

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

Olfaktorische Gewöhnung an monomolekulare Düfte mit verschiedenen chemischen und physikalischen Eigenschaften

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

Viviana Al-Hassani

aus Bagdad (Irak)

Dresden 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----
Vorsitzender der Promotionskommission

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ambt	Ambrettolide
Ambx	Ambrofix
AMP	Adenosinmonophosphat
AP	Aktionspotential
ASA-Range	Effektive Moleküloberfläche
ATP	Adenosintriphosphat
Aufl.	Auflage
BO	Bulbus olfactorius
Bou	Bourgeonal
bzw.	beziehungsweise
C-chain	Anzahl der Kohlenstoffatome
Cal	Calone
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
Cas	Cassyrane
Cfamily	Zugehörigkeit zu chemischer Familie
cm	Zentimeter
Conf	Anzahl möglicher Konformationen
d.h.	das heißt
Dam	Damascone
Db_bonds	Anzahl an Doppelbindungen
Eba	Ebanol
Eth	Ethylmaltol
Eug	Eugenol
fam	Vertrautheit
Flo	Florhydral
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Gal	Galaxolide
Hed	Hedione
Hex	Hexenol
Highhab	Zentroid für starke Habituation
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Hrsg.	Herausgeber
int.	Intensität
Iro	Iron Alpha
ISI	Interstimulus Intervall
Iso	Isoeugenol
IsoE	Iso E Super
Jas	Jasmone

Kar	Karmaflor
Lem	Lemonile
Lil	Lilial
l/min	Liter pro Minute
LogP	Löslichkeitskoeffizient
Lowhab	Zentroid für geringe Habituation
Man	Manzanate
May	Mayol
Mef	Mefresol
mGluRIII	metabotroper Glutamatrezeptor der Gruppe III
Midhab	Zentroid für mittlere Habituation
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
ms	Millisekunden
Mw	Molekulargewicht
Nec	Nectaryl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OAV	Geruchsaktivitätswert
OBP	Odorant-Bindendes-Protein
Ofamily	Zugehörigkeit zu olfaktorischer Familie
Pet	Petalia
PG	Propylenglykol
pleas	Hedonik
PLSr	Partielle Regression der partiellen kleinsten Quadrate
Pom	Pomarose
Pres_order	Sitzung der Geruchsdarbietung
RMSEP	root mean squared error of prediction
S.	Seite
Saf	Safraleine
San	Sandalore
Syl	Sylkolide
Tan	Tanaisone
Tos	Toscanol
trig	Trigeminalität
Und	Undecavertol
USB	Universal Serial Bus
Verl.	Verlag
vgl.	vergleiche
VIP	Variable Importance
Vp	Dampfdruck
z.B.	zum Beispiel
3D	Dreidimensional

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Systematik des Geruchsorgans	1
1.1.1	Anatomie und Physiologie des peripheren Geruchsorgans.....	1
1.1.2	Zentrale Strukturen und Prozessierung von Geruchseindrücken	2
1.1.3	Signaltransduktion	4
1.1.4	Trigeminales System	4
1.1.5	Olfaktorische Rezeptoren und Kombinatorische Kodierung	5
1.1.6	Duftstoffe	7
1.2	Olfaktorische Gewöhnung.....	10
1.2.1	Definitionen	10
1.2.2	Adaptation	10
1.2.3	Habituation	13
1.2.4	Neurobiologischer Hintergrund	15
2	Arbeitshypothese	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Probandenauswahl und Stichprobenumfang.....	18
3.2	Studiendesign.....	19
3.3	Duftdarbietung.....	19
3.4	Vortestung zur Erfassung des Riechvermögens	20
3.5	Verwendete Duftstoffe und Intensitätsangleichung	20
3.6	Versuchsaufbau und -durchführung.....	23
3.6.1	Das Olfaktometer.....	23
3.6.2	Velopharyngeale Atmung	24
3.6.3	Psychophysische Testung	24
3.7	Statistische Auswertung.....	24
3.7.1	Clusteranalyse	24
3.7.2	Lineare gemischte Modelle	25
3.7.3	Regression der partiellen kleinsten Quadrate	25

4	Resultate	26
4.1	Ergebnisse der psychophysischen Testung	26
4.2	Ergebnisse der Clusteranalyse und Zentroiddistanzen	29
4.3	Unterschiede der Habituation zwischen den 32 Düften	30
4.4	Analyse des Einflusses physikochemischer und subjektiver Eigenschaften auf die Habituation mittels partieller Regressionsanalyse	32
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
5	Diskussion	42
5.1	Habituation im Kontext psychophysischer Eigenschaften der Duftstoffe	42
5.2	Habituation im Kontext physikochemischer Eigenschaften der Moleküle	44
5.2.1	Einfluss von Dampfdruck (V_p), Molekulargewicht (M_w) und Geruchsaktivitätswert (OAV) und Zusammenhang mit Intensität und Trigeminalität	44
5.2.2	Einfluss hydrophober Eigenschaften (LogP), der Anzahl an Doppelbindungen (Db_bonds) und Konformationen (Conf) und Erklärungsansatz auf Rezeptorebene	45
5.2.3	Bedeutung der Länge des Kohlenstoffgerüsts (C-Chain) auf Rezeptorebene und für die subjektive Wahrnehmung	46
5.3	Fazit	46
5.4	Methodenkritik	47
5.4.1	Statistische Analysen	47
5.4.2	Probandenkollektiv	47
5.4.3	Subjektivität der Methodik	48
6	Ausblick	50
7	Zusammenfassung	51
8	Summary	53
9	Literaturverzeichnis	54
10	Tabellenverzeichnis	62
11	Abbildungsverzeichnis	62
12	Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.1	Information zur Studie	Fehler! Textmarke nicht definiert.

12.2	Einverständniserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.3	Erhebungsbogen „Sniffin‘ Sticks“-Test	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12.4	Publikationen in Zusammenhang mit der Dissertationsschrift	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens		Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anlage 2: Erklärung zur Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben		Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

Geruchsstoffe sind in der Umwelt allgegenwärtig. Es ist vermutlich jedem ein wohlbekanntes Phänomen, einen Raum zu betreten und dessen Geruch unverzüglich wahrzunehmen. Jedoch dauert es nur wenige Minuten, bis dieser Geruch aus unserer Wahrnehmung wieder vollständig verschwindet: Es kommt zur Gewöhnung. Die anatomischen, molekularen und zentralen Prozesse, die für die Phänomene der Geruchswahrnehmung verantwortlich sind, sind Gegenstand intensiver Forschung und sollen im Folgenden in deren Grundzügen erläutert werden.

1.1 Systematik des Geruchsorgans

1.1.1 Anatomie und Physiologie des peripheren Geruchsorgans

Die Nase wird im Inneren durch das Septum in zwei Hälften geteilt, welche das Vestibulum nasi, den Nasenvorhof, und die Cavitas nasi ausbilden. In die Cavitas nasi, zu Deutsch Nasenhöhle, ragen beidseits drei Nasenmuscheln, die Concha nasalis superior, medialis und inferior, hinein und verengen das Lumen. Die Cavitas nasi ist vorwiegend mit respiratorischem, also zilienbesetztem Zylinderepithel, aber auch mit olfaktorischem Epithel ausgekleidet, das an einigen Stellen das respiratorische Epithel inselartig durchsetzt und die Regio olfactoria bildet (Morrison und Costanzo, 1990).

Während wir atmen, erfassen wir stets gleichzeitig dutzende von Geruchsmolekülen mit Hilfe unseres Riechepithels. Dieses ist nach aktueller Lehrmeinung begrenzt auf das Dach der oberen Concha nasalis, die lateralen Wände der Nasenhöhle sowie einen Teil der Nasenscheidewand (Escada et al., 2009). Schätzungen zufolge enthält das Riechepithel circa 10^6 olfaktorische Rezeptorneuronen und misst circa 400 mm^2 (Draguhn, 2005). Die tatsächliche Ausdehnung des olfaktorischen Epithels ist jedoch noch nicht abschließend geklärt und ist vermutlich von größerem Ausmaß als bisher angenommen (Morrison und Costanzo, 1990; Escada et al., 2009).

Die Atemluft strömt vorwiegend durch die untere Concha nasalis, sodass meist nur ein Bruchteil der Moleküle, die wir einatmen, die Riechschleimhaut tatsächlich erreicht (Hornung, 2006). Je nach Atemtechnik kann sich dieser Anteil erhöhen oder auch erniedrigen (Kobal, 1981).

Auf zellulärer Ebene setzt sich das Riechepithel zusammen aus den Riechsinneszellen, welche primäre, bipolare Sinneszellen darstellen, sowie aus Stütz- und Basalzellen (Morrison und Costanzo, 1990; Purves et al., 2001; Escada et al., 2009).

Das Riechepithel liegt einer Lamina propria auf, in der sich Bowman'sche Drüsen, Axonbündel und Blutgefäße befinden. Die Bowman'schen Drüsen sind verzweigte tubuläre Drüsen und sezernieren Mucus, der sich über das Epithel legt und Odorant-Bindendes-Protein (OBP) zur Interaktion mit Duftstoffen enthält (Ulfig, 2010). Veränderungen der Zusammensetzung oder der Dicke des Mucus beeinflussen die Passierdauer für Duftstoffe, um zu den jeweiligen Rezeptoren zu gelangen (Getchell et al., 1984).

Die Stützzellen reihen sich zwischen den Dendriten der Riechsinneszellen auf und erfüllen neben ihrer Stütz- auch eine Schutzfunktion. Sie beinhalten Mitochondrien und schleim- und pigmenthaltige Granula.

Abbildung 1: Regio olfactoria der Nasenhöhenschleimhaut (aus Ulfig: Kurzlehrbuch Histologie; Aufl. 3; S. 103; Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

Die Basalzellen des olfaktorischen Epithels werden immer mehr Gegenstand aktueller Forschung, da sie als multipotente Stammzellen die Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems revolutionieren könnten (Tabakow et al., 2013; Duan und Lu, 2015).

Die Riechsinneszellen besitzen eine durchschnittliche Lebenszeit von drei bis sechs Wochen und verfügen über die für Nervenzellen seltene Eigenschaft, sich aus den Basalzellen regenerieren zu können. Am apikalen, dendritischen Ende tragen die Riechsinneszellen jeweils 30 bis 40 Zilien, die in die Schleimhaut ragen und deren Membranen die Rezeptoren für Geruchsstoffe enthalten. Am basalen Ende der Neuronen treten deren Axone als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa des Siebbeins und verlaufen schließlich gebündelt als erster Hirnnerv, Nervus olfactorius, zum Bulbus olfactorius (BO), dem primären Zentrum für die Verschaltung olfaktorischer Informationen und für die Weiterleitung an verschiedene Hirnregionen zur zentralen Prozessierung (Mücke und Lemmen, 2010).

1.1.2 Zentrale Strukturen und Prozessierung von Geruchseindrücken

Der BO besitzt einen schichtweisen Aufbau: die äußerste Schicht bilden die Axone der Riechsinneszellen. Die zweite Schicht wird durch sphäroide Nervengeflechte, die sogenannten Glomeruli, gebildet. Diese erhalten Afferenzen von Nervenzellen mit gleichem Rezeptortyp (Mombaerts et al., 1996; Draguhn, 2005). In den Glomeruli des BO verzweigen sich die Axone wiederum, projizieren auf Mitral- und Büschelzellen und bilden Synapsen mit deren Dendriten (Abb. 2). Hierbei kommt es zum sogenannten Konvergenzphänomen: Hunderte von Axonen, die den gleichen Rezeptortyp exprimieren, projizieren auf ein- und dieselbe Mitralzelle. Hierdurch entsteht ein für jeden Geruch spezifisches Aktivitätsmuster. Gleichzeitig werden parallel dendro-dendritische Synapsen mit periglomerulären Zellen und

Körnerzellen eingegangen. Diese sogenannten Interneurone sind inhibitorischer Natur, hemmen also benachbarte Mitralzellen und bewirken somit eine Kontrastverschärfung durch laterale Hemmung (Müller und Kaupp, 2008). Die Glomeruli sind hierbei äußerst strukturiert in Subkompartimente organisiert (Kasowski et al., 1999). Jene, die gleiche Sinnesqualitäten repräsentieren, sind zudem bilateral symmetrisch angeordnet (Draguhn, 2005). Die Anordnung der Glomeruli eines gleichen Rezeptortyps ist genetisch determiniert und innerhalb einer Spezies stets gleich (Buck, 2005).

Die vier folgenden Schichten des BO enthalten synaptische Nervengeflechte von Mitralzellen und Interneuronen (Hatt, 2007). Die Axone der Mitral- und Büschelzellen verlassen den BO als Tractus olfactorius, welcher teilweise kreuzend zum primären Riechhirn zieht. Dort werden unter anderem Pyramidenzellen im piriformen Kortex angesteuert, die NMDA- und Nicht-NMDA-Rezeptoren wie metabotrope Glutamat-Rezeptoren exprimieren (Shipley und Ennis, 1996).

Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Bulbus olfactorius (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 429; Springer Medizin Verlag, Heidelberg).

Der Tractus olfactorius gibt Kollateralen zum Nucleus olfactorius anterior ab, welcher den kontralateralen Tractus olfactorius hemmt.

Das primäre Riechhirn besteht im Wesentlichen aus dem piriformen Kortex, dem Tuberculum olfactorium und Arealen der Amygdala. Von hier herrschen zahlreiche Verbindungen zu zentralen Strukturen: So vermittelt das limbische System emotionale Reaktionen auf Gerüche und erzeugt gemeinsam mit dem entorhinalen Kortex Erinnerungen. Projektionen zum Hypothalamus beeinflussen die Nahrungsaufnahme und die Hedonik eines Geruchs. Dessen bewusste Wahrnehmung wird durch Projektionen zum orbitofrontalen Kortex beeinflusst und Aufmerksamkeits- bis hin zu Weckreaktionen werden durch Bahnen zur Formatio reticularis vermittelt (Buck, 2005). Die zentralen Verschaltungen der Duftinformation sind schematisch in Abb. 3 dargestellt.

Abbildung 3: Zentrale Verschaltung der Duftinformation (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 430; Springer Medizin Verlag, Heidelberg). Riechsinneszellen (1) bilden Synapsen an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen (2). Die Nervenfortsätze der Mitralzellen ziehen als Tractus olfactorius (3) zu tieferen Gehirnregionen. Es bestehen direkte Verbindungen über das Riechhirn zum Thalamus (5) und von dort zum Neokortex sowie zum limbischen System mit Amygdala und Hippocampus (7) und zu vegetativen Kernen des Hypothalamus.

Im olfaktorischen System können, im Gegensatz zu allen anderen Sinnessystemen, Projektionen auch unter Umgehung des Thalamus, dem „Tor des Bewusstseins“, direkt an den Neokortex fortgeleitet werden. Ein Ausblenden olfaktorischer Reize fällt damit schwerer als in anderen Sinnessystemen.

Einige zentrale Hirnregionen senden efferente Nervenfasern zurück zum BO und vermitteln damit den Geruch betreffende funktionelle Einflüsse wie Habituation (Wilson, 1998b).

Im Gegensatz zur Kodierung im Riechepithel und im BO, welche einer starken Ordnung unterliegen, überlappen die zentralen Prozesse im Riechhirn weitgehend (Buck, 2005). Die Entstehung eines komplexen Geruchseindrucks im Gehirn bleibt aber nach wie vor deutlich weniger verstanden als die zugehörigen peripheren Prozesse.

1.1.3 Signaltransduktion

Die Signaltransduktion über Riechrezeptoren geschieht über G-Protein-gekoppelte Aktivierung einer Adenylatzyklase III, wodurch es zum intrazellulären Anstieg von cAMP durch ATP-Abbau und folglich zur Öffnung ziliärer nukleotidabhängiger Ionenkanäle kommt (Abb. 4). Dies führt zum Kationen-Einstrom in die Zelle und schließlich zur Depolarisation der Nervenzelle und der Translation biochemischer in elektrische Signale (Firestein und Werblin, 1989; Jones und Reed, 1989; Lowe et al., 1989; Firestein et al., 1991). Durch den Calciumeinstrom schließen sich die Kationenkanäle ebenfalls wieder, somit limitieren sie ihre Aktivität gewissermaßen selbst (Draguhn, 2005).

Abbildung 4: Schema der Transduktionskaskade in Riechzellen (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 433; Springer Medizin Verlag, Heidelberg). Die Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein spezifisches Rezeptorprotein bewirkt eine G-Protein vermittelte Aktivierung der Adenylatzyklase, die einen Anstieg von cAMP in der Zelle hervorruft. cAMP kann direkt einen unspezifischen Kationenkanal in der Membran des Sinneszellendendriten öffnen.

Neben den nukleotidabhängigen werden durch den Calciumeinstrom auch exzitatorische, chloridabhängige Ionenkanäle aktiviert. Hierdurch kommt es zum Chloridausstrom aus der Zelle, was die Depolarisierung verstärkt (Kleene, 1993).

Die Depolarisation der Nervenzelle führt zur Ausbildung eines Aktionspotentials (AP), welches die Erregung über die Axone der Nervenzellen und schließlich über den Nervus olfactorius in zentrale Hirnregionen weiterleitet.

1.1.4 Trigeminales System

Der fünfte Hirnnerv oder Nervus trigeminus innerviert sensibel die gesamte Gesichtsregion und ist durch seine freien sensiblen Nervenendigungen in der Lage, trigeminale Reize aufzunehmen und entsprechende Reaktionen auszulösen. Hierbei besteht die primäre Aufgabe des trigeminalen als Teil des nozizeptiven Systems vermutlich in der Vermittlung von Schutzreaktionen des Organismus vor gefährlichen oder giftigen Reizen. Solche Schutzreflexe bestehen beispielsweise in vermehrter Tränen- und Nasenschleimsekretion, ebenso wie in einer Verminderung der Atemfrequenz (Hatt, 2007).

Nahezu alle Duftstoffe sind in der Lage, ab einer gewissen, sehr variablen Konzentration, die bei primär olfaktorischen Reizen oft deutlich oberhalb der Geruchsschwelle liegt, neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System anzusprechen. Letzteres vermittelt in der Regel eine Geruchsempfindung, die als beißend oder stechend empfunden wird (Cain, 1976; Cain und Murphy, 1980).

Das trigeminale Geruchssystem unterscheidet sich in vielen wesentlichen Eigenschaften von der olfaktorischen Geruchsstoffwahrnehmung. So gibt es neben vielen Gemeinsamkeiten auch grundlegende Unterschiede in der zentralen Prozessierung, Adaptation und Latenzzeit. Jedoch gibt es auch einige Hinweise auf enge Interaktionen dieser beiden Systeme. So zeigte sich, dass das trigeminale System eine gewisse Dominanz gegenüber dem olfaktorischen System besitzt und dass eine gleichzeitige Stimulierung beider Systeme als stärker empfunden wird als die Aktivierung nur eines der Systeme (Livermore et al., 1992; Yousem et al., 1997).

Yousem et al. (1997) untersuchten die Unterschiede hinsichtlich zentraler Aktivierung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie applizierten einerseits rein olfaktorische, andererseits rein trigeminale Reize, verglichen die Verteilung aktivierter Hirnregionen und wiederholten die Messungen nach einer Woche. Während die olfaktorischen Reize besonders rechtsseitig orbitofrontale und zerebelläre Hirnareale aktivierten, die nach einer Woche schwächer darstellbar waren, aktivierten trigeminale Reize deutlich mehr Hirnregionen, die sich bei wiederholter Konfrontation noch weiter räumlich ausdehnten.

2015 wurden von Flohr et al. außerdem auch Unterschiede in der Habituation mittels olfaktorisch evozierter Potentiale festgestellt. So kam es bei der Präsentation eines rein trigeminalen Reizes zu schnellerer Habituation als bei der Darbietung eines rein olfaktorischen Stimulus.

Es bleibt unumstritten, dass beide Systeme sich gegenseitig immens beeinflussen und deren Interaktion starken Einfluss auf die Geruchswahrnehmung ausübt.

1.1.5 Olfaktorische Rezeptoren und Kombinatorische Kodierung

Im Jahre 1991 gelang es den Forschern Buck und Axel erstmals eine Multigen-Familie an Ratten zu isolieren, welche für spezifische olfaktorische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren kodieren und entdeckten damit die bislang größte bekannte Genfamilie überhaupt im Genom der Säugetiere (Buck und Axel, 1991). Sie initiierten mit dieser bahnbrechenden Entdeckung wachsendes Interesse für die molekularen Vorgänge der Geruchswahrnehmung. Inzwischen wurden bereits mehrfach menschliche Gene entschlüsselt, die für Riechrezeptoren kodieren. So isolierten zum Beispiel Malnic et al. (2004) 339 Gene und 297 olfaktorische Pseudogene.

Olfaktorische Rezeptorneurone exprimieren während ihrer Entwicklung zwar mehrere, später jedoch jeweils ausschließlich einen Rezeptor (Malnic et al., 1999; Tan et al., 2015). Dieser ist vom Typ der 7-Transmembran-Proteine und ist in der Lage, Geruchsstoffe zu binden. Hierfür werden die extrazellulären Anteile des Proteins, die hypervariablen Transmembransegmente 3, 4 und 5, verwendet, die eine Art Tasche bilden und als Andockstelle für Duftstoffe dienen (Pilpel und Lancet, 1999). Der Austausch einer einzigen Aminosäure des Rezeptorproteins reicht bereits aus, um veränderte Bindungseigenschaften zu bewirken. So zeigten Krautwurst et al. (1998), dass die Rezeptoren I7 von Maus und Ratte bis auf eine Aminosäure identisch sind. Trotz der fast identischen Aminosäuresequenz resultiert durch die Substitution einer einzigen Aminosäure die bevorzugte Bindung von Heptanal statt Octanal.

Eine grobe Vorsortierung der Rezeptoren findet sich schon im Riechepithel: Rezeptoren mit ähnlichen Aminosäuresequenzen scheinen tendenziell in selbe Zonen geordnet zu sein (Vassar et al., 1993; Malnic et al., 1999).

