

Aus der Klinik für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. hc. Thomas Zahnert

**Kurz- und Langzeitgewöhnung an Gerüche bei jungen und älteren
Erwachsenen**

Dissertationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen

Universität Dresden

von

Philipp Nahrath

aus

Münster

Dresden 2017

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: _____

Vorsitzende(r) der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1 Zielsetzung und Hypothesen	5
2 Einleitung	6
2.1 Der Geruchsinn- Aufbau des Riechsystems	6
2.2 Die olfaktorische Wahrnehmung	7
2.3 Die trigeminale Wahrnehmung	8
2.3 Adaptation an Duftstoffe	8
2.4 Habituation an Duftstoffe	9
2.5 Unterschiede in der Duftwahrnehmung und Gewöhnung von jungen und alten Menschen	11
3 Probanden und Methoden	12
3.1 Ethikvotum	12
3.2 Probanden	12
3.4 Zeitraum	14
3.5 Testung des Riechvermögens mit dem SDI-Test	14
3.5.1 Identifikationstest	15
3.5.2 Diskriminationstest	16
3.5.3 Schwellentest	16
3.6 Testungen	18
3.6.1 1. Testung	18
3.6.2 2. Testung	19
3.6.3 Testungen 3-5	23
3.7 Auswertung	24
3.7.1 Ergebnisse der Kurz- und Langzeitgewöhnung	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Deskriptive Statistik	25
4.2.1 Überprüfung des Riechvermögens	25
4.2.2 Ergebnisse des Kurzzeitgewöhnungstests	26
4.2.3 Ergebnisse des Kurzzeitgewöhnungstests	27
4.3 Ergebnisse des Schwellentests für Manzanate	28
4.4 Ergebnisse des Schwellentests für Iron Alpha	31
4.5 Riechschwellenänderungen im Verlauf der Gewöhnungsstudie	33
4.5.1 Vergleich der Abnahme der Riechschwellen zwischen den Altersgruppen	33
4.5.2 Vergleich der Abnahme der Riechschwelle zwischen den beiden Duftgruppen Iron Alpha und Manzanate	35
4.5.3 Einfluss der Dauer der Duftexposition auf die Abnahme der Riechschwelle	35
4.6 Wesentliche Ergebnisse im Fokus	37
5 Diskussion	38
5.1 Betrachtung der Ergebnisse der Kurzzeitgewöhnung	38
5.2 Vergleich der Riechschwellenänderung vor und nach Langzeitgewöhnung	39
5.3 Vergleich der Abnahmen der Riechschwellen zwischen den Altersgruppen	41
5.4 Einfluss von dem Duft exponierter Zeit auf die Riechschwellenabnahme	41
6 Zusammenfassung / Summary	43
6.1 Zusammenfassung	43
6.2 Summary	45
7 Literaturverzeichnis	47
8 Abbildungsverzeichnis	50
9 Tabellenverzeichnis	51

10	Abkürzungsverzeichnis	52
11	Anhang.....	53
11.1	SDI- Test Bogen	53
11.2	Stundenzettel für Langzeitexposition.....	55
11.3	Probandeninformation	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Hintergrund und Ziel der Studie	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Ablauf der Untersuchung - Übersicht	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Eingangsuntersuchung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Geruchsschwellenmessung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Kurzzeit- und Kreuzbeduftung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Langzeitbeduftung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Zeitplan	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.4	Einwilligungserklärung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Zielsetzung und Hypothesen

Die Langzeitgewöhnung an Duftstoffe, bzw. der Vergleich zwischen lipophilen und nicht-lipophilen Duftstoffen ist bislang wenig untersucht worden. Dieses ist vor allem auf den logistischen Aufwand zurückzuführen, den mehrere Messungen über einen längeren Zeitraum, unter Berücksichtigung eines zuvor festgelegten standardisierten Ablaufschemas, aufweisen. Viele Arbeiten legen daher ihren Schwerpunkt vor allem auf die Kurzzeitgewöhnung an die verschiedensten Duftstoffe. Eine kombinierte Messung von Kurz- und Langzeitgewöhnung ist in der Literatur nur spärlich zu finden.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß eine Gewöhnung an einen Duftstoff stattfindet, wenn Menschen dem Duft über einen längeren Zeitraum täglich mehrere Stunden exponiert sind. Zum besseren Verständnis des Effekts wurden ein lipophiler und ein nicht lipophiler Duftstoff gewählt. Als Vertreter der lipophilen Duftklasse wurde ein Duft mit der Bezeichnung Manzanate, als einer der nicht lipophilen Klasse ein Duft mit der Bezeichnung Iron Alpha gewählt.

Wir nahmen an, dass beide verwendeten Duftstoffe über den Zeitraum einen Gewöhnungseffekt zeigen würden. Es wurde aber erwartet, dass der lipophile Duftstoff auf Grund seiner Eigenschaft eher das trigeminale System zu reizen, einen quantitativ geringeren Effekt in Bezug auf die Gewöhnung zeigen würde (Mücke & Lemmen, 2010).

Nicht nur die Gewöhnung an einen Duftstoff über einen längeren Zeitraum sollte gemessen werden, sondern auch, wie sich die Gewöhnung an die beiden Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate verhält, wenn Probanden zu den Duftstoffen exponiert werden.

Darüber hinaus, wurde in die Testung ein im Folgenden noch näher beschriebener Kurzzeit-Gewöhnungstest eingeschlossen, mit der Zielsetzung zu überprüfen, ob die Darbietung des einen Vertreters einer Duftklasse und die anschließende Testung des Vertreters der anderen Duftklasse einen Einfluss auf die Wahrnehmung des zweiten hat, obwohl der eine der nicht lipophilen Duftklasse und der andere, der lipophilen Klasse zuzuordnen ist.

2 Einleitung

2.1 Der Geruchsinns- Aufbau des Riechsystems

In den beiden Nasenhöhlen befinden sich drei übereinander liegende, wulstartige Gebilde (Conchae nasales), die in toto mit respiratorischem oder olfaktorischem Epithel ausgestattet sind (Hatt, 2007). Dennoch ist nur die Oberste, die Concha nasalis superior mit dem olfaktorischen Epithel, dem Riechepithel ausgestattet (Schmidt, Lang, & Heckmann, 2010). Dieses Riechepithel besteht aus den eigentlichen Riechzellen, den Stützzellen und den Basalzellen. Die ca. 30 Mio. Riechsinneszellen des Menschen sind primäre, bipolare Zellen, die dem zentralen Nervensystem entspringen und in die Peripherie verlagert sind (Hatt, 2007). Die Sinneszellen verfügen über Riechhärchen, die auf der Riechschleimhaut die unterschiedlichen Moleküle der Atemluft binden können. Diese Fortsätze ziehen durch die Lamina cribrosa ossis ethmoidalis und bilden gemeinsam den 1. Hirnnerv, den N. olfactorius. (Trepel, 2008) Sie projizieren in den Bulbus olfactorius, wo die 1. Verschaltung in Einheiten, den Glomeruli stattfindet. Fortsätze, welche identische Geruchsqualitäten wahrnehmen, enden im selben Glomeruli. Das bedeutet, dass die unterschiedlichen Geruchsqualitäten topisch im Bulbus getrennt verarbeitet werden (Trepel, 2008). Über den Tractus olfactorius zieht die Riechinformation zum Trigonum olfactorium in der primären Riechrinde, in der sich der Tractus in die Striae olfactoriae mediales und laterales teilt. Der mediale Anteil zieht zum Tuberculum olfactorium und zur Area septalis und ist so für die Integration der Geruchswahrnehmung mit Reizen aus anderen Hirnarealen verantwortlich. Zu den Zielen des Tractus olfactorius lateralis gehört der präpiriforme Kortex, der entorhinale Kortex, als auch das Corpus amygdaloideum. Diese Fasern sollen der bewussten Duftwahrnehmung dienen (Kahle & Frotsche, 2013).

Darüber hinaus gibt es auch Duftstoffe, die nicht nur den N. olfactorius reizen, sondern teilweise oder ausschließlich den 5. Hirnnerven, den somatoafferenten N. trigeminus. Duftstoffe wie Zimt, Kaffee oder Phenylethylacetat (Rosenduft) werden eher über den N. olfactorius wahrgenommen, wohingegen stechende Gerüche wie Chlor, Ammoniak, Essigsäure, Eukalyptus oder Buttersäure vom N. trigeminus detektiert werden (Behrends, 2009).

2.2 Die olfaktorische Wahrnehmung

Zur Wahrnehmung von Gerüchen muss zunächst der Duftstoff an olfaktorische Rezeptorproteine binden (ORP). Beim Menschen codieren ungefähr 400 Gene für diese Rezeptorproteine (Reiß, 2009). Weitere 400 sind sogenannte Pseudogene, die als inaktive Abkömmlinge aktiver Gene durch zahlreiche Mutationen entstehen. Jedes aktive Gen kodiert nur einen Rezeptorproteintyp (Hummel & Welge-Lüssen, 2009), wodurch sich ca. 400 Rezeptorproteintypen ergeben. Weil ein Duft eine Vielzahl an unterschiedlichen Molekülen enthält, bindet ein Duftstoff auch an mehrere Rezeptorproteine. Wenn der Duftstoff an einen G-Protein- Rezeptor bindet, kommt es zur Aktivierung der Adenylatzyklase, die aus Adenosintriphosphat (ATP) das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) bildet. Das cAMP dockt an HCN-Kanäle (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation-channel), durch dessen anschließende Öffnung Natrium und Calcium einströmen. Das Calcium aktiviert einen Chlorid-Kanal, wodurch negativ geladenes Chlorid aus der Zelle strömt und das negative Membranpotenzial (-70mV) positiver wird. Wenn nun das Schwellenpotenzial von -50mV erreicht ist, entsteht ein Aktionspotenzial (Schmidt, Lang, & Heckmann, 2010).

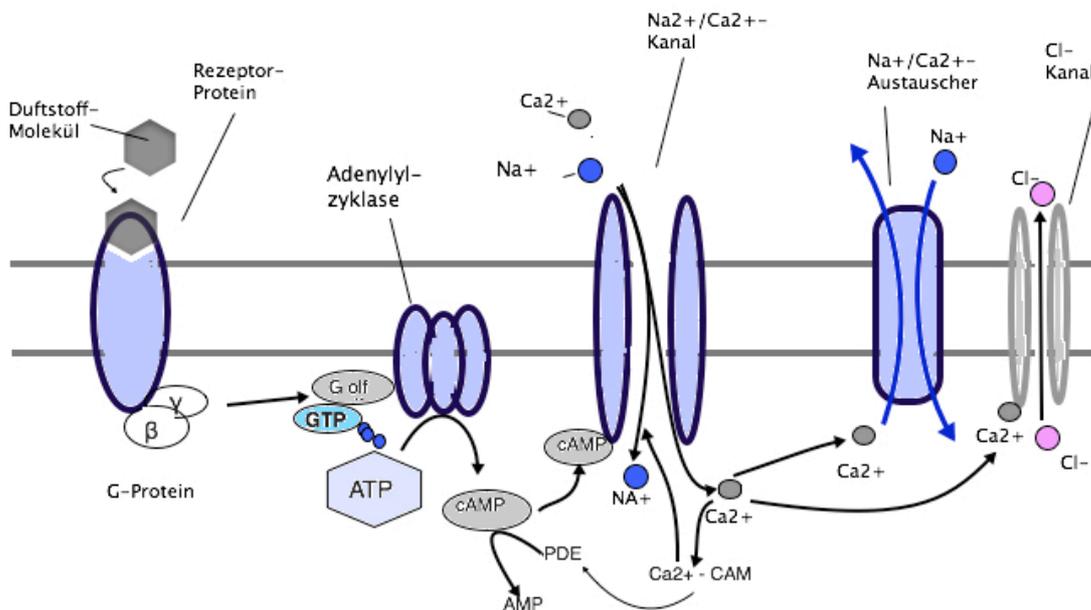


Abbildung 1 Ablauf der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftstoffmoleküls an einen spezifischen Rezeptor (Abbildung nach Hummel et al 2009)

2.3 Die trigeminale Wahrnehmung

Der Nervus trigeminus, als fünfter Hirnnerv, versorgt nicht nur motorisch die Kaumuskulatur und ist verantwortlich für die sensible Innervation eines Großteil des Gesichts, sondern ist auch für die sensible Innervation der Nasen- und Mundschleimhaut verantwortlich (Trepel, 2008). Die sensiblen Anteile des Trigemini­nus­nervs sind wesentlich an der Detektion von Gerüchen beteiligt, die als scharf, brennend, beißend oder stechend beschrieben werden. Er vermittelt bei Wirbeltieren den Schutz vor gefährlichen Einflüssen der Umwelt und kann sogenannte trigeminal induzierte Schutzreflexe wie eine Steigerung der Tränen- und Schleimhautsekretion bzw. eine Verminderung der Atemfrequenz hervorrufen (Legrum, 2015). Dieses System vermittelt vor allem Reflexe, die vor schädlichen Einflüssen schützen sollen. Die Nervenfasern detektieren den Geruch nicht mittels Sinneszellen, sondern mit Hilfe von freien Nervenendigungen der trigeminalen Neuronen. Sie verfügen auch nicht, wie das olfaktorische System, über olfaktorische Rezeptorproteine. An den Enden der Nervenfasern treffen die Duftmoleküle auf sensible Bereiche, binden dort an TRP- Rezeptorproteine (transient receptor potential channels) und lösen unter Umständen Aktionspotenziale aus. Ob ein Geruch als beißend oder stechend empfunden wird, wird durch das trigeminale System vermittelt (Mücke & Lemmen, 2010). Es können aber sehr viele Duftstoffe neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System aktivieren. Fast alle Geruchsstoffe stimulieren bei einer ausreichend hohen Konzentration auch die trigeminalen Endigungen in der Nase. Lediglich einige wenige, wie Vanillin oder Schwefelwasserstoff, besitzen keine trigeminale Aktivität (Müller, Frings, & Möhrle, 2015).

