

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

Erkennen von Düften in Duftmischungen

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 Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Kristina Marie-Luise Weitkamp

aus Münster

Dresden 2024

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

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----
Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis Anhang	II
Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1 Bedeutung des Geruchssinns.....	3
2.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens.....	4
2.2.1 Plastizität des Geruchssinns	6
2.2.2 Trigeminales System.....	6
2.3 Erkrankungen des Geruchssinns.....	7
2.3.1 Überblick - Quantitative und qualitative Riechstörungen	7
2.3.2 Ursachen von Riechstörungen.....	9
2.3.3 Sinunasale Riechstörungen	10
2.3.4 Nicht-sinunasale Riechstörungen	11
2.4 Duftmischungen	13
2.4.1 Riechtests mit Duftmischungen.....	13
2.4.2 Analytische und synthetische Wahrnehmung von Duftmischungen	14
2.4.3 Zieldufterkennung in Mischungen – Stand der Forschung.....	15
2.2.4 Neurophysiologische Grundlagen der Wahrnehmung von Mischungen	16
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Allgemeine Hinweise.....	19
3.2 Studienteilnehmer	19
3.2.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	20
3.3 Allgemeines Studiendesign.....	21
3.4 Anamnese.....	22
3.5 Sniffin' Sticks Test	22
3.5.1 Schwellentest	23
3.5.2 Diskriminationstest	24
3.5.3 Identifikationstest	24
3.5.4 Weitere Untersuchungen	25
3.6 Psychometrische Fragebögen	25
3.6.1 AD8 – Demenzscreening	25

3.6.2	WHO-5 - Fragebogen zum Wohlbefinden.....	26
3.6.3	PHQ-9 – Fragebogen zur Erfassung von Wohlbefinden und Depression.....	26
3.6.4	Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung - Fragebogen	26
3.7	Intensitätsrangfolge.....	27
3.8	Zieldufferkennung in Duftmischungen	27
3.8.1	Duftmischungen	27
3.8.2	Ablauf der Untersuchung	29
3.9	Testwiederholung und Training	34
3.10	Lateralisierung.....	34
3.11	Statistische Auswertung der Daten.....	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Studienteilnehmer	36
4.2	Gesunde Teilnehmer – Fähigkeit der Zieldufferkennung in Mischungen.....	37
4.3	Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe – Testvalidität	40
4.4	Zusammenhang der Detektionsraten mit der olfaktorischen Funktion.....	43
4.5	Test-Retest Reliabilität	44
4.6	Einfluss eines Riechtrainings auf die Zieldufferkennung in Mischungen	45
4.7	Lateralisierung – Untersuchung der trigeminalen Aktivierung.....	45
4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse mit Bezug auf die Eingangshypothesen.....	46
5.	Diskussion.....	47
5.1	Fähigkeit der Zieldufferkennung gesunder Probanden.....	47
5.2	Interindividuelle Unterschiede in der Zieldufferkennung	49
5.3	Eignung als Testinstrument zur Bestimmung der Riechleistung	50
5.4	Limitationen.....	51
6.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	52
7.	Zusammenfassung	54
8.	Summary	56
	Literaturverzeichnis	58
	Publikationsverzeichnis	i
	Anhang.....	ii
	Gesammelte Fragebögen	ix
	Danksagung.....	xiii
	Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	xiv
	Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben.....	xv

Abkürzungsverzeichnis

KG	Kontrollgruppe
PG	Patientengruppe
RT	Riechtraining
ZD	Zielduft
Target	Zielduft
PEA	Phenylethanol
S	Riechschwelle
D	Diskrimination
I	Identifikation
BO	Bulbus olfactorius
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
SSomix	Sniffin' Sticks odor mixture identification Test

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Seitenansicht der Nasenhöhle mit den Filae olfactoriae und dem Bulbus olfactorius (gelb) am Nasendach (siehe 2.2). In blau ist schematisch der Luftfluss beim Riechen dargestellt (modifiziert gezeichnet nach Hummel & Welge-Lüssen 2009).....	4
Abbildung 2: schematische Darstellung der verschiedenen Ursachen von Riechstörungen (adaptiert nach Bottesi, 2022, S. 11 in Anlehnung an Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 61 und 77).	10
Abbildung 3: Erkrankungsursachen der teilnehmenden Patienten (N= 40), Verteilung in Prozent.	20
Abbildung 4: Reihenfolge der Untersuchungen (Ablauf A und Ablauf B). Die Teilnehmer in der PG und KG wurden entsprechend des Ablauf A untersucht. Alle weiteren Teilnehmer wurden randomisiert einem der zwei Abläufe zugeordnet.	21
Abbildung 5: links: Schwellentest, Dokumentations- und Berechnungsschema; (+) korrekte Antwort; (-) falsche Antwort. Die letzten vier Wendepunkte (grau unterlegt) ergeben im Mittelwert den S-Wert. Hier: $(9+7+9+8):4 = 8,25$. rechts: Die Sniffin' Sticks Testbatterie. Von hinten nach vorne: Riechschwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest mit Abbildungskarten.....	23
Abbildung 6: Gesamtablauf der Untersuchung der Zieldufterkennung in Mischungen. Beide Aufgaben bestanden aus drei Testteilen, in welchen jeweils ein anderer Zielduft gesucht war. Jeder Teil bestand aus vier Stufen mit zunehmender Anzahl von Duftkomponenten in der Hintergrundmischung (durch die stärker werdende Intensität der Farbe des abgebildeten Glases dargestellt). Der dritte Zielduft wurde durch den eingesetzten Testsatz randomisiert	

zugeteilt. In Aufgabe 1 wurden die Mischungen jeder Stufe dreimal präsentiert, in Aufgabe 2 zweimal. Nach dem Absolvieren beider Aufgaben wurden die Teilnehmer befragt, ob sie eine Assoziation mit dem Zielduft hatten oder den Duft identifizieren konnten.	33
Abbildung 7: Die Detektionsraten der 90 gesunden Teilnehmer für die 10 verschiedenen Zieldüfte in Aufgabe 1. Zusätzlich ist angegeben, wie viele der untersuchten Teilnehmer (in Prozent) jeweils eine klare Assoziation mit dem Zielduft hatten.....	38
Abbildung 8: Die Detektionsraten der 90 gesunden Teilnehmer für die 10 verschiedenen Zieldüfte in Aufgabe 2. Zusätzlich ist angegeben, wie viele der untersuchten Teilnehmer (in Prozent) jeweils eine klare Assoziation mit dem Zielduft hatten.....	39
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Assoziationen mit dem Zielduft und den Gesamtwerten (siehe unten) in den zwei Tests. Die Antworten der Teilnehmer wurden in 4 Kategorien unterteilt: 0= keine Assoziation, 1= unklare Assoziation, 2= klare Assoziation, 3= korrekt identifiziert.	40
Abbildung 10: Die Detektionsraten für Eugenol und PEA der KG (rosa) und PG (blau) in Aufgabe 1 (oben) und Aufgabe 2 (unten). Für beide Zieldüfte sind die Ergebnisse jeder Stufe (I, II, III, IV) abgebildet.	41
Abbildung 11: Die dargestellten Gesamtwerte wurden aus den Summen der Detektionsraten der KG (N= 40, rosa) und PG (N=40, blau) gebildet. Die oberen vier Violinplots zeigen die Gesamtwerte für die einzelnen Zieldüfte in den zwei Aufgaben, die unteren zwei Violinplots zeigen die Gesamtwerte (Summe der Gesamtwerte beider Zieldüfte) je Aufgabe.	42
Abbildung 12: Der Zusammenhang zwischen den Gesamtwerten in Aufgabe 1 und Aufgabe 2 und dem orthonasalen Riechvermögen (Rieschwelle und Identifikation). Die Spearman Korrelationskoeffizienten sind mit p-Werten aufgeführt.....	43
Abbildung 13: Test-Retest Reliabilität. Die Korrelation der Gesamtwerte in Aufgabe 1 und 2 zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Test = erster Termin, Retest = zweiter Termin) sind dargestellt. Die Gesamtwerte wurden aus den Summen der Detektionsraten für Eugenol und PEA aller vier Stufen errechnet. Die Spearman-Korrelationen zwischen den Ergebnissen der zwei Termine sind aufgeführt.....	44
Abbildung 14: Einfluss des Riechtrainings auf die Zieldufferkennung. Dargestellt sind die Gesamtwerte zu den drei Zeitpunkten. Die farbigen Linien repräsentieren jeweils die Ergebnisse eines Teilnehmers.	45

Abbildungsverzeichnis Anhang

Abbildung A 1: Die relativen Häufigkeiten der korrekten Antworten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 1. Je Stufe gab es zwei Runden, entsprechend konnten 2, 1 oder 0 richtige Antworten gegeben werden.....	ii
Abbildung A 2: Die relativen Häufigkeiten der korrekten Antworten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 2. Pro Stufe gab es drei Runden, entsprechend konnten 3, 2, 1 oder 0 richtige Antworten gegeben werden.	iii
Abbildung A 3: Assoziationen mit den dritten Zieldüften. 0= keine Assoziation, 1= unklare Assoziation, 2= klare Assoziation, jedoch nicht korrekt identifiziert, 3= korrekt identifiziert. Die Daten der gesunden Teilnehmer sind enthalten.....	iv
Abbildung A 4: Detektionsraten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 1 für Eugenol (oben) und PEA (unten). Jeder Graph zeigt die Detektionsraten einer Stufe für einen der 8 Testsätze. Die Detektionsraten wurden mithilfe eines χ^2 -Tests mit Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests verglichen.....	v
Abbildung A 5: Detektionsraten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 2 für Eugenol (oben) und PEA (unten). Jeder Graph zeigt die Detektionsraten einer Stufe für einen der 8 Testsätze. Die Detektionsraten wurden mithilfe eines χ^2 -Tests mit Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests verglichen.....	vi

Abbildung A 6: Die Korrelationsmatrix zeigt die Zusammenhänge der Ergebnisse aller Untersuchungsteile. Die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Fragebögen, der Intensitätsrangfolge, der Sniffin' Sticks Tests, der Zieldufterkennung in Mischungen (Gesamtwerte) und der Assoziationen mit dem Zielduft wurden ermittelt. Nur signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind abgebildet. vii

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Riechstörungen. In Anlehnung an „Riechen und Riechstörungen“ von Hummel et. al 2023 und die AWMF-Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“ (017-050I) aus August 2023 (AWMF, 2023).	8
Tabelle 2: Die soziodemografischen Daten der gesunden Teilnehmer (N=90), Kontrollgruppe (N=40) und Patientengruppe (N=40). * p-Wert vergleicht die Teilnehmer der KG (N = 40) und PG (N = 40). Angegeben sind Median und Interquartilsbereich.....	19
Tabelle 3: Die in den Mischungen verwendeten Düfte und Konzentrationen. c – Konzentration, CAS = Chemical Abstract Service reference number, CID = PubChem Compound Identification	28
Tabelle 4: Zusammensetzungen der Mischungen in den verschiedenen Testsätzen. In 8 Testsätzen wurden Hintergrundmischungen in jeweils vier Komplexitätsstufen randomisiert zusammengestellt. Die Düfte 1= Eugenol und 2= PEA waren Zieldüfte in allen Sätzen, ein dritter Zielduft wurde durch den eingesetzten Satz bestimmt.	29
Tabelle 5: Die Zusammensetzungen der Mischungen in Aufgabe 1 in jeder Stufe. R = richtig, enthält den Zielduft; F = falsch, enthält den Zielduft nicht. Abkürzungen: 1 Eugenol, 2 PEA, A Eucalyptol, B Heptanol, C Linalool, D Melonal, E Undecalacton, F Pinene, G Citronellal, H Hexenol, Z Zielduft.	31
Tabelle 6: Die Zusammensetzungen der Mischungen in Aufgabe 2 in jeder Stufe. R = richtig, enthält den Zielduft; F = falsch, enthält den Zielduft nicht. Abkürzungen: 1 Eugenol, 2 PEA, A Eucalyptol, B Heptanol, C Linalool, D Melonal, E Undecalacton, F Pinene, G Citronellal, H Hexenol, Z Zielduft.	31
Tabelle 7: Die olfaktorische Funktion (Mittelwert und Interquartilsbereich) der gesunden Teilnehmer (N=90), Kontrollgruppe (N=40) und Patientengruppe (N=40), gemessen im Sniffin' Sticks Test. * p-Wert vergleicht die Teilnehmer der KG (N = 40) und PG (N = 40); ** basierend auf dem 16-Item Identifikationswert.	36
Tabelle A 8: Ergebnisse der Untersuchung zur Lateralisierung. Außerdem sind die Ergebnisse der Bewertung der Intensität, Irritation, Behaglichkeit und Bekanntheit aufgeführt.	viii

1. Einleitung

Menschen begegnen im täglichen Leben einer Vielzahl von Düften. Dabei ist die Wahrnehmung eines einzelnen monomolekularen Geruchsstoffes ein Ausnahmefall. Vielmehr handelt es sich in der alltäglichen Wahrnehmung um Geruchseindrücke, die aus dem Zusammenspiel vieler verschiedener Duftkomponenten, also Duftmischungen entstehen. Das olfaktorische System steht dabei vor der Aufgabe, diese Geruchsmischungen zu segmentieren, um Objekte vor einem vielfältigen und oft unvorhersehbaren Hintergrund zu identifizieren (Penker et al., 2020). Obwohl die Wahrnehmung und Verarbeitung der Eindrücke von Duftmischungen für das tägliche Leben so relevant ist, sind die genauen Wahrnehmungsprozesse keineswegs gänzlich verstanden (Thomas-Danguin et al., 2014).

Die Fähigkeit, zwischen verschiedenen Düften oder Duftmischungen unterscheiden zu können ist von essentieller Bedeutung für eine effektive Nutzung des Geruchssinns von Mensch und Tier (Thomas-Danguin et al., 2014). So sind beispielsweise Mäuse bei der Nahrungssuche darauf angewiesen, einen bestimmten Duft vor einem Hintergrund aus vielen anderen Düften (Distraktoren) zu erkennen. Eine Studie von Rokni et al. (2014) zeigte, dass Mäuse in der Lage sind, einen erlernten Zielduft in variablen Duftmischungen mit bis zu 14 Duftkomponenten problemlos zu erkennen.

Die meisten Studien, die sich mit der menschlichen Wahrnehmung von Düften in Mischungen beschäftigen, konzentrieren sich auf die Untersuchung der Fähigkeit, die Komponenten einer Mischung zu identifizieren. Es zeigte sich, dass die Identifikation von Düften in Mischungen eine äußerst schwierige Aufgabe für das menschliche Geruchssystem ist (Jinks & Laing, 2001; Laing & Francis, 1989; Laing & Glemarec, 1992; Livermore & Laing, 1998a, 1998b) und auch durch ein Riechtraining oder bestehende Expertise nicht signifikant verbessert werden kann (Livermore & Laing, 1996; Poupon et al., 2018). Die menschliche Fähigkeit, einen Zielduft vor einem Hintergrund aus Distraktoren zu erkennen, wurde bisher kaum untersucht. Jinks und Laing untersuchten in einer Studie mit zehn jungen Teilnehmern, ob ein erlernter Duft als einzelne Komponente in verschiedenen Mischungen für Menschen detektierbar ist. Es zeigte sich, dass die Teilnehmer den bekannten Zielduft in Duftmischungen mit bis zu zwölf Komponenten erkennen konnten. In Mischungen mit 16 Komponenten war dieses nicht möglich (Jinks & Laing, 1999).

Aufgrund der offenbar begrenzten Fähigkeit die Komponenten in Mischungen erkennen zu können und bestehender interindividueller Unterschiede, liegt die Vermutung nahe, die Fähigkeit zur Erkennung eines Zielduftes in Duftmischungen als weiteren Indikator für die Evaluation des menschlichen Geruchssinns einsetzen und auf dieser Grundlage entsprechende diagnostische Tests entwickeln zu können. Insbesondere bei Menschen mit

Riechstörungen könnte die Fähigkeit, einen Duft vor einem Hintergrund aus Störgerüchen zu erkennen, eingeschränkt sein.

Das Ziel dieser Studie war es, die Fähigkeit von Menschen zur Erkennung von Zieldüften in unterschiedlich großen Duftmischungen weitergehend zu untersuchen. Dabei sollten gesunde Menschen und Patienten mit einer Riechstörung verglichen werden. Sollten sich gesunde Menschen und Patienten anhand dieser spezifischen Dimension des Geruchssinns klar voneinander unterscheiden lassen, könnten Geruchstests auf Basis dieses Paradigmas entwickelt werden.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Bedeutung des Geruchssinns

Neben den stets präsenten und wahrnehmbaren Eindrücken von Seh-, Hör- und Tastsinn ist auch der menschliche Geruchssinn für die Gewinnung verhaltensbestimmender Informationen relevant. Im direkten Vergleich mit den Eindrücken der anderen Sinne tritt die menschliche Geruchswahrnehmung jedoch meist in den Hintergrund (Dikecligil & Gottfried, 2024). Nur selten liegt der Fokus unserer Wahrnehmung auf den olfaktorischen Eindrücken, was den Geruchssinn zu einer Art versteckten Sinn macht (Møller & Köster, 2023). Dies ist jedoch nicht auf eingeschränkte Fähigkeiten oder die mangelnde Bedeutung des Geruchssinns zurückzuführen (Croy et al., 2014; Dikecligil & Gottfried, 2024).

Die weit verbreitete Annahme, dass der Geruchssinn eine geringe Relevanz für das tägliche Leben hat, hat sich in den letzten Jahren durch die Verbreitung von COVID-19 deutlich gewandelt. Viele Menschen mussten in Folge einer Erkrankung die direkten Auswirkungen einer Anosmie, also einem völligen Fehlen der Geruchswahrnehmung, direkt erleben. Spätestens beim vollständigen Verlust des Geruchssinns wird Betroffenen eindringlich bewusst, welche wichtigen Funktionen der Geruchssinn für unseren Alltag erfüllt (Hummel et al., 2023; Parma et al., 2020). Die Bedeutung der Riechwahrnehmung wird wohl besonders klar, wenn sie verloren geht.

Der Geruchssinn trägt entscheidend zur Lebensqualität bei und ist unter anderem für den Genuss von Nahrung von essenzieller Bedeutung. Vom gustatorischen System werden hierbei die grundlegenden Geschmackrichtungen (süß, salzig, sauer, bitter) vermittelt. Die Wahrnehmung von verschiedenen Aromen und damit beispielsweise die Unterscheidung einer Himbeere von einer Erdbeere wird erst durch das Mitwirken des Geruchssystems möglich. Die Duftstoffmoleküle aus der Nahrung werden der Riechschleimhaut über den retronasalen Weg zugeführt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Eine der größten Einschränkungen durch einen fehlenden Geruchssinn stellen Probleme bei der Nahrungsaufnahme und der versehentliche Verzehr verdorbener Lebensmittel dar (Manzini et al., 2014). Die schützende Warnfunktion des Geruchssinns entfällt. Die damit einhergehende Unsicherheit und Angst beeinflussen auch das Wohlbefinden der betroffenen Personen. Somit ist auch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Depression bei Personen mit Geruchssinneinschränkung deutlich erhöht (Croy et al., 2014).