In einigen Studien wurde gezeigt, dass jeder Riechrezeptor in der Lage ist, viele verschiedene Geruchsstoffe zu erkennen und dass verschiedene Geruchsstoffe von verschiedenen Rezeptor-Kombinationen erkannt werden (Krautwurst et al., 1998; Duchamp-Viret et al., 1999; Malnic et al., 1999). Dieses Konzept der kombinatorischen Kodierung verdeutlicht, dass die Erkennung eines Geruchsstoffs entgegen früherer Vermutungen keine Leistung eines einzelnen Riechrezeptors ist. Vielmehr aktiviert jeder Geruchsstoff eine spezifische Kombination aus Riechrezeptoren, welche über deren Riechrezeptorneuron in eine ebenfalls für den Geruchsstoff spezielle Kombination aus Glomeruli projizieren. Hierdurch ist es möglich, eine weitaus größere Anzahl an Geruchsstoffen zu erkennen als bei einer Eins-zu-eins-Erkennung. Schätzungen zufolge kann der Mensch mit Hilfe seines olfaktorischen Systems mehr als 10.000 verschiedene Gerüche unterscheiden (Axel, 1995).

Welche Faktoren das Muster aktivierter Rezeptoren beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt. In Experimenten an der *Drosophila melanogaster* konnte gezeigt werden, dass Geruchsstoffe tendenziell ähnliche Kombinationsmuster von Rezeptoren aktivieren, wenn sie in ihrer chemischen Struktur verwandt sind oder wenn sie in geringer Konzentration dargeboten werden. Ähnliche Längen der Kohlenstoffkette aliphatischer Moleküle übten jedoch keinen Einfluss auf das Kombinationsmuster der aktivierten Geruchsrezeptoren aus (Hallem und Carlson, 2006).

Gemäß des Konzepts der kombinatorischen Kodierung überschneidet sich die Aktivierung von Rezeptoren bei verschiedenen Duftstoffen, was zu der Annahme führt, dass sich auch die Spezifität der Rezeptoren für bestimmte Liganden überschneidet (Duchamp-Viret et al., 1999).

Die olfaktorischen Rezeptoren spielen nicht nur eine Rolle bei der Bindung von Duftstoffen. Ihnen wird, obschon nicht alleinverantwortlich, ebenso die Vernetzung von sich neu bildenden Axonen und deren Projektion zu entsprechenden Glomeruli zugeschrieben (Mombaerts et al., 1996). Außerdem sind einige Rezeptoren nicht ausschließlich in olfaktorischem Epithel anzutreffen. Olfaktorische Rezeptoren wurden inzwischen sowohl in anderen Organen, wie der Niere und der Leber, als auch in Spermatozoen nachgewiesen, wo sie vermutlich eine Rolle bei der Chemotaxis spielen (Flegel et al., 2015). So wurde neben vielen anderen auch der Rezeptor hOR17-4, der vor allem für die Erkennung von Bourgeonal verantwortlich gemacht wird, in Spermatozoen nachgewiesen. Interessanterweise ließ sich der Rezeptor gleichermaßen durch Bourgeonal agonisieren wie durch Undecanal antagonisieren: ein Indiz für die duale Funktion olfaktorischer Rezeptoren (Spehr et al., 2004).

1.1.6 Duftstoffe

1.1.6.1 Klassifizierung

An der Klassifizierung von Duftstoffen versuchen sich Wissenschaftler ebenso wie Philosophen bereits seit Jahrhunderten. Einfachste Einteilungen beschränken sich auf die Empfindung eines Geruchs als angenehm oder unangenehm, entsprechend jener des griechischen Philosophen Platon (428-348 v. Chr.). Exaktere Klassifizierungen wurden beispielsweise im 18. Jahrhundert von Carl von Linné (1707-1778) überliefert. Er nahm eine Einteilung in sieben Geruchsklassen vor: aromatisch, duftend, amberartig, lauchig, bockig, garstig und ekelerregend (Legrum, 2015). Heutzutage geläufigere Einteilungen entwickelten John E. Amoore, aber auch Günther Ohloff im 20. Jahrhundert. Amoore nahm an, dass es die sieben Primärgerüche campherartig, moschusartig, blumig, minzig, ätherisch, schweißig und faulig gäbe und alle weiteren Gerüche eine Zusammensetzung aus jenen seien (Amoore, 1977). Ohloffs Einteilung beinhaltete acht Grundgerüche bestehend aus blumig, fruchtig, grün, würzig, holzig, harzig, animalisch und erdig (Mücke und Lemmen, 2010). Eine einheitliche Einteilung in Geruchsklassen gibt es heutzutage nicht. Vielmehr entwickeln viele Dufthersteller eigene Klassifizierungen von unterschiedlichem Ausmaß und beziehen sich hierbei unter anderem auf die Qualität der Gerüche sowie auf die vorherrschenden chemischen und physikalischen Gegebenheiten eines Geruchsstoffs.

1.1.6.2 Physikalische und chemische Eigenschaften

Geruchsmoleküle unterscheiden sich meist in ihrer Qualität ebenso wie in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften (Araneda et al., 2000). Duftmoleküle

bestehen aus einer hydrophoben und einer polaren Region. Die polare Region wird als Osmophore bezeichnet und wird mit den vorherrschenden funktionellen Gruppen des Moleküls in Verbindung gebracht (Mücke und Lemmen, 2010).

Eine wichtige Voraussetzung für die olfaktorische Wahrnehmung von Molekülen ist deren Flüchtigkeit. Diese ist abhängig von Struktur, Größe, Form und Dampfdruck des Moleküls und begrenzt die molekulare Masse von Geruchsstoffen auf circa 300 Kilodalton (Mücke und Lemmen, 2010).

Ebenso ist eine gewisse Wasserlöslichkeit Voraussetzung für die Wahrnehmung von Geruchsstoffen. Schließlich muss vor dem Erreichen der Geruchsrezeptoren eine wässrige Schleimschicht passiert werden. Für die Bindung an in die Lipidmembran eingebettete Rezeptorproteine ist außerdem eine gewisse Fettlöslichkeit vonnöten.

Weitere Eigenschaften, die Geruchsstoffe unterscheiden sind z.B. ihre Chiralität und Stereoisomerie, Verteilungskoeffizienten, Anzahl der Doppelbindungen, Anzahl an Kohlenstoffatomen (Laska und Teubner, 1999) und nicht zuletzt die vorherrschende funktionelle Gruppe (Legrum, 2015).

Wie bereits zuvor beschrieben, sind all dies ebenfalls Eigenschaften, die die Bindung an Rezeptoren und die Anzahl an aktivierten Rezeptoren erheblich beeinflussen.

Inwieweit diese Eigenschaften mit der unterschiedlichen Wahrnehmung von Geruchsstoffen zusammenhängen und welchen Einfluss diese Unterschiede auf die olfaktorische Gewöhnung haben könnten, ist Gegenstand aktueller Forschung und wird in dieser Arbeit noch genauer untersucht.

Über den Zusammenhang physikochemischer Eigenschaften und den Geruch von Molekülen existieren einige Untersuchungen (Chastrette, 1997; Laing et al., 2003; Sanz et al., 2008; Zarzo, 2012; Poivet et al., 2018). Von einer sicheren Voraussage der Geruchsqualität nur anhand der Molekülstruktur ist die aktuelle Forschung jedoch noch weit entfernt (Genva et al., 2019). Einige Zusammenhänge konnten bislang konstatiert werden, beispielsweise ähneln sich Gerüche mit gleicher vorherrschender funktioneller Gruppe: Tendenziell kann man sagen, dass Ester eher fruchtig/blumig, Amine animalisch, Aldehyde grasig/grün und Lactone aprikosig/kokosnussartig riechen (Dufossé, 1994; Goldstein, 2002).

Allerdings gibt es nahezu unzählige Beispiele für Moleküle, die sehr ähnlich konfiguriert sind, aber völlig unterschiedlich riechen, ebenso wie Moleküle, die sich in ihrer Konformation erheblich unterscheiden, jedoch die gleiche Wahrnehmung hervorrufen (Abb. 7).

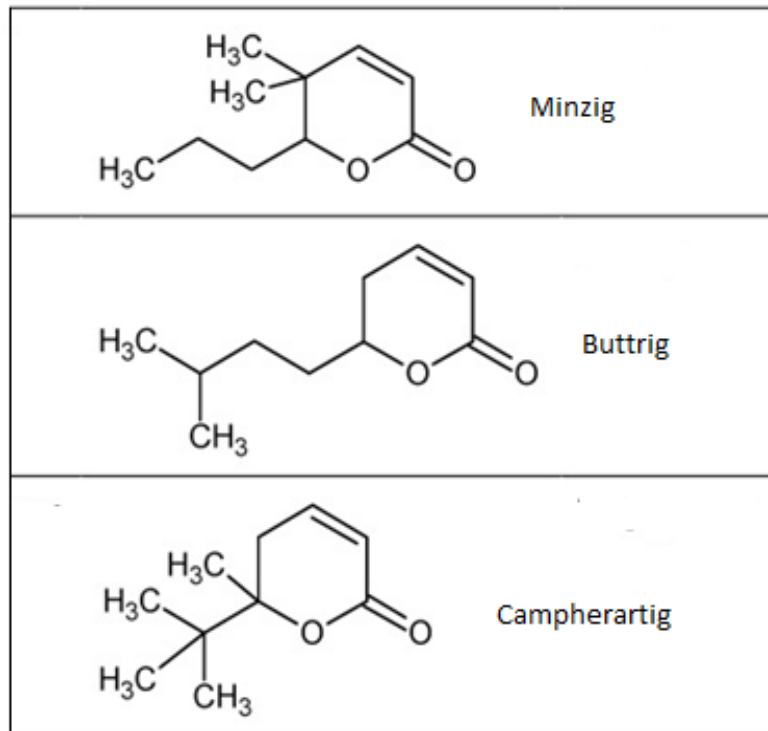


Abbildung 5: Beispiele für ähnliche Molekülstrukturen mit unterschiedlicher Geruchsqualität von minzig über buttrig bis campherartig.

Arctander (2019) zeigte am Beispiel von Octanol, dass eine Veränderung der funktionellen Gruppe, nämlich das Ersetzen der Hydroxylgruppe durch eine Carboxylgruppe, dazu führt, dass sich die Geruchsqualität von orange/rosig verändert zu süßlich/faulig.

Olfaktorische Rezeptoren sind zwar hochspezifisch gegenüber bestimmten molekularen Eigenschaften, zeigen aber auch gegenüber anderen Eigenschaften eine gewisse Toleranz. Araneda et al. (2000) demonstrierten am Beispiel des Rezeptors I7, der für Octanal spezifisch ist, dass auch eine, wenn auch schwächere, Bindung anderer Liganden möglich ist.

Malnic et al. (1999) konnten Riechrezeptoren von Mäusen isolieren und mit ihren Experimenten zeigen, dass schon kleinste Veränderungen der Konzentration oder Struktur eines Geruchsstoffs zu erheblichen Änderungen des olfaktorischen Rezeptorcodes führen können. Geruchsstoffe in höherer Konzentration rekrutieren eine größere Anzahl an Rezeptoren und verändern somit auch den olfaktorischen Rezeptorcode (Sicard und Holley, 1984; Duchamp-Viret et al., 1999). Dies erklärt, weshalb derselbe Geruchsstoff in verschiedenen Konzentrationen sich oft auch in der Qualität unterscheidet. Ein gutes Beispiel hierfür ist der Geruchsstoff Sotolol, der in geringer Konzentration nach Karamell, in hoher jedoch nach Liebstöckel riecht (Legrum, 2015).

Außerdem zeigten Malnic et al. (1999), dass die Erkennung eines Moleküls durch die im Experiment isolierten Rezeptoren wesentlich von dessen chemischer Struktur abhängt. So

rekrutierten z.B. Moleküle mit langen, unverzweigten Kohlenstoffketten mehr Rezeptoren als Moleküle mit kurzen Kohlenstoffketten. Dies deckt sich mit Erkenntnissen von Sato et al. (1994). Ebenso scheinen Geruchsstoffe mit wenigen funktionellen Gruppen vermehrt an Rezeptoren zu binden, verglichen mit Geruchsstoffen mit zahlreichen verschiedenen funktionellen Gruppen (Malnic et al., 1999).

Kermen et al. (2011) konstatierten eine Korrelation zwischen der Komplexität monomolekularer Geruchsstoffe und wahrgenommenen Geruchsnoten. Je komplexer das Molekül, desto mehr verschiedene Duftnoten wurden dem Geruchsstoff sowohl von Laien als auch von Experten zugeschrieben. Außerdem ergab sich eine Korrelation zwischen der Komplexität und der Hedonik von Geruchsstoffen: Laien empfanden Moleküle mit geringer Komplexität häufiger als unangenehm als Moleküle von hoher Komplexität.

In einem weiteren Experiment gelang es sogar bereits, die Hedonik von Geruchsstoffen anhand der vorherrschenden physikochemischen Eigenschaften vorauszusagen (Khan et al., 2007).

1.2 Olfaktorische Gewöhnung

1.2.1 Definitionen

Auf wissenschaftlicher Ebene wird gerne zwischen Adaptation und Habituation unterschieden. Adaptation bezeichnet dabei die Gewöhnung auf neuronaler Ebene und Habituation die Gewöhnung auf Verhaltensebene (Pellegrino et al., 2017). Zudem wird in vielen Untersuchungen periphere von zentraler Adaptation unterschieden. Für wissenschaftliche Zwecke mag die Trennung dieser beiden Aspekte durchaus sinnvoll sein, jedoch existiert in der Regel keines dieser Phänomene für sich allein.

In dieser Arbeit wird bezüglich der zugrundeliegenden Experimente das Wort Habituation verwendet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Gewöhnung an Gerüche sowohl peripheren als auch zentralen Ursprungs ist.

1.2.2 Adaptation

1.2.2.1 Periphere Prozesse der Adaptation

Adaptation bezeichnet die Gewöhnung auf neuronaler Ebene, also die peripheren und zentralen Vorgänge, die zu einer verminderten Wahrnehmung eines sensorischen Reizes führen. Colbert und Bargmann (1995) beschreiben dieses Phänomen als eine Form der neuronalen Plastizität.

Olfaktorische Reize bewirken eine Adaptation durch verschiedene Mechanismen, die je nach Dauer des Reizes in unterschiedlichem Ausmaß zur Anwendung kommen: Das in die Zelle einströmende Calcium (vgl. 1.1.3. Signaltransduktion) bindet an ein kleines Protein,

das Calmodulin. Der entstehende Calcium-Calmodulin-Komplex beeinflusst einerseits die cAMP-gesteuerten Ionenkanäle dahingehend, dass deren Empfindlichkeit für cAMP abnimmt und sie sich folglich wieder schließen. Das Rezeptorpotential der Zelle nimmt also trotz fortbestehender Stimulation ab (Firestein et al., 1991; Zufall et al., 1991; Reisert und Matthews, 1999). Andererseits wird durch den Calcium-Calmodulin-Komplex eine Phosphodiesterase aktiviert, die den Abbau von cAMP zu AMP bewirkt (Kurahashi und Menini, 1997; Zufall und Leinders-Zufall, 2000).

Die genannten Prozesse haben eine verminderte Erregbarkeit der Zelle zur Folge und die Wahrnehmungsschwelle des Organismus steigt: Die Zelle adaptiert (Abb. 6).

Abbildung 6: Adaptation der Zelle (aus Schmidt und Lang, 2010: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*; Aufl. 30.; S. 433; Springer Medizin Verlag, Heidelberg). Kalziumeinstrom blockiert mithilfe von Kalziumcalmodulin den cAMP-aktivierten Kationenkanal (Adaptation).

Colbert und Bargmann (1995) wiesen mit ihren Experimenten an *Caenorhabditis elegans* nach, dass Adaptation reiz- bzw. duftstoffspezifisch ist und außerdem von der Dauer der Reizdarbietung abhängig ist. Dalton (2000) fasste schließlich drei Charakteristika der olfaktorischen Adaptation zusammen:

1. Sowohl Adaptation als auch die Erholung des Rezeptors werden von der Dauer der Reizdarbietung beeinflusst.
2. Das Ausmaß der Adaptation ist abhängig von der Konzentration des entsprechenden Duftstoffs.
3. Die Sensitivität oder wahrgenommene Intensität des olfaktorischen Stimulus ist reizspezifisch.

Ferner ergaben Untersuchungen, dass Adaptation nicht nur rezeptorvermittelt geschieht (Nagel and Wilson, 2011). Bei unilateraler Reizdarbietung adaptiert auch die kontralaterale Seite mit, wenn auch weniger intensiv (Cain, 1977). Diese Entdeckung legt die Vermutung nahe, dass es neben retronasaler Wahrnehmung auch eine zentrale Interaktion zwischen den beiden Seiten gibt, die bei olfaktorischer Adaptation eine Rolle spielt (Dalton, 2000).

Hummel et al. (1996) setzten in einem Experiment Intensitätseinschätzungen von Probanden in Relation zu entsprechenden olfaktorisch evozierten Potentialen und kamen zum Schluss, dass das Ausmaß der Gewöhnung nicht ausschließlich durch periphere Prozesse zu erklären ist. Auch die Erwartung an den Geruchsstoff scheint Einfluss auf das Ausmaß der Adaptation auszuüben. So scheinen Probanden weniger bzw. langsamer an einen Reiz zu adaptieren, von dem sie negative Erwartungen haben (Dalton, 2000). Studien lieferten außerdem Hinweise, dass auch die Trigeminalität eines Geruchsstoffs Einfluss auf die Adaptation haben kann (Hummel et al., 2009; Yoder et al., 2013). Es wird davon

ausgegangen, dass der Zeitverlauf der Adaptation außerdem von der Menge der rekrutierten Rezeptoren abhängig ist.

Zur Erholung des Rezeptors kommt ein Natrium-Calcium-Austausch-Protein zum Einsatz, wodurch das basale Calciumlevel auf das Ursprungsniveau gebracht wird (Reisert und Matthews, 1998). Eine Erholung der Adaptation ist bereits nach einem Interstimulus Intervall (ISI) von 30 Sekunden möglich (Potter und Chorover, 1976).

Von Adaptation oder „Self-Adaptation“ zu unterscheiden ist die sogenannte Kreuzadaptation oder „Cross-Adaptation“, bei der ein präsentierter Duftstoff gleichzeitig die Erkennungsschwelle für einen anderen Duftstoff erhöht (Cain, 1970).

1.2.2.2 Zentrale Prozesse der Adaptation

Olfaktorische Gewöhnung involviert viele verschiedene Hirnregionen, die in diversen Studien mittels fMRT untersucht wurden. Ein schneller Abfall zentraler Reizantwort zeigt sich insbesondere im Bereich des primär olfaktorischen Kortex, speziell im piriformen Kortex und der Amygdala (Wilson, 1998a; Sobel et al., 2000; Poellinger et al., 2001) und ist Ausdruck kortikaler Adaptation bzw. von Kurzzeit-Habituation (Wilson und Linster, 2008). Ein Abfall der Aktivität im BO ließ sich nur im Rahmen prolongierter Reizdarbietung erzielen, jedoch in geringerem Ausmaß als im piriformen Kortex (Wilson, 1998a).

Interessanterweise adaptierten im Rahmen von Studien Mitralzellen nach einer chirurgischen Separation vom BO deutlich schneller (Potter and Chorover, 1976). Auch Zhao et al. (2016) messen höheren zentralen Hirnregionen bei der Entstehung der olfaktorischen Gewöhnung eine größere Bedeutung bei als dem BO.

Kurze olfaktorische Stimulation über neun Sekunden aktivierte in Experimenten von Poellinger et al. (2001) durchgehend den primären olfaktorischen Kortex, insbesondere den piriformen Kortex und die Amygdala. Die zentralen Reaktionen auf einen langen Stimulus von 60 Sekunden differierten in unterschiedlichen Hirnregionen. So kam es zu einem kurzen phasischen Anstieg der Reaktionen des primären olfaktorischen Kortex, des Hippokampus und der anterioren Insel, gefolgt von einem Abfall des Reaktionssignals bis unterhalb des Ausgangslevels. Dieses Ergebnis ließ die Autoren eine Interaktion dieser drei Hirnregionen hinsichtlich der Kontrolle olfaktorischer Gewöhnung vermuten. Gleichzeitig wurde eine Daueraktivierung des orbitofrontalen Kortex sichtbar, die etwa der Dauer der Reizdarbietung entsprach. Eine interessante Entdeckung, angesichts dessen, dass der primäre olfaktorische Kortex bereits adaptiert ist, höhere zentrale Hirnregionen jedoch weiterhin auf den olfaktorischen Reiz reagieren (Poellinger et al., 2001). Ähnliche Zeitverläufe ergaben sich in gleichen Hirnregionen in weiteren Experimenten an Ratte (Wilson, 1998a) und Mensch (Sobel et al., 2000).

Der Nucleus mediodorsalis des Thalamus ebenso wie der Nucleus caudatus zeigten ebenfalls eine Aktivierung über etwa die Hälfte der Zeit, bevor es wieder zu einem Abfall auf das Ausgangsniveau kam. Vermutlich spielen diese beiden Hirnkerne eine Rolle bei der frühen Erkennung eines Reizes (Poellinger et al., 2001).

1.2.3 Habituation

1.2.3.1 Grundlagen

Habituation kann als das psychologische Gegenstück der Adaptation angesehen werden und ist ein Lernprozess, der dem nicht-deklarativen Gedächtnis zugeordnet wird. Hierbei wird im Allgemeinen zwischen Kurz- und Langzeithabituation unterschieden.

Habituation bezeichnet im Gegensatz zur Adaptation die verminderte Verhaltensreaktion nach wiederholter oder dauerhafter Reizdarbietung. So kann sich olfaktorische Gewöhnung in allen Sinnessystemen sowie in Verhaltensreaktionen äußern (Rankin et al., 2009).

Die Quantifizierung der olfaktorischen Gewöhnung geschieht bei Menschen in der Regel mittels Bestimmung der Geruchsdetektionsschwelle (Dalton, 2000). Bei Tieren werden beispielsweise autonome Reflexe und die Intensitätsabnahme von Verhaltensmustern nach Geruchspräsentation instrumentalisiert (McDonald et al., 1964; Cleland et al., 2002).