2.3 Adaptation an Duftstoffe

Wirkt ein Duftstoff über einen längeren Zeitraum auf die Riechschleimhaut, kommt es zu einer nachlassenden Reizantwort. Diesem Phänomen begegnen wir täglich, wenn wir zum Beispiel einen Raum betreten, der einen bestimmten Geruch aufweist, welchen wir so aus unserer alltäglichen Umgebung nicht kennen. Zunächst kommt uns dieser prägnant vor, aber schon nach kurzer Zeit nimmt die Perzeption ab. Die Duftmoleküle sind zwar noch in der Luft, wir nehmen sie aber nicht mehr in der Intensität wahr, wie zu Beginn. Bei der Duftdetektion führt die wiederholte oder länger andauernde Reizung mit einem

spezifischen Duft zu einer Adaptation und Absenkung der Wahrnehmung. Ferner ist die olfaktorische Adaption davon abhängig, wie stark der Duft ist, wie lange man ihm ausgesetzt ist und von der Umgebung, in der man mit diesem konfrontiert wird (Wilson, 2010).

Das durch den Prozess der Signaltransduktion in die Zelle gelangte Calcium bindet ab einer bestimmten Konzentration an das regulatorische Protein Calmodulin. Dieser Calcium-Calmodulin Komplex dockt nun an die HCN-Kanäle, welches dazu führt, dass diese gegenüber cAMP weniger empfindlich sind und sie schließlich wieder schließen. Daraus resultiert eine Verminderung der Aktionspotenzialfrequenz. Die Aktivität des Natrium-Calcium Austauschers, welcher Calcium im Austausch mit Natrium aus der Zelle befördert bestimmt maßgeblich die Dauer der Adaptation (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Das heißt, dass bei Menschen, die wiederholt oder dauerhaft einem Duft ausgesetzt sind, die Stimulus spezifische olfaktorische Sensitivität sinkt. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Entfernung der Duftquelle, die Sensitivität nach einer gewissen Zeit wieder steigen wird (Dalton P. , 2000).

Im Gegensatz zu den für die olfaktorische Wahrnehmung verantwortlichen Nervenfasern, weisen die trigeminalen Fasern eine deutlich längere Latenzzeit auf. Es kommt zu einer deutlich schwächer ausgeprägten Adaptation an Duftstoffe, die eher das trigeminale System reizen (Mücke & Lemmen, 2010).

2.4 Habituation an Duftstoffe

Bei dem Begriff der Habituation handelt es sich um einen Begriff aus dem Bereich der Lernpsychologie. Er ist definiert als abnehmende Verhaltensantwort, die aus einer wiederholten Stimulation resultiert und die nicht mit dem Prozess der Anpassung oder Ermüdung von sensorischen oder motorischen Neuronen einhergeht (Rankin, Abrams, & Barry, 2008). Im Gegensatz zur Adaptation handelt es sich um einen komplexen zentralen Lernvorgang, in den neben dem Riechzentrum u.a. auch das Kreislaufzentrum eine Rolle spielt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Im Unterschied zur Adaptation, welchem Prozess vor allem zugerechnet wird, dass die Rezeptoren, wie zum Beispiel in der Haut oder Nase, die den Reiz aufnehmen, mit der Zeit eine verminderte Antwort auf eine längere Reizexposition geben, versteht man unter der Habituation eher reduzierte Verhaltensantworten auf eine länger andauernde Exposition (Wilson, 2010).

Schon vor 40 Jahren wurde in einer Veröffentlichung der Autoren Thomson und Spencer (Thompson & Spencer, 1966) der Terminus Habituation charakterisiert, und die Habituation mit neun spezifischen Charakteristika beschrieben. Eine aktuellere Fassung aus dem Jahr 2008, die sich mit diesem Phänomen beschäftigt, stellt eine Überarbeitung unter Einbindung in der Zwischenzeit hinzugekommenen Beobachtungen durch eine US-amerikanische Forschergruppe um Rankin et al. dar.

Wie auch schon Thomson et al. beschrieben haben, kommt es bei einer wiederholten Reizung zu einer Abnahme der Wahrnehmung. Die Abnahme findet in den meisten Fällen exponentiell statt, kann aber auch linear sein. Für den Fall, dass die Reizdarbietung gestoppt wird nachdem ein Gewöhnungseffekt stattgefunden hat, kommt es nach einer gewissen Zeit zu einer Entwöhnung und die Antwort auf den Reiz, bei dem es zuvor zu einer Gewöhnung gekommen war, steigt. Mit dem Terminus Verstärkung ist im Rahmen der Gewöhnung der Effekt gemeint, der beschreibt, dass bei einer wiederholten Abfolge von Gewöhnungsphasen mit Stimulus und Entwöhnungsphasen ohne Stimulus, die Zeit der Phasen der Gewöhnung bzw. der Entwöhnung kürzer wird.

Bei gleichbleibendem Versuchsaufbau, aber bei Erhöhung der Frequenz der Reizdarbietung kommt es zu einer schnelleren Abnahme der Reizantwort, als zuvor. Weiterhin wurde gezeigt, dass je schwächer die Intensität eines Stimulus ist, desto schneller und ausgeprägter ist eine Gewöhnung zu beobachten. Dahingehend wird bei sehr starken Reizen häufig nur eine geringe bis keine Gewöhnung beobachtet. Ferner ist aber im Rahmen der Habituation zu beobachten, dass bei gleichbleibender Art und Weise der Reizung, die zu beobachtende Abnahme in der Antwort nicht immer identisch ist, sondern abhängig von dem Stimulus ist (Rankin, Abrams, & Barry, 2008).

Im Fall, dass die Reizdarbietung beendet wird, nähert sich die Antwort auf den Reiz nach einer Phase der Entwöhnung mit der Zeit wieder dem Ausgangsniveau an (Thompson & Spencer, 1966).

2.5 Unterschiede in der Duftwahrnehmung und Gewöhnung von jungen und alten Menschen

Wie zahlreiche Studien zeigen, die sich mit dem Riechvermögen beschäftigt haben, kommt es im Laufe des Lebens zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Riechvermögens. Mit zunehmendem Alter wird eine Verschlechterung in der Wahrnehmung als auch in der Diskrimination von Duftstoffen verzeichnet (Schiffmann & Pasternak, 1979) (Doty R. , 1984) Auch wurde in Studien ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz von Riechstörungen im Alter beschrieben, die in der Altersgruppe der 50-60- Jährigen bei 6,1 % liegt, in der Gruppe der 80-97- Jährigen bei 62,5% liegt (Murphy & Schubert, 2002). Ursächlich hierfür sind auf der einen Seite anatomische Ursachen verantwortlich, die mit dem olfaktorischen Epithel zusammenhängen, welches über die Zeit an Regenerationsfähigkeit verliert und sich in seiner Struktur verändert (Escada, 2009). Auf der anderen Seite steht der Zusammenhang mit Erkrankungen des höheren Lebensalters wie Parkinson, Demenz oder Erkrankungen chronisch- entzündlicher Genese, die einen Einfluss auf das Riechvermögen haben (Doty R. , 1984).

Ob eine verminderte Duftwahrnehmung auf Grund fortgeschrittenen Alters auch einen Einfluss auf die Gewöhnung an Düfte hat, wurde in der Mehrzahl der Studien nicht berücksichtigt, die die Veränderung der Duftwahrnehmung im Alter untersuchten. Es wurde lediglich in verschiedenen Arbeiten zu dem Thema Verschlechterung der Riechwahrnehmung im Alter diskutiert, in wie weit Einschränkungen in der Geruchsdetektion auch die Gewöhnung an Gerüche verändert (Dalton & Wysocki, 1996).

3 Probanden und Methoden

3.1 Ethikvotum

Die verwendeten Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie erhoben, welche entsprechend der Deklaration von Helsinki zu den „ethischen Grundsätzen für die Forschung an Menschen“ durchgeführt worden ist. Der Ethikantrag zu der Studie mit dem Titel „Kurz- und Langzeitgewöhnung an Gerüche bei jungen und älteren Erwachsenen“ wurde im August 2014 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl-Gustav Carus unter dem Vorsitzenden Herrn Prof. Dr. med. U. Platzbecker genehmigt. Die Testung der Probanden begann im Februar 2015 und wurde im Mai desselben Jahres abgeschlossen.

3.2 Probanden

In diese prospektive Studie wurden insgesamt 57 Teilnehmer eingeschlossen, von denen zum Zeitpunkt der Testung 29 in die Altersgruppe der 18-35- Jährigen und 28 Teilnehmer in die Gruppe der über 50-80- Jährigen eingeschlossen wurden. Es wurden 28 weibliche und 29 männliche Probanden getestet. Jeder Proband musste in einem fest definierten Zeitraum zu den Terminen erscheinen. Von den 57 Probanden brach ein männlicher Teilnehmer aus der Altersgruppe der 18-35- Jährigen aus nicht weiter erläuterten Gründen die Studie ab. Die bei diesem Teilnehmer erhobenen Daten wurden nachfolgend nicht berücksichtigt.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren chronische Erkrankungen, Asthma, Migräne, angeborener oder erworbener Riechverlust, Schwangerschaft Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom sowie Nikotinkonsum. Ferner sollten die Probanden während der Testwochen nicht verreisen und gewährleisten können, dass sie in dem Raum, in dem der Duftspender aufgestellt wurde, täglich mindestens 4 Stunden verbringen konnten.

Den Probanden wurde das Studiendesign ausführlich dargelegt, sowie wurden sie über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt, anschließend erfolgte die schriftliche Einwilligung in die Studie.

3.3 Duftstoffe für die Kurz- und Langzeitgewöhnung

Im Rahmen der Kurzzeitgewöhnung, welche in der zweiten Woche der Studie im Rahmen der 2. Testung stattfindet, wird für die Kohorte, die mit dem Duftstoff Iron Alpha getestet werden, 15g Iron Alpha und 35g Dowanol DPM Glycol Methylether in einem Glaszylinder vermischt. Für die andere Kohorte, die dem Duftstoff Manzanate zugeordnet wurden, werden 30g Manzanate und 20g Dowanol TPM Glycol Ether vermischt. Beide verdünnten Düfte werden nun jeweils in ein Glasgefäß gefüllt, welches über einen Silikonschlauch mit dem Olfaktometer verbunden ist.

Im Rahmen der Langzeitgewöhnung wird für die 14-tägige Testung für jeden teilnehmenden Probanden, die dem Duft Manzanate exponiert sein werden, 30g Manzanate und 20g Dowanol TPM Glycol Ether und für die Gruppe, die dem Duft Iron Alpha exponiert sein werden, 15g Iron Alpha und 35g Dowanol DPM Glycol Methylether, in eine insgesamt 60ml fassende Glasflasche gefüllt, verrührt und anschließend mit einem Schraubdeckel aus Kunststoff luftdicht verschlossen.

Bei den beiden für die Testungen einbezogenen Düfte Iron Alpha und Manzanate handelt es sich um Wohlfühldüfte. Beide Duftstoffe wurden unverdünnt von der Firma Givaudan® (Vernier, Schweiz) zur Verfügung gestellt und im Labor des Zentrums für Riechen und Schmeckens der HNO-Klinik des Uniklinikums Dresden mit dem oben angegebenen Dowanol DPM Glycol Methylether bzw. Dowanol TPM Glycol Ether verdünnt. Ausgewählt wurden sie, weil sie auf Grund der chemischen Beschaffenheit, vor allem als lipophile Substanz das trigeminale System bzw. als nicht lipophile das nicht trigeminale System reizen. Weder der lipophile, noch der nicht lipophile Duft sind einem spezifischen Duft oder Geruch zuzuordnen. Der verwendete Duftstoff Manzanate hat in der oben angegebenen Verdünnung einen fruchtigen, nach reifen Äpfel und süßer Ananas riechenden Charakter, wobei die Komponente des süßen Apfel überwiegt. Der Duftstoff Iron Alpha hat eine dezente Bitternote mit Steinobst und Fruchtaromen mit dezenten Anklängen von Pfirsich.

3.4 Zeitraum

Von dem Studiendesign wurde vorgegeben, dass die 57 Probanden insgesamt zu fünf Testungen erscheinen mussten. Zwischen den Terminen 1-2 und 3-5 betrug der Zeitraum sieben Tage und der Zeitraum zwischen Termin 2 und Termin 3 vierzehn Tage. Die Studie erstreckte sich somit über einen Zeitraum von 6 Wochen. Aufgeteilt in zwei Gruppen wurden die ersten 31 Studienteilnehmer im in den Monaten Februar bis März und die übrigen 27 Teilnehmer in den Monaten April bis Mai des Jahres 2015 getestet.

3.5 Testung des Riechvermögens mit dem SDI-Test

Um das allgemeine Riechvermögen der Probanden zu testen, wurde bei dem ersten Termin mit den Probanden ein SDI-Test durchgeführt, der mittels „Sniffin‘ Sticks“ (Hummel et al. 1997) überprüft, ob Probanden in der Lage sind, eine Identifikation von Duftstoffen, eine Unterscheidung von Duftstoffen vornehmen können als auch getestet, wie hoch die Duftkonzentration mindestens sein muss, damit der Proband sie gerade noch wahrnehmen kann. Der Sniffin‘ Sticks Test ist ein von der Deutschen Gesellschaft für Olfaktologie und Gustologie empfohlenes Verfahren zur Untersuchung des Riechvermögens entwickelt 1996 von Kobal et al..

Der SDI Test beinhaltet einen Schwellentest, einen Diskriminationstest und einen Identifikationstest. Diese drei Tests überprüfen drei Fähigkeiten des Riechorgans (Hummel et al. 1997). Zu Beginn des Tests wird für eine möglichst geruchsarme und ruhige Umgebung gesorgt. Der Untersucher trägt während der Testungen möglichst geruchsneutrale Einmalhandschuhe, um zu verhindern, dass das Ergebnis durch Gerüche der Hände verfälscht wird. Die Handschuhe müssen zwischen dem Schwellen-, Diskriminations-, Identifikationstest jeweils gewechselt werden, um eine Kontamination zu verhindern. Es ist zu empfehlen, dass der Untersucher am Tag der Testung weder ein Parfüm aufträgt noch ein geruchsintensives Deo oder Shampoo verwendet. Der zu testende Proband, wie auch der Untersucher dürfen keine Kaugummis oder Bonbons kurz vor oder während der Testung verwenden.