Neben der Warn- und Hinweisfunktion im Kontext der Nahrungsaufnahme beeinflusst der Geruchssinn aber auch das menschliche Sozialverhalten: Beispielsweise können Menschen allein über die Wahrnehmung des Schweißgeruches einer Person erkennen, ob diese Person aus Angst oder aufgrund körperlicher Anstrengung schwitzt (Prehn-Kristensen et al., 2009). Auch die Mutter-Kind-Bindung und die Partnerwahl werden durch olfaktorische Eindrücke beeinflusst (Manzini et al., 2014; Stevenson, 2010).

Die Funktionen des Geruchssinns beeinflussen noch eine Reihe weiterer Verhaltensweisen bei denen Gerüche eine Rolle spielen, wie beispielsweise eine geruchsgesteuerte Navigation, assoziatives Lernen und das Langzeitgedächtnis (Dikecligil & Gottfried, 2024).

Um diese breite Palette an Verhaltensweisen und Funktionen zu unterstützen, hat sich das Geruchssystem so entwickelt, dass es eine Vielzahl flüchtiger Moleküle erkennen, identifizieren und unterscheiden kann (Dikecligil & Gottfried, 2024). Im Folgenden sollen die Grundlagen des menschlichen Geruchssinns kurz eingeführt werden.

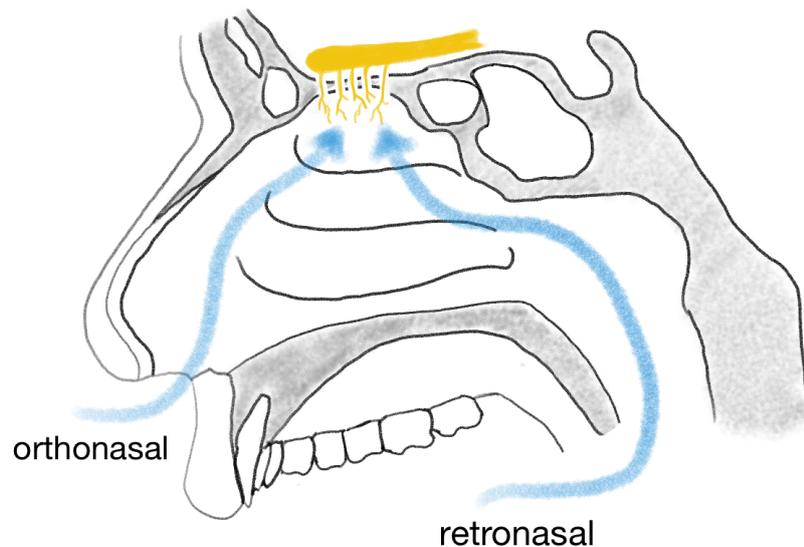


Abbildung 1: Seitenansicht der Nasenhöhle mit den Filae olfactoriae und dem Bulbus olfactorius (gelb) am Nasendach (siehe 2.2). In blau ist schematisch der Luftfluss beim Riechen dargestellt (modifiziert gezeichnet nach Hummel & Welge-Lüssen 2009).

2.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens

Die Wahrnehmung eines Duftes beginnt in der Nase, wenn die eingeatmete Luft Duftmoleküle freisetzt und diese entlang der Nasenmuscheln Richtung Riechschleimhaut gelangen (Dikecligil & Gottfried, 2024). Die für das Riechen wichtige Riechschleimhaut, das olfaktorische Epithel, befindet sich hauptsächlich im Bereich der oberen Nasenmuschel und des ihr gegenüberliegenden Septums, konnte aber auch im Bereich der mittleren Nasenmuschel nachgewiesen werden (Hummel et al., 2023).

Das olfaktorische Epithel im Bereich der Riechspalte setzt sich aus Basalzellen, Stützzellen und den olfaktorischen Sinneszellen zusammen. Diese Riechschleimhaut ist von einem Schleim bedeckt, den die Bowman-Drüsen produzieren. In den Schleim ragen Zilien, die sich am apikalen Ende der olfaktorischen sensorischen Neurone befinden (Manzini et al., 2022). Die Zilien sind mit Transmembranproteinen, den eigentlichen olfaktorischen Rezeptoren

ausgekleidet. Die verschiedenen olfaktorischen Rezeptoren erlauben es dem Menschen, eine beeindruckende Anzahl verschiedener Gerüche wahrzunehmen.

Bisher konnten etwa 400 olfaktorische Rezeptorgene beim Menschen charakterisiert werden (Verbeurgt et al., 2014), wobei jede olfaktorische Sinneszelle jeweils nur einen olfaktorischen Rezeptor exprimiert (Mombaerts, 2004). Trotz dieser, zunächst überschaubar erscheinenden Anzahl an Rezeptoren, können Menschen etwas eine Million unterschiedlicher Düfte wahrnehmen (Bushdid et al., 2014). Dies wird durch eine komplexe kombinatorische Kodierung ermöglicht: In der Regel werden durch einen Duft gleich mehrere Rezeptoren aktiviert, während an einem Rezeptor verschiedene Duftmoleküle binden können. Die Rezeptoren binden also nicht spezifisch nur ein bestimmtes Duftmolekül. Durch das Binden eines Duftmoleküls an verschiedenen Rezeptoren, welche als Agonisten und Antagonisten wirken können, entsteht ein komplexes Muster aus Aktivierungen und Inhibitionen, das spezifisch für das bestimmte Duftmolekül ist (Hummel et al., 2023). Die große Anzahl von Rezeptortypen mit breiter Selektivität bildet die Grundlage für die Fähigkeit des Geruchssystems, eine beträchtliche Anzahl von Gerüchen in der natürlichen Welt wahrzunehmen (Zak et al., 2024).

Auf molekularer Ebene wird durch die Bindung eines Duftmoleküls die Konformation des transmembranösen Rezeptorproteins verändert und ein G-Protein aktiviert (Dikecligil & Gottfried, 2024). Eine Signalkaskade setzt sich in Gang, an deren Ende ein Aktionspotenzial entsteht, welches zu den zentralen Anteilen des olfaktorischen Systems weitergeleitet wird. Entlang der Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) gelangt das entstandene Aktionspotenzial zum Riechkolben. Die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone ziehen in Bündeln als Fila olfactoria durch winzige Perforationen der Lamina cribrosa des Siebbeins in das zentrale Nervensystem (siehe Abbildung 1). Im ipsilateralen Riechkolben, dem Bulbus olfactorius (BO), bilden sie ihre erste Synapse mit bulbären glomerulären Zellen (Glomeruli) (Hummel et al., 2023). Dabei konvergieren die Axone von ORN, die den gleichen Rezeptor exprimieren auf Glomeruli im BO (Mombaerts et al., 1996). Die zufällig verteilte Population aktiver ORN wird so zu einer diskreten räumlichen Karte der glomerulären Aktivität umgewandelt (Stettler & Axel, 2009). Auf der postsynaptischen Seite empfangen Mitral- und Büschelzellen das Signal und erhalten konzentrierte Erregungseingänge von den einzelnen Glomeruli. Ein komplexes neuronales Netzwerk im OB, das viele Arten von inhibitorischen Interneuronen umfasst, wandelt nun die eingehenden Geruchsinformationen um, bevor sie an nachgeschaltete Hirnregionen weitergeleitet werden (Zak et al., 2024).

Die Mitral- und Büschelzellen bilden mit ihren Axonen den lateralen Riechtrakt (Tractus olfactorius) und leiten so das empfangende Signal ipsilateral an verschiedene Strukturen weiter: Im Wesentlichen gehören dazu der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Kortex, der periamygdaloide Kortex, der vordere kortikale Kern der Amygdala und der rostrale

entorhinale Kortex (Hummel et al., 2023). Diese Strukturen, welche direkte Informationen aus dem Riechkolben erhalten, werden zusammenfassend als primärer Riechkortex bezeichnet, wobei der piriforme Kortex die komplexesten und dichtesten Projektionen empfängt und die am intensivsten erforschte Region des primären olfaktorischen Kortex ist (Dikecligil & Gottfried, 2024). Weitergehend werden die Geruchsinformationen dann in sekundären und tertiären Hirnarealen verarbeitet, wozu der Hippocampus, Parahippocampus, die Insula und der orbitofrontale Kortex gehören (Hummel et al., 2023). Vom olfaktorischen Kortex bestehen außerdem dichte axonale Rückkopplungsprojektionen zum OB, die verarbeitete kortikale Informationen zu den früheren Stationen des Geruchssinns zurück leiten (Zak et al., 2024). Neben den hier zusammenfassend beschriebenen anatomischen und physiologischen Grundlagen birgt das Geruchssystem weitere Besonderheiten, wie die olfaktorische Neurogenese und neuronale Plastizität, die eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Riechleistung spielen.

2.2.1 Plastizität des Geruchssinns

Eine wichtige Besonderheit des Geruchssinnes ist die olfaktorische Neurogenese und Plastizität. Die neuronale Plastizität bezeichnet die Fähigkeit des Nervensystems, sich strukturell und funktionell anzupassen und zu verändern.

Die olfaktorischen Rezeptorneuronen nehmen bei der Geruchswahrnehmung eine überaus wichtige Rolle ein, sie nehmen den Reiz nicht nur primär auf, sondern leiten ihn über ihre Axone direkt an zentrale Schaltstellen im Gehirn weiter. Gleichzeitig sind sie durch die zur Umwelt exponierte Lage ihrer Zilien in der Riechschleimhaut, potentiell schädigenden, äußeren Einflüssen unmittelbar ausgesetzt (R. Doty, 2009). Dies mag die Ursache dafür sein, dass die olfaktorischen Rezeptorneurone das Potential zur Neurogenese besitzen und zeitlebens aus den Basalzellen des olfaktorischen Epithels neugebildet werden können (Durante et al., 2020; Hummel et al., 2023). Durch diese kontinuierliche Neubildung kann die Riechleistung trotz schädigender Umwelteinflüsse und ständigen Zelluntergangs auch im höheren Alter aufrechterhalten werden. Die genauen Umsatz- beziehungsweise Regenerationszeiten der olfaktorischen Rezeptorneurone sind beim Menschen nicht bekannt (Brann & Firestein, 2014; Hummel et al., 2023). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Fähigkeit zur Neurogenese mit zunehmendem Lebensalter abnimmt und mit den älter werdenden Rezeptorneuronen entsprechend auch die Riechleistung mit zunehmendem Alter abnimmt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

2.2.2 Trigeminales System

Riechen ist eine Wahrnehmung, die aus dem Zusammenwirken zweier unabhängiger Systeme entsteht: dem olfaktorischen und dem somatosensorischen trigeminalen System (Hummel &

Livermore, 2002). Neben der eigentlichen olfaktorischen Geruchswahrnehmung über die olfaktorischen Rezeptorneuronen des Nervus olfactorius aktivieren die meisten Düfte auch das intranasale trigeminale System. Der Nervus Trigeminus innerviert mit seinen ersten zwei Ästen, dem Nervus ophthalmicus und dem Nervus maxillaris die Nasenhöhle und ist für die somatosensorische Komponente der Geruchswahrnehmung verantwortlich (Hummel & Livermore, 2002). Die Aufnahme eines Reizes und die Aktivierung des trigeminalen Systems führt zu Empfindungen wie Prickeln, Kühlen, Brennen oder Stechen in der Nase (Hummel & Frasnelli, 2019). Typische trigeminale Empfindungen sind beispielsweise das kühlende Gefühl von Menthol oder das Prickeln von CO₂ bei kohlensäurehaltigen Getränken (Hummel et al., 2023). CO₂ ist der einzige bekannte selektiv trigeminale Stimulus (Hummel & Livermore, 2002) und kann, wie andere trigeminale Reize, auch von Menschen mit fehlendem Geruchssinn wahrgenommen werden (Laska et al., 1997).

Besonders relevant ist das trigeminale System für die Wahrnehmung des intranasalen Luftstroms. Bei verringerter trigeminaler Sensitivität kann das subjektive Gefühl einer verstopften Nase entstehen (Eccles & Jones, 1983; Hummel & Frasnelli, 2019; Jones et al., 1987; Zhao et al., 2014).

Eine wichtige Rolle spielt das trigeminale System außerdem für die Detektion und Abwendung von Gefahren. Durch eine Reizung der trigeminalen Rezeptoren im vorderen Bereich der Nase, beispielsweise durch das Einatmen eines Umwelttoxins, werden nasale Drüsen aktiviert, die Nase beginnt zu laufen und die Atmung wird reflexartig verringert. So wird unmittelbar nach Reizexposition die Menge des eingeatmeten Agens reduziert (Hummel & Frasnelli, 2019; Tomori et al., 1977).

Insgesamt ist die trigeminale Wahrnehmung eng mit der olfaktorischen verknüpft. Die enge Verknüpfung zeigt sich beispielsweise darin, dass rein trigeminale Stimuli den piriformen Kortex aktivieren, welcher als der typische primäre olfaktorische Kortex angesehen wird (Hummel & Frasnelli, 2019). Die genaue Wahrnehmung eines Duftes entsteht aus dem Zusammenspiel beider Systeme.

2.3 Erkrankungen des Geruchssinns

2.3.1 Überblick - Quantitative und qualitative Riechstörungen

Die unterschiedlichen Erkrankungen des Geruchssinns lassen sich anhand ihrer Art in qualitative und quantitative Riechstörungen unterteilen. Quantitative Riechstörungen (Dysosmie) führen zu einer Veränderung der Intensität der Geruchswahrnehmung, wobei ein reduziertes Riechvermögen als Hyposmie, und ein völliges Fehlen einer Riechwahrnehmung als Anosmie bezeichnet wird (Hummel et al., 2023). Ein derartig eingeschränktes Riechvermögen, das im Alltag nicht zu nutzen ist, wird als funktionelle Anosmie eingeteilt (Hummel et al., 2023; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Bei den qualitativen Riechstörungen

handelt es sich um veränderte Geruchswahrnehmungen, hier unterscheidet man die Parosmie und die Phantosmie. Bei Vorliegen einer Parosmie entsteht eine qualitativ verzerrte, häufig unangenehme Wahrnehmung eines Duftes. Ein mögliches Szenario für eine typische Wahrnehmung bei Vorliegen einer Parosmie wäre, dass Rosen für Betroffene nicht mehr nach dem typischen Rosenduft riechen, sondern beispielsweise nach verdorbenen Eiern oder Fäkalien. Eine Phantosmie zeichnet sich durch die spontane Entstehung einer Geruchswahrnehmung bei Nichtvorhandensein einer Duftquelle aus (siehe Tabelle 1 – Einteilung der Riechstörungen). Dabei wird der wahrgenommene Duft ebenfalls meist als unangenehm empfunden. Der genaue pathophysiologische Mechanismus und die Ätiologie der qualitativen Riechstörungen ist nicht gänzlich verstanden, es wird jedoch angenommen, dass durch einen Teilverlust olfaktorischer Rezeptoren das für den Duft typische entstehende Muster verändert und gestört wird (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Qualitative Riechstörungen treten vornehmlich in Kombination mit quantitativen Veränderungen auf, wobei quantitative Riechstörungen oftmals isoliert auftreten. Insgesamt sind die Übergänge zwischen den verschiedenen Formen der Riechstörungen fließend und es existieren verschiedene Kombinationen und Zwischenformen (Pellegrino et al., 2021).

Normosmie	Normales Riechvermögen
Quantitative Riechstörungen	
Hyposmie	Vermindertes Riechvermögen
Anosmie	Sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens – völliger Verlust oder derartige Einschränkung, dass Riechsinn im Alltag nicht zu nutzen ist (funktionelle Anosmie)
Hyperosmie	Übernormales Riechvermögen
Qualitative Riechstörungen	
Parosmie	Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
Olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Wahrnehmung von Gerüchen bei normalem oder vermindertem Riechvermögen

Tabelle 1: Einteilung der Riechstörungen. In Anlehnung an „Riechen und Riechstörungen“ von Hummel et. al 2023 und die AWMF-Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“ (017-050) aus August 2023 (AWMF, 2023).

2.3.2 Ursachen von Riechstörungen

Eine Studie von Vennemann et al. aus dem Jahr 2008, welche 1312 Probanden als Stichprobe untersuchte, lässt Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Einschränkung des Geruchs- und Geschmacksinns bei einem signifikanten Anteil der deutschen Bevölkerung ziehen. So wurde bei 18% der Teilnehmer eine olfaktorische Dysfunktion (Hyposmie) festgestellt und bei 3,6% der Teilnehmer wurde eine funktionelle Anosmie diagnostiziert (Vennemann et al., 2008).

Allein in Deutschland werden pro Jahr rund 79.000 Patienten mit Riechstörungen in HNO-Kliniken behandelt (Damm et al., 2004).

Für eine präzise Diagnose ist neben der Einteilung und Bewertung der Qualität und des Ausmaßes der Riechstörung auch die Ursache der Dysosmie relevant: Primär werden Riechstörungen in sinunasale und nicht-sinunasale unterteilt (Damm et al., 2004) (eine Übersicht über die genauere Einteilung ist Abbildung 2 zu entnehmen). Die sinunasalen Riechstörungen fassen Störungen zusammen, die aufgrund von Veränderungen in der Nase oder den Nasennebenhöhlen entstehen. Hierbei wird das olfaktorische System im Rahmen einer anderen sinunasalen Grunderkrankung eingeschränkt.

Bei den nicht-sinunasalen Riechstörungen liegt eine primäre, nachhaltige und direkte Schädigung des olfaktorischen Systems, also des Riechepithels oder der Riechbahn vor (AWMF, 2023). Laut Damm et al. (2004) beruhen 72% der in HNO-Kliniken behandelten Dysosmien auf sinunasalen Veränderungen und machen damit den größten Anteil aus. Die häufigsten der nicht-sinunasalen Riechstörungen sind postvirale Dysosmien. In der Umfrage von Damm et al. im Jahr 2004 litten 11% der behandelten Patienten unter einer postviralen Riechstörung. In Folge der Covid-19-Pandemie hat sich die Verteilung laut einer ähnlichen Umfrage aus dem Herbst 2020 insgesamt wenig verändert, wobei der Anteil der postviral bedingten Riechstörungen auf 18% anstieg (AWMF, 2023).