Gerüche können eine Vielzahl von Reizreaktionen, von autonomen Reflexen bis hin zur Einleitung von Untersuchungsverhalten auf einen neu detektierten olfaktorischen Reiz, evozieren (Wilson und Linsten, 2008). In Studien wurde nach Präsentation eines unbekanntes Duftstoffs ein autonomer Reflex im Sinne einer abfallenden Herzfrequenz nachgewiesen, welcher nach wiederholter Reizdarbietung habituierte (McDonald et al., 1964). Dieser Reflex lässt sich über Projektionen des piriformen Kortex in die basolaterale und schließlich zentrale Amygdala und deren Projektionen über den Hirnstamm erklären, welche zu parasympathischem Input der Herzschrittmacherzellen führen.

Auch Verhaltensweisen können habituierten, wie Cleland et al. (2002) anhand habituierendes Untersuchungsverhaltens von Ratten nach wiederholter Darbietung eines olfaktorischen Reizes zeigten.

Thompson und Spencer (1966) definierten neun Grundsätze der Habituation, die durch neuere Erkenntnisse von Rankin et al. (2009) ausgearbeitet und um einen Punkt erweitert wurden. Die relevantesten Merkmale sollen hier kurz zusammengefasst werden:

Wiederholte Präsentation eines Stimulus resultiert in progredienter Abnahme vieler Parameter der Reizantwort, oft auf ein asymptotisches Level. Die Abnahme kann sowohl

negativ exponentiell zur Anzahl der Stimuli als auch linear erfolgen. Habituation findet umso schneller und ausgeprägter statt, je schwächer der Stimulus innerhalb einer Stimulusmodalität und je höher die Stimulationsfrequenz. Letztere korreliert ebenso mit der Erholungsdauer, vorausgesetzt es wurde zuvor ein asymptotisches Level erreicht. Erholung tritt, zumindest teilweise, auf, wenn die Stimuluspräsentation für einen bestimmten Zeitraum unterbrochen wird. Nach wiederholten Serien von Stimulusdarbietung und Erholung ist eine „Potenzierung der Habituation“ zu erwarten. Das bedeutet, dass Habituation immer schneller stattfinden wird. Effekte von Stimulationsserien können akkumulieren, selbst wenn bereits ein asymptotisches Reaktionslevel erreicht wurde und können den Zeitpunkt des Einsetzens der spontanen Erholung verzögern („Unter-Null-Habituation“). Von spontaner Erholung zu unterscheiden ist die sog. Dishabituation. Hierbei kommt es zu einer Zunahme der abnehmenden Reaktion auf einen Stimulus durch Präsentation eines anderen, typischerweise starken Stimulus. Wiederholte Applikation eines dishabituierenden Stimulus vermindert das Ausmaß der Dishabituation. Dieses Phänomen wird von Thompson und Spencer (1966) etwas irreführend als Habituation der Dishabituation bezeichnet.

Rankin et al. (2009) ergänzten die oben genannten Grundsätze noch durch die Annahme, dass die Dauer und Art der Stimuluspräsentation einen wesentlichen Einfluss auf zentrale Prozesse habe und unterschieden folglich zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Habituation. Letztere bezeichnet eine zumindest teilweise Persistenz der Habituation über Tage oder sogar Wochen.

1.2.3.2 Theorien zur Habituation

Die Entstehung von Habituation lässt sich anhand verschiedener Theorien erklären. Im Folgenden sollen zwei dieser Theorien genauer erläutert werden.

Im Komparatormodell (Sokolov, 1963) wird Habituation als abnehmende Orientierungsreaktion auf einen Stimulus beschrieben. Reizspezifische Modelle mit Informationen bezüglich Reizqualität und -dauer sollen nach dieser Theorie zentral abgespeichert werden. Bei Reizdarbietung eines neuen, unbekanntes Stimulus entwickelt der Organismus ein provisorisches neuronales Modell, auf das eine Orientierungsreaktion folgt. Kommt es zu wiederholter Darbietung jenes Reizes, kommt es zu einer Abnahme der zentralen Reaktion, da ein verminderter zentraler Abgleich des entsprechenden Reizmodells stattfinden muss. Die Abnahme dieser neuronalen Prozessierung entspricht nach Sokolovs Theorie Habituation.

Im Gegensatz hierzu geht die Zwei-Prozess-Theorie oder „dual-process theory“ (Groves und Thompson, 1970) von zwei voneinander getrennten Systemen aus, die bei der Reaktion auf einen wiederholt oder dauerhaft dargebotenen Reiz interagieren. Während

das Habituationssystem die Abnahme der Verhaltensreaktion bedingt, beschreibt das Status-System den Aktivierungszustand des Organismus. Hierbei führt wiederholte Reizdarbietung zur Sensibilisierung, also gesteigerter Reaktionsbereitschaft. Jeder dargebotene Stimulus aktiviert beide Systeme. Aus der Summe der Reaktionen von Habituation- und Status-System resultiert schließlich die Verhaltensreaktion auf den dargebotenen Reiz.

1.2.4 Neurobiologischer Hintergrund

In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte im Verständnis der neurobiologischen Prozesse hinsichtlich olfaktorischer Gewöhnung erzielt.

Kortikale Adaptation ist Folge einer Unterdrückung glutamaterger Synapsen zwischen Mitral- und Pyramidalzellen (Wilson, 1998b). Diese Unterdrückung erholt sich nach gleichem Zeitverlauf wie olfaktorische Kurzzeithabituation und ist äußerst reizspezifisch, zeigt also nahezu keine Kreuzadaptation (Wilson, 2003). Voraussetzung der Unterdrückung besagter Synapsen ist das Vorhandensein funktionstüchtiger metabotroper Glutamaterezeptoren der Gruppe III (mGluRIII) (Wilson, 1998b), welche von Wada et al. (1998) in präsynaptischen Mitralzellenden gefunden wurden. Eine Blockade dieser Rezeptoren durch einen systemisch injizierten mGluRIII-Antagonisten blockiert die Kurzzeithabituation, übt gleichzeitig aber keinen Einfluss auf Langzeithabituation aus (McNamara et al., 2008). Bilaterale intrapiriforme Injektion des mGluRIII-Antagonisten verhinderte außerdem die Habituation sowohl der Herzfrequenzabnahme als auch des Erforschungsverhaltens bei Ratten (Best et al., 2005; Yadon und Wilson, 2005). So wird davon ausgegangen, dass die für die Kurzzeithabituation verantwortlichen Prozesse im Bereich des primär olfaktorischen Kortex liegen und mGluRIII involvieren. Hierbei weisen sie höchste Stimuluspezifität auf (Wilson und Linster, 2008).

Die zur Langzeithabituation führenden Prozesse unterscheiden sich hingegen wesentlich sowohl anatomisch als auch neurobiologisch von denen der Kurzzeithabituation. Für das Zustandekommen einer Langzeithabituation ist ein dauerhafter oder in regelmäßigen Abständen wiederkehrender olfaktorischer Reiz vonnöten. Ihr liegt ein NMDA-Rezeptor-abhängiger Prozess zugrunde, der vermutlich im BO lokalisiert ist (McNamara et al., 2008; Wilson und Linster, 2008). Die neuronale Adaptation bulbärer Mitralzellen ist abhängig von der Dauer der Stimulusdarbietung und der Dauer des ISI, wobei der NMDA-abhängige Prozess insbesondere während des ISI stattfindet (Chaudhury et al., 2010). Die systemische Injektion von NMDA-Rezeptorantagonisten führt, ebenso wie die direkte Injektion in den BO, zu einer Blockade der Langzeithabituation, übt jedoch keinen Einfluss auf die Kurzzeithabituation aus (McNamara et al., 2008). Die Prozesse, die verantwortlich

für Langzeithabituation sind, befinden sich somit vermutlich im Bereich des BO und involvieren NMDA-Rezeptoren. Sie weisen hierbei eine deutlich geringere Stimuluspezifität auf (Wilson und Linster, 2008).

2 Arbeitshypothese

Es existieren zahlreiche Studien über den Zusammenhang physikochemischer Eigenschaften von Molekülen und Geruchsqualität sowie über den Zusammenhang zwischen Geruchsqualität und Habituation. Es gibt jedoch zum aktuellen Zeitpunkt wenig Daten, die die physikochemischen Moleküleigenschaften in direkte Beziehung zur Habituation setzen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde an 58 Probanden die Habituation an 32 sich in physikochemischen Eigenschaften unterscheidende, monomolekulare Gerüche untersucht.

Die Annahme bestand darin, dass das Ausmaß der Habituation sich abhängig von den vorherrschenden physikalischen und chemischen Eigenschaften der untersuchten Duftstoffe signifikant unterscheidet.

3 Material und Methoden

3.1 Probandenauswahl und Stichprobenumfang

Insgesamt wurden 58 Probanden mit Hilfe von Flugblättern gewonnen, die im Raum Dresden an der Technischen Universität, Supermärkten und Mensen ausgehängt wurden. Von den rekrutierten Probanden waren 33 weiblich und 25 männlich, das Durchschnittsalter lag bei 26 Jahren. Die Probanden wurden zu vier Terminen von jeweils einer Stunde gebeten und erhielten pro Termin eine Aufwandsentschädigung von zehn Euro. Vor Beginn der ersten Sitzung wurden alle Teilnehmer schriftlich als auch mündlich über mögliche Risiken aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme und zur anonymisierten Publikation der erhobenen Daten.

Zu Beginn der ersten Sitzung erfolgte eine kurze Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen und der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie, welche in Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: mindestens 18 Jahre	Alter: unter 18 Jahre
Normosmie (mindestens 12 von 16 Punkten im „Sniffin‘ Sticks“-Test)	Hyposmie (unter 12 Punkte im „Sniffin‘ Sticks“-Test)
Freiwillige Teilnahme	Schwangerschaft und Stillzeit
	Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
	Akute oder ausgeprägte chronische Rhinitis oder Sinusitis
	Relevante Vorerkrankungen im HNO-Bereich

Drei Probanden nahmen nicht an allen Sitzungen teil. Deren Ergebnisse wurden daher aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Fünf weitere Probanden boten möglicherweise aufgrund fehlerhafter Atemtechnik oder Nichtverstehen der Aufgabenstellung sehr unplausible Kurvenverläufe, weshalb sie für die Datenanalyse ebenfalls nicht berücksichtigt wurden. Bei 13 Probanden zeigte sich bei ein bis neun Düften eine Antwortlatenz auf den Geruchsreiz von mehr als 17 Sekunden, was 14% der gesamten Darbietungszeit entspricht. Entsprechende Daten wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden für die Datenanalyse 229 Kurven ausgeschlossen und 1531 Kurven analysiert. Alle Kurven wurden auf der Intensitätsachse normiert, um zu vermeiden, dass Intensitätsunterschiede die Gewöhnungsrate verfälschen.

3.2 Studiendesign

Die durchgeführte Studie untersucht den Einfluss chemischer, physikalischer und psychophysischer Eigenschaften 32 monomolekularer Düfte auf die olfaktorische Gewöhnung.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine Normosmie, welche zu Beginn mit Hilfe des „Sniffin‘ Sticks“-Identifikationstests validiert werden konnte (vgl. 3.4.). Des Weiteren wurde zu Beginn eine Anamnese hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien erhoben, welche in Tabelle 1 aufgelistet sind (vgl. 3.1.). Die Duftdarbietung wird in der folgenden Sektion noch genauer erläutert. Die Messungen wurden aufgrund der hohen Anzahl an zu testenden Düften auf vier Termine verteilt. Das Ablaufdiagramm (Abb. 7) stellt die Durchführung der Versuche schemenhaft dar.

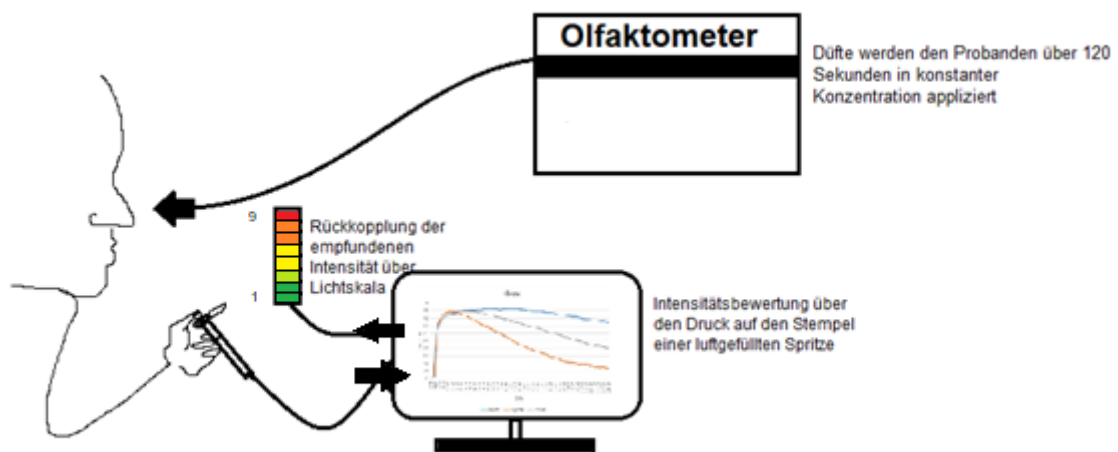


Abbildung 7: Ablaufdiagramm. Die Düfte wurden via Olfaktometer in konstanter Konzentration über 120 Sekunden appliziert. Der Proband bewertete kontinuierlich die Intensität mittels Druck auf den Stempel einer luftgefüllten Spritze. Der Druck wurde als Zahlenwert elektronisch dokumentiert und dem Probanden eine Rückkopplung der aktuellen Intensitätseinschätzung mittels Lichtskala übermittelt.

3.3 Duftdarbietung

Die Erzeugung von Geruchsreizen erfolgte mittels computergesteuertem Olfaktometer. Die Applikation der Duftstoffe erfolgte im Intervall: Über zwei Minuten wurde kontinuierlich der Duft durch das Olfaktometer ausgestoßen und über zwei geruchlose Plastikröhrchen direkt in die Nasenlöcher der Probanden appliziert, wobei nach jeder Messung eine Pause von 90 Sekunden eingelegt wurde. Der Luftstrom wurde vor jeder Sitzung auf 2,7 l/min eingestellt. Jedem Probanden wurden 32 Geruchsstoffe in insgesamt vier Sitzungen dargeboten. Die Aufteilung der Gerüche in die verschiedenen Sitzungen erfolgte per Zufall. Zu Beginn eines jeden Termins wurden die Probanden gebeten, die Gerüche der jeweiligen Versuchsreihe hinsichtlich Hedonik, Intensität, Vertrautheit und Trigeminalität zu bewerten.

Anschließend folgte die kontinuierliche Bewertung der subjektiven Intensitätsveränderung des jeweiligen Geruchs durch den Probanden. Dies geschah mittels Druck auf den Stempel einer luftgefüllten Spritze. Über ein angeschlossenes Druckmessgerät wurde alle 250 ms der Druck in der Spritze gemessen und der Wert tabellarisch über einen angeschlossenen Laptop auf einer Excel-Tabelle dokumentiert. Den Probanden wurde durch eine Rückkopplung mittels Lichtskala mit zehn Balken die angegebene Intensität angezeigt. Diese wurde in der Excel-Tabelle in Werte zwischen eins und 99 umgewandelt.

3.4 Vortestung zur Erfassung des Riechvermögens

Zur Beurteilung des Riechvermögens wurde zu Beginn der ersten Sitzung mit allen Probanden ein „Sniffin' Sticks“-Identifikationstest durchgeführt (Hummel et al., 1997). Hierbei handelt es sich um eine Testung nasaler chemosensorischer Leistung. Die „Sniffin' Sticks“ dienen der Darbietung spezifischer Gerüche, die von den Probanden erkannt werden sollen. Die Spitze des zu testenden Stiftes wurde bei verbundenen Augen circa 2 cm unter die Nase des Probanden gehalten, bei Bedarf wurde die Geruchsdarbietung wiederholt. Im Anschluss wurde der Proband gebeten, den Geruch aus vier vorgegebenen Möglichkeiten zu identifizieren. Hierfür wurden für jeden Geruch speziell vorgefertigte Auswahlmöglichkeiten verwendet. Insgesamt sollten 16 verschiedene Gerüche identifiziert werden, darunter Orange, Pfefferminz, Terpentin, Nelke, Leder, Banane, Knoblauch, Rose, Fisch, Zitrone, Kaffee, Anis, Zimt, Apfel, Ananas und Lakritz. Der Proband wurde als normosmisch gewertet, wenn er mindestens 75% der dargebotenen Gerüche identifizieren konnte. Nur ein Proband erzielte weniger als 75% Übereinstimmung und musste aufgrund einer Hyposmie aus der Studie ausgeschlossen werden.

3.5 Verwendete Duftstoffe und Intensitätsangleichung

Getestet wurden insgesamt 32 monomolekulare Geruchsstoffe, die freundlicherweise von GIVAUDAN® (Dübendorf, Schweiz) zur Verfügung gestellt wurden. Die Geruchsstoffe wiesen teils erhebliche Unterschiede in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften auf. Physikochemische Eigenschaften, die auf einen Zusammenhang mit olfaktorischer Gewöhnung untersucht wurden, waren Gewicht (Mw) und Dampfdruck des Moleküls (Vp). Außerdem wurden die Anzahl der Kohlenstoffatome in einer Kohlenstoffkette (C-chain), Löslichkeitskoeffizienten (LogP), Anzahl an Doppelbindungen (Db_bonds), Anzahl an möglichen Konformationen (Conf), die effektiv zugängliche Oberfläche des Moleküls (ASA-Range) und Zugehörigkeit zu chemischen und olfaktorischen Familien (Cfamily, Ofamily) sowie der Geruchsaktivitätswert (OAV), welcher ein Maß für die Detektionsschwelle ist, untersucht. Es wurden schließlich je vier Duftstoffe mit starker und

geringer Ausprägung der Eigenschaften C-chain, Db_bonds, ASA-Range und LogP ausgewählt. Die Wahl der zu untersuchenden physikochemischen Eigenschaften erfolgte auf Basis bisheriger Studien (Godovac-Zimmermann, 1988; Araneda et al., 2000; Zarzo, 2012). Berücksichtigt wurden zudem vier subjektiv durch die Probanden empfundene Eigenschaften (Intensität, Vertrautheit, Hedonik und Trigeminalität), welche zu Beginn jeder Sitzung erfragt wurden. Ferner wurde die jeweilige Sitzung miteinbezogen, in welcher der untersuchte Geruch dem Probanden präsentiert wurde (Pres_order). Insgesamt konnten somit 15 verschiedene Charakteristika zur Qualifizierung der Duftstoffe terminiert werden. Tabelle 2 zeigt das arithmetische Mittel aller physikochemischen Eigenschaften für jeden Geruch.

Tabelle 2: Beschreibung der in der Studie verwendeten Duftstoffe und deren physikochemische Eigenschaften. Die vollständigen Namen der Duftstoffe finden sich im Abkürzungsverzeichnis, in der Tabelle werden die im weiteren Text verwendeten Abkürzungen verwendet. ASA-Range = Accessible Surface Area, entspricht der effektiven Oberfläche des Moleküls; C-chain = Anzahl an Kohlenstoffatomen in einem Kohlenstoffgerüst; LogP = Löslichkeitskoeffizient, der die Hydrophobie widerspiegelt; Db_bonds = Anzahl der Doppelbindungen im Molekül; Conf = Anzahl an möglichen Konformationen, die das Molekül annehmen kann; Mw = Molekulargewicht; Vp = Dampfdruck; Ofam = olfaktorische Familie; Cfam = Chemische Familie; Ebenfalls untersucht wurde der Geruchsaktivitätswert (OAV), der aus Vertraulichkeitsgründen hier nicht angegeben wird.

Duft	ASA-Range	C-chain	Log P	Db_bonds	Conf	Mw	Vp	Ofam	Cfam
Ambt	44.47	0	6.00	2	78	252	0.0030	Moschus	Lakton
Ambx	0.00	1	6.00	0	11	236	0.0013	Holzige	Äther
Bou	14.99	1	3.2	4	40	190	0.4037	Floral	Aldehyd
Cal	4.89	1	1.2	4	70	178	0.0133	Aldehydisch	Äther
Cas	11.67	3	4.45	1	21	182	0.1040	Fruchtig	Äther
Dam	15.76	4	4.2	3	5	192	0.0267	Fruchtig	Keton
Eba	24.20	5	4.2	2	39	208	0.0054	Holzige	Alkohol
Eth	6.70	2	1.69	3	22	140	0.1333	Süß	Äther
Eug	7.54	3	2.00	4	27	164	0.0112	Würzig	Äther
Flo	18.20	3	3.1	4	5	190	0.0065	Aldehydisch	Aldehyd
Gal	3.28	1	5.9	3	18	258	0.0133	Moschus	Äther
Hed	63.87	5	2.9	2	56	226	0.0013	Floral	Ester
Hex	20.20	6	1	1	37	100	0.5333	Grün	Alkohol
Iro	14.44	4	3.8	3	3	206	0.0053	Floral	Keton
Iso	9.59	2	5.7	2	15	234	0.0027	Holzige	Keton
IsoE	8.34	3	2.1	4	23	164	0.0040	Würzig	Äther
Jas	16.19	5	2.8	3	6	164	0.0133	Floral	Keton
Kar	60.71	6	5	5	83	234	0.0010	Floral	Ester
Lem	34.64	2	3.1	2	83	163	0.0170	Zitrus	Nitril
Lil	14.19	3	4.2	4	15	204	0.0040	Floral	Aldehyd
Man	37.91	4	2.65	1	17	144	1.9997	Fruchtig	Ester
May	20.49	2	3.24	0	141	156	0.0053	Floral	Alkohol
Mef	42.20	5	2.7	3	17	178	0.0004	Floral	Alkohol
Nec	39.30	1	4.8	2	4	220	0.0001	Fruchtig	Keton
Pet	9.69	1	3.45	4	46	211	0.0003	Floral	Nitril
Pom	14.50	8	3.3	4	10	166	0.1410	Fruchtig	Keton
Saf	0.00	1	2.9	4	7	174	0.0120	Holzige	Keton
San	38.6	5	4.73	1	106	210	0.0010	Holzige	Alkohol
Syl	86.71	5	4.4	2	144	268	0.0046	Moschus	Äther
Tan	13.93	2	3	2	34	152	0.0970	Ländlich	Keton
Tos	11.09	3	3.8	3	1	162	0.0113	Ländlich	Alkohol
Und	63.17	10	3.9	1	64	170	0.0110	Grün	Alkohol

Um eine Intensitätsangleichung aller Düfte zu schaffen, wurden vor Beginn der Testungen alle Düfte schrittweise mit dem weitgehend geruchlosen Propylenglykol individuell verdünnt und die Intensität von verschiedenen Mitarbeitern des Labors evaluiert, um möglichst gleiche Voraussetzungen für alle zu testenden Gerüche zu schaffen. Anschließend wurden die Düfte in luftdichte, braune Fläschchen gefüllt und trocken und lichtgeschützt gelagert. Eine Auflistung der Konzentrationen findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Verdünnung der Duftstoffe in Propylenglykol (PG). Einige Duftstoffe wurden anschließend aufgrund der besseren Löslichkeit erhitzt.