3.5.1 Identifikationstest

Bei dem Identifikationstest wird mit Hilfe von 16 verschiedenen Riechstiften überprüft, ob der Proband einen bestimmten Duftstoff einer zugehörigen Abbildung zuordnen kann. Dem Probanden wird jeweils ein, mit einem Duftstoff präparierter Riechstift präsentiert. Zeitgleich wird ihm eine Karte gezeigt, auf der vier verschiedene Objekte abgebildet sind. Nun soll der Proband sagen, nach welchem Objekt der Riechstift am ehesten riecht. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt hier 16 Punkte. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben.

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

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests. Ausgewählt wird von der Untersuchungsperson jeweils eine von den vier, zur Wahl stehenden Antwortmöglichkeiten. Die fett gedruckten Begriffe sind die korrekten Antworten

3.5.2 Diskriminationstest

Für die beiden folgenden Tests werden dem Probanden mittels eines keimarmen Mundschutzes aus dem medizinischen Bereich die Augen verbunden. Der Diskriminationstest wird auch mit Hilfe von Riechstiften durchgeführt. In 16 Durchläufen werden dem Probanden jeweils drei Duftstifte präsentiert, wobei jeweils zwei mit dem identischen Duftstoff und einer mit einem anderen Duftstoff gefüllt sind. Es gilt den Riechstift zu benennen, der anders als die beiden Anderen riecht. Wie bei dem Identifikationstest können auch hier maximal 16 Punkte erreicht werden, wobei auch bei diesem Test pro korrekt benannten Riechstift ein Punkt vergeben wird.

3.5.3 Schwellentest

Mit Hilfe des Schwellentests wird die Riechschwelle bestimmt. Für diese Studie wurde der Test dahingehend abgewandelt, dass der Test die spezifische Riechschwelle für jeweils den zu testenden Duftstoff ermittelt. So wird quantitativ das individuelle Riechvermögen für den lipophilen Duft Manzanate und den nicht lipophilen Duft Iron Alpha festgestellt. Dazu wurden zwei Test-sets, eines für den Duft Iron Alpha und eines für den Duft Manzanate erstellt, die Riechproben des zu testenden Dufts in 24 verschiedenen Duftkonzentrationen enthalten. Bei der Präparation wurden die in der in Tabelle 2 und Tabelle 3 angegebenen Konzentrationen verwendet. Verdünnt wurde die angegebene Menge Iron Alpha bzw. Manzanate mit Diethylphthalat (DEP).

Triplett	Iron Alpha-Konzentration in %	Triplett	Iron Alpha-Konzentration in %	Triplett	Iron Alpha-Konzentration in %
1	2	9	0.0078125	17	3.05176E-05
2	1	10	0.00390625	18	1.52588E-05
3	0.5	11	0.001953125	19	7.62939E-06
4	0.25	12	0.000976563	20	3.8147E-06
5	0.125	13	0.000488281	21	1.90735E-06
6	0.0625	14	0.000244141	22	9.53674E-07
7	0.03125	15	0.00012207	23	4.76837E-07
8	0.015625	16	6.10352E-05	24	2.38419E-07

Tabelle 2: Verdünnungskonzentrationen für die Duftproben 1-24 des Duftstoffs Iron Alpha

Triplett	Manzanate-Konzentration in %	Triplett	Manzanate-Konzentration in %	Triplett	Manzanate-Konzentration in %
1	0.2	9	0.00078125	17	3.05176E-06
2	0.1	10	0.000390625	18	1.52588E-06
3	0.05	11	0.000195313	19	7.62939E-07
4	0.025	12	9.76563E-05	20	3.8147E-07
5	0.0125	13	4.88281E-05	21	1.90735E-07
6	0.00625	14	2.44141E-05	22	9.53674E-08
7	0.003125	15	1.2207E-05	23	4.76837E-08
8	0.0015625	16	6.10352E-06	24	2.38419E-08

Tabelle 3: Verdünnungskonzentrationen für die Duftproben 1-24 des Duftstoffs Manzanate

Äquivalent zum Diskriminationstest, als Bestandteil des SDI- Tests, werden dem Probanden bei dem Schwellentest die drei vorbereiteten Duftproben präsentiert, von denen zwei ausschließlich Diethylphthalat enthalten und einer der drei, in Abhängigkeit davon, für welchen Duftstoff die Riechschwelle ermittelt werden soll, entweder Manzanate oder Iron Alpha enthält. Vor Beginn der Schwellenmessung, werden die Probanden mit dem Geruch von Iron Alpha bzw. Manzanate, anhand der Probe mit der Nummer 1, vertraut gemacht. Diese enthält die höchste Konzentration und sollte von allen Teilnehmern wahrgenommen werden.

Begonnen wird die Testung mit der niedrigsten Konzentration, der Stufe 24. Dieser Schwellentest wurde in zwei Ausführungen hergestellt. Das eine Test-set wurde mit dem Duftstoff Manzanate und das Andere mit dem Duftstoff Iron Alpha präpariert. Wird der Duftstoff nicht korrekt benannt, wählt der Untersucher jeweils die nächst höhere Duftkonzentration. Das Procedere wird solange wiederholt, bis der Proband zweimal in Folge den Riechstift mit dem jeweiligen Duft aus dem Triplet korrekt gewählt hat. Wenn nun zweimal in Folge die richtige Auswahl getroffen wurde, wird wieder eine Konzentrationsstufe niedriger gewählt, bis der Proband die richtige Duftprobe nicht mehr korrekt benennen kann. Mit Hilfe eines festgelegten Schemas wird dieses Procedere so lange durchgeführt, bis ein Mittelwert der sicher erkannten Duftkonzentration bestimmt

werden kann. Für die Ermittlung des Mittelwerts werden die Werte der in Tabelle 4 grau straffierten Kästchen addiert und mit der Zahl 4 dividiert.

1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17	xx		xx				
18	-	xx	-	xx	xx		xx
19	-	x-		x-		-	
20	-						
21	-						
22	-						
23	-						
24	-						

Tabelle 4: Beispielhafte Protokollierung der Ergebnisse des Schwellentests. Die Testung wurde bei Konzentrationsschwelle „24“ begonnen. Ein „Strich“ bedeutet, dass der Duft nicht korrekt erkannt wurde. Identifizierte der Proband den angebotenen Duft korrekt, wurde ein „x“ eingetragen. Wenn der Duft zweimal korrekt erkannt wurde, erfolgte die Eintragung „xx“

3.6 Testungen

3.6.1 1. Testung

Zu Beginn der Studie, am ersten Termin des 6-wöchigen Studienzeitraums, wird zunächst das allgemeine Riechvermögen der Probanden mit Hilfe des Schwellen-, Diskriminations- und des Identifikationstests überprüft, um ausschließlich Teilnehmer in die Studie einzuschließen, bei denen eine Normosmie vorliegt. Mit Hilfe des Schwellentests erfolgte eine spezifische Riechschwellenbestimmung für die beiden in der Studie verwendeten Duftstoffe Manzanate bzw. Iron Alpha.



Abbildung 2: Duftproben für die Schwellentestung, präpariert mit dem Duft Manzanate oder dem Duft Iron Alpha

3.6.2 2. Testung

Im Rahmen der zweiten Sitzung, in der zweiten Woche, wird eine Wiederholung des Schwellentest mit den beiden Duftstoffen Iron Alpha und Manzanate vorgenommen und wie bei der Testung in der ersten Woche, jeweils einen Schwellenwert für die beiden zu testenden Duftstoffe ermittelt.

Im Anschluss an die Bestimmung der Riechschwelle wird ein im Folgenden noch näher erläuteter Kurzzeitgewöhnungstest durchgeführt. Dieser Test ist in vier Abschnitte gegliedert. In jedem der Abschnitte wird der Duftstoff über einen Schlauch mit Hilfe eines computergesteuerten Riechreizgenerators (Riech-O- Mat) in beide Nasenlöcher des Probanden geleitet. Es wird ein Kurzzeitgewöhnungstest zunächst für den Duftstoff Iron Alpha durchgeführt, dann für den Duftstoff Manzanate (Abb. 2a). Während der vier Durchläufe werden für die beiden Duftstoffe Manzanate und Iron Alpha identische Konzentrationen gewählt. Im ersten Durchgang (Abb. 2a) des Tests wird ausschließlich der Duft Iron Alpha appliziert. Es wird ein Duftstoß für eine Dauer von vier Sekunden in die Nase des Probanden geleitet. Innerhalb einer 10s langen Pause soll der Proband auf einer Papierskala von „1“ bis „10“ angeben, wie stark er den Duft wahrgenommen hat, wobei „1“ die schwächste und „10“ der stärksten Wahrnehmung entspricht (siehe Anhang).

Anschließend wird für den Testzeitraum von 240s der Duft Iron Alpha in die Nase geleitet. Innerhalb dieses 240s langen Zeitraums soll der Teilnehmer die Intensität des Duftstoffes mittels eines mechanischen Instruments bewerten. Zum Einsatz kommt eine handelsübliche

5 ml Spritze aus Kunststoff, die über einen Silikonschlauch mit einer Black Box verbunden ist, die wiederum an einen Computer angeschlossen wird. Der Proband wird nun aufgefordert, während der 240s langen Testphase den Kolben in Abhängigkeit von der wahrgenommenen Duftintensität zu drücken. Wird der Duft intensiver wahrgenommen, soll der Kolben durch den Probanden stärker gedrückt werden und dementsprechend schwächer, wenn die subjektive Duftempfindung des Probanden nachlässt. In dem Schlauch und der Spritze herrscht ein Unterdruck, sodass der Kolben beim Nicht-Betätigen sich wieder automatisch herausdrückt. Der Computer registriert mit Hilfe des Programms Excel alle 0,25s einen Wert, in Abhängigkeit von der Kraft, mit welcher der Proband den Kolben hinein drückt. Begonnen wird mit einer Eichung, bei der jeder Proband exakt den Kolben so drückt, dass das Programm einen Wert von „60“ (+/- 3) registriert. Es werden höhere Werte aufgezeichnet, wenn der Kolben stärker herabgedrückt wird und niedrigere, wenn der Druck auf den Kolben verringert wird.

Zum Abschluss des Messabschnitts wird nach einer 5s langen Pause dem Probanden für weitere 4s der Duftstoff zugeleitet, der wiederum mittels Stift auf der Papierskala bewertet werden soll (Abb. 2a). Exakt dieses Procedere wird nach einer 5-minütigen Pause mit dem Duftstoff Manzanate durchgeführt (Abb. 2b).

Im dritten und vierten Durchlauf der Messung wird überprüft, ob eine sogenannte Kreuz-Gewöhnung (Cross-habituatation) stattfindet, wenn innerhalb eines Messabschnitts nicht nur ein Duftstoff verwendet wird, sondern beide Düfte kombiniert werden. Um dieses zu testen, wird im dritten Durchlauf für zunächst 4s der Duft Iron Alpha dem Probanden dargeboten, anschließend für 240s wieder Iron Alpha und zum Abschluss für 4s der Duft Manzanate (Abb. 2c).

Im letzten Durchlauf wird dem Probanden nach dem oben beschriebenen Schema zunächst 4s Manzanate, dann 240s Manzanate und abschließend 4 s Iron Alpha in die Nase geleitet (Abb. 2d).

Im Anschluss an die oben genannten Testungen wird den Probanden im Rahmen der Überprüfung der Langzeitgewöhnung entweder der Duftstoff Manzanate oder Iron Alpha in einer im Folgenden näher beschriebenen Konzentration in einem verschlossenen Glasgefäß ausgehändigt, mit dem Hinweis, dieses am darauffolgenden Tag zu Hause in einem Raum aufzustellen, in dem sie die kommenden 14 Tage mindestens vier Stunden verbringen würden. Von den insgesamt 57 Teilnehmern wurde 29 Probanden der Duft Iron Alpha und 28 Probanden der Duft Manzanate ausgehändigt. Darüber hinaus werden die Probanden aufgefordert, in den kommenden Tagen auf einem vorbereiteten Arbeitsblatt

(siehe Anhang) täglich die Anzahl der Stunden zu dokumentieren, die sie in dem Raum verbringen, in welchem der Duftstoff durch sie aufgestellt wurde.

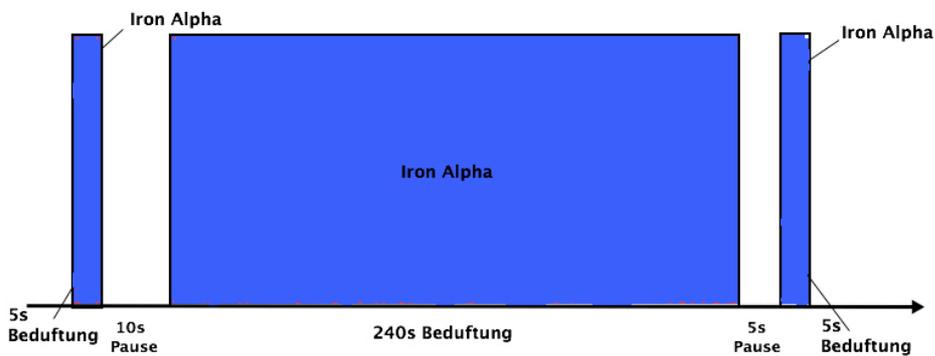


Abbildung 3: Es wird 5s lang der Duft Iron Alpha, anschließend nach einer 10s langen Pause, 240s lang wieder Iron Alpha appliziert. Im Anschluss an eine 5 s lange Pause, wird für die Zeit von 5s nochmals der Duft Iron Alpha dem Probanden in beide Nasenlöcher geleitet

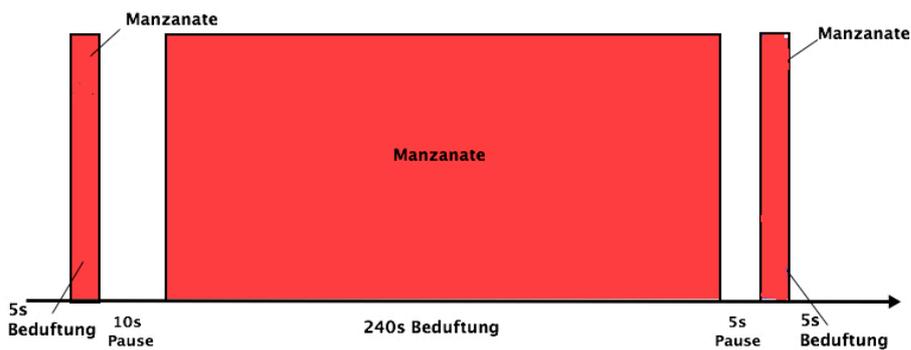


Abbildung 4: Es wird 5s lang der Duft Manzanate, anschließend nach einer 10s langen Pause, 240s lang wieder Manzanate appliziert. Im Anschluss an eine 5 s lange Pause, wird für die Zeit von 5s nochmals der Duft Manzanate dem Probanden in beide Nasenlöcher geleitet