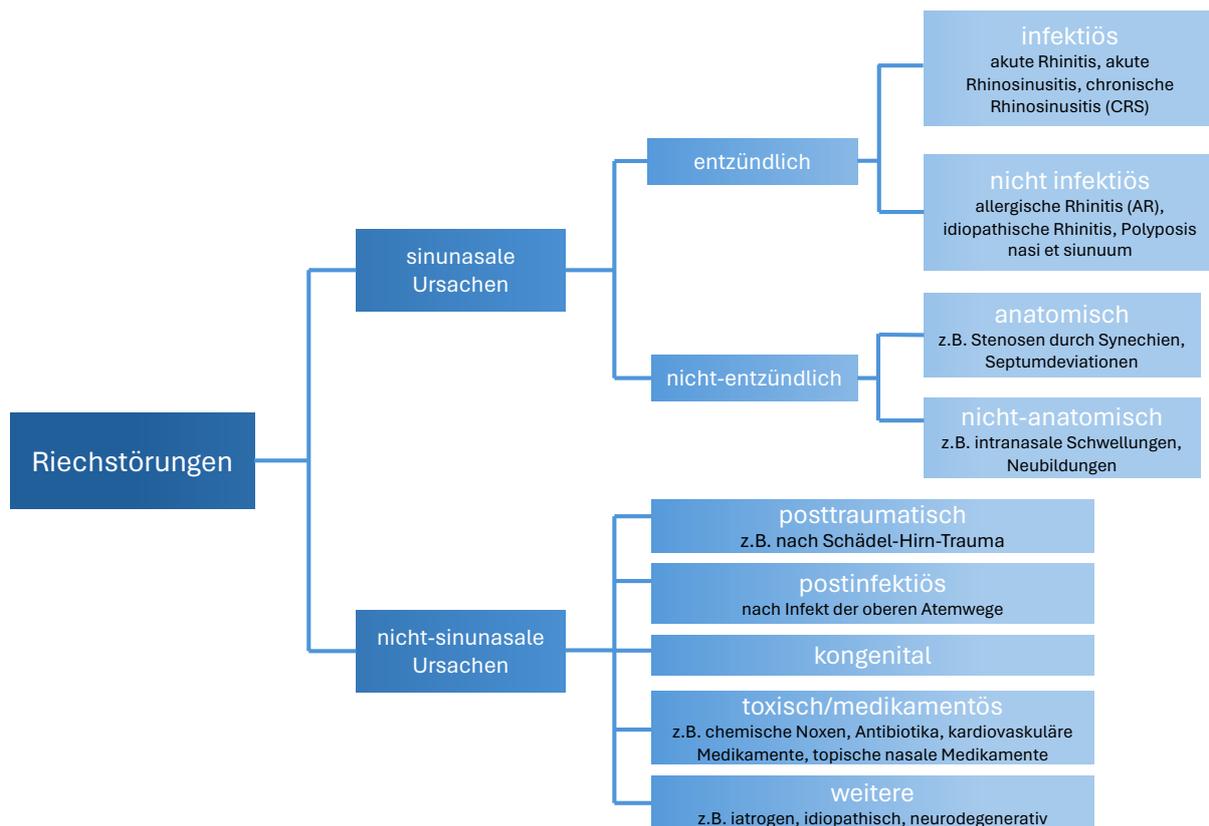


Abbildung 2: schematische Darstellung der verschiedenen Ursachen von Riechstörungen (adaptiert nach Bottesi, 2022, S. 11 in Anlehnung an Hummel & Welge-Lüssen, 2009, S. 61 und 77).

2.3.3 Sinunasale Riechstörungen

Bei den sinunasalen Dysosmien wird der Geruchssinn durch Veränderungen im Bereich der Nase oder Nasennebenhöhlen in Mitleidenschaft gezogen. Ursächlich kann beispielsweise eine Polyposis nasi et sinuum (Nasenpolypen), eine chronischen Rhinosinusitis (chronische Entzündung der Nase und Nebenhöhle) oder eine allergische Rhinitis sein. Die erstgenannten, entzündlichen Erkrankungen haben epidemiologisch die größte Bedeutung, wobei eine scharfe, genaue Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der Rhinitis und der (Rhino-) Sinusitis nicht immer möglich ist (Hähner et al., 2014). Ursächlich für die Minderung der Geruchswahrnehmung sind Ödeme und funktionelle Störungen infolge entzündlicher Prozesse der Schleimhaut, sowie eine Behinderung der nasalen Ventilation und Obstruktion (Hähner et al., 2014).

Weitere mögliche sinunasale Ursachen für Riechstörungen können intranasale Neubildungen wie invertierte Papillome oder Adenokarzinome, posttraumatische Veränderungen (Stenosen), die Aufhebung der Nasenatmung nach totaler Laryngektomie, extreme operative Umgestaltungen der nasalen Atemwege oder Arzneimittelnebenwirkungen sein. Außerdem spielen auch Stenosen durch Synechien und extreme Septumdeviationen eine Rolle (Damm, 2009; Damm et al., 2019; Hähner et al., 2014; Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

2.3.4 Nicht-sinunasale Riechstörungen

Die häufigste nicht-sinunasale Ursache einer Dysosmie ist ein Infekt der oberen Atemwege und die postinfektiös auftretende Veränderung der Riechwahrnehmung. Postinfektiöse Riechstörungen treten plötzlich auf und stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Infektion der oberen Luftwege. Hierbei können neben Viren wie SARS-CoV-2, Parainfluenza oder HIV auch Bakterien, Pilze oder z.B. Mikrofilarien Auslöser der Infektion sein (Hummel et al., 2023). Als pathophysiologische Ursache der Riechstörung wird eine Schädigung des olfaktorischen Epithels angenommen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Infolge der Infektion kommt es zu einem Verlust von Rezeptoren in der Riechschleimhaut und resultierend daraus zu einer Verringerung der Fläche zur möglichen Aufnahme eines Duftmoleküls. (Welge-Lüssen & Hummel, 2014). Der genaue pathophysiologische Mechanismus des postviralen Geruchsverlustes ist allerdings nicht gänzlich verstanden (Welge-Lüssen & Wolfensberger, 2006).

Frauen sind grundsätzlich häufiger betroffen als Männer, die höchste Inzidenz findet sich in der Bevölkerungsgruppe jenseits des 50. Lebensjahrs (Hummel et al., 2023). Das Alter spielt auch für die mögliche Regeneration des Geruchssinns eine Rolle. Eine Heilung ist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Auftreten der postinfektiösen Riechstörung am wahrscheinlichsten. Mit höherem Lebensalter der betroffenen Patienten, aber auch mit zunehmender Erkrankungsdauer sinkt die Chance auf eine vollständige Heilung (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Verglichen mit anderen Riechstörungen sind die Chancen für eine Spontanremission bei einer postinfektiösen Riechstörung mit einer Besserung in 60% der Fälle als hoch einzuschätzen (Hähner et al., 2014).

Weniger wahrscheinlich ist eine vollständige Rückbildung einer posttraumatischen Riechstörung, die bei einem Schädel-Hirn-Trauma entstanden ist (Hähner et al., 2014). Ein Schädel-Hirn-Trauma kann zum Abscheren der Fila olfactoria führen, die durch dünne Perforationen der Lamina cribrosa zum Hirn ziehen und bei einem starken Trauma partiell oder vollständig abreißen können (Delank & Fechner, 1996). Wahrscheinlich spielt aber auch die Kontusion olfaktorisch relevanter Hirnareale, wie z.B. des orbitofrontalen Kortex eine Rolle (Rombaux et al., 2006). Für einen posttraumatischen Verlust des Geruchssinns gibt es noch viele weitere mögliche Ursachen wie beispielsweise die Verlegung der Atemwege bei einer Septumfraktur, Ödeme oder Veränderungen der Eigenschaften des Schleims auf der Riechschleimhaut (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Die Prognose scheint mit einem höheren Lebensalter, dem Vorliegen einer initialen Anosmie unmittelbar nach dem Trauma und einer schon länger bestehenden Dysosmie schlechter zu werden (AWMF, 2023).

Darüber hinaus können Riechstörungen durch die schädigende Wirkung von Toxinen wie Schwermetallen, Pestiziden und Lösungsmitteln verursacht werden. Auch Nebenwirkungen

von Medikamenten wie beispielsweise Chemotherapeutika oder Antibiotika können zu Einschränkungen des Geruchssinns führen (Hummel et al., 2023).

Etwa einer von 8000 Menschen wird ohne funktionierenden Geruchssinn geboren. Am häufigsten liegt in einem solchen Fall eine isolierte kongenitale Anosmie vor, seltener tritt die Anosmie im Rahmen einer zugrundeliegenden genetischen Störung, wie beispielsweise dem Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus) auf. Bemerkenswert ist, dass das völlige Fehlen jeglicher Geruchswahrnehmung bei den meisten Betroffenen oft erst spät auffällt. Die Diagnose einer kongenitalen Anosmie wird typischerweise im Alter zwischen zwölf und 16 Jahren gestellt (Hummel et al., 2023).

Riechstörungen treten außerdem im Rahmen verschiedener neurologischer, meist neurodegenerativer Erkrankungen auf. So liegt beispielsweise bei 90% der Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) eine olfaktorische Störung vor (Haehner et al., 2009). Das Vorliegen einer Riechstörung ist entsprechend ein wichtiges unterstützendes Kriterium, um ein IPS klinisch zu diagnostizieren (Postuma et al., 2015). Die olfaktorische Störung geht weiteren Symptomen, wie motorischen Auffälligkeiten mitunter über 10 Jahre voraus (Hähner et al., 2019; Roos et al., 2022) und kann daher für die frühe Diagnostik eines beginnenden IPS entscheidend sein.

Auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz, der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz können schwerwiegende Riechstörungen auftreten (R. L. Doty & Hawkes, 2019). Ähnlich wie beim IPS ist die olfaktorische Störung auch bei der Alzheimer-Demenz ein Frühsymptom der Erkrankung. Insbesondere Schwierigkeiten bei der Identifikation von Düften sprechen für das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung (Conti et al., 2013).

Wenn sich nach gründlicher Anamnese und weiterer Diagnostik keine klare Ursache für die olfaktorische Störung erkennen lässt, wird die Riechstörung im Sinne einer Ausschlussdiagnose als idiopathisch eingestuft. Idiopathische Riechstörungen treten ohne erkennbare Ursache auf und sind keiner der oben genannten Kategorien zuzuordnen (AWMF, 2023; Hummel et al., 2023).

2.4 Duftmischungen

2.4.1 Riechtests mit Duftmischungen

Die Ursachen für die Entstehung von Riechstörungen sind vielfältig (s. Kapitel 2.3). Es ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der Bevölkerung mit einer Störung und Einschränkung des Geruchssinns lebt. Nicht allein aufgrund der Tatsache, dass Geruchssinnstörungen auch Frühsymptom einer mitunter ernsthaften systemischen Erkrankung sein können, ist die Erkennung und Diagnostik einer Geruchssinneinschränkung relevant. Jede Einschränkung des Geruchssinns schränkt auch die Aufnahme der Informationen aus der Umwelt ein (Liu et al., 2020).

Entsprechend braucht es gute, reliable Testinstrumente, um die Diagnostik einer Veränderung in der Wahrnehmung von Gerüchen zu ermöglichen. Ebenso vielfältig wie die verschiedenen Funktionen des menschlichen Geruchssinns müssen auch die diagnostischen Instrumente sein, um die unterschiedlichen Aspekte unserer Geruchswahrnehmung abdecken zu können, sei es das Erkennen einzelner Düfte, das Unterscheiden verschiedener Düfte (Diskrimination) oder aber die Wahrnehmung von Düften in Mischungen.

Da Menschen nur ein eingeschränktes Wissen über die Qualität Ihrer Geruchswahrnehmung haben, spielen insbesondere psychophysische Tests eine Rolle und liefern eine zuverlässigere Beurteilung als subjektive Berichte. Etablierte und in ihrer Reliabilität und Validität überprüfte Tests zur Beurteilung der Riechleistung einer Person sind beispielsweise der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) oder der Sniffin´Sticks Test (siehe Kapitel 3.5) (Hummel et al., 2023).

Die *Identifikation* von Düften in Duftmischungen wurde ebenso bereits als eine Methode zur Messung der olfaktorischen Funktion untersucht und entsprechende Tests entwickelt. Liu et al. (2020) entwarfen den Sniffin´Sticks odor mixture identification test (SSomix) bei dem jeweils zwei oder drei Düfte simultan präsentiert wurden. Die Studienteilnehmer sollten die nebeneinander präsentierten Düfte identifizieren. Der SSomix zeigte eine gute Validität und konnte Patienten mit einer Störung oder Einschränkung des Geruchssinns mit hoher Reliabilität erkennen (Liu et al., 2020). Die vielversprechenden Ergebnisse des SSomix zeigen, dass Tests, die auf der Identifikation von Düften in Mischungen basieren, als Methode zur Bewertung der Riechleistung einer Person genutzt werden können. Eine Nutzung der menschlichen Wahrnehmung von Düften in Mischungen scheint also ein guter Ansatz für die Entwicklung neuer Testinstrumente zu sein.

2.4.2 Analytische und synthetische Wahrnehmung von Duftmischungen

Es existieren zwei verschiedene Ansätze, um zu erklären, wie Düfte in Mischungen, oder Duftmischungen als solche, genau wahrgenommen werden. Es wird zwischen der analytischen (oder elementaren) und der synthetischen (oder konfiguralen) Wahrnehmung von Duftmischungen unterschieden.

Von einer analytischen Wahrnehmung der Mischungen wird ausgegangen, wenn Duftkomponenten, die in der Mischung enthalten sind, einzeln erkannt werden. Bei der synthetischen Wahrnehmung wird die Mischung als homogenes Ganzes, beziehungsweise als ein Duftobjekt wahrgenommen und ein neuer Dufteindruck entsteht (Thomas-Danguin et al., 2014). Ein Beispiel für die analytische Wahrnehmung einer Duftmischung stellt der Geruch eines Parfums dar, in welchem eine bestimmte Kopfnote (z.B. Rose) erkannt werden kann.

Ein Beispiel für die synthetische Wahrnehmung ist der Duft von Kaffee, welcher als deutlich erkennbare Entität (ein Duftobjekt) wahrgenommen wird, aber ebenso aus zahlreichen verschiedenen einzelnen Duftkomponenten besteht.

Es wurde gezeigt, dass bestimmte Mischungen über verschiedene Spezies hinweg synthetisch wahrgenommen werden (Coureaud et al., 2022). Grund dafür könnte die Notwendigkeit sein, die komplexe Situation in der alltäglichen Geruchswahrnehmung durch das Erkennen von bestimmten Geruchsobjekten zu vereinfachen (Coureaud et al., 2022).

Auf der anderen Seite zeigen mehrere Untersuchungen, dass auch eine analytische Wahrnehmung existiert und das Erkennen von einzelnen Duftkomponenten in Mischungen grundsätzlich möglich ist. Diese analytische Fähigkeit scheint jedoch insbesondere im menschlichen Geruchssystem eingeschränkt zu sein (Jinks & Laing, 1999; Laing & Francis, 1989; Livermore & Laing, 1998a, 1998b). Dabei konzentrieren sich die meisten Studien auf die Untersuchung der Fähigkeit, die einzelnen Komponenten einer Mischung zu identifizieren. Laing und Francis (1989) zeigten, dass das obere Limit für die Identifikation von Mischungskomponenten bei einer Anzahl von drei oder bestenfalls vier erkannten Komponenten liegt. Erwähnenswert ist, dass den Teilnehmern in dieser Studie die Düfte und die zugehörigen Namen bekannt waren.

Diese Beschränkung auf maximal vier erkannte Komponenten und das damit verbundene Limit in der Kapazität der analytischen Wahrnehmung von Duftmischungen wurde in weiteren Studien bestätigt und zeigte sich für die unterschiedlichsten Mischungen, bestehend aus vier bis zu acht Duftkomponenten (Laing & Glemarec, 1992; Livermore & Laing, 1998a, 1998b). Eine zunehmende Anzahl der Komponenten in den Duftmischungen führte generell zu einer geringeren Identifikationsrate, die Identifikation der einzelnen Komponenten wurde also mit zunehmender Anzahl von Düften in der Mischung schwieriger (Laing & Francis, 1989; Laing & Glemarec, 1992; Livermore & Laing, 1998a, 1998b). Weitergehend wurde gezeigt, dass das Limit von vier unabhängig von Training und Erfahrungen besteht (Livermore & Laing, 1996;

Poupon et al., 2018). Außerdem beeinflusste auch die Art der Düfte diese Grenze nicht (Livermore & Laing, 1998b). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Identifikation von Düften in Mischungen für Menschen eine äußerst schwierige Aufgabe ist (Laing & Francis, 1989).

Die Grenzen der analytischen Fähigkeiten zeigt auch eine Studie von Weiss et al. (2012) auf, welche sich mit der Wahrnehmung von großen Duftmischungen befasste. Weiss et al. zeigten, dass Duftmischungen ab einem Umfang von 30 Duftkomponenten für den Menschen annähernd gleich riechen, selbst wenn sie aus völlig unterschiedlichen Mischungskomponenten zusammengesetzt sind. Es wird eine bestimmte olfaktorische Wahrnehmung ausgelöst, die als *olfaktorisches Weiß* beschrieben wird. Voraussetzung ist, dass alle Duftkomponenten ähnlich intensiv sind und sich in ihrer Art, also der Qualität des Duftes stark voneinander unterscheiden, sodass der gesamte olfaktorische Reizraum eingeschlossen wird (Weiss et al., 2012).

Bevor das *olfaktorische Weiß* entsteht, scheint es einen Bereich zu geben, in dem Menschen Unterschiede zwischen verschiedenen Duftmischungen wahrnehmen können. Einzelne Komponenten stechen aus der Mischung heraus, werden vielleicht sogar erkannt und lassen den Geruchseindruck der Duftmischung individuell erscheinen. Die analytische Fähigkeit des menschlichen Geruchssinns scheint also bei Mischungen mit weniger als 30 Komponenten nicht vollständig eingeschränkt zu sein. Zwischen der Unfähigkeit des Menschen, mehr als 4 Duftkomponenten in einer Mischung zu identifizieren (Laing & Francis, 1989) und der Entstehung des *olfaktorischen Weiß* (Weiss et al., 2012) besteht offenbar ein Spielraum, der Gegenstand der vorliegenden Studie sein soll.

2.4.3 Zieldufferkennung in Mischungen – Stand der Forschung

Die schnelle Identifikation von Düften und eine sofortige Kategorisierung der Wahrnehmung sind entscheidend für eine effektive Nutzung des Geruchssinns. Darüber hinaus ist die Fähigkeit, zwischen verschiedenen Düften oder Duftmischungen zu unterscheiden, von grundlegender Bedeutung (Thomas-Danguin et al., 2014). Dies ist beispielsweise für Mäuse während der Nahrungssuche wichtig, da sie in der Lage sein müssen, einen spezifischen Duft vor einem Hintergrund aus vielen anderen Düften zu erkennen.