Duft	Verdünnung in PG	
Manzanate	1/60	
Jasmone	1/10	
Lemonile	1/40	
Calone	1/50	Erhitzt
Eugenol	1/10	
Nectaryl	1/22	
Ambrofix	1/25	
Hexenol	1/15	
Ethylmaltol	1/36,5	Erhitzt
Galaxolide	1/20	Erhitzt
Lilial	1/10	
Mayol	1/20	
Ebanol	1/20	
Hedione	1/20	
Mefrosol	1/20	
Ambrettolide	1/20	
Undecavertol	1/20	
Bourgeonal	1/15	
Karmaflor	1/25	
Sylkolide	1/15	
Damascone	1/30,125	
Cassyrane	1/50	
Irone Alpha	1/40	
Florhydral	1/20	
Isoeugenol	3/40	
Pomarose	1/40	
Toscanol	1/45	
Safraleine	1/30	
Iso E super	1/15	
Tanaisone	1/70	
Sandalore	1/2	
Petalia	1/40	Erhitzt

Im Versuchsaufbau wurden jeweils 25 ml des zu testenden Dufts in einen Glaskolben gefüllt und außerhalb der Sitzungen lichtgeschützt gelagert. Die Lösungen wurden nach jedem 15. Probanden erneuert, um möglichst konstante Bedingungen zu gewährleisten.

In den Messungen gab es teils erhebliche interindividuelle Unterschiede bezüglich der Intensitätseinschätzung, welche zu Beginn jeder Serie von den Probanden evaluiert wurde. Die Ergebnisse dieser Evaluation finden sich in 4.1 und werden nochmals gesondert thematisiert.

3.6 Versuchsaufbau und -durchführung

3.6.1 Das Olfaktometer

Die Geruchsdarbietung erfolgte mittels computergesteuertem Olfaktometer (neoLab, Heidelberg, Deutschland) (Sommer et al., 2012). Dieses verfügt wie übliche Olfaktometer über drei Sektionen: eine Lufteinlass-, Kontroll- und Verteilungssektion, eine Geruchsstoffsektion und eine Darbietungssektion.

Die Luft wurde über ein Wandsystem gewonnen und über einen sauberen, geruchlosen Teflonschlauch und schließlich über computergesteuerte elektro-pneumatische Klappen zu den gewünschten Geruchsstoff- bzw. Kontrolllösung enthaltenden Glaskolben fortgeleitet. Der Luftstrom wurde mittels Flussmesser vor jeder Sitzung auf circa 2,7 l/min eingestellt. Durch die in den Glaskolben einströmende Luft kommt es zur Bläschenbildung innerhalb der im Glaskolben enthaltenen Flüssigkeit. Im Fall der Geruchsstoff enthaltenden Glaskolben kam es also zu verstärkter Anreicherung der Luft mit dem jeweiligen Geruchsmolekül. Über ein Ventilsystem wurde die Luft schließlich weitergeleitet und über eine Y-Konstruktion mit zwei Plastikröhrchen zu beiden Nasenlöchern der Probanden weitergeleitet (Abb. 8).

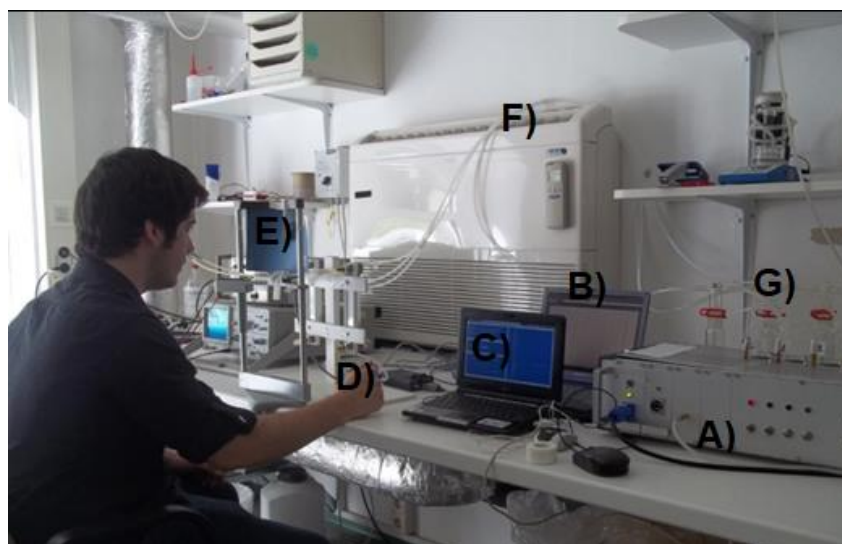


Abbildung 8: Versuchsaufbau. Über das computergesteuerte (C) Olfaktometer (A) werden die in den Glaskolben befindlichen Duftstoffe (G) via Teflonschlauch (F) in die Nasenlöcher des Probanden appliziert. Dieser bewertet die Intensität anhand des Drucks auf eine in seiner Hand befindlichen luftgefüllten Spritze (D). Die Rückkopplung erfährt er über eine Lichtskala mit zehn Balken (E). Die Intensitätswerte werden tabellarisch in einer Excel-Tabelle dokumentiert (B).

Die Aufzeichnung der erhobenen Daten erfolgte elektronisch mittels eines über USB-Kabel (Universal Serial Bus) angeschlossenen Computers mit installiertem Linux Betriebssystem. Eine speziell hierfür angefertigte Software ermöglichte es, die exakte Stimulationsdauer und das ISI festzulegen. Jeder Geruch wurde kontinuierlich über 120 Sekunden appliziert, die geruchsfreien Intervalle betragen jeweils 90 Sekunden.

3.6.2 Velopharyngeale Atmung

Um zu vermeiden, dass einzelne Probanden beispielsweise durch „Schnüffeln“ die Zirkulation in den Nasenhöhlen erhöhen und dadurch mehr Duftmoleküle empfangen, wurden die Probanden angeleitet, während der Messungen die velopharyngeale Atemtechnik anzuwenden. Zu diesem Zweck trugen die Probanden während der Messungen eine Nasenbrille. Diese wurde über ein Messgerät (Anemometer; Heinemann, Seewiesen) mit einem Laptop verbunden, der dadurch den Atemfluss dokumentierte. So war es möglich zu verifizieren, dass die Probanden die richtige Atemtechnik anwandten und sie im Zweifelsfall auch während der Messungen zu korrigieren (Kobal, 1981).

3.6.3 Psychophysische Testung

Vor jeder Sitzung wurden den Probanden alle Geruchsstoffe der folgenden Testung kurz nacheinander dargeboten. Mithilfe eines Fragebogens wurde nach jeder Darbietung evaluiert, wie angenehm, intensiv, vertraut und wie stechend der jeweilige Geruch auf einer Skala von eins bis neun war, wobei eins für sehr unangenehm, gar nicht intensiv, gar nicht vertraut und gar nicht stechend stand. Die Ergebnisse der Befragung werden in Sektion 4.1. näher erläutert.

3.7 Statistische Auswertung

Für alle statistischen Analysen wurde die Statistik-Software R, Version 3.6.3 verwendet.

3.7.1 Clusteranalyse

Aufgrund der hohen Anzahl an Daten und der verschiedenen Kurvenverläufe wurde zur Klassifizierung der verschiedenen Verläufe die k-means Clustering Methode (k-means Funktion in R) angewandt. Diese wurde ursprünglich als Verfahren zur Vektorquantifizierung entwickelt, aber auch zur Clusteranalyse verwendet. Hierbei wird eine große Anzahl an Daten in eine vorher festgelegte Anzahl von Gruppen (Clustern) unterteilt, die ähnliche Merkmale aufweisen. Die Aufteilung erfolgte in drei Cluster, entsprechend

hoher, mittlerer und geringer Habituation (Highhab, Midhab, Lowhab). Da nicht alle Kurven eindeutig einem Cluster zugeordnet werden konnten, wurde aus den Clustern jeweils eine Zentroidkurve berechnet. Um eine Zugehörigkeit der Kurvenverläufe zum jeweiligen Cluster zu erhalten, wurde die Distanz zu den Zentroiden berechnet. Auf diese Weise konnte die Variabilität der Kurvenverläufe berücksichtigt werden. Die Resultate werden im Ergebnisteil genauer erläutert.

3.7.2 Lineare gemischte Modelle

Um zu prüfen, ob die durchschnittlichen Zentroiddistanzen sich zwischen den 32 Gerüchen unterscheiden, wurde für alle drei Distanzvariablen (Lowhab = Zentroid für geringe Habituation, Midhab = Zentroid für mittlere Habituation und Highhab = Zentroid für starke Habituation) ein gemischtes lineares Modell mit Maximum-Likelihood-Schätzung berechnet und anschließend zur Differenzierung ein Post-Hoc-Test nach Tukey durchgeführt. Für die Datenanalyse wurde die nlme-Funktion in R verwendet. Die Resultate werden separat erläutert.

3.7.3 Regression der partiellen kleinsten Quadrate

Um zu untersuchen, welche der physikochemischen sowie subjektiven Eigenschaften einen Einfluss auf die Habituation haben, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Insgesamt liegen 33 unabhängige Variablen vor, die sich aus acht physikochemischen Eigenschaften, vier subjektiven Eigenschaften, zehn Geruchsfamilien, sieben chemischen Familien und vier Präsentationsreihenfolgen zusammensetzen. Auf Grund der hohen Anzahl unabhängiger Variablen ist davon auszugehen, dass Multikollinearitäten, d.h. zu hohe Korrelationen zwischen den unabhängigen Variablen, vorliegen, was eine Verletzung der Voraussetzungen der gewöhnlichen linearen Regressionsanalyse wäre. Aus diesem Grund wurde eine partielle Regressionsanalyse (PLSr-Methode = Regression der partiellen kleinsten Quadrate) durchgeführt. Hierbei wird mittels einer Hauptkomponentenanalyse die Anzahl der unabhängigen Variablen reduziert, d.h. dass Gruppen von korrelierten unabhängigen Variablen zu sog. Komponenten zusammengefasst werden. Daraufhin wurde untersucht, ob die Komponenten Zusammenhänge mit den abhängigen Variablen, d.h. den drei Distanzvariablen aufweisen.

Zunächst muss die Anzahl der Komponenten gewählt werden, die zur Erklärung der drei Distanzvariablen geeignet ist. Hierzu wird eine Leave-One-Out-Validierung angewandt, woraus für jede mögliche Anzahl an Komponenten ein Wert des RMSEP (root mean squared error of prediction) resultiert. Ein kleiner Wert des RMSEP ist hierbei vorteilhaft.

4 Resultate

4.1 Ergebnisse der psychophysischen Testung

Die Eigenschaften Hedonik (pleas), Intensität (int), Trigeminalität (trig) und Vertrautheit (fam) wurden von den Probanden für jeden Geruch auf einer Skala von eins bis neun bewertet. Die folgenden Abbildungen (Abb. 9-12) zeigen Boxplots der Resultate.

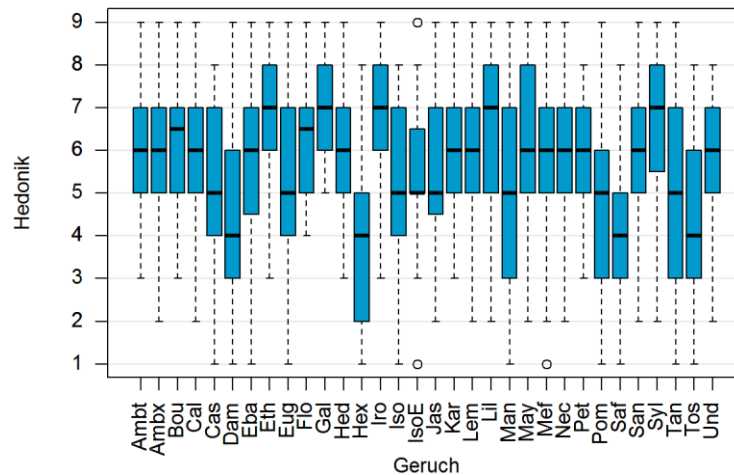


Abbildung 9: Spannweite der Geruchsbewertung zur Hedonik. Die Probanden vergaben Punkte von eins bis neun (*y*-Achse), wobei der Geruch (*x*-Achse) umso angenehmer wahrgenommen wurde, je höher die vergebene Punktzahl war. Die Balken bzw. die Boxen geben den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Werte liegen. Die Linie in der Mitte der Balken kennzeichnet jeweils den Medianwert der Bewertungen für den jeweiligen Geruch. Die gestrichelten Linien entsprechen den maximal bzw. minimal angegebenen Werten, die Kreise zeigen einzelne Ausreißer. Man kann erkennen, dass die Gerüche Eth, Gal, Iro, Lil und Syl am angenehmsten empfunden wurden, während Dam, Hex, Saf und Tos am unangenehmsten wahrgenommen wurden.

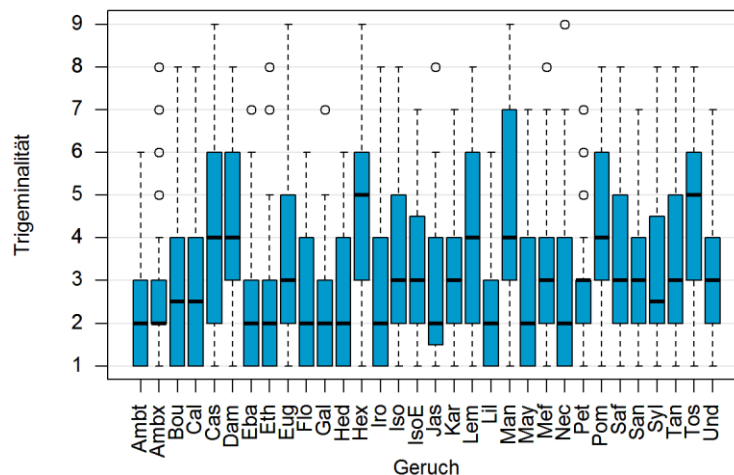


Abbildung 10: Spannweite der Geruchsbewertung zur Trigeminalität. Die Probanden vergaben Punkte von eins bis neun (*y*-Achse), wobei der Geruch (*x*-Achse) umso beißender wahrgenommen wurde, je höher die vergebene Punktzahl war. Die Balken bzw. die Boxen geben den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Werte liegen. Die Linie in der Mitte der Balken kennzeichnet jeweils den Medianwert der Bewertungen für den jeweiligen Geruch. Die gestrichelten Linien entsprechen den maximal bzw. minimal angegebenen Werten, die Kreise zeigen einzelne Ausreißer. Man kann erkennen, dass insbesondere die Gerüche Hex und Tos und in geringerem Maße auch Cas, Dam, Lem, Man und Pom als besonders beißend empfunden wurden.

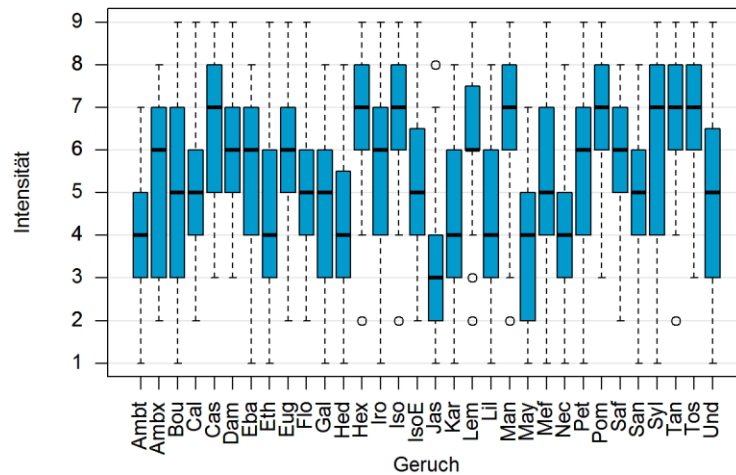


Abbildung 11: Spannweite der Geruchsbewertung zur Intensität. Die Probanden vergaben Punkte von eins bis neun (y-Achse), wobei der Geruch (x-Achse) umso intensiver wahrgenommen wurde, je höher die vergebene Punktzahl war. Die Balken bzw. die Boxen geben den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Werte liegen. Die Linie in der Mitte der Balken kennzeichnet jeweils den Medianwert der Bewertungen für den jeweiligen Geruch. Die gestrichelten Linien entsprechen den maximal bzw. minimal angegebenen Werten, die Kreise zeigen einzelne Ausreißer. Man kann erkennen, dass die Gerüche Cas, Hex, Iso, Man, Pom, Syl, Tan und Tos am angenehmsten empfunden wurden, während Jas am wenigsten intensiv wahrgenommen wurde.

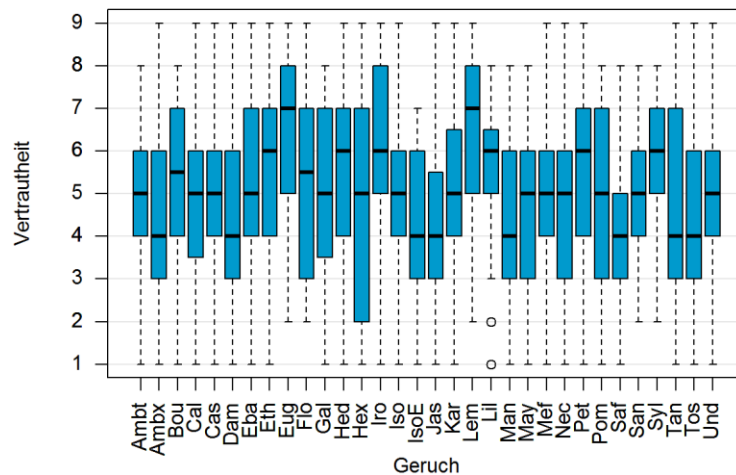


Abbildung 12: Spannweite der Geruchsbewertung zur Vertraulichkeit. Die Probanden vergaben Punkte von eins bis neun (y-Achse), wobei der Geruch (x-Achse) umso vertrauter wahrgenommen wurde, je höher die vergebene Punktzahl war. Die Balken bzw. die Boxen geben den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Werte liegen. Die Linie in der Mitte der Balken kennzeichnet jeweils den Medianwert der Bewertungen für den jeweiligen Geruch. Die gestrichelten Linien entsprechen den maximal bzw. minimal angegebenen Werten, die Kreise zeigen einzelne Ausreißer. Man kann erkennen, dass die Gerüche Lem und Eug vielen Probanden besonders vertraut waren.

In den Boxplots ist unter anderem Folgendes zu erkennen:

- Düfte, die als eher angenehm empfunden wurden, waren Eth, Gal, Iro, Lil und Syl. Weniger angenehm waren die Düfte Hex, Dam, Daf und Tos.

- Am intensivsten wurden die Düfte Cas, Hex, Iso, Man, Pom, Syl, Tan und Tos wahrgenommen. Die geringste Intensität hatte Jas gefolgt von Ambt, Eth, Hed, Kar, Lil, May und Nec.
- Als besonders stechend/beißend wurden Hex und Tos bewertet, was auf eine erhöhte Trigeminalität hinweist. Hingegen wurden Ambt, Ambx, Eba, Eth, Flo, Gal, Hed, Iro, Jas, Lil, May und Nec eher nicht als stechend/beißend empfunden.
- Die höchste Vertrautheit bei den Probanden wiesen die Gerüche Eug und Lem auf. Am wenigsten vertraut waren die Gerüche Ambx, Dam, IsoE, Jas, Man, Saf, Tan und Tos.

Weiterhin wurde mit einem Streudiagramm untersucht, ob zwischen den vier subjektiven Variablen Zusammenhänge bestehen. Abb. 13 zeigt die paarweisen Streudiagramme der vier Variablen:

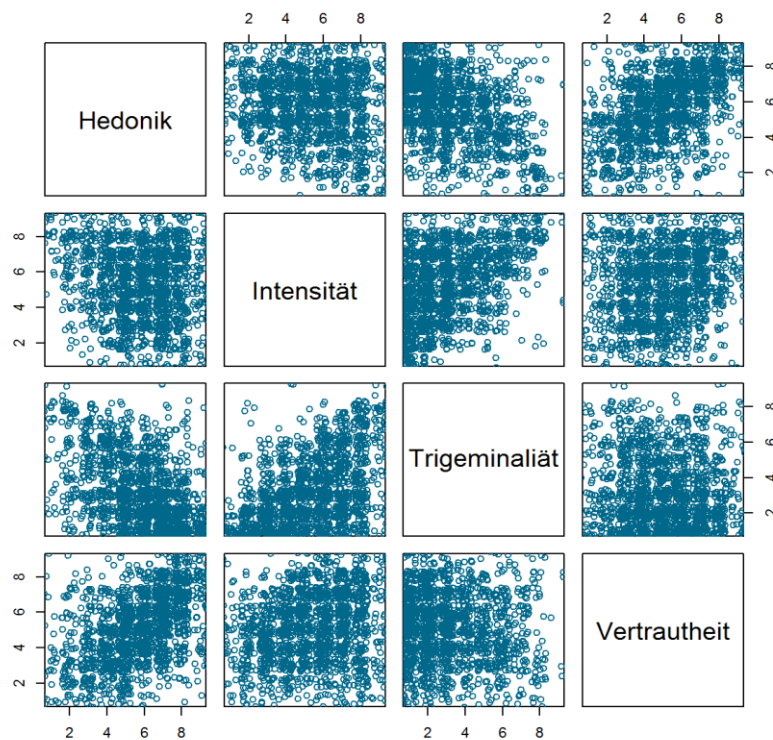


Abbildung 13: Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften Hedonik, Intensität, Trigeminalität und Vertrautheit. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Trigeminalität und Intensität sowie zwischen angenehmen und vertrauten Düften. Gleichzeitig sind Intensität und Trigeminalität negativ korreliert mit angenehmen und vertrauten Düften.