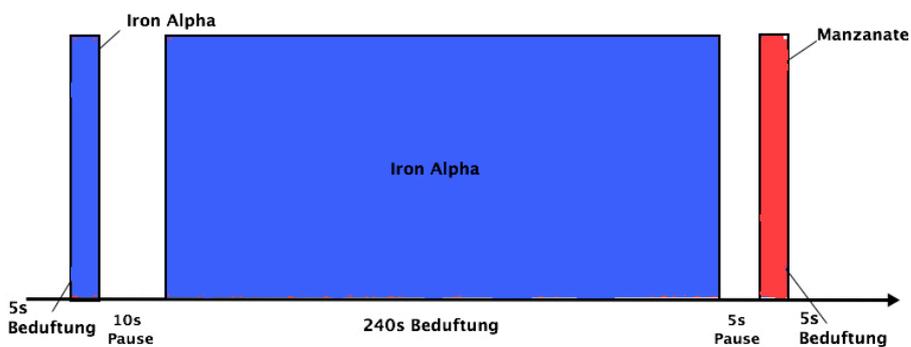


Abbildung 5: Es wird 5s lang der Duft Iron Alpha, anschließend nach einer 10s langen Pause, 240s lang wieder Duft Iron Alpha appliziert. Im Anschluss an eine 5 s lange Pause, wird für die Zeit von 5s der Duft Manzanate dem Probanden in beide Nasenlöcher geleitet

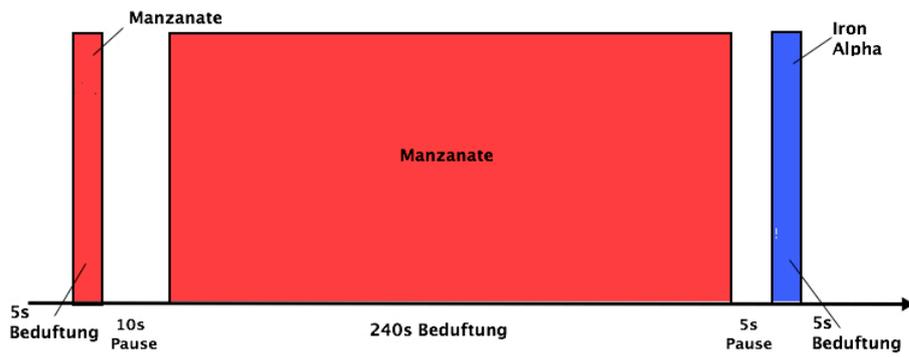


Abbildung 6: Es wird 5s lang der Duft Manzanate, anschließend nach einer 10s langen Pause, 240s lang wieder Duft Manzanate appliziert. Im Anschluss an eine 5 s lange Pause, wird für die Zeit von 5s der Duft Iron Alpha dem Probanden in beide Nasenlöcher geleitet

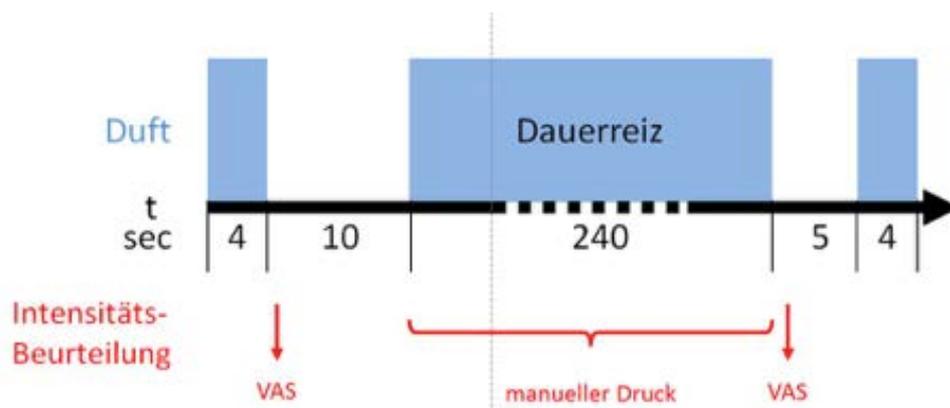


Abbildung 7: Für die Intensitätsschätzungen der kurzen Reize wird eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet, und während der Dauerreizung, die zu Kurzzeithabituation führt, benutzen die Teilnehmer ein spezielles Gerät, das kontinuierlich manuell erzeugten Druck erfasst: je stärker der Druck, umso intensiver die Geruchswahrnehmung

3.6.3 Testungen 3-5

Die dritte Testung wird mit einem Abstand von genau 14 Tagen zum zweiten Termin durchgeführt und die weiteren beiden Testungen vier und fünf mit einem Abstand von exakt jeweils sieben Tagen.

Im Rahmen der Testungen 3-5 werden der Schwellentest für die beiden Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate wiederholt und die jeweiligen Ergebnisse aufgezeichnet.



Abbildung 8: Versuchsaufbau mit Nasenschläuchen und Aktivitätsanzeige für die Kurzzeitgewöhnung. Der Proband hat jeweils in ein Nasenloch einen der beiden Kunststoffschläuche eingeführt. Den Kolben mit Spritze, die er in Abhängigkeit der wahrgenommenen Duftstärke herein drückt, hält er in einer Hand. Rechts im Bild ist ein Olfaktometer zu sehen, das Luft mit entweder Iron Alpha oder Manzanate vermischt und anschließend mit Wasser angefeuchtet dem Probanden in die Nase leitet

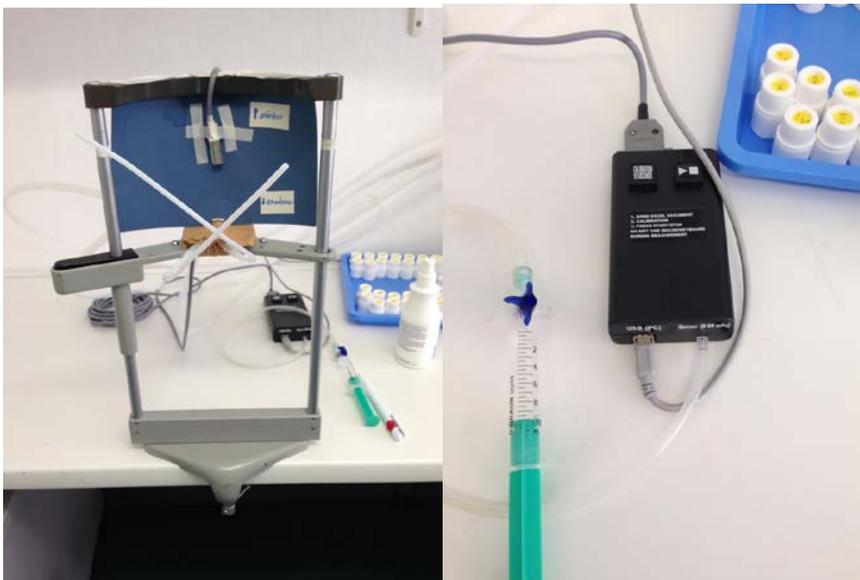


Abbildung 9: Versuchsaufbau mit zwei Kunststoffschläuchen, die von dem Probanden in die Nase ca. 1cm eingeführt werden. In seiner dominanten Hand hält er die Einmalspritze.

3.7 Auswertung

3.7.1 Ergebnisse der Kurz- und Langzeitgewöhnung

Die statistische Auswertung und die graphische Visualisierung der Riechschwellen für die verwendeten Duftstoffe erfolgte mit Hilfe der Programme Excel® 2010 (Microsoft, Redmont, USA) und SPSS® (Statistical Packages for Social Sciences, Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, USA). Die Daten der Probanden wurden zunächst zwei Gruppen zugeordnet. Die eine Gruppe, welche den Duft Iron Alpha für Langzeitgewöhnung ausgehändigt bekam und die andere Gruppe, die den Duft Manzanate in der 14-tägigen Testphase verwenden sollte. Diese beiden Probandengruppen wurden weiter in die Kategorien männlich und weiblich und in die beiden Altersgruppen 18-35- und 50-80- Jahre unterteilt.

Es wurden jeweils die Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle für die Riechschwellen, die an jeder der fünf Testungen/ Messungen erhoben worden sind, berechnet. Um die Mittelwerte innerhalb einer Duftgruppe vergleichen zu können, wurde mittels des Statistikprogramms SPSS ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt, um die Mittelwerte zwischen den beiden Duftgruppen zu vergleichen, wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikansniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

In die Studie wurden zu Beginn insgesamt 57 Probanden eingeschlossen, welche die Teilnahmebedingungen erfüllen konnten. Ein männlicher Proband aus der Altersgruppe 18-35 Jahre beendete die Studie auf eigenen Wunsch vorzeitig nach der 2. Testung, seine Daten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es wurden somit 28 weibliche und 28 männliche Probanden getestet, von denen die Werte in die Studie eingeflossen sind.

Exakt die Hälfte der Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Messungen zwischen 18-35 Jahre alt, die andere Hälfte der Teilnehmergruppe war zum Zeitpunkt der Messung 50-80 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Probanden in der Altersgruppe 18-35- Jahre betrug 26 (SD= 3) Jahre und in der Gruppe ab 50 Jahre betrug es 61 (SD= 9) Jahre.

Anzahl (n)	Altersgruppe 18-35 Jahre	Altersgruppe 50-80 Jahre
Geschlecht		
Männlich	15	13
Weiblich	13	15
Mittelwert Alter (\pm SD) (in Jahren)	26 (\pm 3)	61 (\pm 9)
Altersbereich (in Jahren)	(20-31)	(50-78)

Tabelle 5: Überblick über Alters- und Geschlechterverteilung der Probandenkohorte

4.2.1 Überprüfung des Riechvermögens

Im Rahmen des Identifikationstests, durchgeführt zu Beginn der Studie als Teil des allgemeinen Riechtests, wurde von den Probanden ein Wert von durchschnittlich 14 (SD= 1,74) von 16 möglichen Punkten erreicht. Beim Diskriminationstest erzielten die Teilnehmer durchschnittlich einen Wert von 14,02 (SD= 1,52) von maximal 16 möglichen Punkten. Bei keinem der getesteten Probanden wurde eine Hyposmie oder Anosmie diagnostiziert, es konnte somit bei allen Studienteilnehmern von einer Normosmie ausgegangen werden.

4.2.2 Ergebnisse des Kurzzeitgewöhnungstests

Im Rahmen des Kurzzeitgewöhnungstests wurde die subjektive Wahrnehmung von Duftstoffen über einen Zeitraum von 240s aufgezeichnet. Begonnen wurde mit der Messung bei dem Ausgangswert 65. Nach der ersten Minute der Messung registrierte das System, gemessen mit dem Duft Iron Alpha, Werte von durchschnittlich 53,68 (SD=18,25), für den Duft Manzanate wurde im gleichen Zeitraum ein durchschnittlicher Wert von 60,88 (SD=17,90) aufgezeichnet. Die folgenden Messungen für Iron Alpha zeigen, dass es im Verlauf der nächsten drei Minuten zu einer Reduktion der Wahrnehmung des Dufts kommt. Aus den Werten der Messungen nach der vierten Minute lässt sich ein Mittelwert von 31,50 (SD=22,90) bilden.

Im Vergleich wird für den Duftstoff Manzanate ebenso eine Abnahme in der durchschnittlichen Wahrnehmung von 60,88 nach der ersten Minute (SD=17,90) auf 35,67 (SD=22,72) in der vierten Minute registriert.

Es lässt sich ein signifikanter Unterschied in der Abnahme der Wahrnehmung von Duftstoff Iron Alpha und Manzanate von den durchschnittlichen Werten in der ersten und vierten Minute feststellen.

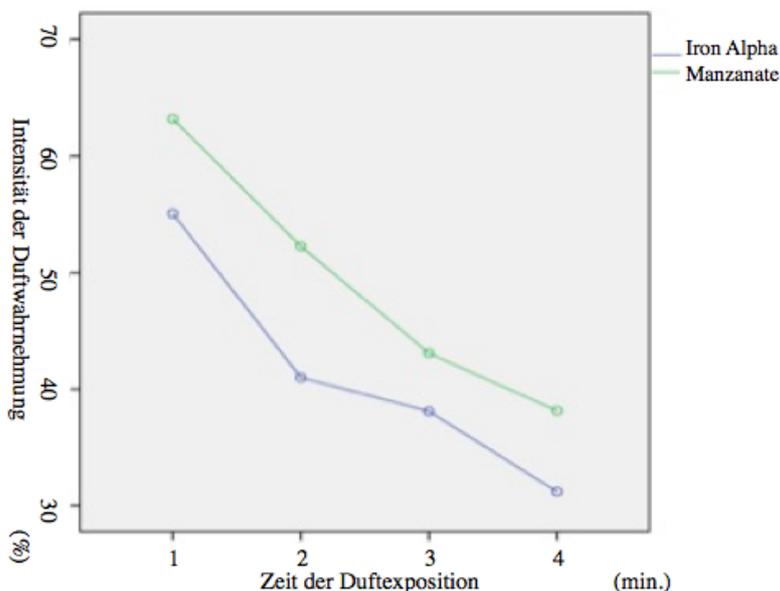


Abbildung 10: Durchschnittliche Wahrnehmung der Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate im Verlauf der vier Minuten langen Testung. Die grüne Kurve zeigt die Ergebnisse für den Duft Manzanate, die blaue die für den Duft Iron Alpha

4.2.3 Ergebnisse des Kurzzeitgewöhnungstests

Im ersten der insgesamt vier Durchläufe, in dem die Teilnehmer zunächst den Duft Iron Alpha für 4 Sekunden appliziert bekamen, zeigt die Auswertung, dass dieser auf einer Skala von 0 bis 100% mit durchschnittlich 52% (SD= 21) bewertet wurde. Nach Abschluss der 240s langen Beduftung mit Iron Alpha wurde die Intensität des im Anschluss applizierten Duftstoßes mit durchschnittlich 25% (SD= 14) angegeben, folglich wurde eine Abnahme von **52%** registriert.