Rokni et al. (2014) zeigten, dass Mäuse einen erlernten Zielduft (Target) in variablen Duftmischungen mit bis zu 14 Duftkomponenten problemlos erkennen können. Dabei ergab sich, dass bei einer zunehmenden Anzahl von Komponenten in der Mischung, die Erkennungsrate stetig abnahm (Rokni et al., 2014). Die Studie zeigte außerdem, dass die Schwierigkeiten im Erkennen des Zielduftes in größeren Mischungen durch den Grad der

Überlappung der neuronalen Repräsentationen der einzelnen Düfte, beziehungsweise des Zielduftes und der Distraktoren bestimmt werden.

Wie oben (Kapitel 2.2) beschrieben, wird angenommen, dass die Art des Duftstoffes durch die Identität der aktivierten Rezeptoren und nachfolgend der aktivierten Glomeruli im BO kombiniert kodiert wird (Hopfield, 1999). Jeder Rezeptor kann mehrere Geruchsstoffe binden, während ein Geruchsstoff an mehreren Rezeptoren binden kann. In der Folge können verschiedene Geruchsstoffe Reaktionen auslösen, die sich in den glomerulären Aktivierungsmustern überschneiden. Hierdurch wird die Anzahl der Geruchsstoffe, die gleichzeitig kodiert werden können begrenzt (Koulakov et al., 2007).

Wie zuvor aufgeführt, haben mehrere Studien gezeigt, dass das Geruchssystem nur sehr begrenzt in der Lage ist mehrere Duftstoffe gleichzeitig zu kodieren. Diese Studien haben zu der Ansicht geführt, dass der Geruchssinn in erster Linie ein synthetischer und die analytische Kapazität deutlich begrenzt ist. Rokni et al. liefern mit ihrer Studie wiederum Evidenz für große analytische Kapazitäten des Geruchssinns (Rokni et al., 2014).

Die menschliche Fähigkeit, einen Zielduft in variablen Duftmischungen zu erkennen und ein gesuchtes Target vor einem Hintergrund aus mehreren Distraktoren wahrzunehmen, wurde bisher erst selten untersucht. Jinks et al. führten 1999 eine Studie zur Untersuchung der selektiven Aufmerksamkeit für bestimmte Düfte in Duftmischungen durch. Insgesamt nahmen 10 junge Erwachsene, nach vorherigem Training und Bekanntmachung mit allen Düften und deren Bezeichnungen, an der Studie teil. Es zeigte sich, dass die Teilnehmer einen bekannten Zielduft in einer Duftmischung mit zwölf Komponenten erkennen konnten. In größeren Mischungen mit 16 Komponenten war die Erkennung des Zielduftes über die zufällige Trefferwahrscheinlichkeit hinaus nicht möglich. Es wurde resümiert, dass das Limit für die selektive Erkennung eines bekannten Duftes in einer Mischung zwischen zwölf und sechzehn liegt (Jinks & Laing, 1999).

2.2.4 Neurophysiologische Grundlagen der Wahrnehmung von Mischungen

Ein einzelnes Rezeptorneuron kann durch viele verschiedene Düfte aktiviert werden. Die Schwierigkeit, Düfte in Mischungen zu erkennen ergibt sich aus überlappenden Repräsentationen der einzelnen Düfte durch die olfaktorischen Rezeptorneurone. Die Studie von Rokni et al. (2014) zeigte, dass ein größerer Grad an Überlappung auf der Ebene der olfaktorischen Rezeptorneurone zu einer schwierigeren Erkennung eines Zielduftes vor einem Dufthintergrund führt. Bei einem großen Überlappungsgrad der einzelnen Düfte, beispielsweise durch ähnliche chemische Strukturen der einzelnen Duftmoleküle, fällt die Segmentierung einer Duftszene schwerer (siehe Rokni et al., 2014).

Der piriforme Kortex ist als eine der ersten Hirnstationen, die Informationen aus dem BO erhält und diese kombiniert, unter anderem für die Objekterkennung und die olfaktorische

Szenensegmentierung zuständig (Penker et al., 2020). Penker et al. (2020) zeigten, dass piriforme kortikale Repräsentationen gut geeignet sind, um die Segmentierung von Figuren und Hintergründen durchzuführen, ohne dass ein Lernen erforderlich ist.

Dabei sind die genauen Mechanismen noch nicht gänzlich verstanden. Zu einer olfaktorischen Szenenanalyse und der Segmentierung von Duftfigur und Hintergrund tragen mehrere Faktoren bei: Zum einen führt eine Verteilung von Duftobjekten im Raum zu einer zeitlichen Trennung zwischen den Wahrnehmungen der einzelnen Objekte. Außerdem kann das Auslesen von Mischungskomponenten durch die richtige Kombination von Eingängen aus mehreren Rezeptorkanälen erreicht werden. Darüber hinaus können auch Rückkopplungsprojektionen innerhalb des olfaktorischen Systems ein flexibles Auslesen spezifischer Mischungskomponenten ermöglichen (Penker et al., 2020).

Mehrere Studien berichteten von einer Sublinearität der Reaktionen, die durch die Wahrnehmung von Duftmischungen im olfaktorischen, beziehungsweise piriformen Kortex ausgelöst werden (Stettler & Axel, 2009; Yoshida & Mori, 2007). Die Reaktion auf einen durch eine Mischung ausgelösten Reiz ist schwächer als die Summe der Reaktionen auf die Reize durch die Wahrnehmung der einzelnen Duftelemente.

Diese Unterlinearität von Mischungsreaktionen im olfaktorischen Kortex entsteht wahrscheinlich durch die zuvor beschriebenen Begebenheiten des Riechepithels, könnte aber auch durch das Mitwirken der hemmenden Interneurone und eine resultierende Quervergütungshemmung im BO erklärt werden. Der piriforme Kortex integriert diese nicht-linearen Geruchsrepräsentationen aus dem Riechkolben und nutzt lokale rekurrente Schaltkreise, um Repräsentationen zu erzeugen, die vermutlich die Segmentierung unterstützen (Penker et al., 2020).

Es zeigte sich, dass diese rekurrenten lokalen Schaltkreise im piriformen Kortex die Reaktionen auf steigende Geruchskonzentrationen normalisieren (Bolding & Franks, 2018; Stern et al., 2018). Eine aktuelle Studie von Zak et al. (2024) zeigte, dass Duftstoffgemische mit zunehmender Komplexität zwar progressiv dichtere Aktivitäten der olfaktorischen Rezeptorneurone auslösen, jedoch die kortikale Rückkopplungsaktivität für alle Reize ähnlich spärlich ist. Die kortikalen Axone liefern Informationen an den BO zurück, die über eine Vielzahl von Reizen ausgeglichen sind und die sehr unausgewogene Eingangsaktivität, die von der Nase übermittelt wird, ergänzen. Die Schaltkreise im piriformen Kortex tragen so dazu bei, die Aktivität zu normalisieren und gleichmäßige Repräsentationen der verschiedenen Geruchsreize zu schaffen (Zak et al., 2024). Die frühen olfaktorischen Schaltkreise (z.B. auf der Ebene des BO) haben also durch kortikale Rückkopplungen Zugang zu vorgeschalteten Signalen und effizient formatierten Informationen über die Duftszene (Zak et al., 2024).

2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In dieser Studie sollte die Erkennung von Düften in Mischungen weitergehend untersucht werden. Dabei konzentrierte sich diese Studie auf die Untersuchung der menschlichen Fähigkeit, einen bestimmten Zielduft vor einem Hintergrund aus Stördüften (Distraktoren) zu erkennen.

Es wurden zwei Aufgaben zur Zieldufterkennung in Mischungen entwickelt, die primär auf der Diskrimination verschiedener Mischungen beruhten. Es sollten verschiedene Mischungen miteinander verglichen und angegeben werden, welche der präsentierten Mischungen den gesuchten Zielduft als eine der Komponenten enthielt.

Das erste Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob gesunde Probanden den Zielduft in verschiedenen Duftmischungen erkennen und „erschnüffeln“ konnten und, ob sich dieses mit zunehmender Mischunggröße veränderte. Außerdem wurden Patienten mit einem eingeschränkten Riechvermögen untersucht. Durch einen direkten Vergleich beider Gruppen konnte die Validität der Tests bestimmt werden. Eine Untersuchung einiger Teilnehmer zu zwei Testzeitpunkten ermöglichte die Bestimmung der Reliabilität der Testverfahren.

Schlussendlich sollte die Eignung der beiden Aufgaben als mögliches Instrument für einen neuartigen Riechtest im klinischen Kontext evaluiert werden.

Zusammenfassend lassen sich für diese Studie folgende Hypothesen aufstellen:

- (1) Das Erkennen eines Zielduftes in einer Duftmischung ist möglich.*
- (2) Mit zunehmender Anzahl von Duftkomponenten in den Mischungen wird das Erkennen des Zielduftes schwieriger.*
- (3) Es bestehen interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit, einen Zielduft in einer Duftmischung zu erkennen.*
- (4) Eine Aufgabe zum Erkennen eines Duftes in einer Mischung ist ein geeignetes Instrument zur Bestimmung der olfaktorischen Funktion.*

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeine Hinweise

Gemäß dem Beschluss der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums Dresden vom 22.03.23 (Vorgangsnummer EK 15012023) erhielt das vorliegende Studiendesign eine positive Bewertung. Vor der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme wurden den Probanden umfassende Informationen über die Inhalte und den Ablauf der Studie zur Verfügung gestellt.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis, wobei die Teilnehmer darüber informiert wurden, jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Untersuchung abbrechen zu können. Die Teilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass das mit der Untersuchung des Geruchssinns verbundene Risiko nicht über das Gesundheitsrisiko hinausgeht, das im Rahmen der alltäglichen Geruchswahrnehmung besteht. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert verwaltet und ausgewertet und die Teilnehmer über die Datenschutzbedingungen informiert. Die Probanden wurden instruiert, am Untersuchungstag kein Parfum zu verwenden, an dem Tag unmittelbar davor, sowie am Untersuchungstag keine scharfen oder stark gewürzten Speisen zu essen und eine Stunde vor der Untersuchung keinen Tee oder Kaffee zu trinken, zu rauchen oder Kaugummi zu kauen. Die Teilnehmer erhielten eine angemessene Aufwandsentschädigung. Die Untersuchung wurde von Mai bis September 2023 in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Dresden im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken durchgeführt.

3.2 Studienteilnehmer

Es wurden 130 freiwillige Teilnehmer in die vorliegende Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 90 gesunde Probanden im Alter von 19 bis 70 Jahren untersucht. Zusätzlich wurden 40 Patienten mit einer Störung des Geruchssinns untersucht und in die Patientengruppe (PG) eingeteilt. Dieser Gruppe waren 23 weibliche und 17 männliche Teilnehmer im Alter von 32 bis 72 Jahren zugeordnet. 40 der 90 gesunden Probanden wurden anhand ihres ähnlichen Alters und Geschlechts in die Kontrollgruppe (KG) eingeteilt.

	Gesunde Teilnehmer (N = 90)	Kontrollen (N = 40)* KG	Patienten (N = 40)* PG	p- Wert*
Alter (Jahre)	28.0 (25.0 – 47.5)	51.5 (41.0 – 60.5)	54.5 (41.5 – 61.0)	0.58
Geschlecht (m:w)	29 (32%):61 (68%)	17 (42%):23 (58%)	17 (42%):23 (58%)	1

Tabelle 2: Die soziodemografischen Daten der gesunden Teilnehmer (N=90), Kontrollgruppe (N=40) und Patientengruppe (N=40). * p-Wert vergleicht die Teilnehmer der KG (N = 40) und PG (N = 40). Angegeben sind Median und Interquartilsbereich.

Für die Störung des Geruchssinns der Patienten lagen verschiedene Ursachen vor. 17 Teilnehmer litten unter einer mit COVID-19 assoziierten postviralen Riechstörung, während 5 unter einer postviralen Riechstörung litten, die nicht mit COVID-19 assoziiert war. Bei den anderen Teilnehmern lagen den Riechstörungen entzündliche (2 Teilnehmer), sinunasale (4) und traumatische (1) Erkrankungen zugrunde. 11 Teilnehmer litten unter einer idiopathischen Störung des Geruchssinns.

Insgesamt 60 Teilnehmer wurden zwei Mal untersucht. 51 von Ihnen waren gesunde Teilnehmer, die 9 weiteren Teilnehmer gehörten der Patientengruppe an.

Eine kleine Untergruppe von 3 gesunden Probanden absolvierte ein Riechtraining (RT) (siehe 3.9 Testwiederholung und Training).

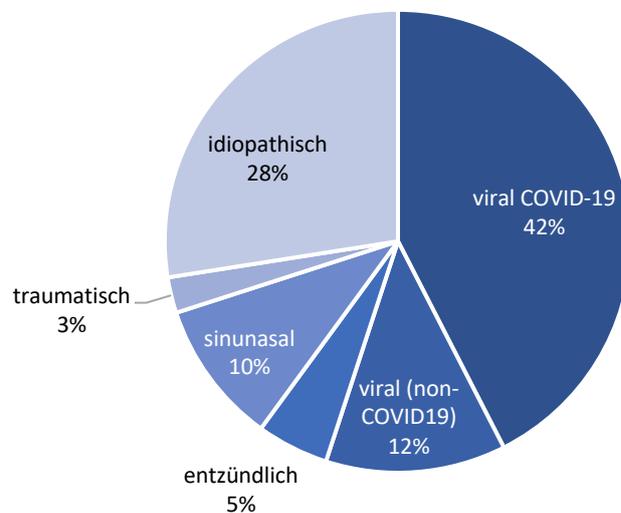


Abbildung 3: Erkrankungsursachen der teilnehmenden Patienten (N= 40), Verteilung in Prozent.

3.2.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Freiwillige Teilnehmer über 18 Jahren konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Das wichtigste Einteilungskriterium für die Kontroll- bzw. Patientengruppe war die subjektive olfaktorische Funktion. Die gesunden Teilnehmer schätzten ihre olfaktorische Funktion als normal ein. Einschlusskriterium für die Teilnehmer in der Patientengruppe war eine eingeschränkte olfaktorische Funktion. Die Teilnehmer in der Patientengruppe wurden aus der Sprechstunde des interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken rekrutiert, nachdem sie aufgrund eines Problems mit dem Geruchssinn von einem Allgemein- oder Hals-Nasen-Ohren-Facharzt dorthin überwiesen worden waren.

Ausschlusskriterium für gesunde Teilnehmer und Patienten waren wesentliche gesundheitlichen Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes Mellitus, Morbus Parkinson oder Niereninsuffizienz) die mit einer Störung der olfaktorischen Funktion einhergehen können.

3.3 Allgemeines Studiendesign

Zu Beginn der Untersuchung wurde die allgemeine Anamnese der Teilnehmer erhoben. Daraufhin füllten die Teilnehmer einen schriftlichen Fragebogen zu ihren soziodemographischen Daten und der subjektiven Funktion ihres Geruchssinnes aus (siehe 3.4 Anamnese). Die Reihenfolge der darauffolgenden Untersuchungen wurde in zwei Gruppen (Ablauf A und Ablauf B) randomisiert. Für die Teilnehmer in der PG und KG war der Untersuchungsablauf der Gleiche. Sie wurden entsprechend des Ablaufs (A) untersucht, welcher im Folgenden beschrieben wird:

Auf die Anamnese folgte die psychophysische Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens mit dem Sniffin' Sticks Test (Hummel et al., 1997). Die gesunden Teilnehmer absolvierten zwei der drei Untersuchungsbestandteile, den Riechschwellentest und den Identifikationstest (siehe 3.5 Sniffin' Sticks Test). Die Bewertung der olfaktorischen Funktion der Patienten beruht auf einer ausführlicheren Untersuchung mit allen drei Testteilen. Im Anschluss wurde ca. 15 Minuten lang pausiert. In dieser Zeit wurden vier Fragebögen (siehe 3.6 psychometrische Fragebögen), beispielsweise zur individuellen Bedeutung des Geruchssinns und zum Wohlbefinden ausgefüllt. Daraufhin folgte ein weiterer psychophysischer Test, bei dem Duftfläschchen anhand ihrer Intensitätsunterschiede sortiert werden sollten (Lötsch et al., 2022, siehe 3.7 Intensitätsrangfolge). Der letzte Untersuchungsteil befasste sich mit dem Erkennen eines Zielduftes in verschiedenen Duftmischungen. Hierbei wurde in zwei verschiedenen Testteilen (Aufgabe 1 und Aufgabe 2) die Fähigkeit untersucht, einen zuvor eingepprägten Duft in variablen Mischungen zu erkennen (siehe 3.8 Zieldufterkennung in Duftmischungen).



Abbildung 4: Reihenfolge der Untersuchungen (Ablauf A und Ablauf B). Die Teilnehmer in der PG und KG wurden entsprechend des Ablauf A untersucht. Alle weiteren Teilnehmer wurden randomisiert einem der zwei Abläufe zugeordnet.

3.4 Anamnese

Die sozio-demografischen Daten, wie das Alter und Geschlecht der Teilnehmer wurden mithilfe eines Anamnese Fragebogens erhoben. Der Fragebogen enthielt darüber hinaus Fragen zum individuellen Riechvermögen. Die Teilnehmenden sollten subjektiv einschätzen, wie gut ihr Riechvermögen zum Zeitpunkt der Untersuchung war und dieses auf einer Skala von 0 (kein Riechen) bis 5 (sehr gut) selbst bewerten. Eine ähnliche Frage wurde zur Nasendurchgängigkeit (0= total verstopft, 5= sehr gut) und zur Empfindlichkeit gegenüber trigeminal reizenden Stoffen, also Stechendem und Brennendem wie z.B. Kohlensäure, Essig oder Putzmittel gestellt. Außerdem sollte angegeben werden, wie das Riechvermögen zum Zeitpunkt der Untersuchung (Wie ist ihr Riechvermögen heute in %?) selbst eingeschätzt wurde.

Allgemein anamnestisch wurde abgefragt, ob der Teilnehmer aktuell rauchte oder in der Vergangenheit Raucher war und ob und wie regelmäßig Alkohol getrunken wurde (0= gar nicht, 1= ja, gelegentlich, 2=ja, regelmäßig).

Alle Teilnehmenden wurden bezüglich eventuell bestehender chronischer Nasenprobleme befragt, wobei beispielsweise bekannte Allergien, Polypen, eine häufig verstopfte Nase oder andere Probleme angegeben werden sollten.