In der Abbildung ist zu sehen, dass zwischen Hedonik und Vertrautheit ein positiver Zusammenhang besteht, d.h. wenn ein Geruch als angenehm empfunden wird, dann wird er mit großer Wahrscheinlichkeit auch als vertraut wahrgenommen. Genauso besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Intensität und Trigeminalität. Hingegen hängen Hedonik und Vertrautheit negativ mit Intensität und Trigeminalität zusammen, d.h. Gerüche

werden eher als angenehm/vertraut empfunden, wenn Sie eine niedrige Intensität/Trigeminalität haben. Dies deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen (Doty et al., 1978).

4.2 Ergebnisse der Clusteranalyse und Zentroiddistanzen

Die Berechnungen erfolgten mittels k-means Clustering Methode (vgl 3.7.1). Um die Daten möglichst aussagekräftig in verschiedene Gruppen unterteilen zu können, wurde eine Aufteilung in drei Cluster gewählt. Dadurch konnten bedeutsame Unterschiede entsprechend hoher, mittlerer und niedriger Habituation (Highhab, Midhab, Lowhab) zur Darstellung gebracht werden (Abb. 14).



Abbildung 14: Cluster zu Highhab (rot), Midhab (grau) und Lowhab (blau). Gezeigt wird der Intensitätsverlauf (y-Achse) über die Zeit (x-Achse). Eine abfallende Kurve signalisiert eine mit der Zeit reduzierte Intensität und somit eine stattfindende Habituation. Es konnten drei signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe klassifiziert werden, welche starke Habituation (Highhab), mittlere Habituation (Midhab) und geringe Habituation (Lowhab) repräsentieren.

Um eine Zuordnung der Kurvenverläufe zu den Clustern zu ermöglichen, wurden aus den Clustern jeweils die Zentroide berechnet. Diese stellen den Mittelwert des jeweiligen Clusters dar. Die Kurvenverläufe der getesteten Duftstoffe wurden dann dem Cluster zugeteilt, zu dessen Zentroid der Abstand am geringsten war, ohne dabei die Variabilität der Kurven außer Acht zu lassen.

In Abb. 15 sind die Werte der drei Distanzvariablen für jeden Geruch in einem 3D-Streudiagramm dargestellt. Es ist unter anderem zu sehen, dass die Gerüche Hex und Man eine sehr hohe Distanz zu Highhab, eine sehr niedrige Distanz zu Lowhab und eine mittlere Distanz zu Midhab aufweisen. Der Geruch Saf ist auffällig, da er von allen Gerüchen die geringste Distanz zu Highhab aufweist. Bei den Distanzen zu Lowhab und zu Midhab weist

Saf unauffällige Werte auf. Weiterhin ist zu sehen, dass Tan von allen Gerüchen die geringste Distanz zu Midhab aufweist.

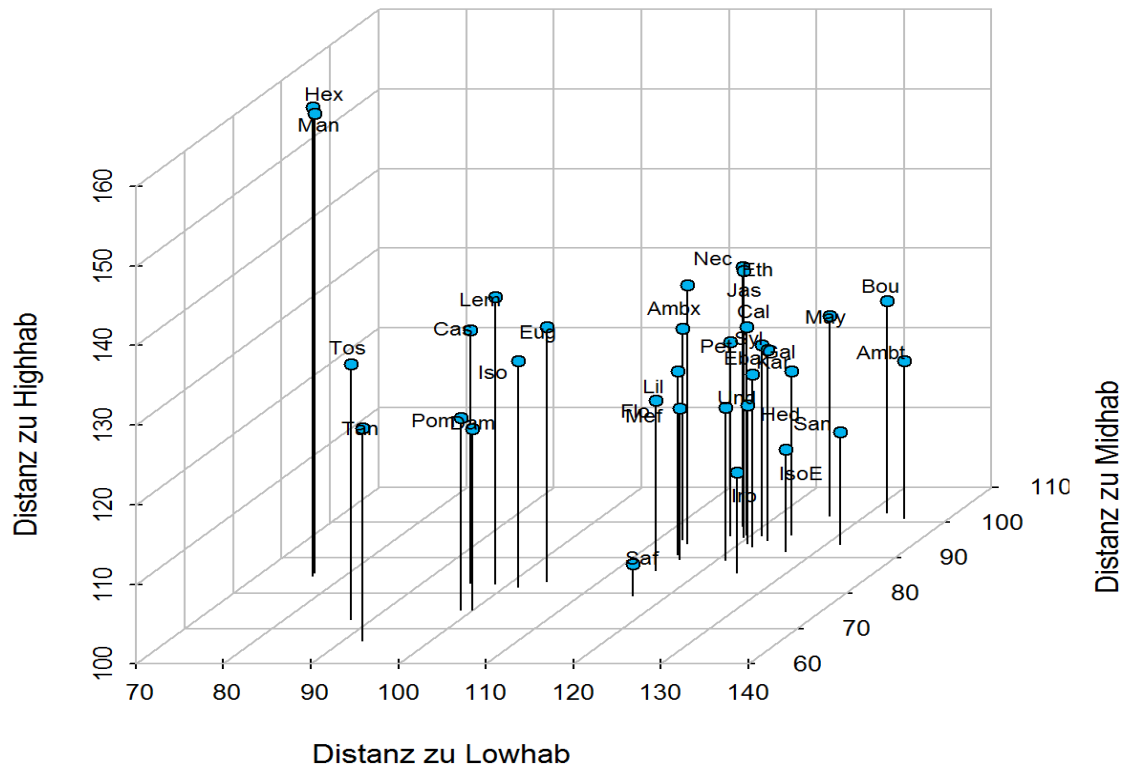


Abbildung 15: Zentroiddistanzen der verwendeten Duftstoffe im 3-dimensionalen Raum. x-, y- und z-Achse repräsentieren die Distanzen zu den Zentroiden für niedrige (Lowhab), hohe (Highhab) und mittlere Habituation (Midhab). Man erkennt besonders große Distanzen z.B. von Hex und Man zum Zentroid von Highhab, was somit einer geringen Habituation an diese Duftstoffe gleicht.

4.3 Unterschiede der Habituation zwischen den 32 Düften

Um zu prüfen, ob die durchschnittlichen Zentroiddistanzen sich zwischen den 32 Gerüchen unterscheiden, wurde für alle drei Distanzvariablen (Lowhab, Midhab, Highhab) ein gemischtes lineares Modell berechnet. Als zufälliger Effekt wurden die Probanden gewählt. Dies resultiert in einem Ergebnis von $F(31,1499)=2.88$ ($p<0,0001$) für niedrige Habituation, $F(31,1499)=2.62$ ($p<0,0001$) für mittlere Habituation sowie $F(31,1499)=2.14$ ($p=0,0003$) für hohe Habituation. Da der p-Wert für jede der Distanzvariablen unter 0,05 liegt, unterscheiden sich alle drei Distanzvariablen signifikant zwischen den 32 Düften.

Der F-Test macht allerdings nur eine Aussage darüber, dass zwischen allen 32 Düften ein signifikanter Unterschied vorliegt, jedoch nicht zwischen welchen Gerüchen der Unterschied besteht. Daher wurde zusätzlich ein Post-Hoc-Test nach Tukey durchgeführt.

Mit diesem Test werden alle Düfte paarweise auf einen signifikanten Unterschied zwischen jeweils zwei Düften überprüft. Die Ergebnisse sind in Abb. 16 dargestellt.

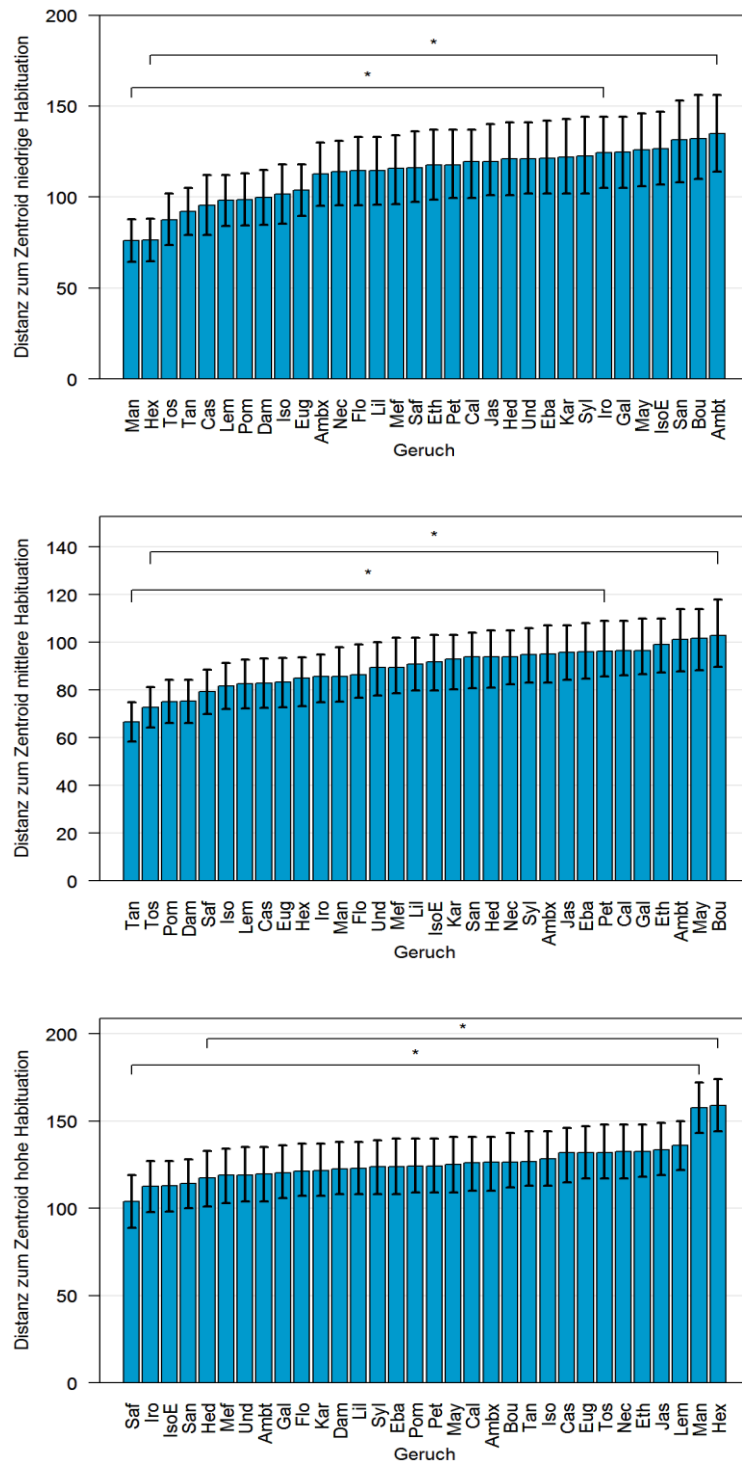


Abbildung 16: Unterschiede der Duftstoffe in der Habituation bezogen auf die Distanzvariablen Lowhab, Midhab und Highhab. Die Balken zu den Gerüchen (x-Achse) entsprechen der berechneten Distanz zum jeweiligen Zentroid (y-Achse). Die Klammer mit Stern kennzeichnet jeweils den kleinsten signifikanten Unterschied zwischen zwei Gerüchen ($p < 0,05$). Bezogen auf die Distanz zum Zentroid für niedrige Habituation unterscheidet sich Man signifikant von Iro, Gal, May, IsoE, San, Bou und Ambt, außerdem unterscheidet sich Ambt signifikant von Hex. Bezüglich der Distanz zum Zentroid für mittlere Habituation bestehen signifikante Unterschiede zwischen Tan und den Düften Pet, Cal, Gal, Eth, Ambt, May und Bou sowie zwischen Bou und Tos. Die Distanzen zum Zentroid für hohe Habituation unterscheiden sich signifikant zwischen dem Geruch Saf und den Gerüchen Man und Hex. Ferner unterscheidet sich Hex signifikant von Hed, San, IsoE und Iro.

In den Graphiken ist zu sehen, dass die Distanz zum Zentroid von Lowhab am niedrigsten ist für Man und Hex, d.h dass bei diesen Substanzen eine niedrige Habituation eintritt. Diese beiden Substanzen weisen zugleich die höchste Distanz auf zum Zentroid für Highhab, was erneut darauf hindeutet, dass bei diesen Substanzen eine niedrige Habituation eintritt. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten signifikanten Unterschiede im Lowhab-Zentroid festzustellen waren. Während hier 142 signifikante Unterschiede gemessen werden konnten, waren es im Midhab-Zentroid 83 und im Highhab-Zentroid 77.

4.4 Analyse des Einflusses physikochemischer und subjektiver Eigenschaften auf die Habituation mittels partieller Regressionsanalyse

Mittels oben beschriebener partieller Regressionsmethode ergab sich, dass der RMSEP minimal wurde bei vier Komponenten für niedrige Habituation und bei drei Komponenten für mittlere und hohe Habituation.

Für die erklärte Varianz der unabhängigen Variablen zeigt sich, dass durch vier Komponenten insgesamt 62,5% der Varianz der unabhängigen Variablen erklärt werden können. Hiervon lassen sich 28,7% auf Komponente 1, 10,9% auf Komponente 2, 12,2% auf Komponente 3 sowie 10,6% auf die Komponente 4 zurückführen.

Weiterhin ist von Interesse, aus welchen der eingegebenen physikochemischen und subjektiven Eigenschaften die ermittelten vier Komponenten bestehen. Zu diesem Zweck sind in den folgenden Abbildungen (Abb. 17 a-d) die Ladungsgewichte der Eigenschaften für jede Komponente dargestellt.

Erklärte X-Varianz Komponente 1: 28.7%

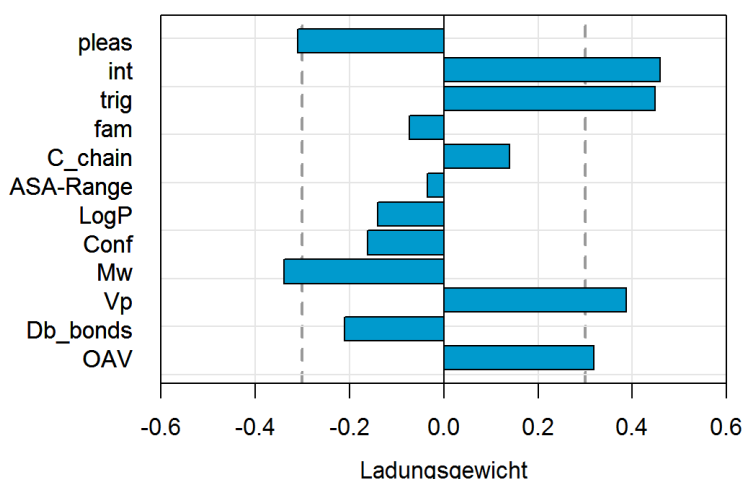


Abbildung 17a: Ladungsgewicht der Variablen auf Komponente 1. In Komponente 1 gehen die Variablen Vp (=Dampfdruck), OAV (=Geruchsaktivitätswert), int (=Intensität) und trig (=Trigeminalität) ein, diese Variablen laden positiv auf Komponente 1, d.h. je größer die Variablen, desto größer Komponente 1. Die Variablen Mw (=Molekulargewicht) und pleas (=Hedonik) laden negativ auf Komponente 1, d.h. je größer diese Variablen, desto kleiner Komponente 1. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,3 bzw. -0,3, ab dem die Variablen als relevant für die jeweilige Komponente eingestuft wurden. Die Variablen C-chains (=Anzahl der Kohlenstoffatome), ASA-Range (=effektive Oberfläche), LogP (=Löslichkeitskoeffizient), Conf (=Anzahl möglicher Konformationen des Moleküls), Db_bonds (=Anzahl der Doppelbindungen) und fam (=Vertrautheit) gehen in Komponente 1 zwar mit ein, werden jedoch aufgrund des geringen Ladungsgewichts vernachlässigt. Die erklärte Varianz der Komponente 1 durch genannte Variablen liegt bei 28,7%.

Erklärte X-Varianz Komponente 2: 10.9%

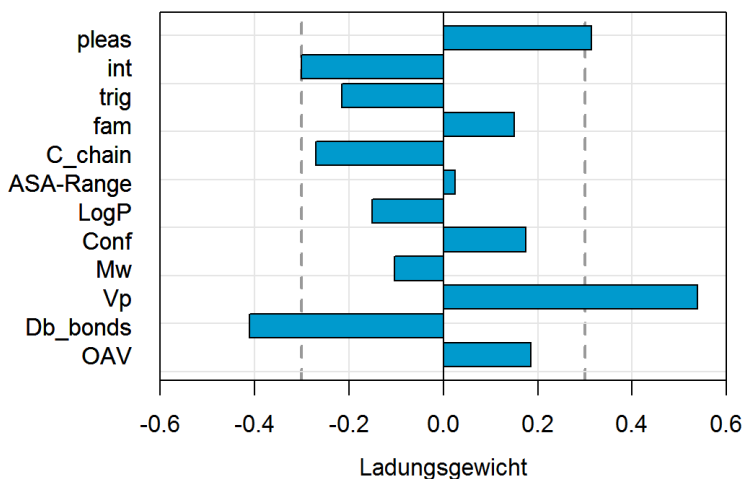


Abbildung 17b: Ladungsgewicht der Variablen auf Komponente 2. In Komponente 2 gehen die Variablen Vp (=Dampfdruck) und pleas (=Hedonik) ein. Diese Variablen laden positiv, d.h. je größer die Variablen, desto größer Komponente 2. Die Variablen Db_bonds (=Anzahl an Doppelbindungen) und int (=Intensität) gehen negativ in Komponente 2 ein, d.h. je größer die Variablen, desto kleiner die Komponente. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,3 bzw. -0,3, ab dem die Variablen als relevant für die jeweilige Komponente eingestuft wurden. Die Variablen C-chains (=Anzahl der Kohlenstoffatome), ASA-Range (=effektive Oberfläche), LogP (=Löslichkeitskoeffizient), Conf (=Anzahl möglicher Konformationen des Moleküls), Mw (=Molekulargewicht), OAV (=Geruchsaktivitätswert), trig (=Trigeminalität) und fam (=Vertrautheit) gehen in Komponente 2 zwar mit ein, werden jedoch aufgrund des geringen Ladungsgewichts vernachlässigt. Die erklärte Varianz der Komponente 2 durch genannte Variablen liegt bei 10,9%.

Erklärte X-Varianz Komponente 3: 12.2%

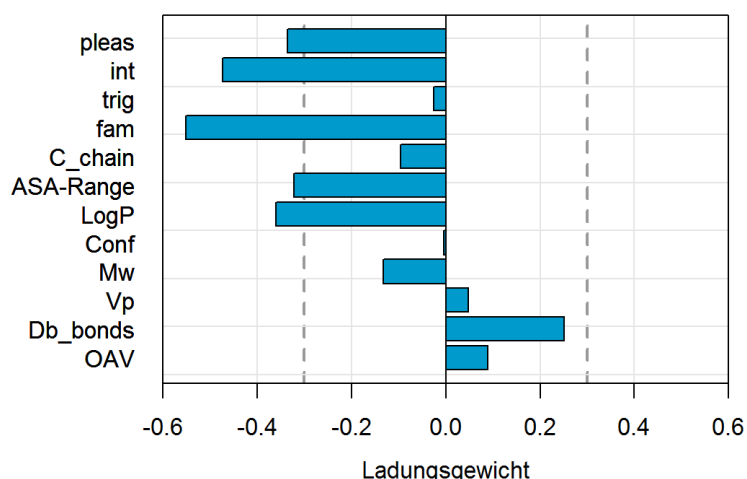


Abbildung 17c: Ladungsgewicht der Variablen auf Komponente 3. In Komponente 3 gehen die Variablen ASA-Range (=effektive Oberfläche), LogP (=Löslichkeitskoeffizient), pleas (=Hedonik), int (=Intensität) und fam (=Vertrautheit) ein und laden jeweils negativ. Je größer diese Variablen, desto kleiner also Komponente 3. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,3 bzw. -0,3, ab dem die Variablen als relevant für die jeweilige Komponente eingestuft wurden. Die Variablen C-chains (=Anzahl der Kohlenstoffatome), Conf (=Anzahl möglicher Konformationen des Moleküls), Mw (=Molekulargewicht), Vp (=Dampfdruck), Db_bonds (=Anzahl an Doppelbindungen), OAV (=Geruchsaktivitätswert) und trig (=Trigeminalität) gehen in Komponente 3 zwar mit ein, werden jedoch aufgrund des geringen Ladungsgewichts vernachlässigt. Die erklärte Varianz der Komponente 3 durch genannte Variablen liegt bei 12,2%.

Erklärte X-Varianz Komponente 4: 10.6%

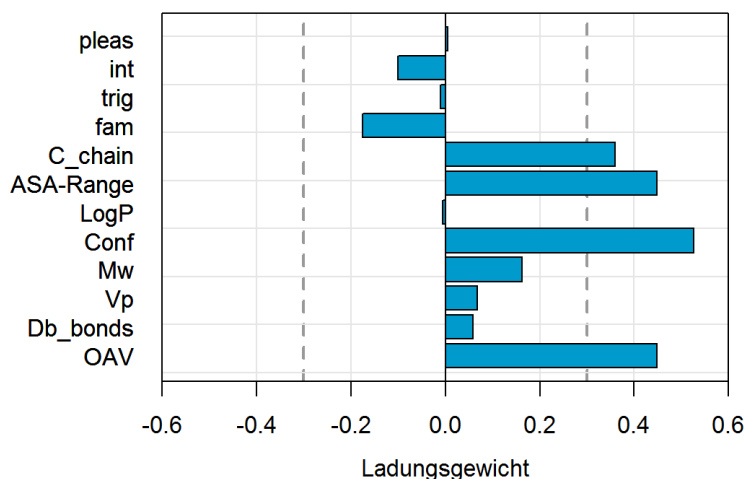


Abbildung 17d: Ladungsgewicht der Variablen auf Komponente 4. In Komponente 4 gehen die Variablen C-chains (=Anzahl der Kohlenstoffatome), ASA-Range (=effektive Oberfläche), Conf (=Anzahl möglicher Konformationen des Moleküls) und OAV (=Geruchsaktivitätswert) ein und laden jeweils positiv auf die Komponente. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,3 bzw. -0,3, ab dem die Variablen als relevant für die jeweilige Komponente eingestuft wurden. Die Variablen LogP (=Löslichkeitskoeffizient), Mw (=Molekulargewicht), Vp (=Dampfdruck), Db_bonds (=Anzahl an Doppelbindungen), pleas (=Hedonik), int (=Intensität), fam (=Vertrautheit) und trig (=Trigeminalität) gehen in Komponente 4 zwar mit ein, werden jedoch aufgrund des geringen Ladungsgewichts vernachlässigt. Die erklärte Varianz der Komponente 4 durch genannte Variablen liegt bei 10,6%.