Im zweiten Durchgang, bei dem mit dem Duft Manzanate getestet worden ist, wurde die 4 Sekunden lange Duftapplikation mit einer Stärke von durchschnittlich 53% (SD= 25) bewertet, nach der 240 Sekunden langen Beduftung mit Manzanate wurde diese anschließend mit 22% (SD= 14) bewertet. Für diesen Duft wird eine Abnahme um durchschnittlich **58%** festgestellt.

Im dritten Durchgang wurde die subjektiv wahrgenommene Intensität des 4 Sekunden langen Duftstoßes mit Iron Alpha mit durchschnittlich 51% (SD= 19) angegeben, appliziert vor der 240 Sekunden langen Beduftung mit Iron Alpha.

Nachdem darauffolgend 240 Sekunden lang der Duft Manzanate dem Probanden in die Nase geleitet wurde, bekam er einen 4 Sekunden langen Duftstoß mit Iron Alpha. Dieser kurze Duftstoß mit Iron Alpha wurde anschließend mit durchschnittlich 36% (SD= 26) bewertet. Es kommt zu einer Abnahme um **25%**.

Im darauffolgenden vierten Durchlauf wurde die Intensität des ersten kurzen Duftstoßes mit dem Duft Manzanate mit durchschnittlich 52% (SD= 21) angegeben. Im Anschluss an die 240 Sekunden lange Beduftung mit Iron Alpha wurde die Intensität des Duftstoßes mit Manzanate mit durchschnittlich 31% (SD= 23) angegeben. Es kommt zu einer Abnahme um durchschnittlich **40%**.

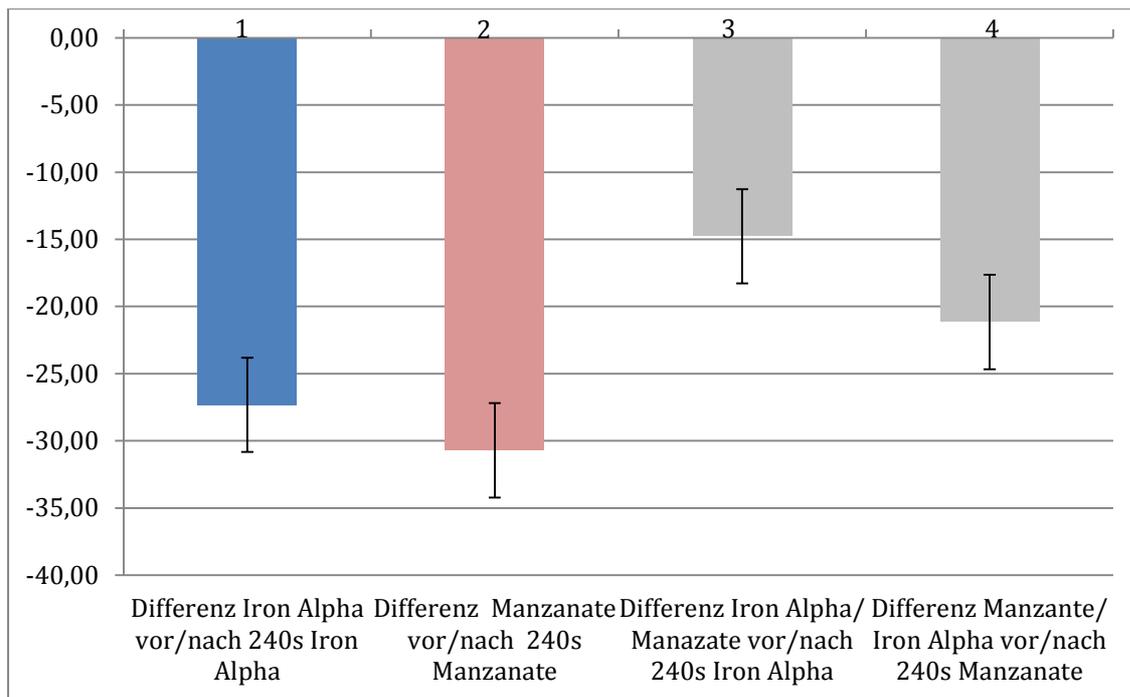


Tabelle 6: Das Säulendiagramm zeigt die Differenz in der Wahrnehmung von Duftstoff Iron Alpha bzw. Manzanate vor und nach der 240s langen Beduftung. Die Säule mit der Ziffer 1 zeigt die Differenz für den Durchgang, bei dem ausschließlich mit dem Duft Iron Alpha getestet wurde. Die Säule mit der Ziffer 2 zeigt die Differenz für den Durchgang, bei dem ausschließlich mit dem Duft Manzanate getestet wurde. Die Säule mit der Ziffer 3 zeigt die Änderung in der Wahrnehmung des kurzen Duftstoßes, wenn der kurze Duftstoß zu Beginn der Testung und der 240s lange Duftstoß mit Iron Alpha erfolgte und anschließend ein kurzer Duftstoß mit Manzanate erfolgte. Die Säule mit der Ziffer 4 zeigt die Differenz der beiden kurzen Duftstoße, wenn der erste kurze und der 240s lange Duftstoß mit Manzanate erfolgten und der anschließend kurze Duftstoß mit Iron Alpha erfolgte

4.3 Ergebnisse des Schwellentests für Manzanate

Die eingeschlossenen Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die erste Gruppe erhielt an Termin zwei, eine Woche nach Beginn der Studie, den Duft Manzanate und die zweite Gruppe den Duft Iron Alpha. Für alle Probanden wurde bei jeder der fünf Testungen abhängig von der Gruppe, der sie zugewiesen worden sind, ein Schwellentest für den Duft Iron Alpha bzw. Manzanate vorgenommen. Der Schwellentest wurde so erstellt, dass Werte zwischen 1 und 24 erzielt werden konnten, wobei die Duftprobe mit der Ziffer 1 die höchste Duftkonzentration darstellt und die mit der Ziffer 24 die niedrigste Duftkonzentration.

Bei der 1. Testung erreichten diejenigen Probanden, die der Gruppe Manzanate zugeteilt worden waren, eine durchschnittliche Riechschwelle von 17,0 (SD= 6,5), wobei die

Probanden in der Gruppe der 18-35- Jährigen mit 19,5 (SD= 4,5) eine höhere Riechschwelle erzielten, als die Gruppe der 50-80- Jährigen mit 13,5 (SD= 7,0). Bei der Wiederholung des Schwellentests eine Woche später, wurde ein Wert von durchschnittlich 17,5 (SD= 7,0) erreicht, wobei die jüngere Altersgruppe auch hier mit 21,0 (SD= 4,5) eine signifikant bessere Reichschwelle ($p < 0,05$) erzielte, als die Probanden der Gruppe der 50- bis 80 Jährigen mit 13,5 (SD= 7,5).

Bei der dritten Testung, im direkten Anschluss an die 14-tägige Gewöhnung an den Duftstoff Manzanate zeigte sich eine Abnahme ($t=3,1$) der Riechschwelle in den beiden Altergruppen um 4,0 auf durchschnittlich 13,5 (SD= 6,5), wobei die Gruppe der 35- bis 50- Jährigen eine Schwelle von durchschnittlich 16,5 (SD= 5,0) und die Gruppe der 50- bis 80- Jährigen eine von 10,0 (SD= 6,5) erreichte. Unter dem Aspekt, dass ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist hier von einer signifikanten Abnahme auszugehen.

Bei der Ermittlung der Riechschwelle am vierten Termin, die eine Woche nach Abschluss der Gewöhnungsphase stattfand, wurde ein signifikanter Anstieg der Riechschwelle für den zu testenden Duft Manzanate auf im Mittel 19,0 (SD= 5,5) ermittelt, die Probanden in der jüngeren Altersklasse erzielten hier einen Wert von 21,5 (SD= 4,0) und die Probanden der Altersklasse 50-80 Jahre einen Schwellenwert von 16,0 (SD= 5,5).

Eine Woche später, am fünften Termin der Studie, 14 Tage nachdem die Duftexposition beendet worden war, konnte im Rahmen der letzten Schwellentestung nochmals eine signifikante Verbesserung zur vorherigen Testung in beiden Altersgruppen verzeichnet werden. In der Probandenkohorte der 18-35- Jährigen lag nun das Testergebnis bei Schwellenmessung bei 22,0 (SD= 3,0) und in der Gruppe der 50-80- Jährigen bei 17,0 (SD= 6,0).

	Altersgruppe	Mittelwert	SD	Anzahl
Testung 1	18-35- Jahre	19,64	4,52	14
	50-80- Jahre	13,61	6,84	13
	Gesamt	16,74	6,42	27
Testung 2	18-35- Jahre	20,79	4,47	14
	50-80- Jahre	13,65	7,29	13
	Gesamt	17,35	6,91	27
Testung 3	18-35- Jahre	16,63	5,18	14
	50-80- Jahre	10,15	6,51	13
	Gesamt	13,51	6,60	27
Testung 4	18-35- Jahre	21,41	3,81	14
	50-80- Jahre	15,88	5,67	13
	Gesamt	18,75	5,48	27
Testung 5	18-35- Jahre	22,02	2,88	14
	50-80- Jahre	17,08	5,76	13
	Gesamt	19,64	5,07	27

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Schwellentests für den Duftstoff Manzanate, die in den insgesamt fünf Sitzungen der Studie ermittelt worden sind

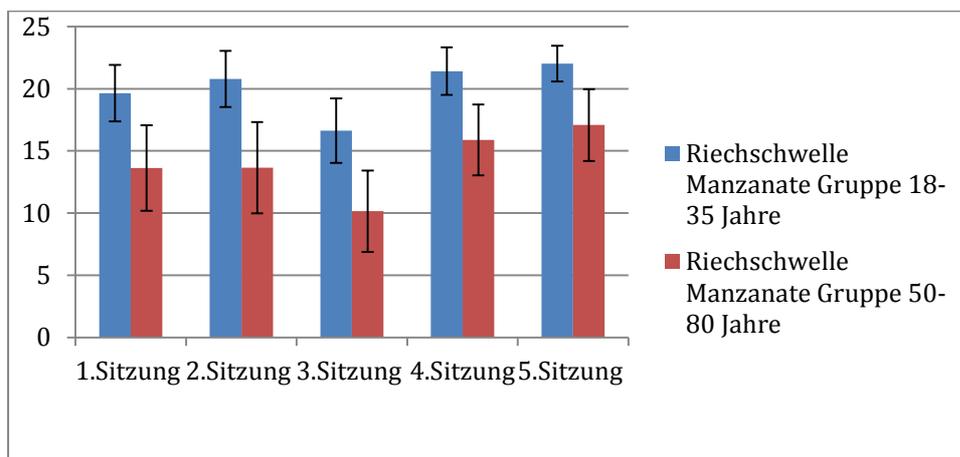


Abbildung 11: Ergebnisse der Schwellentestung mit Duft Manzanate für die Altersgruppen der 18-35- und 50-80-jährigen

4.4 Ergebnisse des Schwellentests für Iron Alpha

Die Probanden der Testgruppe, die über den Zeitraum von 14 Tagen im Rahmen der Langzeitgewöhnung dem Duft Iron Alpha exponiert waren, erzielten am ersten Termin der Studie eine Riechschwelle für den Duftstoff Iron Alpha von im Mittel 16,5 (SD= 7,0), Teilnehmer der Altersklasse 18-35- Jahre einen Wert von 18,5 (SD= 5,5) und die der 50-80-Jährigen eine Schwelle von 15,0 (SD= 8,0).

Eine Woche später, als der Schwellentest wiederholt wurde, zeigte sich, dass die Teilnehmergruppe der Altersklasse 18-35 Jahre, einen durchschnittlichen Wert von 20,5 (SD= 4,5), die Gruppe der Altersklasse 50-80 Jahre eine durchschnittliche Schwelle von 15,0 (SD= 7,5) erreichte. Im Mittel erzielten die Probanden im Rahmen der zweiten Testung einen mittleren Wert von 17,5 (SD=7,0).

Zwei Wochen später, zum Abschluss der 14-tägigen Duftexposition konnte eine Abnahme der Riechschwelle auf durchschnittlich 13,0 (SD= 7,0) verzeichnet werden, bei den Probanden der Altersgruppe 18-35- Jahre nahm die Schwelle um 4,5 auf 16,0 (SD= 7,0) ab und in der Gruppe der 50- bis 80-Jährigen sank sie um 4,5 auf 10,5 (SD= 7,0). In beiden Altersgruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme ($p < 0,05$) der Riechschwelle im Anschluss an die zwei wöchige Gewöhnungsphase.

Nach einer weiteren Woche, am vierten Termin der Studie wurde erneut eine Schwellentestung mit Iron Alpha durchgeführt. Bei dieser Messung erzielte die Probandenkohorte im Mittel eine Schwelle von 18,0 (SD= 6,5). Die 18- bis 35- Jährigen erzielten mit 21,0 (SD= 4,5) und die 50- bis 80 Jährigen mit 15,5 (SD= 7,5) eine signifikant bessere Schwelle im Vergleich zu der Schwellenmessung mit Iron Alpha unmittelbar nach Beendigung der 14-tägigen Duftexposition.

Zum Abschluss, sechs Wochen nach Beginn der Studie, wurde von den Probanden der beiden Altersgruppen im Mittel eine Riechschwelle für Iron Alpha von 19,5 (SD= 6,0) erzielt, wobei die Gruppe der 18- bis 35- Jährigen eine Schwelle von im Durchschnitt 22,5 (SD= 2,0) erreichte und die Gruppe der 50- bis 80- Jährigen durchschnittlich eine Schwelle von 16,5 (SD= 7,0).