Darüber hinaus wurden die Teilnehmenden in der PG befragt, welche Ursache sie für ihre olfaktorischen Probleme vermuteten (z.B. Erkältung/Infekt, Unfall, keine Ursache bekannt) und wann sie diese zum ersten Mal bemerkt haben.

3.5 Sniffin' Sticks Test

Mit dem Sniffin' Sticks Test wurde die olfaktorische Funktion der Teilnehmenden gemessen. Der Sniffin' Sticks Test ist ein etabliertes Verfahren mit geprüfter Validität und Reliabilität. Mittels psychophysischer Untersuchungen wird das orthonasale Riechvermögen einer Person bestimmt (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997) Der gesamte Test setzt sich aus drei Testteilen zusammen, in denen die Riechschwelle (S) für Phenylethanol (PEA), die Diskrimination (D) von Düften, sowie die Duftidentifikation (I) untersucht werden.

Zur Untersuchung wurden Riechstifte der Burghart Messtechnik GmbH (Wedel) eingesetzt. Die Sniffin' Sticks sind ca. 14 cm lange Filzstifte, die einen flüssigen Duftstoff enthalten. Zur Präsentation des Duftes wurde der Riechstift für etwa 3 Sekunden mit etwa 2 cm Abstand mittig vor der Nase des Untersuchten geschwenkt, sodass der Duft bilateral über beide Nasenlöcher wahrgenommen werden konnte. Die Augen der Probanden wurden verbunden, um eine Beeinflussung durch optische Eindrücke zu verhindern und zu vermeiden, dass die Stifte visuell erkannt wurden. Während der Präsentation der Riechstifte wurden parfümfreie Untersuchungshandschuhe getragen.

3.5.1 Schwellentest

Im Schwellentest wird untersucht, welche die geringste Konzentration des PEA-Duftes ist, die der Untersuchte gerade noch wahrnehmen kann. Zur Ermittlung der Riechschwelle für PEA wurden jeweils drei Riechstifte (Triplet) in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Zwei der Stifte enthielten das Lösungsmittel (Propylenglykol) und der dritte Stift den verdünnten Duftstoff in einer bestimmten Konzentration. Der Proband sollte nun angeben, welcher der Stifte PEA, also einen Rosenduft enthielt. Im Riechstift Nummer 1 war PEA in einer 4%igen Konzentration enthalten, dieser Stift wurde zu Beginn der Untersuchung einzeln als Orientierungshilfe präsentiert. In den weiteren 16 Stiften wird eine 1:2 Verdünnungsreihe fortgesetzt, sodass der Stift mit der letzten und höchsten Verdünnungsstufe (Nr. 16) PEA in 0,00012%iger Konzentration enthielt.

Die Ermittlung der Riechschwelle erfolgte im Staircase-Verfahren: Es wurden nacheinander Triplets in zunehmender Duftkonzentration präsentiert, bis der Untersuchte den Zielstift eines Triplets zweimal richtig erkannt hat. Durch die wiederholte Testung mit dem gleichen Triplet wurde die Beeinflussung der Ergebnisse durch zufällig richtige Antworten minimiert.

Im Anschluss wurde das Triplet der nächsthöheren Verdünnungsstufe (Nummer zunehmend) präsentiert. Eine niedrigere Verdünnungsstufe (stärkere Intensität des Duftes) wurde gewählt, sobald der Untersuchte einmal falsch geantwortet hat. Insgesamt wurden 7 Wendepunkte bestimmt. Der S-Wert, und damit das Ergebnis des Schwellentests, ist der Mittelwert der letzten vier Verdünnungsstufen am jeweiligen Wendepunkt (siehe Abbildung 2).

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



Abbildung 5: links: Schwellentest, Dokumentations- und Berechnungsschema; (+) korrekte Antwort; (-) falsche Antwort. Die letzten vier Wendepunkte (grau unterlegt) ergeben im Mittelwert den S-Wert. Hier: $(9+7+9+8):4 = 8,25$. rechts: Die Sniffin' Sticks Testatterie. Von hinten nach vorne: Riechschwellentest, Diskriminationstest, Identifikationstest mit Abbildungskarten.

3.5.2 Diskriminationstest

Im Diskriminationstest wird die Fähigkeit untersucht, Düfte zu unterscheiden. Es wurde jeweils ein Tripletts präsentiert, wobei zwei der drei Riechstifte den gleichen Duft enthielten und einer einen anderen Duft enthielt. Der Teilnehmer sollte nun den Stift mit dem Duft identifizieren, der sich von den anderen beiden unterschied. Die drei Stifte eines Tripletts wurden einmalig in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert und die Antwort sollte direkt im Anschluss, gemäß einem 3-Forced-Choice-Prinzip gegeben werden (Hummel et al., 1997). Im Abstand von etwa 30 Sekunden wurden insgesamt 16 Tripletts präsentiert. Die absolute Anzahl der richtigen Antworten in allen 16 Runden ergab den D-Wert.

3.5.3 Identifikationstest

Im Identifikationstest sollten 16 gängige Gerüche (zum Beispiel: Zitrone, Lakritz, Fisch) identifiziert werden. Hierfür wurde jeweils ein einzelner Sniffin' Stick mit einem überschwelligem Duft präsentiert. Diese Präsentation konnte beliebig oft wiederholt werden, bis der Teilnehmer eine Entscheidung getroffen hatte. Als Antwortmöglichkeiten standen Karten mit jeweils 4 Abbildungen und Beschreibungen bereit, welche die Identifikation erleichtern sollten. Auch in diesem Subtest musste sich der Proband gemäß dem Forced-Choice-Prinzip für eine der 4 Antwortmöglichkeiten entscheiden. Die absolute Anzahl der richtig identifizierten Stifte ergab den I-Wert.

Durch Summation der Punktwerte aller drei Testteile ergibt sich der SDI-Wert, welcher als Maß für das orthonasale Riechvermögen verwendet wird. Ein SDI-Wert von 30,5 und mehr spricht für das Vorliegen eines normalen orthonasalen Riechvermögens (Normosmie). Werte zwischen 16,5 und 30,5 zeigen eine Hyposmie an, während Werte unter 16,5 für das Vorliegen einer Anosmie stehen. Auch für die einzelnen Testteile liegen Normwerte vor, weshalb sich auch die Teilergebnisse zur Bewertung des Riechvermögens einer Person eignen. Beispielsweise zeigt ein Punktwert von 12 oder mehr im Identifikationstest eine Normosmie an. Bei Punktwerten zwischen 12 und 8 liegt eine Hyposmie vor, sobald der Wert unter 8 liegt, zeigt der Identifikationstest eine Anosmie an (Oleszkiewicz et al., 2019).

In der vorliegenden Studie wurden aus zeitlichen Gründen nur die Teilnehmer der PG neben dem Schwellen- und Identifikationstest auch mit dem Diskriminationstest untersucht, weshalb nur für sie ein D- und somit ein vollständiger SDI-Wert errechnet wurde. Für die gesunden Teilnehmer wurden nur der S- und I-Wert ermittelt und das orthonasale Riechvermögen anhand der Ergebnisse des Identifikationstests eingestuft.

3.5.4 Weitere Untersuchungen

Die tatsächlichen Diagnosen der Teilnehmer in der PG wurden von Herrn Prof. Dr. Hummel oder Frau Prof. Dr. Hähner (Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden) im Anschluss an eine ausführliche psychophysische Diagnostik im Rahmen der Riech- und Schmeck Sprechstunde gestellt und für diese Studie übernommen. Neben der Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks Test (Hummel et al., 1997) wurde ein retronasaler Identifikationstest, basierend auf drei zu erkennenden Schmeckpulvern, durchgeführt (Pieniak et al., 2022). Die intranasale trigeminale Funktion wurde mithilfe der Präsentation eines Riechstiftes, welcher Ammoniak enthielt, erfasst (Sekine et al., 2022). Der Geschmackssinn wurde mit vier überschwelligen Geschmackssprays getestet, wobei die Geschmäcker süß, salzig, sauer und bitter identifiziert werden sollten. Bei Auffälligkeiten in diesem Screeningtest oder bei gegebener klinischer Indikation wurde der Geschmackssinn erweitert mittels verschiedener Schmeck-Streifen-Tests in unterschiedlichen Konzentrationen untersucht (Landis et al., 2009).

3.6 Psychometrische Fragebögen

Im Rahmen dieser Studie wurden neben den psychophysischen Untersuchungen des Riechvermögens auch ein kognitives und Demenzscreening (Fragebogen AD8) und eine Erfassung psychischer Faktoren und des Wohlbefindens der Teilnehmer durchgeführt. Ziel war es, die Auswirkung dieser Faktoren auf die Ergebnisse in dem neuartigen Test zur Zieldufferkennung in Mischungen im Rahmen dieser Screening-Fragebögen explorativ zu untersuchen.

3.6.1 AD8 – Demenzscreening

Der AD8 ist ein kurzer, sensitiver Test in Form eines Fragebogens, der Demenz erkennen und zwischen Erkrankten und Gesunden unterscheiden kann. Der Test kann, im Sinne eines Screenings, erste Anzeichen einer kognitiven Veränderung und einer milden, anfänglichen Demenz erkennen (Galvin et al., 2005), eignet sich jedoch nicht als alleiniges Instrument für eine Diagnosestellung. Anders, als von Galvin et al. (2005) ursprünglich entwickelt, wurde der Fragebogen in der vorliegenden Studie nicht zur Beurteilung durch einen Dritten (zum Beispiel: Angehörigen, Pflegekraft etc.) eingesetzt, sondern direkt vom Teilnehmenden ausgefüllt. Es handelte sich um einen kurzen Fragebogen in deutscher Sprache, welcher in dieser Form in dem Buch „Geistig fit in jedem Alter“ von Johannes Pantel (Weinheim, Beltz Verlag, 2009) veröffentlicht wurde. Der Fragebogen bestand aus acht Items, welche verschiedene Situationen und Probleme beschreiben (zum Beispiel: „Ich habe Probleme, mich an Verabredungen zu erinnern und diese einzuhalten“). Der Teilnehmer sollte nun angeben, ob er in den letzten Monaten oder Jahren diesbezüglich Veränderungen bei sich selbst festgestellt

hat. Er sollte dabei nur „Ja, eine Veränderung“ angeben, sofern sich diese auf kognitive Probleme zurückführen ließ. Das Ergebnis des Fragebogens ergab sich aus der absoluten Anzahl der „Ja“-Antworten und lag zwischen 0 und 8. Ein Ergebnis von 0 und 1 zeigt eine normale kognitive Funktion an, bei Werten ab 2 ist das Vorliegen einer kognitiven Einschränkung wahrscheinlich. Höhere Werte zeigen also eine größere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer kognitiven Einschränkung des Teilnehmers an.

3.6.2 WHO-5 - Fragebogen zum Wohlbefinden

Der World Health Organization Well-Being Index (WHO-5) wurde im Jahr 1998 entwickelt. Der WHO-5 besteht aus 5 Items und ist ein kurzer Fragebogen, mit dem das subjektive Wohlbefinden einer Person eingeschätzt werden kann (Topp et al., 2015). Der Fragebogen ist ein adäquates und valides Instrument, um eine depressive Stimmungslage festzustellen (Rauwerda et al., 2018). Anhand der ausschließlich positiv formulierten Aussagen (zum Beispiel: „Ich fühle mich aktiv und voller Energie“) sollten die Teilnehmer ihre Stimmungslage in den letzten zwei Wochen bewerten. Die Antwortmöglichkeiten reichen von nie (= 0) bis immer (= 5). Die Summe, der den Antworten zugeordneten Punktwerte, ergibt einen Gesamtwert zwischen 0 und 25, wobei ein höherer Wert für ein besseres Wohlbefinden und eine höhere Lebensqualität in den letzten zwei Wochen spricht.

3.6.3 PHQ-9 – Fragebogen zur Erfassung von Wohlbefinden und Depression

Der PHQ-9 (Patient Health Questionnaire- 9) wurde von Kroenke et al. entwickelt und ist ein valides und reliables Instrument, um die Schwere einer Depression einschätzen zu können. Mit seinen 9 Items ist der PHQ-9 etwa halb so lang wie andere Fragebögen zu Depressionen (Kroenke et al., 2001). Die Teilnehmer sollten angeben, wie oft sie sich im Verlauf der letzten zwei Wochen durch die aufgeführten Beschwerden (zum Beispiel: „Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit“) beeinträchtigt fühlten. Die Antwortmöglichkeiten reichten von 0 (= überhaupt nicht) bis 3 (= beinahe jeden Tag). Der Gesamtwert ergab sich durch Addition der Punktwerte aller Antworten, wobei ein höherer Wert für größere Schwere der Depression sprach. Nach Kroenke et al. (2001) entsprechen PHQ-9 Gesamtwerte von 5, 10, 15 und 20 einer milden, moderaten, moderaten bis schweren und schweren Ausprägung einer Depression.

3.6.4 Individuelle Bedeutung der Geruchswahrnehmung - Fragebogen

Um die individuelle Bedeutung der Wahrnehmung von Gerüchen einschätzen zu können, wurde von jedem Teilnehmer der von Croy et al. (2010) entwickelte Fragebogen ausgefüllt (Croy et al., 2010). Der Fragebogen besteht aus 21 Items in denen verschiedene Situationen beschrieben werden (zum Beispiel: „Wenn ich einen Blumenstrauß bekomme, rieche ich

daran.“). Der Teilnehmer sollte nun angeben, in welchem Maß die Aussage auf ihn zutrif. Dabei bedeutete die Antwort „Trifft überhaupt nicht zu“ einen Punktwert von 0, während die Antwort „Trifft vollkommen zu“ mit 3 Punkten bewertet wurde. Für das Gesamtergebnis wurden die Punktwerte aller Items addiert, woraus sich ein Wert zwischen 0 und 63 ergab. Ein hoher Wert spricht für eine große subjektive Bedeutung der Geruchswahrnehmung des Teilnehmers. Die 21 Items lassen sich weiter in 3 Kategorien unterteilen: A, B und K. Dabei sind jeweils 7 Items mit einer der Kategorien assoziiert und lassen noch präzisere Aussagen über die Wichtigkeit der Geruchswahrnehmung einer Person zu. Kategorie A bezieht sich auf die Anwendung des Geruchssinns (Anwendungsskala) und kann Aufschluss darüber geben, wie stark die Person ihren Geruchssinn im Alltag nutzt. Die Items der Kategorie B (Assoziationsskala) behandeln den Zusammenhang von Emotionen und Erinnerungen mit Geruchswahrnehmungen. Die Kategorie K (Konsequenzskala) evaluiert, wie stark die täglichen Entscheidungen einer Person durch olfaktorische Eindrücke beeinflusst werden.

3.7 Intensitätsrangfolge

Alle Teilnehmer absolvierten zwei Aufgaben, in denen Gläser anhand der Intensität des enthaltenen Duftes sortiert werden sollten. In beiden Durchgängen wurden fünf Gläser präsentiert, welche jeweils den gleichen Duft (Eugenol oder PEA) in unterschiedlichen Konzentrationen (Lösungsmittel Propylenglykol, Verdünnungsreihe 1:2, höchste Konz. = 1%, geringste Konz. = 0,0625%) enthielten. Die fünf Gläser sollten nun anhand der Intensitäten des Duftes, von niedrig nach hoch, sortiert werden. Die hierfür zur Verfügung stehende Zeit wurde nicht begrenzt. Anhand der absoluten Differenz zwischen dem zugeteilten Rang und dem korrekten Rang des Gläschens (von 1 → Intensität hoch bis 5 → Intensität niedrig) wurde für jeden der zwei Düfte ein Gesamtwert errechnet. Höhere Punktwerte waren mit einer schlechteren Riechfunktion assoziiert. Für das Bilden der Gesamtwerte wurde auf das Bewertungssystem von Lötsch et al. zurückgegriffen (Lötsch et al., 2022).

3.8 Zieldufterkennung in Duftmischungen

3.8.1 Duftmischungen

Für die Mischungen wurden monomolekulare Duftstoffe in flüssiger Phase verwendet. Die verwendeten Düfte wurden auf Grundlage einer Studie von Weiss et al. ausgewählt und sollten bezüglich ihrer Wahrnehmung möglichst unterschiedlich sein (Weiss et al., 2012). Es wurden ausschließlich als angenehm oder neutral empfundene Düfte ausgewählt. Anhand einer Überprüfung der Sicherheitsdatenblätter wurden als gefährlich (z.B. kanzerogen, toxisch, atemwegsreizend) eingestufte Stoffe ausgeschlossen.

Die folgenden 10 Düfte wurden zum Bilden der Geruchsmischungen ausgewählt: 1) Eugenol, 2) PEA, A) Eucalyptol, B) Heptanol, C) Linalool, D) Melonal, E) Undecalacton, F) Pinene, G) Citronellal, H) Hexenol.

Die ausgewählten Düfte wurden durch Verdünnung in Propylenglykol so eingestellt, dass ihre Intensitäten als annähernd gleich empfunden wurden. Die Anpassung der Intensitäten erfolgte in vier Runden. Hierzu bewerteten jeweils 10, 17, 17 und sechs Probanden subjektiv die Intensitäten der verdünnten Düfte auf einer Skala von 0 bis 10, wobei alle Düfte initial auf eine Konzentration von 2% eingestellt wurden.

Nach Abschluss der ersten Anpassungsrunde wurde der Duft Eugenol mit einer durchschnittlich empfundenen Intensität von 5,1 auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet. Darauffolgend wurde Eugenol als Referenz für die Bewertung der anderen Düfte verwendet. Ausreißer wurden sukzessive angepasst. Die finalen Konzentrationen waren so eingestellt, dass sich Werte für die empfundene Intensität zwischen 4,4 und 5,5 ergaben, wobei der Durchschnitt bei 4,9 lag. Diese aufeinander abgestimmten Konzentrationen wurden für die einzelnen Düfte übernommen und für die Herstellung der Mischungen verwendet (siehe Tabelle 2).