Abbildungen 17 a-d: Ladungsgewicht der Variablen auf die Komponenten 1-4.

Als Kriterium, ob eine der Eigenschaften ein nennenswertes Ladungsgewicht auf die Komponente aufweist, wurde der Wert 0,30 gewählt, d.h. wenn eine Eigenschaft eine Ladung mit einem Betrag größer als 0,30 aufweist, gehört die Eigenschaft zu der jeweiligen Komponente. In den Graphiken ist sodann Folgendes zu erkennen:

- Komponente 1 besteht aus den Variablen pleas und Mw. Ebenfalls besteht Sie aus C-chains, ASA-Range, Conf und OAV, wobei diese Variablen negativ in Komponente 1 eingehen.
- Komponente 2 besteht aus pleas und Vp. Die Variablen int und Db_bonds gehen negativ in Komponente 2 ein.
- Komponente 3 wird geladen von pleas, int, fam, ASA-Range und LogP, wobei alle Variablen negativ in Komponente 3 eingehen.
- Komponente 4 wird geladen von C-chains, ASA-Range, Conf und OAV, wobei sämtliche Variablen positiv in Komponente 4 eingehen.

Um zu untersuchen, wie nun die ermittelten Komponenten mit den drei abhängigen Variablen (Y) zusammenhängen, wurden von der partiellen Regressionsanalyse ebenfalls Ladungen berechnet. Diese sind für jede der vier Komponenten in den folgenden Abbildungen dargestellt (Abb.18 a-d):

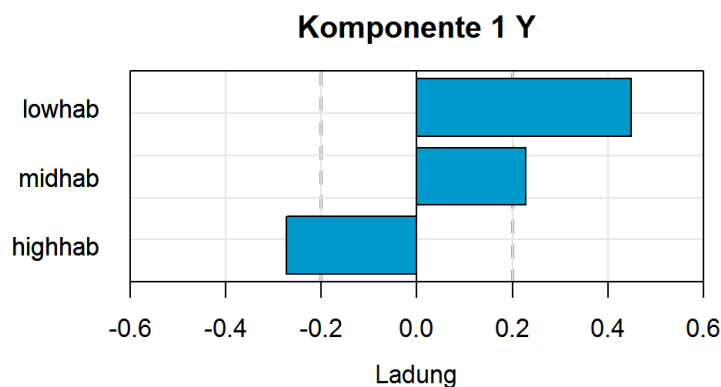


Abbildung 18a: Ladungsgewicht (x-Achse) der Komponente 1 auf die Distanzvariablen Lowhab (Zentroid der niedrigen Habituation), Midhab (Zentroid der mittleren Habituation) und Highhab (Zentroid der hohen Habituation). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,2 bzw. -0,2, der als Wert für ein relevantes Ladungsgewicht festgelegt wurde. Komponente 1 lädt positiv auf Lowhab und Midhab sowie negativ auf Highhab. Je höher also Komponente 1, desto höher die Distanz zum Lowhab-Zentroid bzw. desto kleiner die Distanz zum Highhab-Zentroid und desto stärker die Habituation.

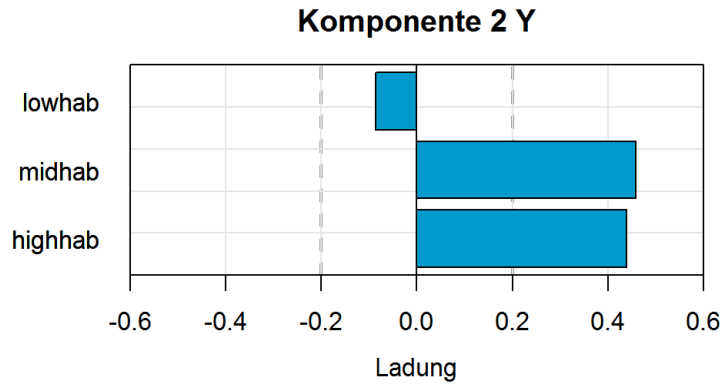


Abbildung 18b: Ladungsgewicht (x-Achse) der Komponente 2 auf die Distanzvariablen Lowhab (Zentroid der niedrigen Habituation), Midhab (Zentroid der mittleren Habituation) und Highhab (Zentroid der hohen Habituation). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,2 bzw. -0,2, der als Wert für ein relevantes Ladungsgewicht festgelegt wurde. Komponente 2 lädt positiv auf Highhab und auf Midhab. Je größer also Komponente 2, desto höher die Distanz zum Highhab-Zentroid und desto geringer die Habituation.

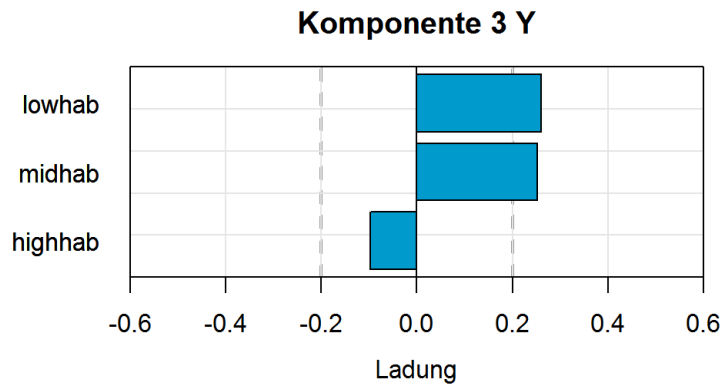


Abbildung 18c: Ladungsgewicht (x-Achse) der Komponente 3 auf die Distanzvariablen Lowhab (Zentroid der niedrigen Habituation), Midhab (Zentroid der mittleren Habituation) und Highhab (Zentroid der hohen Habituation). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,2 bzw. -0,2, der als Wert für ein relevantes Ladungsgewicht festgelegt wurde. Komponente 3 lädt positiv auf Lowhab und auf Midhab. Je größer also Komponente 3, desto höher die Distanz zum Lowhab-Zentroid und desto stärker die Habituation.

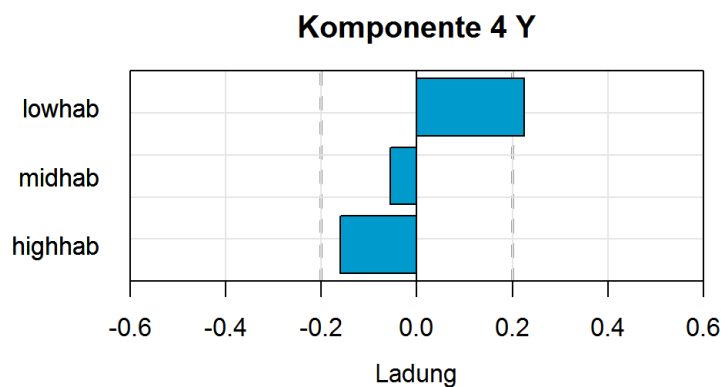


Abbildung 18d: Ladungsgewicht (x-Achse) der Komponente 4 auf die Distanzvariablen Lowhab (Zentroid der niedrigen Habituation), Midhab (Zentroid der mittleren Habituation) und Highhab (Zentroid der hohen Habituation). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Wert 0,2 bzw. -0,2, der als Wert für ein relevantes Ladungsgewicht festgelegt wurde. Komponente 4 lädt positiv auf Lowhab. Je größer also Komponente 4, desto höher die Distanz zum Lowhab-Zentroid und desto ausgeprägter die Habituation.

Abbildungen 18a-d: Ladungsgewichte der vier Komponenten auf die Distanzvariablen Lowhab, Midhab und Highhab.

Legt man als Ladungsgewicht eine Grenze von mindestens 0,20 bzw. -0,20 für eine relevante Ladung zu Grunde, so lässt sich über den Zusammenhang zwischen den vier Komponenten und den Distanzvariablen Folgendes festhalten:

- Komponente 1 lädt positiv auf Lowhab und auf Midhab. Je höher also Komponente 1, desto höher die Distanz zum Lowhab-Zentroid, desto stärker die Habituation.
- Komponente 2 lädt positiv auf Midhab und Highhab. Je höher also Komponente 2, desto höher sind die Abstände zum Highhab-Zentroid und desto geringer die Habituation.
- Komponente 3 lädt positiv auf Lowhab und Midhab. Je höher Komponente 3, desto höher also die Distanz zum Lowhab-Zentroid und desto stärker ist die Habituation.
- Komponente 4 lädt positiv auf Lowhab. Je höher Komponente 4, desto höher die Distanz zum Lowhab-Zentroid und desto stärker die Habituation.

Darüber hinaus sind die durch das partielle Regressionsmodell erklärten Varianzanteile von Interesse. Diese sind in folgendem Balkendiagramm visualisiert (Abb. 19).

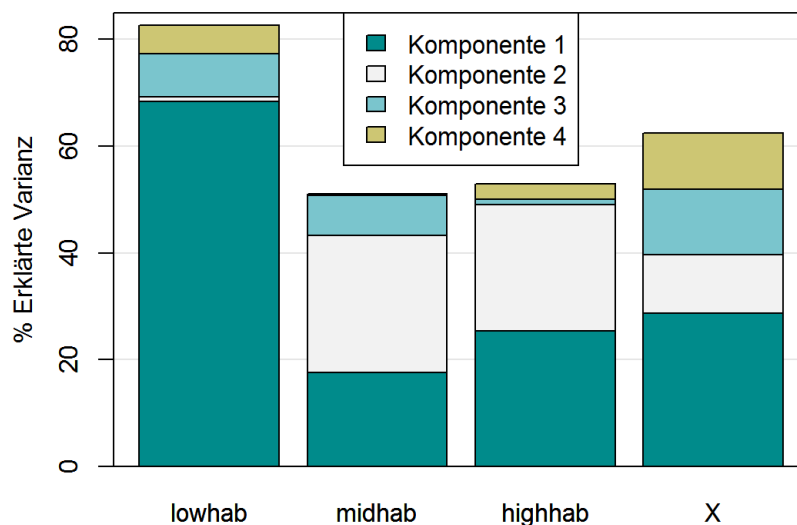


Abbildung 19: Erklärte Varianz der Distanzvariablen durch die vier Komponenten. Der Balken X entspricht der Gesamtheit der erklärten Varianz in % durch die unabhängigen Variablen Komponente 1-4, diese beträgt 62,5%. Lowhab wird zu 68% durch Komponente 1, 8% durch Komponente 3 und 5% durch Komponente 4 erklärt. Midhab wird mehrheitlich durch die Komponenten 2 und 3 erklärt. Highhab wird zu 25% von Komponente 1 und 24% von Komponente 2 erklärt. Lowhab = Distanz zum Zentroid für geringe Habituation, Midhab = Distanz zum Zentroid für mittlere Habituation, Highhab: Distanz zum Zentroid für hohe Habituation.

Im Balkendiagramm ist Folgendes zu erkennen:

- Die Distanz zum Lowhab-Zentroid wird zum überwiegenden Anteil (68%) von Komponente 1 erklärt.
- Die Distanz zum Midhab-Zentroid wird mehrheitlich von Komponente 2 erklärt, wobei auch Komponente 1 einen nennenswerten Anteil hat.

- Die Distanz zum Highhab-Zentroid wird in etwa zu gleichen Teilen von Komponenten 1 (25%) und 2 (24%) erklärt.
- Die Varianz der unabhängigen Variablen wird mehrheitlich von Komponente 1 erklärt, die Komponenten 2, 3, 4 erklären in etwa gleich viel, insgesamt wird durch die Komponenten 62,5% der Varianz erklärt.

Zur Interpretation müssen weiterhin die VIP-Werte (Variable Importance) herangezogen werden. Hierdurch kann die Wichtigkeit der untersuchten Einflussfaktoren eingeschätzt werden. Ein VIP-Wert <1 deutet darauf hin, dass der Einfluss der untersuchten Variable vernachlässigbar ist. Die VIP-Werte der untersuchten Variablen für jede der vier Komponenten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: VIP-Werte (Variable Importance) der untersuchten Variablen für die vier Komponenten. Ist der VIP-Wert >1, geht die entsprechende Variable in die jeweilige Komponente als relevant ein. Comp.1 = Komponente 1; Comp. 2 = Komponente 2; Comp. 3 = Komponente 3; Comp. 4 = Komponente 4. Comp. max. VIP = Komponente, in der die Variable den maximalen Wert erreicht; C-chain = Anzahl an Kohlenstoffatomen; ASA-Range = effektive Oberfläche; LogP = Löslichkeitskoeffizient; Conf = Anzahl möglicher Konformationen; Mw = Molekulargewicht; Vp = Dampfdruck. Db_bonds = Anzahl an Doppelbindungen; OAV = Geruchsaktivitätswert; pleas = Hedonik; int = Intensität; trig = Trigeminalität; fam = Vertrautheit.

Variable	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. max. VIP
C-chain	0.80	1.09	1.05	1.12	4
ASA-Range	0.20	0.18	0.59	0.80	4
LogP	0.81	0.82	1.01	0.99	3
Conf	0.93	0.95	0.91	1.10	4
Mw	1.95	1.65	1.59	1.56	1
Vp	2.23	2.53	2.41	2.35	2
Db_bonds	1.21	1.65	1.63	1.60	2
OAV	1.83	1.63	1.56	1.62	1
pleas	1.80	1.79	1.80	1.76	1
int	2.63	2.39	2.42	2.37	1
trig	2.58	2.25	2.14	2.09	1
fam	0.42	0.59	1.12	1.12	3

Die entscheidende Information in Tabelle 4 ist „Comp. max. VIP“. Dieser Wert stellt dar, bei welcher Komponente das VIP der jeweiligen Variablen am größten ist. Die Ladungsgewichte, aus denen hervorgeht, welche der Variablen zu welcher Komponente gehört, wurden für die Komponente interpretiert, bei der die jeweiligen Variablen den größten VIP-Wert aufweisen. Damit erfolgt die Interpretation der partiellen Regression folgendermaßen:

- C-chain hat den maximalen VIP-Wert bei Komponente 4 und besitzt hier eine positive Ladung. Komponente 4 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je größer

also C-chain, desto größer Komponente 4 und je größer Komponente 4, desto höher die Distanz zu Lowhab. Demnach ist die Habituation umso stärker, je länger die Kohlenstoffatomkette.

- ASA-Range hat den maximalen VIP-Wert bei Komponente 4 und hat hier eine positive Ladung. Komponente 4 besitzt eine positive Ladung auf Lowhab. Je größer somit ASA-Range, desto größer Komponente 4, und je größer Komponente 4 desto größer die Distanz zu Lowhab. Somit steigt die Habituation mit Zunahme der effektiven Moleküloberfläche.
- LogP hat den maximalen VIP-Wert bei Komponente 3 und zeigt hier eine negative Ladung. Komponente 3 lädt positiv auf Lowhab. Je größer also LogP, desto kleiner Komponente 3 und desto geringer die Distanz zu Lowhab. Mit zunehmenden hydrophoben Eigenschaften nimmt somit die Habituation ab.
- Conf hat den maximalen VIP-Wert bei Komponente 4 und hat hier eine positive Ladung. Komponente 4 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je höher somit Conf, desto größer Komponente 4, desto größer die Distanz zu Lowhab. Je mehr Konformationen also ein Molekül annehmen kann, desto stärker die Habituation.
- Mw hat sein maximales VIP bei Komponente 1 und hier eine positive Ladung. Komponente 1 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je höher also Mw, desto höher Komponente 1, desto größer die Distanz zu Lowhab. D.h. je größer das Molekulargewicht, desto stärker die Habituation.
- Vp hat das maximale VIP bei Komponente 2 und hier eine positive Ladung. Komponente 2 lädt positiv auf Highhab. Je höher also Vp, desto höher Komponente 2, desto höher die Distanz zu Highhab. D.h. je größer der Dampfdruck eines Moleküls, desto geringer die Habituation.
- Db_bonds hat sein maximales VIP bei Komponente 2 und weist hier eine negative Ladung auf. Komponente 2 hat eine positive Ladung auf Highhab. Je größer Db_bonds, desto kleiner Komponente 2, desto kleiner die Distanz zu Highhab. D.h. je mehr Doppelbindungen ein Molekül aufweist, desto stärker die Habituation.
- OAV hat sein maximales VIP bei Komponente 1 und lädt hier negativ. Komponente 1 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je größer OAV, desto niedriger Komponente 1, desto kleiner die Distanz zu Lowhab. D.h. je höher der Geruchsaktivitätswert, desto geringer die Habituation.
- Pleas hat das maximale VIP bei Komponente 1 und eine positive Ladung. Komponente 1 lädt positiv auf Lowhab. Je höher also pleas, desto höher Komponente 1, desto größer die Distanz zu lowhab. D.h. je angenehmer ein Duft wahrgenommen wird, desto stärker die Habituation.

- Int hat das maximale VIP bei Komponente 1 und eine negative Ladung. Komponente 1 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je höher int, desto kleiner also Komponente 1, desto geringer die Distanz zu Lowhab. D.h. je intensiver ein Duft wahrgenommen wird, desto geringer die Habituation.
- Trig hat das maximale VIP bei Komponente 1 und eine negative Ladung. Komponente 1 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je höher trig, desto kleiner ist Komponente 1 und desto geringer die Distanz zu Lowhab. D.h. je stärker die Trigeminalität eines Geruchs, desto geringer die Habituation.
- Fam hat das maximale VIP bei Komponente 3 und eine negative Ladung. Komponente 3 hat eine positive Ladung auf Lowhab. Je höher also fam, desto kleiner Komponente 3, desto kleiner die Distanz zu Lowhab. D.h. je vertrauter ein Duft wahrgenommen wird, desto geringer die Habituation.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend ergibt sich somit für die psychophysischen und physikochemischen Eigenschaften monomolekularer Düfte Folgendes:

Eine starke Habituation an den dargebotenen Duft trat in unseren Messungen eher auf, wenn das Molekül ein hohes Molekulargewicht, geringen Dampfdruck, einen geringen Geruchsaktivitätswert und eine größere Anzahl an Doppelbindungen aufwies. In geringerem Maße wirkten sich auch eine hohe Anzahl an Kohlenstoffatomen, eine große effektive Oberfläche und viele Konformationsmöglichkeiten positiv auf eine stärkere Habituation aus. In Bezug auf die psychophysischen Eigenschaften trat eine stärkere Habituation eher bei geringer Intensität und Trigeminalität auf sowie wenn der Duft als besonders angenehm wahrgenommen wurde.

Eine schlechte Habituation wird begünstigt durch hohen Dampfdruck und hohen Geruchsaktivitätswert sowie geringes Molekulargewicht und stärkere hydrophobe Eigenschaften. Eine schlechte Habituation trat zudem eher auf, wenn der Duft als besonders vertraut, intensiv oder unangenehm wahrgenommen wurde, oder wenn er eine ausgeprägte Trigeminalität besaß.

Eine Übersicht findet sich in Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Psychophysische Einflussfaktoren auf die Habituation. Die Variablen sind nach VIP-Werten = Variable Importance in absteigender Reihenfolge geordnet. int = Intensität; trig = Trigeminalität; pleas = Hedonik; fam = Vertrautheit.

Habituation	int	trig	pleas	fam
nimmt zu, wenn	↓	↓	↑	↓
VIP	2,63	2,58	1,8	1,13

Tabelle 6: Physikochemische Einflussfaktoren auf die Habituation. Die Variablen sind nach VIP-Werten = Variable Importance in absteigender Reihenfolge geordnet. Vp = Dampfdruck; Mw = Molekulargewicht; OAV = Geruchsaktivitätswert; Db_bonds = Anzahl der Doppelbindungen; C-chain = Anzahl an Kohlenstoffatomen; Conf = Anzahl möglicher Konformationen; LogP = Löslichkeitskoeffizient.

Habituation	Vp	Mw	OAV	Db_bonds	C-chain	Conf	LogP
nimmt zu, wenn	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↓
VIP	2,41	1,95	1,83	1,63	1,12	1,1	1,01

5 Diskussion

5.1 Habituation im Kontext psychophysischer Eigenschaften der Duftstoffe

Den größten Effekt auf Habituation konnten wir im Sinne einer negativen Korrelation den Variablen Intensität und Trigeminalität zuschreiben. Je intensiver und stechender die Gerüche wahrgenommen wurden, desto geringer war also die Habituation.

Dass die Intensität eines Geruchs einen Haupteinflussfaktor auf die Habituation darstellt, wurde in der Vergangenheit bereits bewiesen (Groves and Thompson, 1970; Rankin et al., 2009) und bestätigte sich in den vorliegenden Messungen.

Die Hauptaufgabe des trigeminalen als Teil des nozizeptiven Systems besteht vermutlich in der Vermittlung von Schutzreaktionen des Organismus vor gefährlichen oder giftigen Reizen.

Bei der Betrachtung der Trigeminalität fallen mehrere Aspekte ins Gewicht: Einerseits ist eine subjektive Einschätzung der Trigeminalität im Labor schwierig, da eine ausgeprägte Variabilität in der Wahrnehmung trigeminaler Reize anzunehmen ist. Diese können beispielsweise sowohl als stechend, beißend, aber auch warm oder brennend empfunden werden. Andererseits besteht eine Co-Linearität zu anderen Eigenschaften. So werden trigeminale Gerüche meist auch als intensiver und weniger angenehm beschrieben (Doty, 1975a; Doty et al., 1978), was in der oben beschriebenen Korrelationsanalyse bestätigt werden konnte.