	Altersgruppe	Mittelwert	SD	Anzahl
Testung 1	18-35- Jahre	18,66	5,60	14
	50-80- Jahre	15,05	7,89	15
	Gesamt	16,79	7,00	29
Testung 2	18-35- Jahre	20,43	4,57	14
	50-80- Jahre	15,08	7,74	15
	Gesamt	17,66	6,86	29
Testung 3	18-35- Jahre	15,91	6,78	14
	50-80- Jahre	10,57	6,94	15
	Gesamt	13,15	7,27	29
Testung 4	18-35- Jahre	20,88	4,39	14
	50-80- Jahre	15,62	7,50	15
	Gesamt	18,16	6,65	29
Testung 5	18-35- Jahre	22,52	2,01	14
	50-80- Jahre	16,38	7,10	15
	Gesamt	19,35	6,06	29

Tabelle 8: Ergebnisse des Schwellentests für den Duftstoff Iron Alpha in den Testungen 1-5

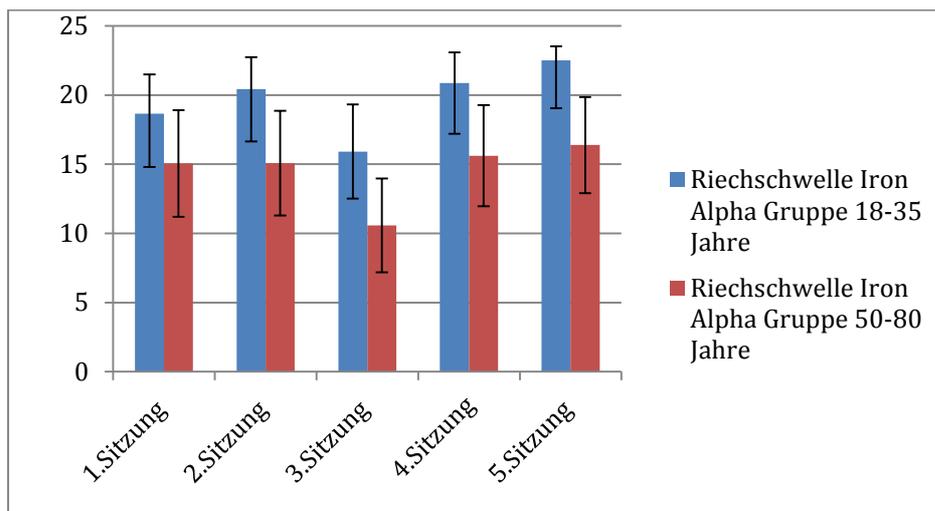


Abbildung 12: Darstellungen der Ergebnisse der Schwellentestung der Iron Alpha Exponierten für die Altersgruppen 18-35- und 50-80 Jahre

4.5 Riechschwellenänderungen im Verlauf der Gewöhnungsstudie

4.5.1 Vergleich der Abnahme der Riechschwellen zwischen den Altersgruppen

Für die Probanden, die dem Duftstoff Iron Alpha über den Zeitraum von 14 Tagen ausgesetzt waren, kam es in der Altersgruppe der 18-35- Jährigen zu einer durchschnittlichen Abnahme der Riechschwelle um 4,5 (SD= 4,0). Die Schwellenabnahme in der Altersgruppe der 50-80- Jährigen betrug im Mittel 4,5 (SD= 3,5). Es ist kein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) in der Abnahme der Riechschwelle vor und nach der 14- tägigen Duftexposition zwischen den beiden Altersgruppen zu verzeichnen.

Für die Probandengruppe, die dem Duft Manzanate exponiert war, zeigte sich in der Altersklasse der 18- 35- Jährigen eine Abnahme zwischen den Testungen im Mittel um 4,0 (SD= 2,5). Im Gegensatz hierzu kommt es in der Gruppe der 50-80- Jährigen zu einer Abnahme der Riechschwelle um 3,50 (SD= 4,0). Wie im Fall der Probandenkohorte, die dem Duft Iron Alpha während des Testzeitraums exponiert war, liegt auch für den Duftstoff Manzanate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersklassen vor ($p < 0.05$).

Altersgruppe	Anzahl Probanden	Riechschwellen-abnahme Iron Alpha	SD	Standardfehler des Mittelwertes
18-35- Jahre	14	4,52	3,75	1,00
50-80- Jahre	15	4,52	3,49	,90

Tabelle 9: Ergebnisse der Riechschwellenabnahme für die beiden Altersgruppen für die dem Duft Iron Alpha exponierten

Altersgruppe	Anzahl Probanden	Riechschwellen-abnahme Manzanate	SD	Standardfehler des Mittelwertes
18-35- Jahre	14	4,16	2,37	,63
50-80- Jahre	13	3,50	3,95	1,10

Tabelle 10: Ergebnisse der Riechschwellenabnahme für die beiden Altersgruppen für die dem Duft Manzanate exponierten

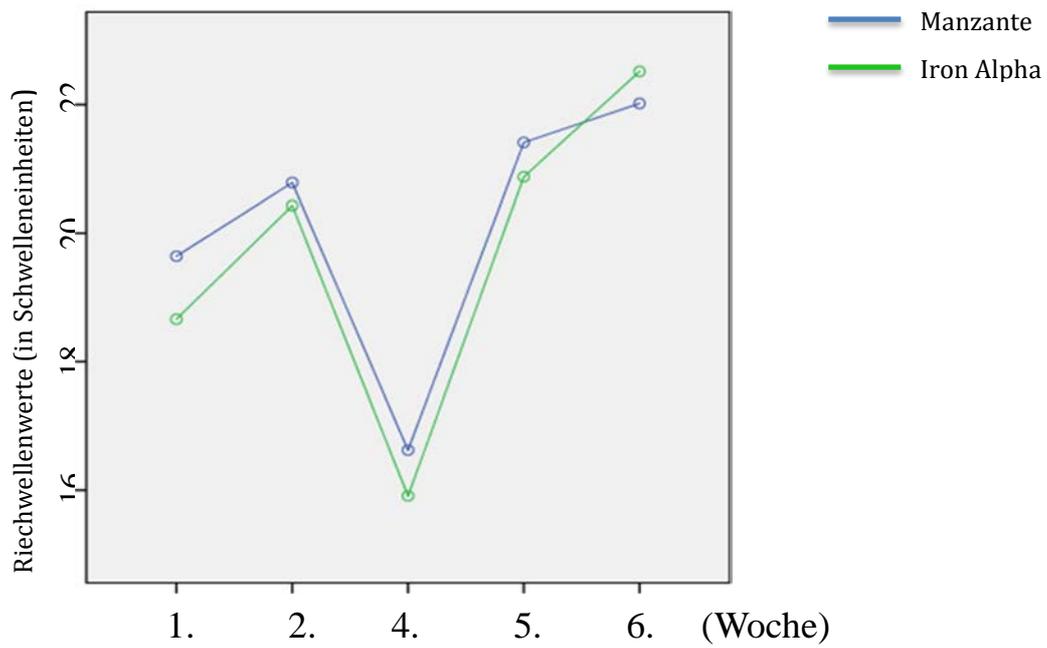


Abbildung 13: Schwellenwerte der Altersgruppe der 18-35- Jährigen für die beiden Duftstoffe Manzanate (blaue Kurve) und Iron Alpha (grüne Kurve)

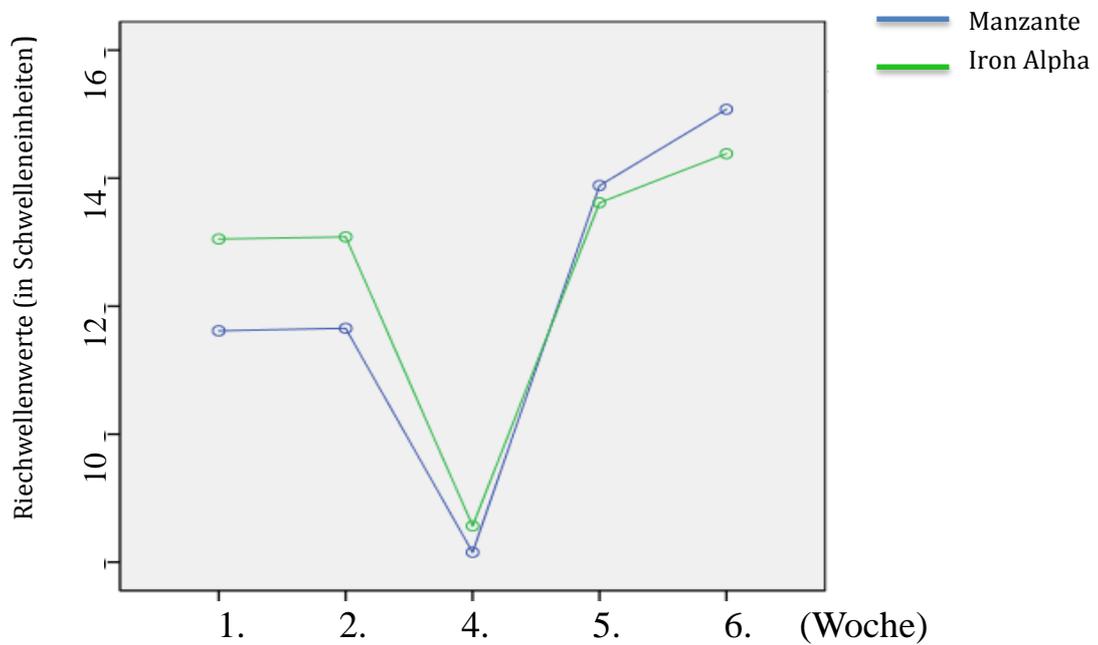


Abbildung 14: Schwellenwerte der Altersgruppe der 50-80- Jährigen für die beiden Duftstoffe Manzanate und Iron Alpha

4.5.2 Vergleich der Abnahme der Riechschwelle zwischen den beiden Duftgruppen Iron Alpha und Manzanate

Im Rahmen der Messung der Riechschwelle unmittelbar vor bzw. nach der 14-tägigen Duftexposition wurden die gemessenen Schwellenänderungen der beiden Probandengruppen miteinander verglichen. Für diejenigen, die dem Duft Iron Alpha ausgesetzt waren, wurde eine mittlere Abnahme der Riechschwelle von 4,0 (SD= 3,0), für die Manzanate exponierte Gruppe eine Abnahme von 4,5 (SD= 3,50) verzeichnet.

Der Unterschied in der Abnahme der Riechschwelle, ermittelt im Anschluss an den 14-tägigen Testzeitraum bei der Gruppe, die dem Duft Manzanate exponiert waren, ist signifikant ($p < 0.05$) größer als in der Gruppe der Iron Alpha exponierten Studienteilnehmer. Je höher der Wert der ermittelten Abnahme, desto ausgeprägter ist der Gewöhnungseffekt.

4.5.3 Einfluss der Dauer der Duftexposition auf die Abnahme der Riechschwelle

Es wurde überprüft, ob die Anzahl der Stunden, die der Proband dem jeweiligen Duftstoff ausgesetzt war, einen Einfluss auf die Abnahme der Riechschwelle hat. Hierzu wurde die Summe aus den Stunden berechnet, die jeder einzelne Proband angab, täglich in Anwesenheit des Dufts während der 14-tägigen Gewöhnungsphase verbracht zu haben. Anschließend wurde eine Regressionsgerade mit diesen Werten berechnet. Die beiden Probandengruppen weisen dahingehend unterschiedliche Ergebnisse auf, sodass bei den Probanden, die dem Duftstoff Iron Alpha über den Testzeitraum exponiert waren, ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0.05$) zwischen der Zeit, die sie in Anwesenheit des zu testenden Dufts verbrachten und der Abnahme der Riechschwelle über den Testzeitraum besteht.

Je höher die Summe der von den Probanden dokumentierten Stunden war, die sie in Anwesenheit des Duftstoffes Iron Alpha verbracht haben, desto größer fiel im Mittel die gemessene Abnahme der Riechschwelle aus. Es kommt zwischen der Anzahl der Stunden, die Teilnehmer dem Duftstoff Iron Alpha exponiert waren, bei der Abnahme der Riechschwelle zu einer signifikanten Regression ($t = -3,39$, $\beta = 0.35$, $p = 0,002$).

Im Gegensatz hierzu zeigten die registrierten Veränderungen der Riechschwellen nach der 14-tägigen Exposition mit dem Duftstoff Manzanate in dieser Probandengruppe, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schwellenwertveränderung und der exponierten

Zeit feststellen lässt. Für diesen Duftstoff hat die Summe der exponierten Stunden keinen Effekt auf das Ausmaß der gemessenen Riechschwellenänderung.

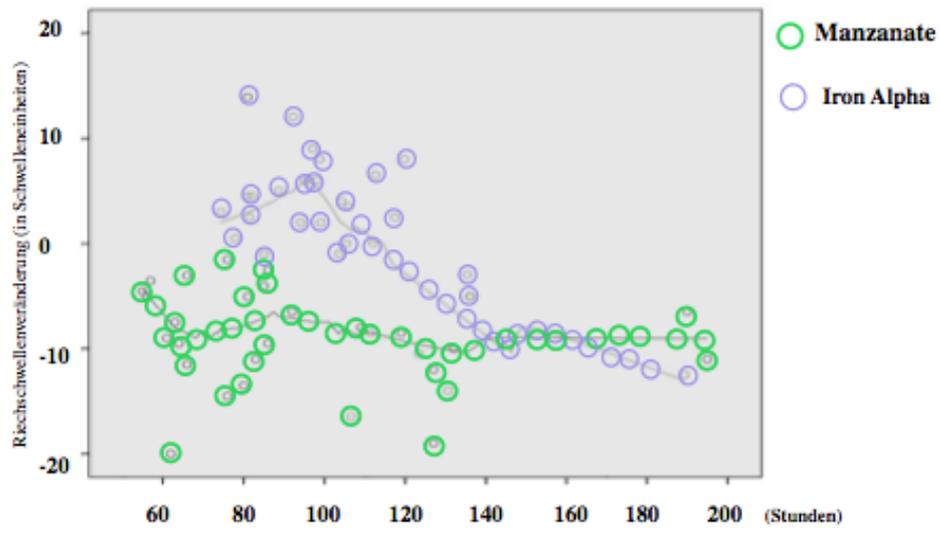


Abbildung 15: Aufgetragen ist die Veränderung der Riechschwellen und die Summe der Stunden, die Probanden in Anwesenheit des Duftstoffs während der Langzeitgewöhnung in Anwesenheit des Dufts verbrachten.