	Trivialname	Abkürzung	CAS	CID	Qualität	c
1	Eugenol	Eugenol	97-53-0	3314	Nelke	2,5%
2	2-Phenylethanol	PEA	60-12-8	6054	Rose	5%
A	Eucalyptol	Eucalyptol	470-82-6	2758	Eukalytus	0,5%
B	2-Heptanol	Heptanol	534-49-7	10976	erdig, Pilz, Gras	2%
C	Linalool	Linalool	78-70-6	6549	Bergamotte, Lavendel	2,5%
D	Melonal	Melonal	106-72-9	61016	Melone	1%
E	γ -Undecalacton	Undecalacton	104-67-6	7714	fettig, Aprikose, Pfirsich	4%
F	α -Pinene	Pinene	7785-26-4	440968	Pinie, Nadelbaum, Harz	2%
G	\pm -Citronellal	Citronellal	106-23-0	7794	Zitrus, Zitronengras	1,15%
H	Cis-3-Hexen-1-ol	Hexenol	928-96-1	528116 7	Gras, frisch geschnittenes Gras	1,3%

Tabelle 3: Die in den Mischungen verwendeten Düfte und Konzentrationen. c – Konzentration, CAS = Chemical Abstract Service reference number, CID = PubChem Compound Identification

Die Mischungen wurden aus den einzelnen Duftkomponenten randomisiert zusammengestellt. Die Düfte 1) Eugenol und 2) PEA waren ausschließlich als Zieldüfte vorgesehen. Die anderen acht Düfte wurden abwechselnd als zusätzlicher, dritter Zielduft eingesetzt, wodurch sich eine

zufällige Verteilung der verbleibenden Düfte auf die Mischungen ergab. Acht verschiedene Testsätze mit unterschiedlichen, randomisierten Zusammensetzungen der Hintergrundmischungen entstanden. Zum Herstellen der Mischungen wurden kugelförmige Schlinggazetupfer (haselnussgroß, 10x10cm) mit einer konstanten Absorptionskapazität als Träger eingesetzt. Die Tupfer mit den einzelnen Düften wurden in 50ml Braunglas-Gläser gegeben, sodass für jede Duftkomponente jeweils ein Tupfer im Glas enthalten war.

Tabelle 4 zeigt die genaue Zusammensetzung der 8 Testsätze.

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Zieldüfte
Satz I	AB	ABC	ABCDE	ABCDEFGH	1, 2, H
Satz II	BC	BCD	BCDEF	BCDEFGH	1, 2, A
Satz III	CD	CDE	CDEFG	CDEFGHA	1, 2, B
Satz IV	DE	DEF	DEFGH	DEFGHAB	1, 2, C
Satz V	EF	EFG	EFGHA	EFGHABC	1, 2, D
Satz VI	FG	FGH	FGHAB	FGHABCD	1, 2, E
Satz VII	GH	GHA	GHABC	GHABCDE	1, 2, F
Satz VIII	HA	HAB	HABCD	HABCDEF	1, 2, G

Tabelle 4: Zusammensetzungen der Mischungen in den verschiedenen Testsätzen. In 8 Testsätzen wurden Hintergrundmischungen in jeweils vier Komplexitätsstufen randomisiert zusammengestellt. Die Düfte 1= Eugenol und 2= PEA waren Zieldüfte in allen Sätzen, ein dritter Zielduft wurde durch den eingesetzten Satz bestimmt.

3.8.2 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung zur Erkennung von Zieldüften in Duftmischungen gliederte sich in zwei Tests (Aufgabe 1 und Aufgabe 2). Abbildung 6 veranschaulicht den genauen Ablauf der Untersuchung.

Jede der zwei Aufgaben bestand aus drei Runden, in denen jeweils ein unterschiedlicher Zielduft erkannt werden sollte. Jede dieser Runden umfasste vier Stufen (I, II, III, IV) mit zunehmender Komplexität der präsentierten Duftmischungen. In der ersten Stufe enthielten die Duftmischungen die geringste Anzahl an Komponenten. Die Anzahl der Komponenten nahm mit jedem Schritt zu. Die Hintergrundmischungen (Duftmischungen ohne Zielduft) der vierten Stufe enthielten sieben (respektive acht in Aufgabe 2) Komponenten.

Die Düfte Eugenol und PEA waren Zieldüfte für alle Teilnehmenden, während der dritte Zielduft (Undecalacton, Pinene, Melonal, Linalool, Hexenol, Heptanol, Eucalyptol oder Citronellal) durch den eingesetzten, zufällig zugeteilten Testsatz bestimmt wurde (siehe Abbildung 6).

Zu Beginn jeder Testrunde wurden die Teilnehmenden angewiesen, sich den Zielduft, der daraufhin in den verschiedenen Mischungen „erschnüffelt“ werden sollte, einzuprägen. Um eine potenzielle Beeinflussung zu minimieren, wurde der Duft weder vom Untersuchenden benannt, noch sein chemischer Name mitgeteilt oder die Wahrnehmung beschrieben. Die Teilnehmenden konnten frei über das Glas mit dem Zielduft verfügen und wurden dabei nicht zeitlich eingeschränkt. Die Teilnehmenden sollten ihre Bereitschaft zum Testbeginn signalisieren, sobald sie sich den Zielduft eingepägt hatten. Für die darauffolgende Untersuchung wurden die Augen verbunden.

In den Testrunden wurden dann nacheinander verschiedene Gläser mit Mischungen präsentiert. Die genauen Zusammensetzungen der präsentierten Mischungen (je Stufe) in den verschiedenen Testsätzen lassen sich Tabelle 5 und 6 entnehmen. Die Gläser wurden mit einem Abstand von ca. 2 cm zur Nase des Probanden für ca. 2 Sekunden präsentiert. Zwischen den Präsentationen der einzelnen Gläschen gab es eine kurze Pause von ca. 5 Sekunden. Nach jeder Runde musste der Proband entsprechend dem Forced-Choice-Prinzip, das eine der präsentierten Gläser auswählen, von dem er glaubte, dass es den Zielduft in der Mischung enthielt.

Aufgabe 1

In Aufgabe 1 wurden in jeder Stufe jeweils drei Gläser präsentiert. Zwei Gläser enthielten die Hintergrundmischung der jeweiligen Stufe, während das dritte Glas neben der Hintergrundmischung den Zielduft als zusätzliche Komponente enthielt.

Die drei Mischungen wurden in zufälliger Reihenfolge präsentiert und die Teilnehmenden gaben im Anschluss an, ob Mischung Nr. 1, 2 oder 3 den Zielduft enthalten hatte. Jede Stufe wurde einmal wiederholt. Tabelle 5 zeigt die genaue Zusammensetzung der Mischungen.

Das Design von Aufgabe 1 hatte die Einschränkung, dass die absolute Anzahl der Komponenten in den drei Gläsern einer Stufe nicht übereinstimmte. Die gesuchte Mischung mit dem Zielduft enthielt eine zusätzliche Komponente. Um auszuschließen, dass eine Erkennung der Mischung mit dem Zielduft nur aufgrund der höheren Komplexität dieser Mischung möglich war, wurde der zweite Testteil (Aufgabe 2) mit einem anderen Design, bzw. einer veränderten Zusammensetzung der Mischungen entwickelt und zusätzlich durchgeführt.

Aufgabe 1

Satz	Stufe I (2 Düfte + Z)			Stufe II (3 Düfte + Z)			Stufe III (5 Düfte + Z)			Stufe IV (7 Düfte + Z)		
	R	F	F	R	F	F	R	F	F	R	F	F
I	AB+Z	AB	AB	ABC+Z	ABC	ABC	ABCDE+Z	ABCDE	ABCDE	ABCDEFG+Z	BCDEFG	ABCDEFG
II	BC+Z	BC	BC	BCD+Z	BCD	BCD	BCDEF+Z	BCDEF	BCDEF	BCDEFGH+Z	BCDEFGH	BCDEFGH
III	CD+Z	CD	CD	CDE+Z	CDE	CDE	CDEFG+Z	CDEFG	CDEFG	CDEFGHA+Z	CDEFGHA	CDEFGHA
IV	DE+Z	DE	DE	DEF+Z	DEF	DEF	DEFGH+Z	DEFGH	DEFGH	DEFGHAB+Z	DEFGHAB	DEFGHAB
V	EF+Z	EF	EF	EFG+Z	EFG	EFG	EFGHA+Z	EFGHA	EFGHA	EFGHABC+Z	EFGHABC	EFGHABC
VI	FG+Z	FG	FG	FGH+Z	FGH	FGH	FGHAB+Z	FGHAB	FGHAB	FGHABCD+Z	FGHABCD	FGHABCD
VII	GH+Z	GH	GH	GHA+Z	GHA	GHA	GHABC+Z	GHABC	GHABC	GHABCDE+Z	GHABCDE	GHABCDE
VIII	HA+Z	HA	HA	HAB+Z	HAB	HAB	HABCD+Z	HABCD	HABCD	HABCEFG+Z	HABCEFG	HABCEFG

Tabelle 5: Die Zusammensetzungen der Mischungen in Aufgabe 1 in jeder Stufe. R = richtig, enthält den Zielduft; F = falsch, enthält den Zielduft nicht. Abkürzungen: 1 Eugenol, 2 PEA, A Eucalyptol, B Heptanol, C Linalool, D Melonal, E Undecalacton, F Pinene, G Citronellal, H Hexenol, Z Zielduft.

Aufgabe 2

In Aufgabe 2 wurden in jeder Stufe jeweils zwei Gläser präsentiert. Eines der Gläser enthielt neben der Hintergrundmischung den Zielduft als zusätzliche Komponente. Im anderen Glas war der Hintergrundmischung eine zufällige zusätzliche Duftkomponente beigefügt. Die Teilnehmenden sollten nach dem Forced-Choice-Prinzip die Mischung mit dem Zielduft aus den zwei Alternativen auswählen. Die Mischungen jeder Stufe wurden drei Mal präsentiert. Tabelle 6 zeigt die genaue Zusammensetzung der Mischungen in Aufgabe 2.

Aufgabe 2

Satz	Stufe I (3 Düfte)		Stufe II (4 Düfte)		Stufe III (6 Düfte)		Stufe IV (8 Düfte)	
	R	F	R	F	R	F	R	F
I	AB+Z	ABC	ABC+Z	ABCD	ABCDE+Z	ABCDEF	ABCDEFG+Z	ABCDEFGH
II	BC+Z	BCD	BCD+Z	BCDE	BCDEF+Z	BCDEFG	BCDEFGH+Z	BCDEFGHA
III	CD+Z	CDE	CDE+Z	CDEF	CDEFG+Z	CDEFGH	CDEFGHA+Z	CDEFGHAB
IV	DE+Z	DEF	DEF+Z	DEFG	DEFGH+Z	DEFGHA	DEFGHAB+Z	DEFGHABC
V	EF+Z	EFG	EFG+Z	EFGH	EFGHA+Z	EFGHAB	EFGHABC+Z	EFGHABCD
VI	FG+Z	FGH	FGH+Z	FGHA	FGHAB+Z	FGHABC	FGHABCD+Z	FGHABCDE
VII	GH+Z	GHA	GHA+Z	GHAB	GHABC+Z	GHABCD	GHABCDE+Z	GHABCDEFG
VIII	HA+Z	HAB	HAB+Z	HABC	HABCD+Z	HABCDE	HABCEFG+Z	HABCEFGH

Tabelle 6: Die Zusammensetzungen der Mischungen in Aufgabe 2 in jeder Stufe. R = richtig, enthält den Zielduft; F = falsch, enthält den Zielduft nicht. Abkürzungen: 1 Eugenol, 2 PEA, A Eucalyptol, B Heptanol, C Linalool, D Melonal, E Undecalacton, F Pinene, G Citronellal, H Hexenol, Z Zielduft.

Die Testreihenfolge (Beginn mit Aufgabe 1 oder Aufgabe 2) wurde randomisiert.

Im Anschluss an die beiden Testteile wurden die Studienteilnehmer gefragt, wie sie sich die drei Zieldüfte gemerkt hatten. Es wurde gefragt, ob sie eine Assoziation mit dem Duft hatten oder ihn identifizieren konnten. Die Teilnehmenden waren nicht verpflichtet eine Antwort zu geben und konnten entsprechend auch angeben, keine Assoziation zu haben.

Die Antworten wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

0 = keine Assoziation, 1 = unklare Assoziation, Umschreibung, mehrere beschreibende Wörter (z.B. fruchtig, blumig, stechend), 2 = klares Wort, klare Assoziation (z.B. Zimt bei Eugenol), 3 = korrekt identifiziert (z.B. Gewürznelke bei Eugenol).

Für die weiteren Analysen wurden die Ergebnisse weiter in zwei finale Kategorien zusammengefasst: „keine klare Assoziation“ (0 und 1) und „klare Assoziation“ (2 und 3).

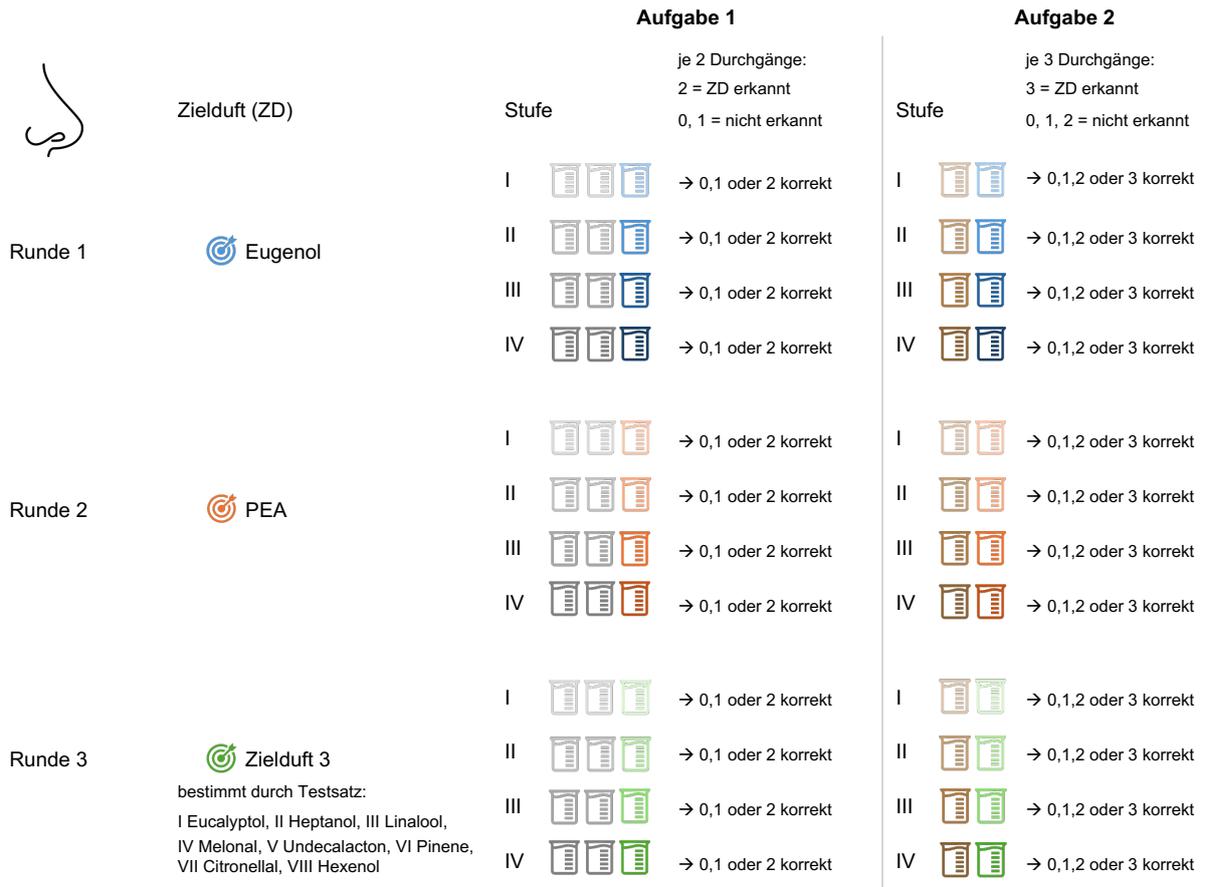


Abbildung 6: Gesamtablauf der Untersuchung der Zieldufferkennung in Mischungen. Beide Aufgaben bestanden aus drei Testteilen, in welchen jeweils ein anderer Zielduft gesucht war. Jeder Teil bestand aus vier Stufen mit zunehmender Anzahl von Duftkomponenten in der Hintergrundmischung (durch die stärker werdende Intensität der Farbe des abgebildeten Glases dargestellt). Der dritte Zielduft wurde durch den eingesetzten Testsatz randomisiert zugeteilt. In Aufgabe 1 wurden die Mischungen jeder Stufe dreimal präsentiert, in Aufgabe 2 zweimal. Nach dem Absolvieren beider Aufgaben wurden die Teilnehmer befragt, ob sie eine Assoziation mit dem Zielduft hatten oder den Duft identifizieren konnten.

3.9 Testwiederholung und Training

Insgesamt 60 Teilnehmer wurden im Abstand von einem bis 81 Tagen ein zweites Mal untersucht (Retest). In dieser zweiten Untersuchung wurde ausschließlich der Untersuchungsteil zur Zieldufterkennung in Duftmischungen wiederholt. Zusätzlich wurden drei Teilnehmer ein drittes Mal untersucht. Nach der zweiten Untersuchung bekamen diese Teilnehmer die Anweisung, ein Riechtraining mit den jeweiligen drei Zieldüften durchzuführen, ähnlich wie in vorherigen Studien beschrieben (siehe Pieniak et al., 2022). Das Riechtraining bestand daraus, jeden Zielduft zweimal täglich für 30 Sekunden zu riechen. Hiermit sollte überprüft werden, ob eine gesteigerte Sensitivität für den Duft das Erkennen in den Duftmischungen verbessern würde.

3.10 Lateralisierung

Acht gesunde Teilnehmer nahmen an einer weiteren Untersuchung teil. In zwei Terminen wurden jeweils fünf der zehn Düfte nacheinander bewertet und die Trigeminalität der Düfte untersucht. Es wurde ein Lateralisierungstest durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Ausmaß der trigeminalen Aktivierung durch die verwendeten Düfte festzustellen (Frasnelli et al., 2011). Die in den Mischungen verwendeten Düfte wurden dafür jeweils einzeln bewertet. Für jeden Duft wurde die empfundene Intensität und Irritation auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben. Auf einer Skala von -5 bis +5 wurde angegeben, als wie angenehm der Duft empfunden wurde. Der Duft sollte als bekannt oder unbekannt eingestuft und die Geruchsempfindung und die wahrgenommene Qualität beschrieben werden.

Zur Untersuchung der Lateralisierung der Düfte wurden jeweils zwei Quetsch-Flaschen in eine Vorrichtung gespannt. Eine der Quetschflaschen enthielt einen der in den Mischungen verwendeten Düfte in der verwendeten Konzentration, die andere Flasche war leer. Durch Druck auf die Vorrichtung wurde ein kalibrierter Luftstrom aus beiden Flaschen ausgelöst. Über zwei Schläuche war jede Flasche mit einem Nasenloch verbunden, wodurch die Luft aus einer Flasche jeweils über ein Nasenloch aufgenommen wurde. Der Teilnehmer sollte nun lokalisieren, ob der Duft über das rechte oder linke Nasenloch aufgenommen wurde. Eine bessere Lokalisierbarkeit ist mit einer stärkeren Aktivierung des trigeminalen Systems durch den Duft assoziiert (Frasnelli et al., 2011). Mit jedem der zehn Düfte wurde dieser Ablauf insgesamt 20-mal durchgeführt, wobei die Position der Flasche mit dem Duft zufällig gewählt und regelmäßig gewechselt wurde.