Flohr et al. (2015) untersuchten in einem Experiment die Habituation auf rein trigeminale Reize und wiesen hier einen gegenteiligen Effekt nach, nämlich eine stärkere Habituation im Vergleich zu rein olfaktorischen Reizen. Dies ist durch die Tatsache zu erklären, dass das trigeminale und das olfaktorische System in unseren Messungen nicht vollständig getrennt voneinander betrachtet werden können, da beide Systeme auf peripherer (Hummel and Livermore, 2002) und zentraler Ebene (Hummel et al., 2009; Albrecht et al., 2010) miteinander interagieren.

Eine gleichzeitige Aktivierung des olfaktorischen und trigeminalen Systems wird zudem als stärker empfunden, als die Aktivierung nur eines der beiden Systeme (Livermore et al., 1992; Yousem et al., 1997).

Eine isolierte Betrachtung der einzelnen Variablen Intensität und Trigeminalität erscheint aufgrund der hohen Korrelation bei nicht rein olfaktorischen oder rein trigeminalen Reizen daher praktisch unmöglich.

Weiterhin war in unserer Untersuchung eine geringere Habituation bei unangenehmen Gerüchen festzustellen.

Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen von Croy et al. (2013), welche im Vergleich zu angenehmen Düften wie Phenylethylalkohol und Pfirsichduft eine schnellere Habituation an den unangenehmen Geruch Schwefelwasserstoff aufzeigen konnten. Dies könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass die Duftstoffe in den Messungen von Croy et al. intensiver waren und die Intensitätsveränderungen dadurch relativ betrachtet stärker ausfielen.

Mittels Korrelationsanalyse konnte konstatiert werden, dass sehr stechend wahrgenommene Gerüche eher als unangenehm bewertet wurden. Diese negative Korrelation deckt sich mit den Erkenntnissen von Doty et al. (1978). Zudem wurden in unseren Messungen sehr intensive Gerüche ebenfalls als unangenehm empfunden. Die Studienlage zu dieser Korrelation ist jedoch kontrovers, so gibt es sowohl Nachweise positiver als auch negativer Korrelation, abhängig vom dargebotenen Duft (Henion, 1971; Doty, 1975b; Moskowitz et al., 1976).

Der Zusammenhang physikochemischer Eigenschaften von Molekülen und der Geruchswahrnehmung ist schon seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung (Chastrette, 1997; Sanz et al., 2008; Kermen et al., 2011). So werden komplexere Moleküle eher als angenehm wahrgenommen als einfache (Khan et al., 2007; Kermen et al., 2011). Auch die vorherrschende funktionelle Gruppe beeinflusst die Wahrnehmung eines Moleküls als angenehm oder unangenehm. Beispielsweise werden Carboxylsäuren und Amine eher als unangenehm wahrgenommen (Haddad et al., 2010). Dies lässt auch auf einen Zusammenhang der Hedonik mit physikochemischen Eigenschaften der Moleküle schließen.

In Zusammenschau dieser Erkenntnisse muss davon ausgegangen werden, dass die Hedonik eines Geruchs eine nicht gänzlich unabhängige Variable darstellt. Das Ausmaß der Habituation kann daher nicht durch die Hedonik allein erklärt werden, sondern muss in Zusammenhang mit den psychophysischen und physikochemischen Eigenschaften eines Moleküls betrachtet werden.

In den durchgeführten Messungen trat eine geringere Habituation auf, wenn Düfte als besonders vertraut wahrgenommen wurden. Es ist unumstritten, dass Erfahrung die olfaktorische Wahrnehmung beeinflusst (Distel, 1999; Poncelet et al., 2010). In Experimenten von Distel (1999) konnte in einer mehrere Nationalitäten umfassenden Studie gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Vertrautheit und Intensität der dargebotenen Düfte bestand. Denkbar wäre, dass ein Duft mit höherer Intensität leichter erkannt werden kann und somit eher als vertraut wahrgenommen wird. Die zu Grunde

liegende höhere Intensität könnte somit den Einfluss auf die geringere Habituation an vertrautere Düfte miterklären. In unserer Versuchsreihe wiesen wir jedoch einen gegenteiligen Effekt nach, nämlich stärkere Vertrautheit bei weniger intensiven Düften. Es ist anzunehmen, dass die starke Korrelation von Intensität und Trigeminalität hier einen Einfluss ausgeübt haben könnte und dass die negative Korrelation sich somit eher auf trigeminale Reize bezieht, die den Probanden weniger vertraut waren.

5.2 Habituation im Kontext physikochemischer Eigenschaften der Moleküle

In unserem Experiment gelang es, neue Einflussfaktoren auf die olfaktorische Habituation zu bestimmen. Die dargebotenen monomolekularen Duftstoffe scheinen die olfaktorische Verarbeitung aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften relevant beeinflusst zu haben.

So konnte gezeigt werden, dass Moleküle mit geringem Dampfdruck (V_p), hohem Molekulargewicht (M_w), geringem Geruchsaktivitätswert (OAV) und einer hohen Anzahl an Doppelbindungen (Db_bonds) und Kohlenstoffatomen (C_chain) sowie einer großen effektiven Oberfläche (ASA_Range), einer hohen Anzahl an Konformationsmöglichkeiten ($Conf$) und geringeren hydrophoben Eigenschaften ($LogP$) eher eine stärkere Habituation induzieren. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 6.

Die Resultate sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

5.2.1 Einfluss von Dampfdruck (V_p), Molekulargewicht (M_w) und Geruchsaktivitätswert (OAV) und Zusammenhang mit Intensität und Trigeminalität

Es konnte gezeigt werden, dass Moleküle mit geringem Dampfdruck (V_p), hohem Molekulargewicht (M_w) und geringem Geruchsaktivitätswert (OAV) mit stärkerer Habituation einhergehen.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Stone et al. (1972), die einen Zusammenhang zwischen verminderter Habituation und hohem Dampfdruck konstatierten. Der Einfluss des Geruchsaktivitätswerts erklärt sich durch den direkten Zusammenhang mit dem Dampfdruck. Es handelt sich hierbei um den Quotienten aus Detektionsschwelle und Dampfdruck.

Auch hier lässt sich vermutlich ein Zusammenhang zum trigeminalen System herstellen. Hoher Dampfdruck wurde in der Vergangenheit in Experimenten mit strengem Geruch assoziiert (Doty et al., 1978; Cometto- Muñiz and Cain, 1994), ebenso niedriges Molekulargewicht (Cometto- Muñiz and Cain, 1994). Dies deutet auf eine Korrelation

zwischen genannten Variablen und zunehmender Trigeminalität hin, welche, wie bereits beschrieben, ein Haupteinflussfaktor auf die Habituation ist.

Studien konnten zudem zeigen, dass Moleküle mit hohem Dampfdruck und niedrigem Molekulargewicht als intensiver wahrgenommen werden (Doty, 1975b; Keller und Vosshall, 2016). Es besteht somit die Annahme, dass die durch genannte Variablen bedingte stärkere Habituation teilweise erklärbar ist durch die geringere Intensität und Trigeminalität.

5.2.2 Einfluss hydrophober Eigenschaften (LogP), der Anzahl an Doppelbindungen (Db_bonds) und Konformationen (Conf) und Erklärungsansatz auf Rezeptorebene

Eine hohe Anzahl an Doppelbindungen ging in unserem Experiment mit stärkerer Habituation einher. Die Zahl der Doppelbindungen in einem Molekül beeinflusst maßgeblich die Bindung an Liganden olfaktorischer Rezeptorneurone. So konnte am Beispiel olfaktorischer Rezeptoren von Ratten gezeigt werden, dass Moleküle mit einer höheren Anzahl an Doppelbindungen mit einer geringeren Aktivierung der Rezeptoren einhergehen (Araneda et al., 2000). Durch eine geringere Rezeptoraktivierung könnte eine veränderte Wahrnehmung im Sinne einer geringeren Intensität bedingt sein. Hierdurch ließe sich die bessere Habituation an Moleküle mit vielen Doppelbindungen teilweise erklären.

Die Annahme wird unterstützt durch die Erkenntnis, dass auch auf zentraler Ebene die Anzahl an Doppelbindungen in einem Kohlenstoffgerüst von Bedeutung ist und die Verteilung aktivierter Glomeruli im BO (Uchida et al., 2000; Johnson and Leon, 2007) und somit die Qualität des Geruchs beeinflusst.

Der Anzahl möglicher Konformationen des Moleküls wurde in der bisherigen Literatur im Zusammenhang mit olfaktorischer Wahrnehmung nur wenig Beachtung geschenkt. In unserem Experiment konnte eine starke Habituation nur bedingt durch eine hohe Anzahl an Konformationen erklärt werden. Es ist anzunehmen, dass durch die hieraus resultierende strukturelle Variabilität eine höhere Anzahl an aktivierbaren Geruchsrezeptoren und damit eine stärkere neuronale Aktivität bedingt ist. Es werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um den Zusammenhang dieser Variable mit dem Ausmaß der Habituation zu verifizieren.

Dass starke hydrophobe Eigenschaften (=hoher LogP-Wert) eine geringere Habituation provozierten, lässt sich zumindest teilweise im anatomischen Kontext erklären. Bei der Wahrnehmung von Gerüchen muss das Molekül zunächst den Mucus im olfaktorischen Epithel passieren, um von den OBP zu den olfaktorischen Rezeptoren transportiert werden

zu können (Godovac-Zimmermann, 1988). Hierfür ist eine gewisse Wasserlöslichkeit notwendig, sodass vermehrte hydrophobe Eigenschaften bereits zu Beginn des Riechakts die Wahrnehmung beeinflussen könnten.

5.2.3 Bedeutung der Länge des Kohlenstoffgerüsts (C-Chain) auf Rezeptorebene und für die subjektive Wahrnehmung

Eine zunehmende Länge des Kohlenstoffgerüsts wirkte sich erwartungsgemäß positiv auf eine raschere Habituation aus.

Araneda et al. (2000) vermuteten, dass eine begrenzte Länge der Kohlenstoffkette in direktem Zusammenhang mit der Bindung an einen spezifischen Rezeptor stehe und dass größere bzw. komplexere Moleküle jene Rezeptoren nicht aktivieren können, da sie zu groß für die entsprechende Bindungstasche seien. Folglich besteht die Annahme, dass mit steigender Anzahl an Kohlenstoffatomen und Komplexität weniger Geruchsrezeptoren aktiviert werden, was die wahrgenommene Intensität und somit Habituation beeinflussen könnte. Dies würde mit der Feststellung von Cain (1969) übereinstimmen, welcher einen Zusammenhang zwischen zunehmender Kettenlänge aliphatischer Alkohole und abnehmender Geruchsintensität feststellte.

Cometto-Muñiz und Cain (1994) stellten zudem einen Zusammenhang zwischen kurzen Kohlenstoffgerüsten und beißend wahrgenommenem Geruch fest, was auf eine Zunahme der Trigeminalität mit abnehmender Anzahl an Kohlenstoffatomen hinweist.

Ein Erklärungsansatz für die bessere Habituation an Moleküle mit langem Kohlenstoffgerüst wäre somit die damit einhergehende geringere Intensität und Trigeminalität.

Auch auf zentraler Ebene konnten Unterschiede in der Odotopie mit steigender Zahl an Kohlenstoffatomen gezeigt werden (Uchida et al., 2000), was die Annahme des Einflusses auf die subjektive Wahrnehmung unterstützt.

In Kenntnis der Tatsache, dass sich Enantiomere trotz struktureller Ähnlichkeit soweit unterscheiden können, dass das eine Enantiomer einen Geruch besitzt und das andere nicht (Bentley, 2006), gilt es zu beachten, dass die Länge des Kohlenstoffgerüsts nicht allein für Intensitätsunterschiede verantwortlich gemacht werden kann.

5.3 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige neue physikochemische Einflussfaktoren auf die olfaktorische Habituation festgestellt werden konnten. Eine isolierte Betrachtung einzelner Gegebenheiten der Molekülstruktur ist jedoch nur bedingt möglich, da auch psychophysische Eigenschaften nachweislich die Habituation beeinflussen und die genannten Variablen sich maßgeblich gegenseitig bedingen. Unsere Resultate weisen

darauf hin, dass das Ausmaß der Habituation nicht von einzelnen Faktoren, sondern von einer Kombination verschiedener physikochemischer Eigenschaften und der damit einhergehenden subjektiven Wahrnehmung abhängig ist, gewissermaßen analog zum Prinzip der kombinatorischen Kodierung. Offenbar fungiert das olfaktorische System nicht nach dem alleinigen Prinzip genereller chemischer Molekülanalyse und stützt sich bei der Verarbeitung von olfaktorischen Reizen neben physikochemischen Strukturen auch auf Erfahrungen.

5.4 Methodenkritik

5.4.1 Statistische Analysen

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass olfaktorische Habituation, welche das Gehirn vor Überstimulation schützen soll (Thompson and Spencer, 1966; Poellinger et al., 2001; Rankin et al., 2009), abhängig vom dargebotenen Duftstoff ist. Bezüglich des Ausmaßes der Habituation konnten mittels Clusteranalyse und Zentroidkurven signifikante Unterschiede in den Habituationsverläufen zwischen den Duftstoffen festgestellt werden, welche mutmaßlich auf deren physikochemischen und psychophysischen Eigenschaften beruhen. Auf Basis der durchgeführten Analysen konnte erst kürzlich eine mathematische Formel publiziert werden, die es erlaubt, sämtliche Habituationsverläufe einem der von uns berechneten Zentroiden (Lowhab, Midhab, Highhab) zuzurechnen (Laffon et al., 2020). Dies unterstreicht die Validität der hier angewandten Methodik.

Die Regression der partiellen kleinsten Quadrate (PLSr) wurde aufgrund der Multikollinearitäten gewählt. Insgesamt konnten mehr als 62,5 % der unabhängigen Variablen in die Berechnung eingehen. Betrachtet man die erklärte Varianz der Distanzvariablen, welche über 80% für Lowhab und je über 50% für Midhab und Highhab beträgt, sowie die Gesamtheit der erklärten Varianz durch die unabhängigen Variablen von 62,5%, lässt sich hierdurch ableiten, dass auch diese Methodik geeignet war, den Einfluss der physikochemischen Eigenschaften der 32 Moleküle auf die Habituation zu evaluieren. Auch wenn die PLSr Methode eine etablierte Methode darstellt, bleibt zu beachten, dass die erklärenden Variablen nicht immer gänzlich unabhängige Variablen sind (Dormann et al., 2013).

5.4.2 Probandenkollektiv

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mittels Flugblättern, welche vor allem im Umkreis der Universitätsklinik Dresden angebracht wurden. Hieraus resultierte eine Selektierung, wodurch das Probandenkollektiv nicht dem Querschnitt der Allgemeinbevölkerung entsprach. Bei unseren Probanden handelte es sich vorwiegend um junge, gesunde

Akademiker. Das Alter ist ein wesentlicher Faktor, der die Wahrnehmung von Gerüchen maßgeblich beeinflusst. So sind ältere Menschen weniger sensibel für die Wahrnehmung von Gerüchen als Jugendliche oder junge Erwachsene (Doty et al., 1984; Sorokowska et al., 2015), unter anderem aufgrund struktureller und funktionaler Veränderungen des olfaktorischen Epithels im Alter (Chen et al., 1993). Um diese Konfundierung zu umgehen, müsste in weiteren Untersuchungen ein breiteres Probandenkollektiv angestrebt werden, beispielsweise durch umfangreichere Rekrutierungsmaßnahmen.

5.4.3 Subjektivität der Methodik

Geruchswahrnehmung ist sehr individuell und abhängig von sozialen und kulturellen Hintergründen (Ayabe-Kanamura et al., 1998; Sparkes, 2009). Sie wird unter anderem beeinflusst von Geschlecht, Alter, Gesundheit und Kultur (Sarafoleanu et al., 2009). So konnte in der Vergangenheit wissenschaftlich belegt werden, dass aus Kanada stammende Menschen den Geruch von Ahorn besser wahrnehmen als aus Frankreich stammende Menschen, während aus Lettland stammende Menschen Lavendel besser wahrnehmen (Ferdenzi et al., 2017). Dies soll die Abhängigkeit der Geruchswahrnehmung von sozialen Hintergründen und die daraus resultierende Subjektivität der Methodik verdeutlichen. Trotz des enormen Vorteils der einfacheren Handhabung und Durchführbarkeit muss berücksichtigt werden, dass die erhobenen Daten auf rein subjektiver Wahrnehmung beruhen. Um diese Problematik zu umgehen, müssten nachfolgende Studien objektive Messmethoden anwenden. Denkbar wäre beispielsweise eine Einbeziehung olfaktorisch ereigniskorrelierter Potentiale.

Die Konzentration und Qualität des wahrgenommenen Geruchs kann sich je nach Art des Riechens (retronasal, orthonasal, „Schnüffeln“) erheblich unterscheiden, vermutlich aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung des nasalen und nasopharyngealen Mucus und entsprechend veränderter Löslichkeit der Moleküle (Wilkes et al., 2009). Zwar wurde der Atemfluss mit dem Ziel einer kontinuierlichen velopharyngealen Atmung in unserem Experiment über eine speziell hierfür errichtete Vorrichtung kontrolliert und gegebenenfalls der Proband auf fehlerhafte Atmung aufmerksam gemacht, jedoch konnte hierdurch eine vollständige Kontrolle über den Riechmechanismus nicht gewährleistet werden.

Bei Betrachtung der psychophysischen Testung fallen starke interindividuelle Intensitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Düften, aber auch innerhalb eines Duftes auf (vgl. Abb. 11). Einerseits ist dies durch die Subjektivität der Messmethode erklärbar. Andererseits erfolgten die Verdünnungsreihen der Gerüche anhand der

Einschätzung weniger Mitarbeiter des Labors. Hier wäre bei einer erneuten Versuchsreihe eine größere Vortestung mit genauerer Angleichung der Intensitätsbewertungen der verschiedenen Duftstoffe vonnöten.

Malnic et al. (1999) zeigten anhand von Riechrezeptoren von Mäusen, dass kleinste Veränderungen der Konzentration eines Geruchsstoffs zu erheblichen Änderungen des olfaktorischen Rezeptorcodes führen können. Geruchsstoffe in höherer Konzentration rekrutieren eine größere Anzahl an Rezeptoren und verändern somit wie eingangs beschrieben auch den olfaktorischen Rezeptorcode (Sicard und Holley, 1984; Duchamp-Viret et al., 1999), was die Habituation in unseren Messungen beeinflusst haben könnte.

6 Ausblick

Es konnten einige Einflussfaktoren auf die Habituation festgestellt werden, die sich unter anderem durch Struktur-Duft-Zusammenhänge erklären lassen könnten. Diese Zusammenhänge sind komplex und wurden in der Vergangenheit vor allem an monomolekularen Düften erforscht. Von einer verlässlichen Vorhersage der Qualität eines Dufts, geschweige denn der Habituation an diesen, ist die Wissenschaft noch weit entfernt. In einem nächsten Schritt wäre eine erneute Versuchsdurchführung unter exakt gleichen Voraussetzungen mit anderen monomolekularen Duftstoffen denkbar, um zu untersuchen, ob die festgestellten Einflussfaktoren auf die Habituation sich reproduzieren lassen und eine Vorhersage des Ausmaßes der Habituation möglich ist.

Das Zusammenspiel von Molekül und Rezeptor spielt eine Schlüsselrolle in der Forschung zum Geruchssinn (Malnic, 2007). Die Aktivierung olfaktorischer Rezeptorneurone ist ebenso Teil der Kaskade, die zur Geruchswahrnehmung führt, wie die Inhibierung anderer Rezeptoren durch Geruchsmoleküle (Su et al., 2009).

Die vorliegenden Resultate könnten für weitere Forschungen von Interesse sein, die sich mit Rezeptor-Liganden-Bindung sowie mit inhibitorischen Prozessen auf Rezeptorebene und im Bereich zentraler Mechanismen beschäftigen.

7 Zusammenfassung

Habituation ist ein Phänomen, das in allen sensorischen Modalitäten anzutreffen ist. Wiederholte Präsentation eines Stimulus resultiert in einer unbewussten, progredienten Abnahme vieler Parameter der Reizantwort, oft auf ein asymptotisches Level. Im Bereich der olfaktorischen Gewöhnung stellt sich die Frage, ob diese für alle Düfte gleichermaßen abläuft oder ob es quantifizierbare Unterschiede in der Gewöhnung an unterschiedliche Duftstoffe gibt. Zu diesem Zweck wurde in der durchgeführten Studie an 58 gesunden Probanden der Einfluss chemischer, physikalischer und psychophysischer Eigenschaften 32 monomolekularer Düfte auf die olfaktorische Gewöhnung untersucht.

Die Duftdarbietung erfolgte mittels Olfaktometer über 120 Sekunden in konstanter Konzentration. Die Probanden bewerteten in dieser Zeit kontinuierlich die Intensität der sich in physikochemischen Eigenschaften unterscheidenden Düfte. Ein Abfall der Intensitätsbewertung wurde als Folge einer Habituation interpretiert.

Physikochemische Eigenschaften, die auf einen Zusammenhang mit olfaktorischer Gewöhnung untersucht wurden, waren Molekulargewicht, Dampfdruck, Anzahl der Kohlenstoffatome in einer Kohlenstoffkette, Löslichkeitskoeffizienten, Anzahl an Doppelbindungen, Anzahl an möglichen Konformationen, die effektiv zugängliche Oberfläche des Moleküls, Zugehörigkeit zu chemischen und olfaktorischen Familien sowie der Geruchsaktivitätswert. Zudem sollten die Probanden zu Beginn der Sitzung bewerten, wie angenehm, vertraut, intensiv und stechend jeder einzelne Duft wahrgenommen wurde. In einer ersten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Habituation an die verschiedenen Düfte signifikante Unterschiede aufwies: so konnten Verläufe mit hoher, mittlerer und geringer Habituation festgestellt werden.

