152/jn.1998.79.3.1425.
- Wilson DA. 2000. Odor Specificity of Habituation in the Rat Anterior Piriform Cortex. *J Neurophysiol*, 83(1):139–145 DOI: 10.1152/jn.2000.83.1.139.
- Wilson DA. 2003. Rapid, Experience-Induced Enhancement in Odorant Discrimination by Anterior Piriform Cortex Neurons. *J Neurophysiol*, 90(1):65–72 DOI: 10.1152/jn.00133.2003.
- Wilson DA, Linster C. 2008. Neurobiology of a Simple Memory. *J Neurophysiol*, 100(1):2–7 DOI: 10.1152/jn.90479.2008.
- Wilson DA, Stevenson RJ. 2003. Olfactory perceptual learning: the critical role of memory in odor discrimination. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(4):307–328 DOI: 10.1016/S0149-7634(03)00050-2.
- Witt M, Hansen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme, Stuttgart, S. 11–26.
- Wolfensberger M. 2000. Sniffin'Sticks: a New Olfactory Test Battery. *Acta Otolaryngol*, 120(2):303–306 DOI: 10.1080/000164800750001134.
- Wuttke MS, Tompkins L. 2000. Olfactory Adaptation in *Drosophila* Larvae. *J Neurogenet*, 14(1):43–62 DOI: 10.3109/01677060009083476.
- Wysocki CJ, Dalton P, Brody MJ, Lawley HJ. 1997. Acetone Odor and Irritation Thresholds Obtained From Acetone-Exposed Factory Workers and From Control (Occupationally Unexposed) Subjects. *Am Ind Hyg Assoc J*, 58(10):704–712 DOI: 10.1080/15428119791012342.
- Yadon CA, Wilson DA. 2005. The role of metabotropic glutamate receptors and cortical adaptation in habituation of odor-guided behavior. *Learn Mem*, 12(6):601–605 DOI: 10.1101/lm.41405.
- Yoder WM, LaRue AK, Rosen JM, Aggarwal S, Shukla RM, Monir J, Smith DW. 2014. Evidence of rapid recovery from perceptual odor adaptation using a new stimulus paradigm. *Atten Percept Psychophys*, 76(4):1093–1105 DOI: 10.3758/s13414-013-0620-0.
- Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1999. Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res*, 818(2):480–487 DOI: 10.1016/s0006-8993(98)01276-1.

Zarzo M. 2008. Psychologic dimensions in the perception of everyday odors: pleasantness and edibility. *J Sens Stud*, 23(3):354–376 DOI: 10.1111/j.1745-459X.2008.00160.x.

Zernecke R, Vollmer B, Albrecht J, Kleemann AM, Haegler K, Linn J, Fesl G, Brückmann H, Wiesmann M. 2010. Comparison of two different odorants in an olfactory detection threshold test of the Sniffin' Sticks. *Rhinology*, 48(3):368–373 DOI: 10.4193/Rhin09.212.

Zufall F, Leinders-Zufall T. 2000. The Cellular and Molecular Basis of Odor Adaptation. *Chem Senses*, 25(4):473–481 DOI: 10.1093/chemse/25.4.473.