3.11 Statistische Auswertung der Daten

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Statistik Software R (Version 4.2.2; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) mit zusätzlichen Paketen "readxl", "tidyverse", "ggpubr", "ggplot2" und "ggcorrplot" durchgeführt.

Um die zentrale Tendenz und die Variabilität kontinuierlicher Variablen zu beschreiben, wurden der Median und die Interquartilsbereiche errechnet. Zur Prüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da bei den meisten Variablen die Normalverteilungsannahme verletzt wurde, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test durchgeführt, um kontinuierliche Variablen wie die Schwellen- und Identifikationswerte zwischen PG und KG zu vergleichen. Häufigkeiten wurden verwendet, um die Verteilung kategorialer Variablen zu beschreiben und ein χ^2 -Test (Chi-Quadrat) wurde verwendet, um kategoriale Variablen wie das Geschlecht zu vergleichen.

Für die Bewertung der Erkennung von Zieldüften in Duftmischungen wurden Detektionsraten angegeben, die wie folgt eingeordnet wurden: Je Stufe in Aufgabe 1 wurden die Ergebnisse eines Teilnehmenden als „in der Lage den Zielduft zu erkennen“ interpretiert, wenn 2 richtige Antworten gegeben wurden, während 1 und 0 richtige Antworten als „nicht in der Lage“ interpretiert wurden. In Aufgabe 2 galten 3 richtige Antworten pro Stufe als „in der Lage der Zielduft zu erkennen“, während 2, 1 und 0 richtige Antworten als „nicht in der Lage“ interpretiert wurden. Insgesamt wurden die Detektionsraten für den Zielgeruch in den Geruchsmischungen je Stufe als relative Häufigkeiten berichtet.

Zwischen den Gesamtergebnissen pro Aufgabe und der olfaktorischen Funktion (gemessen mit Sniffin' Sticks Schwellen- und Identifikationstest) wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Test-Retest-Reliabilität wurde ebenfalls durch die Berechnung von Spearman-Korrelationen überprüft. Für alle statistischen Tests wurde ein alpha-Niveau von 5% angewandt.

4. Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer

Die soziodemografischen Daten und die Ergebnisse der Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens der Teilnehmer, angegeben über Median und Interquartilsbereich, lassen sich Tabelle 2 und Tabelle 7 entnehmen (siehe 3.2 Studienteilnehmer). Die Gruppe der 90 Gesunden umfasste 29 männliche und 61 weibliche Teilnehmer, im Mittel waren diese 28 Jahre alt (Interquartilsbereich 25,0 - 47,5). Das orthonasale Riechvermögen dieser Teilnehmer wurde anhand der Ergebnisse des Riechschwellentest und Identifikationstest bestimmt. Im Mittel ergab sich ein Wert von 9,5 (8,3 - 10,5) für die Riechschwelle und 14 (13 - 15) für den Identifikationstest. Basierend auf den Ergebnissen des Identifikationstests und den entsprechenden Sniffin' Sticks Normwerten (Oleszkiewicz et al., 2019), waren 74 Teilnehmer (82%) als normosmisch und 16 (18%) als hyposmisch einzuordnen.

Die KG und PG zeigten keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die soziodemografischen Daten (Alter und Geschlecht). In beide Gruppen waren jeweils 17 männliche und 23 weibliche Teilnehmer inkludiert. Das mittlere Alter in der KG betrug 51,5 (41 - 60,5) Jahre. Die Teilnehmer in der PG waren im Mittel 54,5 (41,5 - 61) Jahre alt.

Die Ergebnisse der Sniffin' Sticks Untersuchung zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7). Die Teilnehmer der KG erreichten im Mittel Werte von 9,8 (8,1 - 11,1) für den Riechschwellentest und 14 (12,8 - 14) für den Identifikationstest. Die entsprechenden Mittelwerte der Patienten betragen 3,5 (1 - 6,5) für die Riechschwelle und 11 (8 - 12) für die Identifikation. Der Gesamtbewertung der olfaktorischen Funktion in der KG liegen die Ergebnisse des 16-Item Identifikationstests zugrunde. 30 (75%) Teilnehmer in der KG waren als normosmisch einzuordnen, während 10 als (25%) hyposmisch einzuordnen waren. Für die Beurteilung der Riechleistung der Patienten wurde der SDI-Wert ermittelt. 3 (8%) der Teilnehmer in der PG waren normosmisch, 34 (85%) hyposmisch und 2 (5%) anosmisch.

	Gesunde Teilnehmer (N = 90)	Kontrollen (N = 40)* KG	Patienten (N = 40)* PG	p-Wert*
SDI			25.5 (23.5 – 28.2)	
Schwelle	9.5 (8.3 – 10.5)	9.8 (8.1 – 11.1)	3.5 (1.0 – 6.5)	< 0.001
Identifikation	14.0 (13.0 – 15.0)	14.0 (12.8 – 14.0)	11.0 (8.0 – 12.0)	< 0.001
olfaktorische Funktion				
Normosmie	74 (82%)**	30 (75%)	3 (8%)	
Hyposmie	16 (18%)**	10 (25%)	34 (85%)	
Anosmie			2 (5%)	

Tabelle 7: Die olfaktorische Funktion (Mittelwert und Interquartilsbereich) der gesunden Teilnehmer (N=90), Kontrollgruppe (N=40) und Patientengruppe (N=40), gemessen im Sniffin' Sticks Test. * p-Wert vergleicht die Teilnehmer der KG (N = 40) und PG (N = 40); ** basierend auf dem 16-Item Identifikationswert.

4.2 Gesunde Teilnehmer – Fähigkeit der Zieldufterkennung in Mischungen

Das erste Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Menschen einen Zielduft in unterschiedlichen Mischungen mit bis zu acht Duftkomponenten erkennen können. Hierzu wurden die Raten der erfolgreichen Erkennung des Zielduftes (Detektionsraten) der 90 gesunden Teilnehmer ermittelt.

Wie in Kapitel 3.8.2 beschrieben (siehe Abbildung 6), bestand die Untersuchung zur Zieldufterkennung in Mischungen aus zwei Aufgaben. Jede Aufgabe bestand aus 3 Runden, in denen jeweils ein anderer Duft als Zielduft gesucht war. In jeder Runde wurden die Mischungen aller 4 Stufen präsentiert. Abbildung 7 und 8 zeigen die Erkennungsraten der 90 gesunden Teilnehmer in Aufgabe 1 und Aufgabe 2. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten der korrekten Antworten (0,1 und 2 für Aufgabe 1 und 0,1, 2 und 3 für Aufgabe 2) in den Abbildungen A1 und A2 im Anhang aufgeführt.

In jeweils dunklerer Farbe ist die Anzahl der Teilnehmer (in Prozent) angegeben, welche in der Lage waren den Zielduft in der Mischung der entsprechenden Stufe zu erkennen. Diese Teilnehmer haben also in Aufgabe 1 zweimal und in Aufgabe 2 dreimal pro Stufe richtig geantwortet. Die hellere Farbe in den Balkendiagrammen zeigt jeweils den Anteil der Teilnehmer, welche den Zielduft nicht erkennen konnten, also in der ersten Aufgabe 0 oder 1 richtige Antworten gegeben hatten (bzw. 0, 1 oder 2 richtige Antworten in Aufgabe 2). In Aufgabe 1 haben beispielsweise 48,9%, (bzw. 50% in Aufgabe 2) der gesunden Teilnehmer den Zielduft Eugenol in den Mischungen der vierten Stufe erkannt.

Wie man Abbildung 7 und 8 entnehmen kann, waren die Detektionsraten für Eugenol und PEA in der ersten Stufe am höchsten (z.B.: 68,9% für PEA in Aufgabe 1) und in der vierten Stufe am geringsten (z.B.: 32,2% für PEA in Aufgabe 1).

Dieses Muster ist nicht für jeden der weiteren acht Zieldüfte klar erkennbar. Die Stichprobengrößen sind jedoch auch wesentlich geringer (z.B.: N= 11 für Pinene), weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Es lässt sich dennoch deskriptiv erkennen, dass sich die Detektionsraten für die verschiedenen Zieldüfte stark unterscheiden. Den Zielduft Melonal konnten beispielsweise nur 8,3% der gesunden Teilnehmer in den Mischungen der zweiten Stufe (Aufgabe 1) erkennen, während dieser Wert für den Zielduft Citronella 81,8% beträgt.

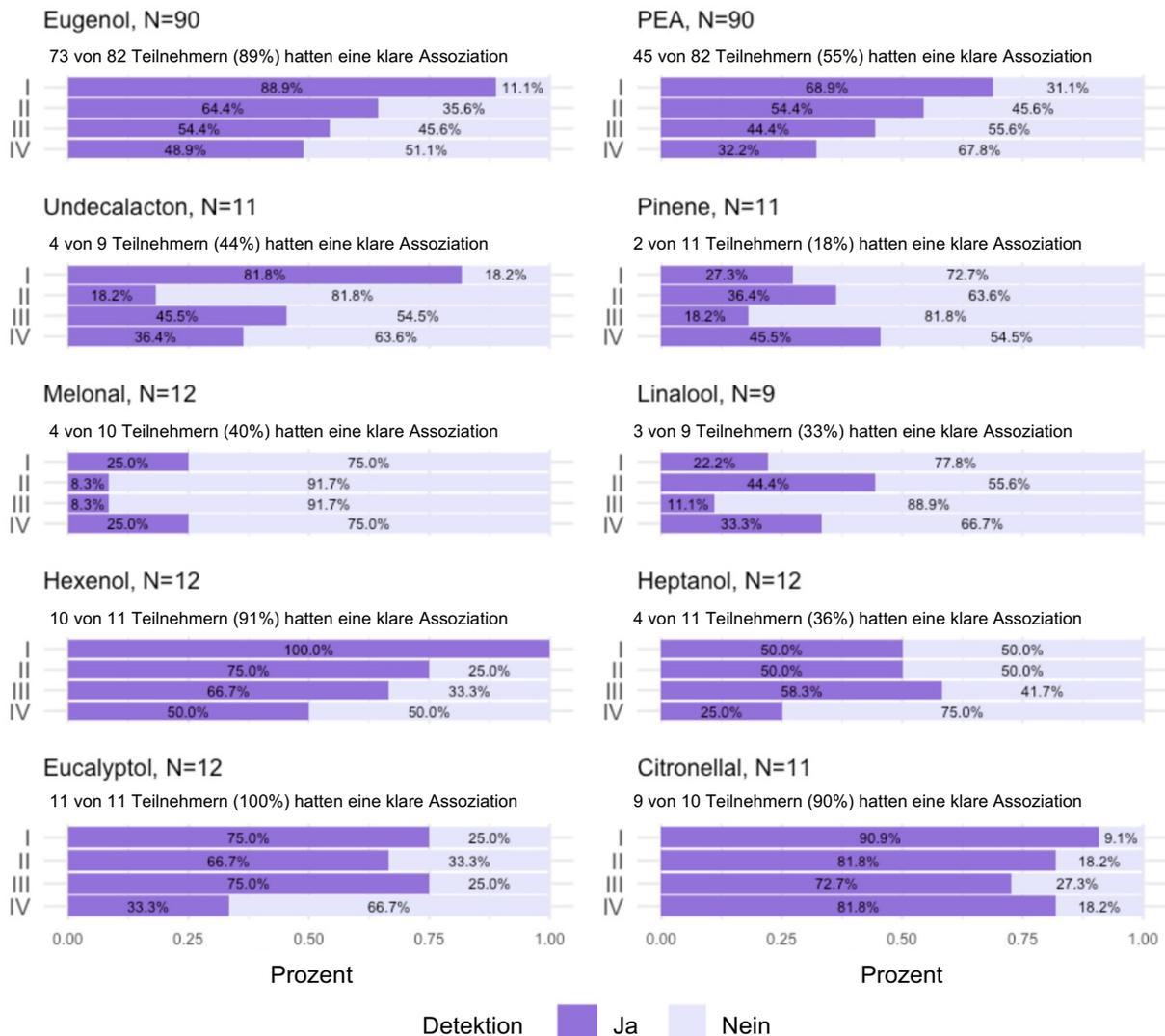


Abbildung 7: Die Detektionsraten der 90 gesunden Teilnehmer für die 10 verschiedenen Zieldüfte in Aufgabe 1. Zusätzlich ist angegeben, wie viele der untersuchten Teilnehmer (in Prozent) jeweils eine klare Assoziation mit dem Zielduft hatten.

Neben den Detektionsraten wird in den Abbildungen 7 und 8 außerdem aufgeführt, wie viele der Teilnehmer, die mit einem bestimmten Zielduft untersucht wurden, eine klare Assoziation (sowohl korrekt identifiziert als auch falsch benannt) mit diesem hatten. Es lässt sich die Tendenz erkennen, dass höhere Assoziationsraten zu höheren Detektionsraten führten. Zum Beispiel hatten 90% der untersuchten Teilnehmer (N=11) eine klare Assoziation mit dem Duft Citronellal. Dieser Zielduft wurde in den Mischungen der vierten Stufe von 81,8% dieser Teilnehmer erkannt (Aufgabe 1). Mit dem Zielduft Melonal hatten nur 40% der Teilnehmer eine klare Assoziation, der Duft wurde in Stufe vier von 25% der Teilnehmer erkannt.

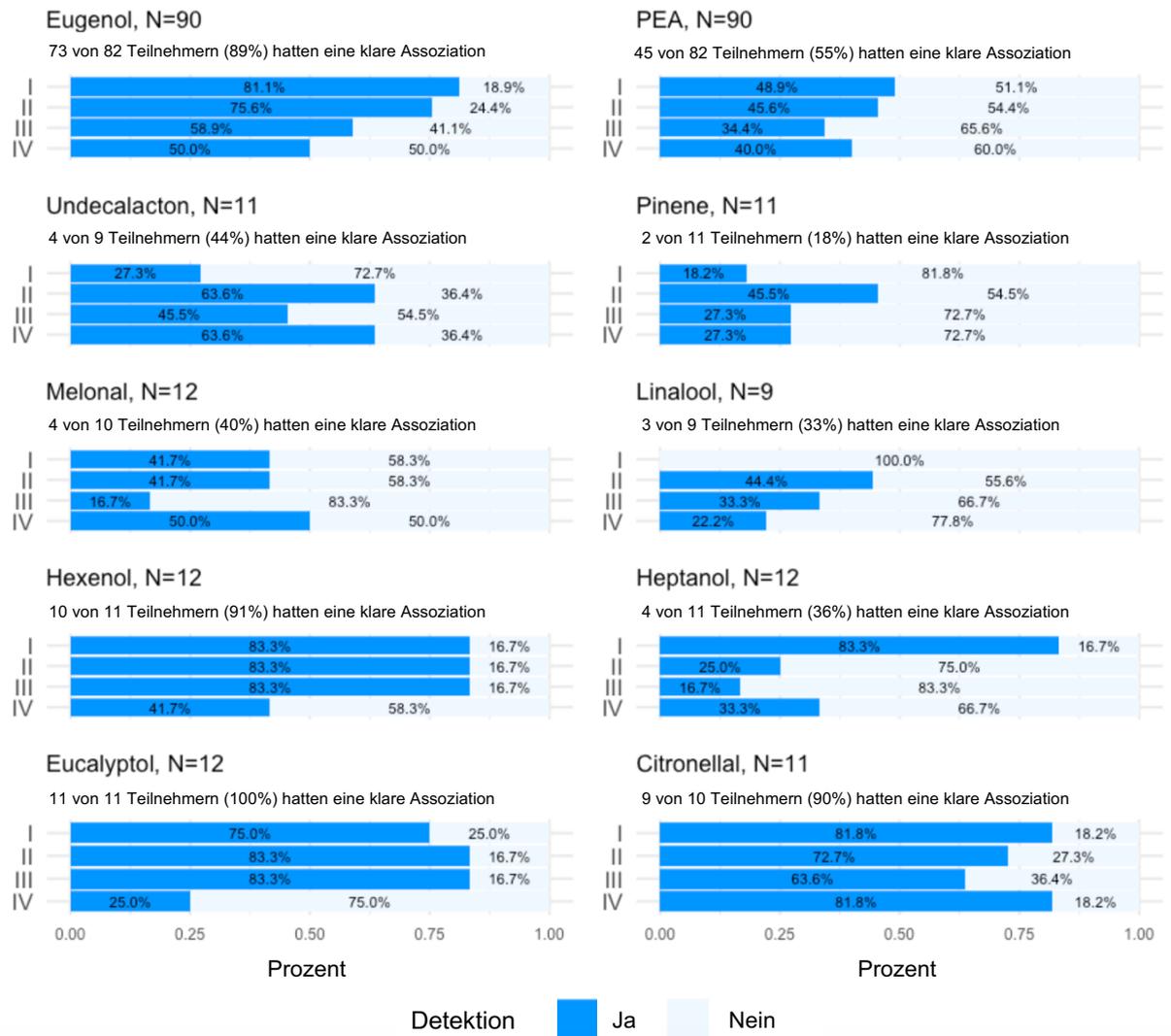


Abbildung 8: Die Detektionsraten der 90 gesunden Teilnehmer für die 10 verschiedenen Zieldüfte in Aufgabe 2. Zusätzlich ist angegeben, wie viele der untersuchten Teilnehmer (in Prozent) jeweils eine klare Assoziation mit dem Zielduft hatten.

Die folgende Abbildung 9 zeigt erneut den positiven Zusammenhang einer klaren Assoziation mit einer höheren Detektionsrate für einen bestimmten Zielduft. Hier wurden die Assoziations- und Detektionsraten für die einzelnen vier Stufen und beide Aufgaben aufgeschlüsselt und dargestellt. Dabei konzentriert sich diese Abbildung aufgrund der größeren Stichproben ausschließlich auf die Darstellung der Ergebnisse für die zwei Zieldüfte Eugenol und PEA. In Abbildung A3 im Anhang lässt sich außerdem eine in die vier ursprünglichen Kategorien aufgeschlüsselte Auswertung der Assoziationsraten für die weiteren acht Zieldüfte finden.