Im nächsten Schritt wurden die Einflussfaktoren auf die verschiedenen Verläufe untersucht und es konnte gezeigt werden, dass sowohl physikochemische als auch psychophysische Eigenschaften der Düfte die Habituation maßgeblich beeinflussten. Eine starke Habituation wurde begünstigt durch hohes Molekulargewicht und geringen Dampfdruck sowie in geringerem Maße durch eine hohe Anzahl an Kohlenstoffatomen, eine größere Anzahl an Doppelbindungen, eine große effektive Oberfläche, viele Konformationsmöglichkeiten und einen geringen Geruchsaktivitätswert. In Bezug auf die psychophysischen Eigenschaften trat eine stärkere Habituation eher bei geringer Intensität und Trigeminalität auf sowie wenn der Duft als besonders angenehm wahrgenommen wurde.

Eine geringe Habituation wurde begünstigt durch hohen Dampfdruck und hohen Geruchsaktivitätswert, geringes Molekulargewicht und stärkere hydrophobe Eigenschaften. Eine schlechte Habituation trat zudem eher auf, wenn der Duft als besonders vertraut,

intensiv oder unangenehm wahrgenommen wurde oder er eine ausgeprägte Trigeminalität besaß.

Somit ist die Habituation an einen Duft als abhängig von dessen psychophysischen und physikochemischen Eigenschaften zu sehen. Es gilt jedoch zu beachten, dass das Ausmaß der Habituation wahrscheinlich nicht von einzelnen Faktoren, sondern von einer Kombination verschiedener physikochemischer Eigenschaften und der damit einhergehenden subjektiven Wahrnehmung, insbesondere der wahrgenommenen Intensität und Trigeminalität, abhängig ist.

8 Summary

Habituation is a phenomenon which occurs in any sensory modality. Repeated stimulus presentation results in an unconscious progradient decline in responsiveness, often to the point of an asymptomatic level. Concerning olfactory habituation, it is questionable whether the degree of habituation is akin for every odor or differs depending on its physicochemical and psychophysical properties.

To investigate this issue, we designed a trial in which 58 healthy participants rated the intensity of 32 odorants differing in terms of physicochemical and psychophysical properties over time. The odors were delivered via olfactometer during 120 seconds at a constant concentration. During that time the participants were asked to rate the intensity of the perceived odor continuously. A decreasing intensity over time was interpreted as a result of habituation.

Physicochemical properties taken into account were molecular weight, vapour pressure, carbon chain length, hydrophobicity, number of double bonds, number of conformers, accessible surface area, odor activity value as well as affiliation to chemical and olfactory families. Moreover, at the beginning participants were asked to rate how intense, familiar, pleasant and pungent each odor was perceived.

In a first step we demonstrated that habituation differed significantly between the tested odors: the results showed patterns of high, middle and low habituation.

In the next step we investigated the determinants of different patterns and showed that physicochemical as well as psychophysical properties substantially affected the extent of habituation.

High habituation was favored by high molecular weight and low vapour pressure as well as, to a lesser degree, increasing carbon chain length, higher number of double bonds, increasing accessible surface area, more conformers and lower odor activity value. Concerning psychophysical properties, a higher habituation appeared when odors were perceived less intense, less trigeminal and more pleasant.

Less habituation occurred relating to higher vapour pressure, higher odor activity value, lower molecular weight and increasing hydrophobicity as well as to more trigeminal, intense and familiar odors.

Thus, habituation appears to be related to the physicochemical and psychophysical properties of the perceived odor. Nonetheless, one should keep in mind that the extent of habituation is probably not depending on a single influencing factor but on a combination of different physicochemical and psychophysical properties which often require each other, in particular intensity and trigeminality.

9 Literaturverzeichnis

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: 183–196.

Amoore JE. 1977. Specific anosmia and the concept of primary odors. *Chem Senses* 2: 267–281.

Araneda RC, Kini AD, Firestein S. 2000. The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat Neurosci* 3: 1248–1255.

Arctander S. 2019. *Perfume & Flavor Chemicals (Aroma Chemicals) Vol.I&II*. Elizabeth, USA: Steffen Arctander Publisher.

Axel R. 1995. The Molecular Logic of Smell. *Scientific American* 273: 154–159.

Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S. 1998. Differences in Perception of Everyday Odors: a Japanese-German Cross-cultural Study. *Chem Senses* 23: 31–38.

Bentley R. 2006. The Nose as a Stereochemist. Enantiomers and Odor. *Chem Rev* 106: 4099–4112.

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: 2513–2517.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175–187.

Buck LB. 2005. Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition* 44: 6128–6140.

Cain WS. 1969. Odor intensity: Differences in the exponent of the psychophysical function. *Percept Psychophys* 6: 349–354.

Cain WS. 1970. Odor intensity after self-adaptation and cross-adaptation. *Percept Psychophys* 7: 271–275.

Cain WS. 1976. Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sens Processes* 1: 57–67.

Cain WS. 1977. Bilateral interaction in olfaction. *Nature* 268: 50–52.

Cain WS, Murphy CL. 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284: 255–257.

Chastrette M. 1997. Trends in Structure-Odor Relationship. SAR and QSAR in *Environ Res* 6: 215–254.

Chaudhury D, Manella L, Arellanos A, Escanilla O, Cleland TA, Linster C. 2010. Olfactory bulb habituation to odor stimuli. *Behav Neurosci* 124: 490–499.

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

- Cleland TA, Morse A, Yue EL, Linster C. 2002. Behavioral models of odor similarity. *Behav Neurosci* 116: 222–231.
- Colbert HA, Bargmann CI. 1995. Odorant-specific adaptation pathways generate olfactory plasticity in *C. elegans*. *Neuron* 14: 803–812.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1994. Perception of Odor and Nasal Pungency from Homologous Series of Volatile Organic Compounds. *Indoor Air* 4: 140–145.
- Croy I, Maboshe W, Hummel T. 2013. Habituation effects of pleasant and unpleasant odors. *Int J Psychophysiol* 88: 104–108.
- Dalton P. 2000. Psychophysical and Behavioral Characteristics of Olfactory Adaptation. *Chem Senses* 25: 487–492.
- Distel H. 1999. Perception of Everyday Odors: Correlation between Intensity, Familiarity and Strength of Hedonic Judgement. *Chem Senses* 24: 191–199.
- Dormann CF, Elith J, Bacher S, Buchmann C, Carl G, Carré G, Marquéz JRG, Gruber B, Lafourcade B, Leitão PJ, Münkemüller T, McClean C, Osborne P, Reineking B, Schröder B, Skidmore A, Zurell D, Lautenbach S. 2013. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography* 36: 27–46.
- Doty RL. 1975a. Intranasal trigeminal detection of chemical vapors by humans. *Physiol Behav* 14: 855–859.
- Doty RL. 1975b. An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli. *Percept Psychophys* 17: 492–496.
- 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: 175–185.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226: 1441–1443.
- Draguhn A. 2005. Geschmack und Geruch. In: Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S (Hrsg). *Physiologie*, 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 713–726.
- Duan D, Lu M. 2015. Olfactory mucosa: a rich source of cell therapy for central nervous system repair. *Rev Neurosci* 26: 281–293.
- Duchamp-Viret P, Chaput MA, Duchamp A. 1999. Odor Response Properties of Rat Olfactory Receptor Neurons. *Science* 284: 2171–2174.
- Dufossé L. 1994. Importance des lactones dans les arômes alimentaires: structure, distribution, propriétés sensorielles. *Sci Aliments* 14: 17–50.
- Escada PA, Lima C, Madeira da Silva J. 2009. The human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266: 1675–1680.
- Ferdenzi C, Jossain P, Digard B, Luneau L, Djordjevic J, Bensafi M. 2017. Individual Differences in Verbal and Non-Verbal Affective Responses to Smells: Influence of Odor Label Across Cultures. *Chem Senses* 42: 37–46.

- Firestein S, Darrow B, Shepherd GM. 1991. Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system. *Neuron* 6: 825–835.
- Firestein S, Werblin F. 1989. Odor-induced membrane currents in vertebrate-olfactory receptor neurons. *Science* 244: 79–82.
- Flegel C, Vogel F, Hofreuter A, Schreiner BSP, Osthold S, Veitinger S, Becker C, Brockmeyer NH, Muschol M, Wennemuth G, Altmüller J, Hatt H, Gisselmann G. 2015. Characterization of the Olfactory Receptors Expressed in Human Spermatozoa. *Front Mol Biosci* 2: 73.
- 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: 388–394.
- Genva M, Kenne Kemene T, Deleu M, Lins L, Fauconnier M-L. 2019. Is It Possible to Predict the Odor of a Molecule on the Basis of its Structure? *Int J Mol Sci* 20: 3018.
- Getchell T, Margolis F, Getchell M. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol* 23: 317–345.
- Godovac-Zimmermann J. 1988. The structural motif of beta-lactoglobulin and retinol-binding protein: a basic framework for binding and transport of small hydrophobic molecules? *Trends Biochem Sci* 64–66.
- Goldstein N. 2002. Getting to know the odor compounds. *Biocycle* 43: 42–44.
- Groves PM, Thompson RF. 1970. Habituation: A dual-process theory. *Psychol Rev* 77: 419–450.
- Haddad R, Medhanie A, Roth Y, Harel D, Sobel N. 2010. Predicting odor pleasantness with an electronic nose. *PLoS Comput Biol* 6: e1000740.
- Hallam EA, Carlson JR. 2006. Coding of Odors by a Receptor Repertoire. *Cell* 125: 143–160.
- Hatt H. 2007. Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 30. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 421–436.
- Henion KE. 1971. Odor pleasantness and intensity: A single dimension? *J Exp Psychol* 90: 275–279.
- Hornung DE. 2006. Nasal Anatomy and the Sense of Smell. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, (Hrsg). *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, Basel: Karger, S. 1–22.
- Hummel T, Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J. 2009. Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Ann N Y Acad Sci* 1170: 190–195.
- 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: 160–164.
- 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: 305–313.

- 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: 39–52.
- Johnson BA, Leon M. 2007. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *J Comp Neurol* 503: 1–34.
- Jones DT, Reed RR. 1989. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science* 244: 790–795.
- Kasowski HJ, Kim H, Greer CA. 1999. Compartmental organization of the olfactory bulb glomerulus. *J Comp Neurol* 407: 261–274.
- Keller A, Vosshall LB. 2016. Olfactory perception of chemically diverse molecules. *BMC Neurosci* 17(1): 55.
- Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Jossain P, Le Goff G, Ziesel A, Chastrette M, Mandairon N, Didier A, Rouby C, Bensafi M. 2011. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Sci Rep* 1: 206.
- Khan RM, Luk C-H, 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: 10015–10023.
- Kleene SJ. 1993. Origin of the chloride current in olfactory transduction. *Neuron* 11: 123–132.
- Kobal G. 1981. *Elektrophysiologische Untersuchungen Des Menschlichen Geruchssinns*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Krautwurst D, Yau KW, Reed RR. 1998. Identification of Ligands for Olfactory Receptors by Functional Expression of a Receptor Library. *Cell* 95: 917–926.
- Kurahashi T, Menini A. 1997. Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. *Nature* 385: 725–729.
- Laffon E, Hummel T, Marthan R, Sinding C. 2020. Modelling analysis of centroid curves of olfactory habituation in humans. *Physiol Behav* 214: 112751.
- Laing DG, Legha PK, Jinks AL, Hutchinson I. 2003. Relationship between molecular structure, concentration and odor qualities of oxygenated aliphatic molecules. *Chem Senses* 28: 57–69.
- Laska M, Teubner P. 1999. Olfactory Discrimination Ability for Homologous Series of Aliphatic Alcohols and Aldehydes. *Chem Senses* 24: 263–270.
- Legrum W. 2015. *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft: Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen*. Wiesbaden: Springer Spektrum.
- Livermore A, Hummel T, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83: 201–210.
- Lowe G, Nakamura T, Gold GH. 1989. Adenylate cyclase mediates olfactory transduction for a wide variety of odorants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 5641–5645.

- Malnic B. 2007. Searching for the Ligands of Odorant Receptors. *Mol Neurobiol* 35: 175–181.
- Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. 2004. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 2584–2589.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96: 713–723.
- McDonald DG, Johnson LC, Hord DJ. 1964. Habituation of The Orienting Response in Alert and Drowsy Subjects. *Psychophysiology* 1: 163–173.
- 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.
- Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R. 1996. Visualizing an Olfactory Sensory Map. *Cell* 87: 675–686.
- Morrison EE, Costanzo RM. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 297: 1–13.
- Moskowitz HR, Dravnieks A, Klarman LA. 1976. Odor intensity and pleasantness for a diverse set of odorants. *Percept Psychophys* 19: 122–128.
- Mücke W, Lemmen C. 2010. *Duft und Geruch: Wirkung und gesundheitliche Bedeutung von Geruchsstoffen*. Heidelberg: Ecomed Medizin, Verl.-Gruppe Hüthig, Jehle, Rehm.
- Müller F, Kaupp UB. 2008. Olfaktorisches System. In: Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (Hrsg). *Physiologie*. 5. Aufl. München: Urban & Fischer, S. 157–163.
- Nagel KI, Wilson RI. 2011. Biophysical mechanisms underlying olfactory receptor neuron dynamics. *Nat Neurosci* 14: 208–216.
- Pellegrino R, Sinding C, Wijk RA de, Hummel T. 2017. Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiol Behav* 177: 13–19.
- Pilpel Y, Lancet D. 1999. The variable and conserved interfaces of modeled olfactory receptor proteins. *Protein Sci* 8: 969–977.
- 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: 547–560.
- Poivet E, Tahirova N, Peterlin Z, Xu L, Zou D-J, Acree T, Firestein S. 2018. Functional odor classification through a medicinal chemistry approach. *Sci Adv* 4: eaao6086.
- Poncelet J, Rinck F, Bourgeat F, Schaal B, Rouby C, Bensafi M, Hummel T. 2010. The effect of early experience on odor perception in humans: Psychological and physiological correlates. *Behav Brain Res* 208: 458–465.
- Potter H, Chorover SL. 1976. Response plasticity in hamster olfactory bulb: peripheral and central processes. *Brain Res* 116: 417–429.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM. 2001. *The Olfactory Epithelium and Olfactory Receptor Neurons*. Neuroscience, 2. Aufl. Sunderland (MA): Sinauer Associates, S. 337–370.

- Rankin CH, Abrams T, Barry RJ, Bhatnagar S, Clayton DF, Colombo J, Coppola G, Geyer MA, Glanzman DL, Marsland S, others. 2009. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem* 92: 135–138.
- Reisert J, Matthews HR. 1998. Na⁺-dependent Ca²⁺ extrusion governs response recovery in frog olfactory receptor cells. *J Gen Physiol* 112: 529–535.
- Reisert J, Matthews HR. 1999. Adaptation of the odour-induced response in frog olfactory receptor cells. *J Physiol* 519: 801–813.
- Sanz G, Thomas-Danguin T, Hamdani EH, Le Poupon C, Briand L, Pernollet J-C, Guichard E, Tromelin A. 2008. Relationships Between Molecular Structure and Perceived Odor Quality of Ligands for a Human Olfactory Receptor. *Chem Senses* 33: 639–653.
- Sarafoleanu C, Mella C, Georgescu M, Perederco C. 2009. The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *J Med Life* 2: 196–198.
- Sato T, Hirono J, Tonoike M, Takebayashi M. 1994. Tuning specificities to aliphatic odorants in mouse olfactory receptor neurons and their local distribution. *J Neurophysiol* 72: 2980–2989.
- ShIPLEY MT, ENNIS M. 1996. Functional organization of olfactory system. *J Neurobiol* 30: 123–176.
- SICARD G, HOLLEY A. 1984. Receptor cell responses to odorants: similarities and differences among odorants. *Brain Res* 292: 283–296.
- SINDING C, VALADIER F, AL-HASSANI V, FERON G, TROMELIN A, KONTARIS I, HUMMEL T. 2017. New determinants of olfactory habituation. *Sci Rep* 7: 1-11.
- SOBEL N, PRABHAKARAN V, ZHAO Z, DESMOND JE, GLOVER GH, SULLIVAN EV, GABRIELI JDE. 2000. Time Course of Odorant-Induced Activation in the Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol* 83: 537–551.
- SOKOLOV EN. 1963. Higher Nervous Functions: The Orienting Reflex. *Annu Rev Physiol* 25: 545–580.
- SOMMER JU, MABOSHE W, GRIEBE M, HEISER C, HÖRMANN K, STUCK BA, HUMMEL T. 2012. A mobile olfactometer for fMRI-studies. *J Neurosci Methods* 209: 189–194.
- 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 Otorhinolaryngol* 272: 1937–1944.
- SPARKES AC. 2009. Ethnography and the senses: challenges and possibilities. *Qual Res Sport Exerc* 1: 21–35.
- SPEHR M, SCHWANE K, HEILMANN S, GISSELMANN G, HUMMEL T, HATT H. 2004. Dual capacity of a human olfactory receptor. *Curr Biol* 14: R832–R833.
- 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: 501–504.

- Su CY, Menuz K, Carlson JR. 2009. Olfactory Perception: Receptors, Cells and Circuits. *Cell* 139: 45–59.
- Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Fortuna W, Miedzybrodzki R, Czyz M, Huber J, Szarek D, Okurowski S, Szewczyk P, Gorski A, Raisman G. 2013. Transplantation of Autologous Olfactory Ensheathing Cells in Complete Human Spinal Cord Injury. *Cell Transplantat* 22: 1591–1612.
- Tan L, Li Q, Xie XS. 2015. Olfactory sensory neurons transiently express multiple olfactory receptors during development. *Mol Syst Biol* 11: 844–844.
- Thompson RF, Spencer WA. 1966. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev* 73: 16–43.
- Uchida N, Takahashi YK, Tanifuji M, Mori K. 2000. Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nat Neurosci* 3: 1035–1043.
- Ulfig N. 2010. Die Nasenhöhle. *Kurzlehrbuch Histologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 103–105.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 74: 309–318.
- 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: 493–504.
- Wilkes FJ, Laing DG, Hutchinson I, Jinks AL, Monteleone E. 2009. Temporal processing of olfactory stimuli during retronasal perception. *Behav Brain Res* 200: 68–75.
- Wilson DA. 1998a. Synaptic Correlates of Odor Habituation in the Rat Anterior Piriform Cortex. *J Neurophysiol* 80: 998–1001.
- Wilson DA. 1998b. Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex. *J Neurophysiol* 79: 1425–1440.
- Wilson DA. 2003. Rapid, Experience-Induced Enhancement in Odorant Discrimination by Anterior Piriform Cortex Neurons. *J Neurophysiol* 90: 65–72.
- Wilson DA, Linster C. 2008. Neurobiology of a Simple Memory. *J Neurophysiol* 100: 2–7.
- Yadon CA, Wilson DA. 2005. The role of metabotropic glutamate receptors and cortical adaptation in habituation of odor-guided behavior. *Learn Mem* 12: 601–605.
- Yoder WM, Stratis K, Pattanaik S, Molina A, Nguyen J, Weisberg S, Smith DW. 2013. Time Course of Perceptual Adaptation Differs among Odorants. *J Sens Stud* 28: 495–503.
- Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ, Doty RL. 1997. Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 204: 833–838.
- Zarzo M. 2012. Effect of Functional Group and Carbon Chain Length on the Odor Detection Threshold of Aliphatic Compounds. *Sensors* 12: 4105–4112.

Zufall F, Firestein S, Shepherd GM. 1991. Analysis of single cyclic nucleotide-gated channels in olfactory receptor cells. *J Neurosci* 11: 3573–3580.

Zufall F, Leinders-Zufall T. 2000. The Cellular and Molecular Basis of Odor Adaptation. *Chem Senses* 25: 473–481.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.	18
Tabelle 2: Beschreibung der in der Studie verwendeten Duftstoffe und deren physikochemische Eigenschaften.	21
Tabelle 3: Verdünnung der Duftstoffe in Propylenglykol (PG).	22
Tabelle 4: VIP-Werte (Variable Importance) der untersuchten Variablen für die vier Komponenten.	38
Tabelle 5: Psychophysische Einflussfaktoren auf die Habituation	41
Tabelle 6: Physikochemische Einflussfaktoren auf die Habituation	41

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regio olfactoria der Nasenhöhenschleimhaut (aus Ulfig: Kurzlehrbuch Histologie; Aufl. 3; S. 103; Georg Thieme Verlag, Stuttgart)	2
Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Bulbus olfactorius (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 429; Springer Medizin Verlag, Heidelberg).....	3
Abbildung 3: Zentrale Verschaltung der Duftinformation (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 430; Springer Medizin Verlag, Heidelberg)	3
Abbildung 4: Schema der Transduktionskaskade in Riechzellen (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30; S. 433; Springer Medizin Verlag, Heidelberg)	4
Abbildung 5: Beispiele für ähnliche Molekülstrukturen mit unterschiedlicher Geruchsqualität von minzig über buttrig bis campherartig.....	9
Abbildung 6: Adaptation der Zelle (aus Schmidt und Lang, 2010: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; Aufl. 30.; S. 433; Springer Medizin Verlag, Heidelberg).....	11
Abbildung 7: Ablaufdiagramm.....	19
Abbildung 8: Versuchsaufbau.	23
Abbildung 9: Spannbreite der Geruchsbewertung zur Hedonik.....	26
Abbildung 10: Spannbreite der Geruchsbewertung zur Trigeminalität.....	26

Abbildung 11: Spannbreite der Geruchsbewertung zur Intensität.....	27
Abbildung 12:Spannbreite der Geruchsbewertung zur Vertrautheit.....	27
Abbildung 13: Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften Hedonik, Intensität, Trigeminalität und Vertrautheit.....	28
Abbildung 14: Cluster zu Highhab (rot), Midhab (grau) und Lowhab (blau)	29
Abbildung 15: Zentroiddistanzen der verwendeten Duftstoffe im 3-dimensionalen Raum	30
Abbildung 16: Unterschiede der Duftstoffe in der Habituation bezogen auf die Distanzvariablen Lowhab, Midhab und Highhab.	31
Abbildungen 17 a-d: Ladungsgewicht der Variablen auf die Komponenten 1-4.....	34
Abbildungen 18 a-d: Ladungsgewichte der vier Komponenten auf die Distanzvariablen Lowhab, Midhab und Highhab.	36
Abbildung 19: Erklärte Varianz der Distanzvariablen durch die vier Komponenten	37