4.6 Wesentliche Ergebnisse im Fokus

Die Ergebnisse der Kurzzeitgewöhnung an die beiden Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate zeigt für beide eine signifikante Abnahme in der Wahrnehmung durch die Probanden. Im Gegensatz zu dem nicht lipophilen Duft Iron Alpha wird der lipophile Duft Manzanate vor der Testung intensiver als auch im Verlauf intensiver wahrgenommen. Ferner werden beide verwendeten Düfte signifikant schwächer wahrgenommen, wenn kurz zuvor mit dem Selbigen beduftet worden ist. Eine Abnahme der Wahrnehmung bei Kreuzgewöhnung, erst lipophil, dann nicht lipophiler Duft oder erst nicht lipophiler, dann lipophiler Duft kann nicht verzeichnet werden.

Für beide Düfte kann nach Abschluss der Langzeitgewöhnung eine signifikante Abnahme der Riechschwelle für den exponierten Duftstoff registriert werden, wobei der lipophile Duft vor als auch nach der 14-tägigen Testung intensiver wahrgenommen wird. Hier ist ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Betrachtet man die beiden Altersgruppen, kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezogen auf die Schwellenabnahme gemessen werden nach 14-tägiger Gewöhnungsphase registriert werden.

Zusätzlich zeigen die Aufzeichnungen der Länge der Duftexposition, dass keine Korrelation zwischen Expositionszeit und Schwellenabnahme im Fall des lipophilen Dufts besteht.

Im Gegensatz hierzu zeigt sich für den nicht lipophilen Duft ein Trend dahingehend, dass je länger Probanden ihm ausgesetzt sind, desto größer fällt zu Ende des Testzeitraums der Gewöhnungseffekt aus.

5 Diskussion

In der Zusammenschau der erhobenen Testergebnisse lassen sich für die Kurzzeitgewöhnung die folgenden Schlüsse ziehen: Erstens kommt es im Rahmen der Testung der Kurzzeitgewöhnung mit Hilfe des Olfaktometers zu einer deutlichen Abnahme in der Wahrnehmung des Duftstoffs, welcher dem Probanden mit einem Schlauch über den Zeitraum von 240s mit gleichbleibender Konzentration in die Nase geleitet wurde. Zweitens zeigen die Schwellentests unmittelbar vor und nach 14-tägiger Duftexposition, dass es zu einer signifikanten Abnahme der Riechschwelle in den beiden Altersgruppen für die getesteten Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate kommt.

5.1 Betrachtung der Ergebnisse der Kurzzeitgewöhnung

Bei den Kurzzeitgewöhnungen im Rahmen der zweiten Sitzung, die nach den in Abb. 3.1-2.5 gezeigten Schemata mit Hilfe eines Olfaktometers durchgeführt wurden, lassen die erhobenen Ergebnisse die im Folgenden näher erläuterten Schlüsse zu. Erstens wird bei der Testung des Dufts Iron Alpha im Verlauf des 240s langen Testzeitraums eine deutliche Abnahme der subjektiven Duftwahrnehmung bei gleichbleibender Duftintensität beobachtet. Dieses Phänomen der subjektiven Abnahme der wahrgenommenen Intensität findet sich auch bei der Testung des Dufts Manzanate wieder, hier fällt die mittlere verzeichnete Abnahme dennoch geringer aus. Wie auch in der Übersichtsarbeit von Pellegrino et al. beschrieben, führt ein länger anhaltender Duftreiz zu einer entsprechenden Abnahme der Wahrnehmung jenes Reizes (Pellegrino, 2017). Auch wird in entsprechender Literatur darauf verwiesen, dass die Erholung vom Duft von der Zeitdauer und der Konzentration abhängig sei (Cain, 1974).

Im Fall der Testungen mit einem lipophilen und nicht lipophilen Duft konnte im Rahmen der Testung beobachtet werden, dass das lipophile Manzanate appliziert im unmittelbaren Anschluss an die 240s Testung, als intensiver wahrgenommen wurde, als der nicht lipophile Duft Iron Alpha.

Erklären lässt sich dieses Phänomen am ehesten damit, dass nach der trigeminalen Reizdarbietung, die Erholung innerhalb der Pause nach der Exposition noch nicht so weit fortgeschritten ist, wie im Fall der Testung mit dem nicht trigeminalen Duft.

Dieses Phänomen zeigt sich auch bei der Überprüfung der sogenannten Kreuz-Gewöhnung, bei dem der zweite kurze Duftstoß nicht identisch war mit dem Duft, der dem Probanden kurz vorher für 240s präsentiert wurde. Auch hier war die Differenz von Duftstoß vor und nach 240s Exposition größer, wenn Manzanate über diesen Zeitraum präsentiert wurde. Es zeigt sich der Trend, dass die Gewöhnung als auch die entsprechende Erholung davon abhängt, ob das trigeminale oder nicht trigeminale System aktiviert wird. Im Gegensatz zu anderen Studien zu dem Thema schien die Beschaffenheit des Duftes bei unseren Testungen einen Einfluss auf die Gewöhnung zu haben (B.A. Stuck, 2014).

Ferner ist ein Trend dahingehend zu beobachten, dass das trigeminale System schlechter an einen Reiz adaptiert (Mücke & Lemmen, 2010) als das olfaktorische System und nach einer Adaptation, wie es in der Phase der Exposition geschehen ist, eine längere Erholungsphase notwendig ist.

Das keine signifikante Kreuzgewöhnung beobachtet werden konnte, hat vermutlich an dem strukturellen Unterschied beider Duftstoffe gelegen. Testungen mit Duftstoffen, die eine hohe strukturelle Übereinstimmung aufweisen, zeigen die Eigenschaft, eine ausgeprägte Kreuzgewöhnung zu induzieren (W. Cain, 1992). Auch wenn die Düfte sich in ihrer chemischen Struktur stark ähneln, ist die Kreuz-Gewöhnungen nicht so groß ausgefallen, als wenn mit gleichen Duftstoffen getestet wurde (Duncan-Johnson, 1977).

5.2 Vergleich der Riechschwellenänderung vor und nach Langzeitgewöhnung

Bei den beiden getesteten Duftgruppen Iron Alpha und Manzanate wird eine signifikante Abnahme ($p < 0.05$) der Riechschwelle in Abhängigkeit des Duftstoffes über den 14-tägigen Testzeitraum verzeichnet. Wie auch eine Veröffentlichung (Dalton & Wysocki, 1996) schon zeigte, kann nach täglicher Exposition gegenüber Duftstoffen über die Zeit von einer Woche, eine Gewöhnung beobachtet werden. Eine Unterscheidung zwischen trigeminalem und nicht trigeminalem Duft bzw. ein Vergleich von Altersgruppen hat in der oben genannten Studie aber nicht stattgefunden.

In den von uns durchgeführten Testungen konnte gezeigt werden, dass im Fall von trigeminalem und nicht trigeminalem Duft signifikante Unterschiede bezogen auf die

Gewöhnung zu beobachten sind. Im Fall der Gruppe derjenigen Probanden, die dem nicht trigeminalen Duft ausgesetzt waren, wurde im Mittel ein stärkerer Abfall der Riechschwelle ermittelt, als bei denjenigen, die dem trigeminalen Duft exponiert waren. Probanden waren im Mittel in beiden Gruppen ähnliche Zeit dem jeweiligen Duftstoff über den Testzeitraum ausgesetzt und die Auswahl geschah nach identischen Kriterien. Dennoch zeigen sie signifikante Unterschiede bezogen auf die Gewöhnung. Die Tatsache, dass in der Gruppe der Probanden, die dem Duft Iron Alpha ausgesetzt waren, eine größere Abnahme der Riechschwelle registriert wurde, als für die Gruppe der Manzanate exponierten, lässt sich primär mit der Beschaffenheit von Iron Alpha im Vergleich zu Manzanate erklären. Manzanate wird in der verwendeten Konzentration eher über das trigeminale System wahrgenommen. Die Inhaltsstoffe des Dufts Manzanate weisen einen lipophilen Charakter auf. Im Vergleich zu Iron Alpha bindet der Duft an solche Nervenfasern, die nicht bis in die Schleimhaut hinein reichen (Mücke & Lemmen, 2010). Die durch Manzanate gereizten trigeminalen Nervenfasern, weisen auf Grund ihrer längeren Latenzzeit im Vergleich zu denen des olfaktorischen Systems, eine weniger ausgeprägte Adaptation auf. Dass es dennoch zu einer Adaptation kommt liegt vor allem daran, dass auch die olfaktorische Komponente aktiviert wird.

In einem ähnlichen Versuch von Dalton et al. konnte gezeigt werden, dass schon bereits 75% der Probanden nach einer Woche täglicher Duftexposition und alle teilgenommenen Probanden nach 14-tägiger Exposition an den Duftstoff gewöhnt waren (Dalton & Wysocki, 1996).

Bei Betrachtung des anschließenden Effekts der Entwöhnung zeigte sich, dass es für die beiden getesteten Duftstoffe zwischen den Terminen drei, am Folgetag nach Beendigung der 14-tägigen Duftexposition und sieben Tage später an Termin vier, ein signifikanter Anstieg der Riechschwelle verzeichnet wird, der in beiden Altersgruppen über der Riechschwelle liegt, die unmittelbar vor der Exposition gemessen wurde. Dieser Effekt der Entwöhnung von dem getesteten Duft zeigte sich auch noch bei der Erhebung der Riechschwelle im Rahmen der fünften Testung zwei Wochen nach Beendigung der Exposition. Auch bei dieser letzten Messung der Schwelle im Rahmen der Studie, wird ein signifikanter Anstieg der Schwelle festgestellt. Es zeigt sich dahingehend auch ein Übungseffekt, dass die Teilnehmer bei der Schwellentestung zum Abschluss der Studie unabhängig vom getesteten Duftstoff, signifikant bessere Riechschwellen erzielten, als zu Beginn der Studie. Ganz andere Beobachtungen bei der Entwöhnung machten Dalton et al., die beschrieben, dass nur die Hälfte ihrer Studienteilnehmer nach 14 Tagen überhaupt eine Entwöhnung zeigten (Dalton &

Wysocki, 1996). Pellegrino et al. verweisen in ihrer Übersichtsarbeit auf die große Streuung bei der Erholung nach Langzeitgewöhnung unter den Versuchsteilnehmern.

5.3 Vergleich der Abnahmen der Riechschwellen zwischen den Altersgruppen

Bei den ermittelten Riechschwellenänderungen für die Probandengruppe der 18-35- Jährigen im Vergleich zur Gruppe der 50-80- Jährigen, lässt sich weder für den getesteten Duftstoff Manzanate noch für den Duftstoff Iron Alpha ein signifikanter Unterschied feststellen. Es zeigt sich in der Gruppe der Probanden, die dem Duft Iron Alpha exponiert waren, ein kleiner Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Im Fall der Gruppe der Manzanate exponierten Probanden zeigt sich im Vergleich der beiden zu vergleichenden Altersgruppen ein größerer Unterschied zwischen den Altersgruppen, als für die Iron Alpha exponierten Studienteilnehmern.

In anderen Veröffentlichungen zu der Fragestellung, ob das Alter eine Rolle spielt, konnte nachgewiesen werden, dass ältere Studienteilnehmer tendenziell zu schnellerer Gewöhnungen neigen, aber auch eine langsamere Entwöhnung zeigen (J.C. Stevens, 1989). Im Hinblick auf unterschiedliche neurophysiologische Vorgänge bei jungen und alten Probanden zeigten Hummel et al., dass bei älteren Teilnehmern kleinere N1 und P2 Amplituden mit längeren Latenzzeiten im EEG gemessen werden konnten (T. Hummel, 1998).

5.4 Einfluss von dem Duft exponierter Zeit auf die Riechschwellenabnahme

Die Auswertung der Ergebnisse der Riechschwellenabnahme zeigt, dass eine negative Korrelation zwischen der von den Probanden angegebenen exponierten Zeit mit dem Duft Iron Alpha und der Veränderung der Riechschwelle nach den 14 Tagen Duftexposition vorliegt. Je höher die Summe der Stunden war, die Probanden in Anwesenheit des getesteten Duftstoffes verbracht haben, desto stärker fiel im Durchschnitt die jeweilige Abnahme der Riechschwelle aus.

Im Gegensatz hierzu findet sich für den Duftstoff Manzanate keine signifikante Korrelation zwischen Riechschwellenänderung und Summe der mit dem Duft verbrachten Stunden. Erklären lässt sich diese Beobachtung unter anderem mit der Beschaffenheit des Dufts Manzanate, welcher vor allem über die trigeminalen Neuronen detektiert wird. Es ist im Fall dieses eher lipophilen Duftstoffes eine schwächer ausgeprägte Gewöhnung festzustellen. Wie schon in vorherigen Arbeiten der Forschergruppe um Mücke und Mitarbeiter (Mücke & Lemmen, 2010) gezeigt, führen Duftstoffe der lipophilen Klasse zu geringer ausgeprägten Gewöhnungseffekten, als es bei nicht-lipophilen Geruchsstoffen zu beobachten ist. Dieser Effekt zeigt sich auch im Fall der Riechschwellenänderung in Abhängigkeit der verbrachten Zeit in Anwesenheit des Dufts. Wegen des geringeren Einflusses des Dufts Manzanate über einen längeren Zeitraum auf die Gewöhnung im Vergleich zu dem Duft Iron Alpha, ist keine Korrelation zwischen der Zeit in Anwesenheit des Dufts und der Stärke der Gewöhnung zu verzeichnen.

6 Zusammenfassung / Summary

6.1 Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass einige Duftstoffe eher das trigeminale System, andere dagegen das olfaktorische System reizen. In dieser Studie sollte der Gewöhnungseffekt an einen nicht-lipophilen und einen lipophilen Duftstoff über einen kurzen Zeitraum von vier Minuten und einen langen Zeitraum, getestet über eine Dauer von 14 Tage, überprüft werden. Die Probanden wurden in zwei Kohorten eingeteilt, in der einen Gruppe wurde die Gewöhnung an den Duftstoff Manzanate überprüft, in der anderen die an den Duftstoff Iron Alpha. In jede der beiden Duftkohorten wurden 28 Studienteilnehmer, jeweils 14 männliche und 14 weibliche eingeschlossen. In jeder der beiden Alters Kohorten befanden sich zum Zeitpunkt der Testung die gleiche Anzahl an Probanden.

Es wurde an jedem der fünf Termine in einem 6-wöchigen Testzeitraum die Riechschwelle für den jeweiligen Duftstoff erhoben. Am ersten Termin der Studie wurde für jeden Probanden ein Schwellen-, ein Diskriminations- und ein Identifikationstest (SDI-Test) durchgeführt, um nur Probanden mit einer Normosmie einzuschließen können.

Eine Woche nach der individuellen Riechtestung wurde der SDI- Test wiederholt und den Probanden jeweils ein Duftspender mit entweder Duft Manzanate oder Iron Alpha ausgehändigt, mit dem Hinweis, dieses an dem darauffolgenden Tag in einem geschlossenen Raum für den Zeitraum von 14 Tagen aufzustellen. Ferner sollten die Zeiten notiert werden, die der Proband in Anwesenheit des Dufts verbringt. Zusätzlich wurde jeder Teilnehmer einem Test unterzogen, der die Gewöhnung an Manzanate und Iron Alpha über einen kurzen Zeitraum jeweils von 240 und 5 Sekunden überprüfen sollte.

Direkt im Anschluss an den 14-tägigen Testzeitraum, sieben Tage und 14 Tage nach Beendigung der Duftexposition, wurde bei allen Probanden der Schwellentest für den jeweiligen Duftstoff wiederholt, dem sie über den Zeitraum exponiert waren.

In der ersten Sitzung der Studie konnte bei allen Probanden mit Hilfe des SDI-Tests ein normales Riechvermögen ermittelt werden. Eine Wiederholung des Schwellentests für die beiden Duftstoffe in der darauffolgenden Woche zeigte eine Verbesserung der Riechschwelle bei nahezu allen Teilnehmern.

Zusätzlich wurde eine Überprüfung der Gewöhnung mittels Kurzzeit- und Kreuzhabituationstests über 240 Sekunden und 4 Sekunden durchgeführt. Für die Intensitätsschätzungen der kurzen Reize wird eine visuelle Analogskala verwendet, und

während der Dauerreizung verwendeten die Teilnehmer ein spezielles Gerät, das kontinuierlich manuell erzeugten Druck erfasst. Die olfaktorische Stimulation erfolgt mit einem computergesteuerten Riechreizgenerator. Bei der Untersuchung der Kurzzeithabituation wird für die kurzen Reize und den Dauerreiz derselbe Duftstoff verwendet, während im Kreuzhabituationstest der zweite Kurzreiz – nach der Dauerstimulation – mit dem jeweils anderen Duftstoff erfolgt. Der Vergleich von Wahrnehmung der kurzen Duftapplikation mit Duft Manzanate vor und nach Dauerreizung zeigt eine größere Abnahme, als wenn der Test mit Iron Alpha durchgeführt wurde. Bei beiden Duftstoffen wurde eine Kreuzgewöhnung registriert, diese fällt stärker aus, wenn erst Manzanate appliziert wurde.

Nach Abschluss der 14- tägigen Gewöhnungsphase wurde eine Verschlechterung der Riechschwelle in beiden Gruppen registriert. Diese fiel in der Gruppe, der dem Duft Iron Alpha exponierten Teilnehmer, größer aus, als in der Gruppe der Manzanate exponierten. Im Vergleich der Altersgruppen zeigte sich, dass die Abnahme der Schwellenwerte in der Iron Alpha exponierten Gruppe sich nicht unterschieden, im Gegensatz zur Gruppe der Manzanate exponierten, in welcher bei jungen Teilnehmern eine stärkere Gewöhnung beobachtet werden konnte.

Ferner zeigt sich ein Trend dahingehend, dass die Riechschwellenabnahme der dem Duft Manzanate exponierten Probanden stärker ausfällt, wenn sie im Testzeitraum länger dem Duft gegenüber exponiert waren. Dieser Trend der negativen Korrelation lässt sich für den Duft Iron Alpha nicht beobachten.

6.2 Summary

It is well known that some odours stimulate the trigeminal system whereas other odours stimulate the olfactory system. This study should examine the habituation to a lipophilic and non-lipophilic odour over a period of four minutes and a longer period of fourteen days. The subjects were divided into two cohorts in which, one group was accustomed to the lipophilic odour Manzanate, the other to the non-lipophilic odour Iron Alpha. In each of the two cohorts 28 subjects, 14 male and 14 female, were included. The odour threshold for the respective odour was collected at each of the five dates in a 6-week test period. On the first day of the study a threshold-, a discrimination- and an identification test (SDI-test) were carried out for each subject in order to include only subjects with an intact olfactory function. One week after the individual testing, the SDI test was repeated and each participant was given a perfume dispenser with either the odour Manzanate or Iron Alpha, stating that this should be placed in a confined space for a period of 14 days. Furthermore, the certain time having spent in the presence of the odour should have been recorded. In addition, each participant was tested to check on the habituation of Manzanate and Iron Alpha over a short period of 240 and 5 seconds respectively. Having finished the 14-day test period, the threshold test was repeated after 1 day, 7 days and then 14 days for all subjects with their respective odour. In the first session of the study, a normal olfactory capacity was determined with the help of the SDI test. In the following week a repetition of the threshold test for the two fragrances showed an improvement in the smell threshold for almost all participants.

Short-term-habituation was tested as well as the cross-habituation to the other odor in each subject. The four situations (Cross-habituation and Short-term-habituation for both odors) were presented in a counterbalanced order. Odors were delivered with a computer-controlled olfactometer (Riech-O-Mat). During the intensity of pre and post habituation rating, subjects used a LMS scale (longitudinal magnitude scale). During the habituation sessions, subjects rated continuously the intensity of the odor during 240s, with an intensity-pressure-like device constituted of a syringe filled with air, which can be compressed or relaxed as the intensity of the stimulation varies.

The comparison of the perception of the short scent application with odour Manzanate, before and after continuous stimulation, shows a greater decrease than when the test was carried out with Iron Alpha. In both odour groups a cross-reactivation was recorded, which is more pronounced when Manzanate was applied.

After completion of the 14-day habituation phase, a deterioration of the olfactory threshold was recorded in both groups. A greater decrease of the threshold was detected in the group with odour Iron alpha than in the group with Manzanate. Comparing the age groups it could be shown that there were no differences between “young” and “old”, having been exposed to the non-trigeminal odour Iron Alpha. In contrast to that the trigeminal odour Manzanate was accustomed stronger by “young” subjects.

Furthermore, there is a trend that the smell loss of the subjects, being exposed to the odour Manzanate, is more pronounced if they were exposed to the fragrance for a longer period. This trend of negative correlation cannot be determined in the group of those who were exposed to Iron Alpha.

7 Literaturverzeichnis

- Aumüller, G. (2008). *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme- Verlag.
- Axel, R. (1995). The molecular logic of smell. *Scientific American* , 273, 154-159.
- B.A. Stuck, V. F. (2014). Subjective olfactory desensitization and recovery in humans. *Chem. Senses* (39 (2)), S. 151-157.
- Behrends, J. C. (2009). *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme- Verlag.
- Bönningshaus, H. G., & Lenarz, T. (2007). *Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde* (13. Auflage Ausg.). Heidelberg: Springer- Verlag.
- Cain, W. (1974). Perception of odor intensity and the time course of olfactory adaption. *ASHRAE Trans.* , S. 53-75.
- Croy, I., Maboshe, W., & Hummel, T. (2013). Habituation effects of pleasant and unpleasant odors. *International Journal of Psychophysiology* , 88(1), 104-108.
- Escada, P. A. (August 2009). The human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* , S. 1675-1680.
- Duncan-Johnson, C. (1977). On quantifying surprise: the variation of eventrelated potentials with subjective probability. (14 (5)), 456-467.
- Dalton, P. (2000). Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaption. *Chemical Senses* , 25(4), 487-492.
- Dalton, P., & Wysocki, C. (1996). The nature and duration of adaption following long-term odor exposure. *Perception & Psychophysics* , S. 781-792.
- Doty, R. L. (2015). *Handbook of Olfaction and Gustation*. New Jersey: Wiley Blackwell.
- Doty, R. (December 1984). Smell identification ability: changes with age. *Science* , S. 1441-1443.
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag.
- Hummel, T., Guel, H., & Delank, W. (2004). Olfactory sensitivity of subjects working in odorous environments. *Chem Senses* , 29 (6), 533-536.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S., 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.
- Hatt, H. (2007). *Physiologie des Menschen, Geschmack und Geruch* (30. Auflage Ausg.). Berlin: Springer-Verlag .

- J.C. Stevens, W. C. (1989). Aging speeds olfactory adaptation and slows recovery. *Ann. N. Y. Acad. Sci* (561), 323-325.
- Kahle , W., & Frotsche, M. (2013). *Taschenatlas Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag.
- Lundström , J., Frasnelli, J., Larsson , M., & Hummel, T. (2005). Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli. *International Journal of Psychophysiology* , 57, 181-186.
- Legrum, W. (2015). *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft: Vorkommen, Eigenschaften und Duft*. Berlin: Springer-Spektrum Verlag.
- Mücke , W., & Lemmen, C. (2010). *Duft und GERuch*. Heidelberg: Ecomed Medizin-Verlag.
- Müller, W., Frings, S., & Möhrle, F. (2015). *Tier- und Humanphysiologie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Murphy, C., & Schubert, C. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA* , S. 2307-2312.
- Pellegrino, R. (2017). Habituation and adaptation to odors in humans. (177), 13-19.
- Probst, R., Grevers, G., & Iro H. (2008). *Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde* (Bd. 3). Stuttgart: Gerog Thieme- Verlag.
- Schiffmann, S., & Pasternak, M. (1979). Decreased Discrimination of food odors in the elderly. *Journal of Gerontology* , S. 73-79.
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2010). *Physiologie des Menschen* (31. Auflage Ausg.). Heidelberg.
- Rankin, C., Abrams, T., & Barry, R. (2008). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory* .
- Reiß, M. (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- T. Hummel, S. (1998). Chemo-somatosensory event related potentials change with age. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (108 (2)), 208-217.
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substratesof behavior. *Psychological Review* , 73(1), 16-43.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie*. München: Elsevier-Verlag.
- W. Cain, E. P. (1992). Olfactory adaptation as an aspect of odor similarity. *Chem. Senses* (17 (5)), S. 481-491.
- Wilson, D. (2010). Olfactory adaptation. 676-679.

Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel, & A. Welge-Lüssen, *Riech- und Schmeckstörungen* (S. 11-24). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> Ablauf der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade	7
<i>Abbildung 2:</i> Duftproben für die Schwellentestung	19
<i>Abbildung 3:</i> Stoßbeduftung mit Iron Alpha	21
<i>Abbildung 4:</i> Stoßbeduftung mit Manzanate	21
<i>Abbildung 5:</i> Kreuzbeduftung mit Iron Alpha und Manzanate	21
<i>Abbildung 6:</i> Kreuzbeduftung mit Manzanate und Iron Alpha	22
<i>Abbildung 7:</i> Intensitätsschätzungen Methode	22
<i>Abbildung 8:</i> Versuchsaufbau mit Nasenschläuchen und Aktivitätsanzeige für die Kurzzeitgewöhnung	23
<i>Abbildung 9:</i> Versuchsaufbau mit zwei Kunststoffschläuchen	23
<i>Abbildung 10:</i> Durchschnittliche Wahrnehmung der Duftstoffe Iron Alpha und Manzanate im Verlauf der vier Minuten langen Testung	26
<i>Abbildung 11:</i> Ergebnisse der Schwellentestung mit Duft Manzanate für die Altersgruppen der 18-35- und 50-80- Jährigen	30
<i>Abbildung 12:</i> Darstellungen der Ergebnisse der Schwellentestung der Iron Alpha Exponierten für die Altersgruppen 18-35- und 50-80 Jahre	32
<i>Abbildung 15:</i> Veränderung der Riechschwelle in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition	36

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 2: Verdünnungskonzentrationen für die Duftproben 1-24 des Duftstoffs Iron Alpha.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 3: Verdünnungskonzentrationen für die Duftproben 1-24 des Duftstoffs Manzanate</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 4: Beispielhafte Protokollierung der Ergebnisse des Schwellentests.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 5: Überblick über Alters- und Geschlechterverteilung der Probandenkohorte</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 6: Säulendiagramm Abnahme vorher/ nachher.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Schwellentests für den Duftstoff Manzanate, die in den insgesamt fünf Sitzungen der Studie ermittelt worden sind.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 8: Ergebnisse des Schwellentests für den Duftstoff Iron Alpha in den Testungen 1-5</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 9: Ergebnisse der Riechschwellenabnahme für die beiden Altersgruppen für die dem Duft Iron Alpha exponierten.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 10: Ergebnisse der Riechschwellenabnahme für die beiden Altersgruppen für die dem Duft Manzanate exponierten.....</i>	<i>33</i>

10 Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalografie
mg	Milligramm
SDI-Wert	Summenscore aus Schwellen-, Diskriminations-, und Identifikationstest
s	Sekunden
g	Gramm
SD	Standardabweichung

11 Anhang

11.1 SDI- Test Bogen

Riechtest-SDI

Datum: __ /0_ / 2015

Schwellentest:

Ergebnis: _____

	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Ergebnis: _____

	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

Diskriminierung:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT																
GRÜN																
BIAU																

Ergebnis:

Erkennung:

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

Ergebnis:

SDI-WERT:

Alter	< 16 Jahre	16-35 Jahre	36-55 Jahre	> 55 Jahre
Normosmie	> 25	> 32	> 29	> 28
Hyposmie	16-25	16-23	16-29	16-28
Anosmie	< 16	< 16	< 16	< 16

11.2 Stundenzettel für Langzeitexposition

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer,
bitte tragen Sie in der Tabelle jeden Tag die Stunden ein, die Sie in dem Raum verbracht
haben, in dem der Duftstoff aufgestellt ist.
Vielen Dank!

Datum:	Verbrachte Zeit in Stunden:
1. Tag	
2. Tag	
3. Tag	
4. Tag	
5. Tag	
6. Tag	
7. Tag	
8. Tag	
9. Tag	
10. Tag	
11. Tag	
12. Tag	
13. Tag	
14. Tag	
15. Tag	
16. Tag	
17. Tag	
18. Tag	
19. Tag	
20. Tag	
21. Tag	