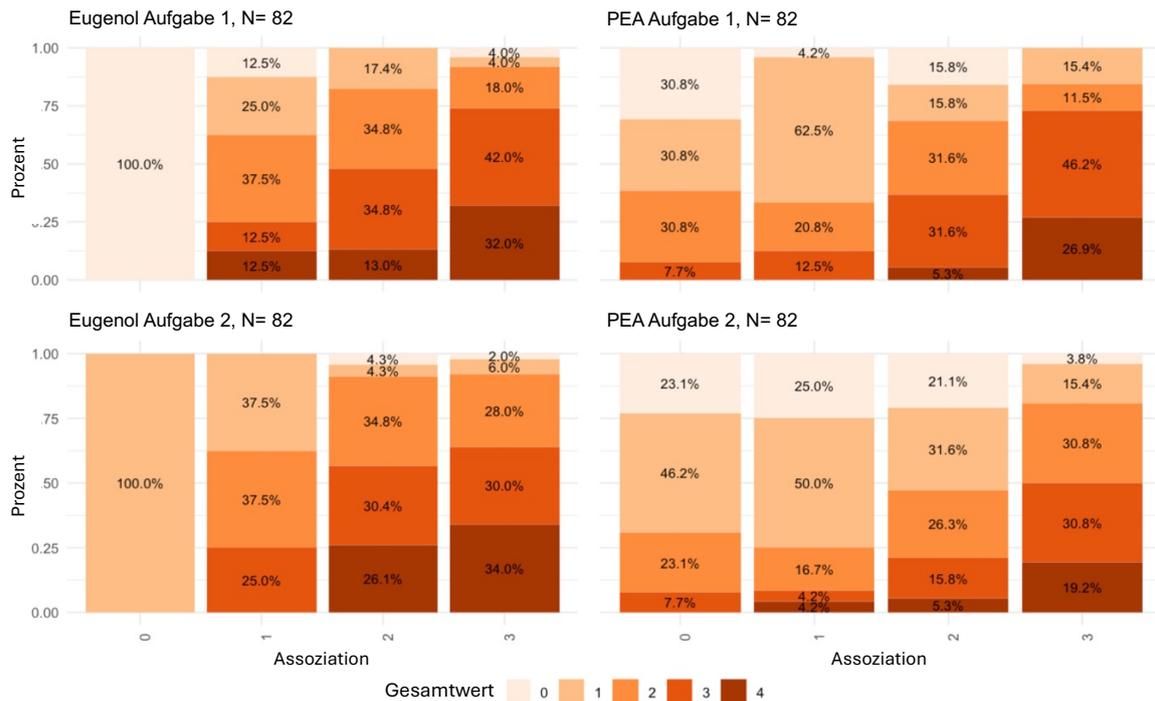


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Assoziationen mit dem Zielduft und den Gesamtwerten (siehe unten) in den zwei Tests. Die Antworten der Teilnehmer wurden in 4 Kategorien unterteilt: 0= keine Assoziation, 1= unklare Assoziation, 2= klare Assoziation, 3= korrekt identifiziert.

Wie sich Tabelle 5 und 6 entnehmen lässt, unterschieden sich die randomisiert eingesetzten Testsätze nicht nur im eingesetzten dritten Zielduft, sondern auch durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Hintergrundmischungen in den vier Stufen. Für alle Teilnehmer wurden die Zieldüfte Eugenol und PEA als erster und zweiter Zielduft eingesetzt.

Um den Einfluss des eingesetzten Testsatzes auf die Detektionsraten zu untersuchen, wurden die Eugenol- und PEA-Detektionsraten mithilfe eines χ^2 -Tests untersucht. Aufgrund der multiplen Testdurchführung wurde eine Benjamini & Hochberg Korrektur für alpha-Fehler Kumulation durchgeführt. Auf dem adjustierten alpha-Fehler Niveau wurden für keine der vier Stufen signifikante Unterschiede in den Detektionsraten zwischen den acht Testsätzen gefunden (siehe Anhang, Abbildungen A4 und A5).

4.3 Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe – Testvalidität

Im zweiten Teil der Datenanalyse wurden die Detektionsraten der Teilnehmer der Kontrollgruppe (N=40) mit denen der Patienten (N= 40) verglichen und die Testvalidität überprüft.

Zum Vergleich der Raten der Zieldufterkennung der Teilnehmer der PG und KG wurden ausschließlich die Eugenol- und PEA-Detektionsraten untersucht, da die Gruppen für die anderen Zieldüfte zu klein waren ($n < 5$). Zunächst wurden die Detektionsraten für Eugenol und PEA für jede der vier Stufen in beiden Aufgaben untersucht und mithilfe eines χ^2 -Tests mit

Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests zwischen den zwei Teilnehmergruppen verglichen. Die Patienten zeigten signifikant geringere Eugenol- und PEA-Detektionsraten als die gesunden Teilnehmer der KG, wie in Abbildung 10 dargestellt. Dieser Unterschied zeigte sich für beide Zieldüfte, in allen vier Stufen und für beide Aufgaben.

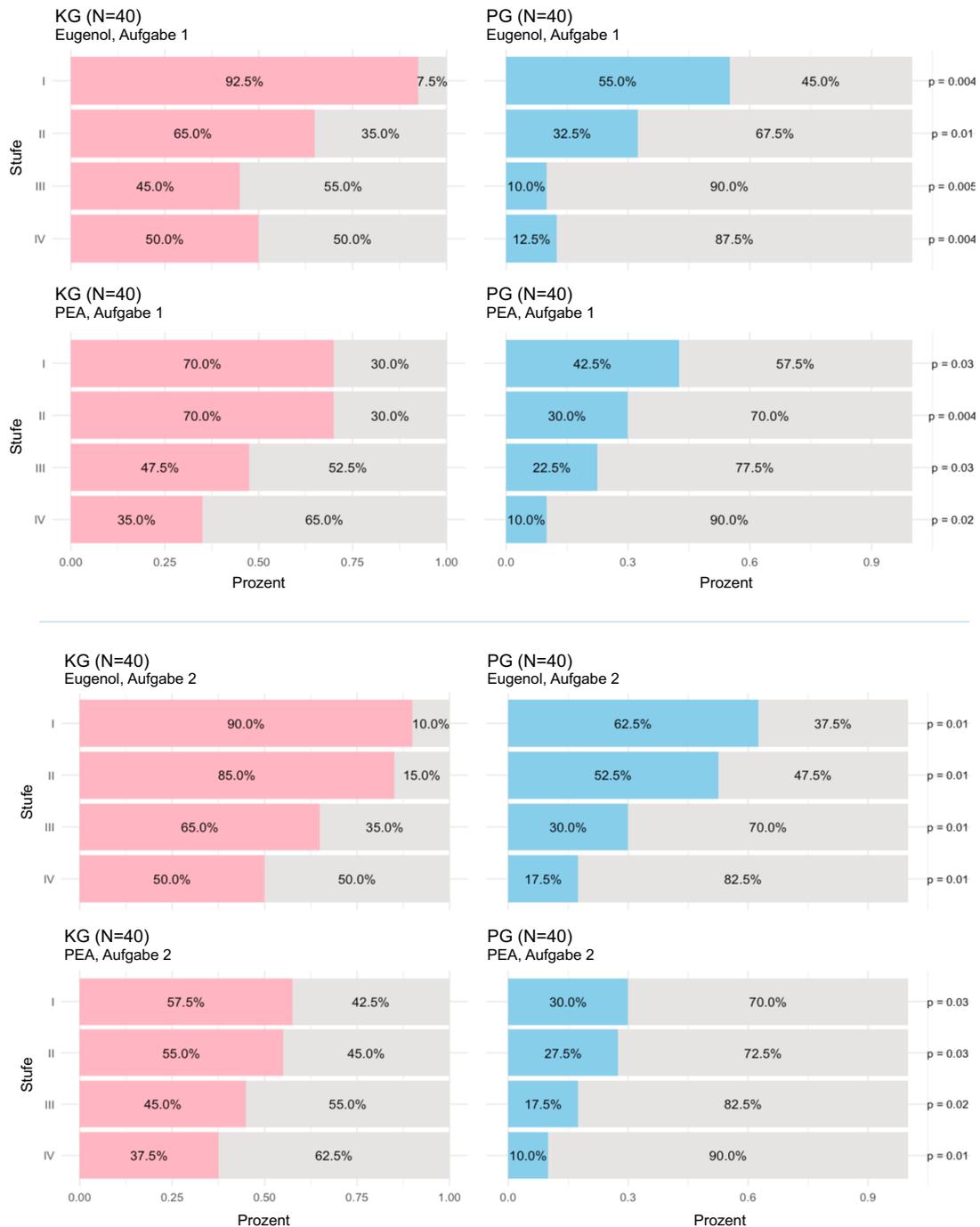


Abbildung 10: Die Detektionsraten für Eugenol und PEA der KG (rosa) und PG (blau) in Aufgabe 1 (oben) und Aufgabe 2 (unten). Für beide Zieldüfte sind die Ergebnisse jeder Stufe (I, II, III, IV) abgebildet.

Darüber hinaus wurde die Summe der Detektionsraten für die vier Stufen als Gesamtwert berechnet. Zum einen wurden die Gesamtwerte für die zwei Zieldüfte Eugenol und PEA in den zwei Aufgaben berechnet, zum anderen wurde auch ein Gesamtwert aus der Summe der Detektionsraten beider Zieldüfte je Aufgabe gebildet (siehe Abbildung 11). Die Gesamtwerte wurden mithilfe eines non-parametrischen Mann-Whitney Tests mit Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests verglichen. Es zeigten sich erneut signifikant niedrigere Testwerte der Teilnehmer der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

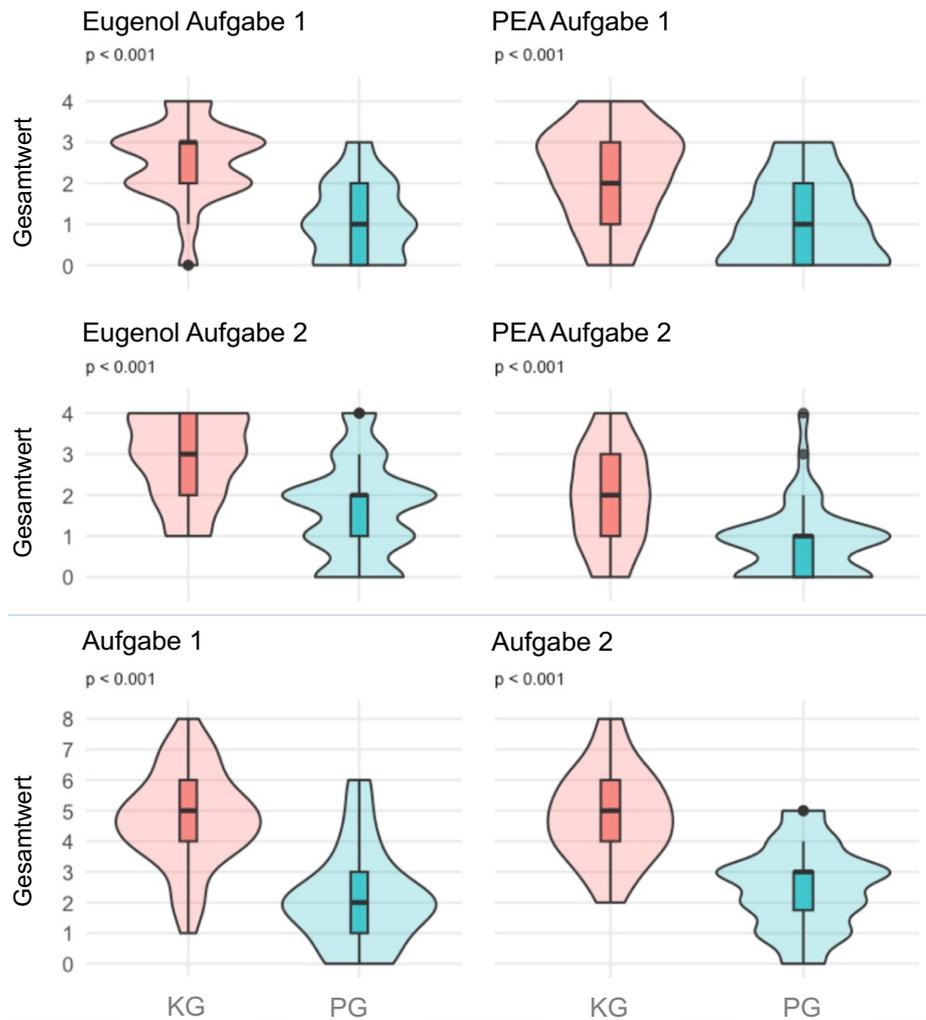


Abbildung 11: Die dargestellten Gesamtwerte wurden aus den Summen der Detektionsraten der KG (N= 40, rosa) und PG (N=40, blau) gebildet. Die oberen vier Violinplots zeigen die Gesamtwerte für die einzelnen Zieldüfte in den zwei Aufgaben, die unteren zwei Violinplots zeigen die Gesamtwerte (Summe der Gesamtwerte beider Zieldüfte) je Aufgabe.

4.4 Zusammenhang der Detektionsraten mit der olfaktorischen Funktion

Unter Einbezug der Daten aller 130 Teilnehmer wurde der Zusammenhang der Ergebnisse der Tests zur Zieldufterkennung in Mischungen mit dem orthonasalen Riechvermögen untersucht. Das orthonasale Riechvermögen der Teilnehmer wurde mittels Sniffin' Sticks Test bestimmt. In Abbildung 14 ist die Korrelation zwischen den Ergebnissen im Riechschwellen- bzw. Identifikationstest und den Gesamtwerten in der Zieldufterkennung in Mischungen in den beiden Aufgaben dargestellt. Zwischen dem Gesamtwert in Aufgabe 1 und dem Riechvermögen zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang von $\rho = 0,39$, $p < 0,001$ mit dem Riechschwellentest und von $\rho = 0,34$, $p < 0,001$ mit dem Identifikationstest. Die Ergebnisse in Aufgabe 2 korrelierten deskriptiv etwas weniger stark mit dem gemessenen orthonasalen Riechvermögen (Riechschwellentest $\rho = 0,37$, $p < 0,001$ und Identifikationstest $\rho = 0,29$, $p < 0,001$).

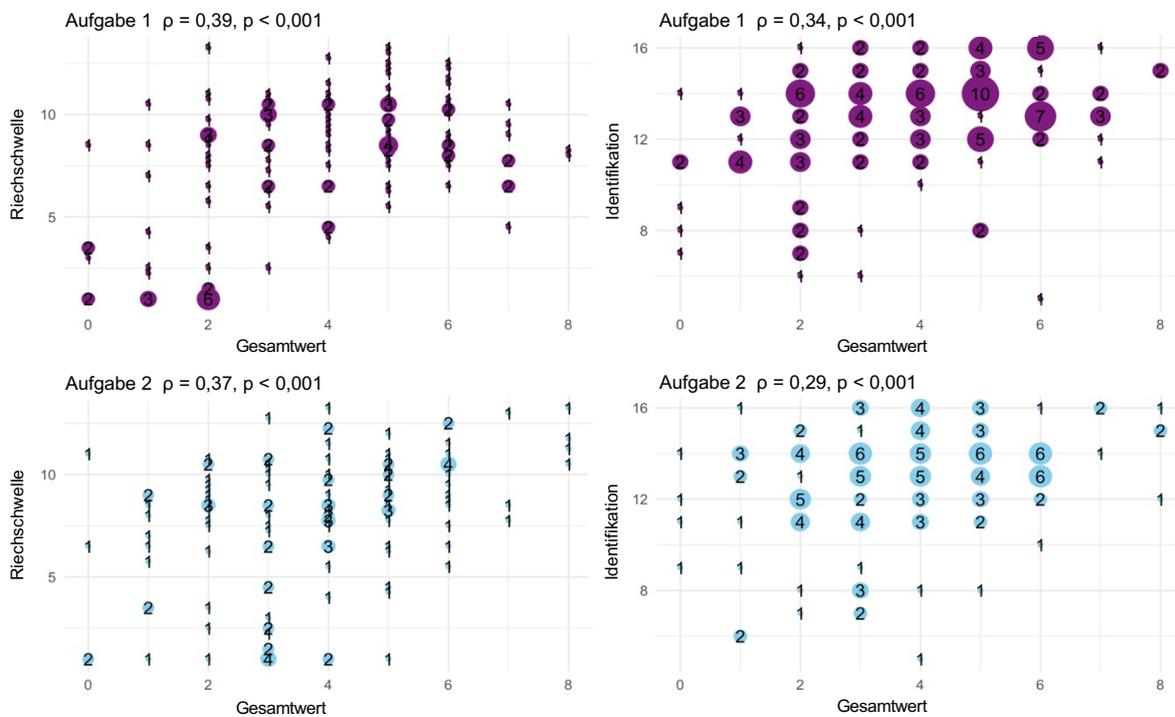


Abbildung 12: Der Zusammenhang zwischen den Gesamtwerten in Aufgabe 1 und Aufgabe 2 und dem orthonasalen Riechvermögen (Riechschwelle und Identifikation). Die Spearman Korrelationskoeffizienten sind mit ρ -Werten aufgeführt.

Abbildung A6 zeigt eine Korrelationsmatrix, die den Zusammenhang der Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsteile dieser Studie darstellt. Hierin sind die Korrelationen zwischen den Ergebnissen des etablierten Untersuchungsverfahrens (Sniffin' Sticks Test) und des neuartigen Tests zur Zieldufterkennung mit den Ergebnissen der Fragebögen und der Intensitätsrangfolge abgebildet. Es lässt sich zusammenfassen, dass die beiden Riechtests (Sniffin' Sticks Test und Test zur Zieldufterkennung in Mischungen) vergleichbare

Zusammenhänge mit den Ergebnissen der anderen Untersuchungsteile auswies, was auf eine gute konvergente Konstruktvalidität des neuen Tests hinweist.

4.5 Test-Retest Reliabilität

Im dritten Teil der Datenanalyse wurde die Test-Retest-Reliabilität des Testverfahrens zur Zieldufterkennung evaluiert. Hierfür wurde der Zusammenhang zwischen den Gesamtwerten eines Probanden zu zwei Zeitpunkten mittels Spearman-Korrelationen berechnet.

Insgesamt nahmen 60 Probanden (51 gesunde Teilnehmer und 9 Patienten) zweimal am Test zur Zieldufterkennung in Mischungen teil. Im Mittel (Median und Interquartilsbereich) lagen 21 (7-41) Tage zwischen dem ersten (Test) und dem zweiten (Retest) Untersuchungstermin. Die Gesamtwerte in beiden Aufgaben zum ersten und zweiten Zeitpunkt sind in Abbildung 13 als Blasendiagramme und Differenz-Plots dargestellt. Die Korrelation zwischen den Ergebnissen zu zwei Zeitpunkten in Aufgabe 1 betrug $\rho = 0,58$ ($p < 0,001$). Die Ergebnisse in Aufgabe 2 waren mit einer Korrelation von $\rho = 0,29$ ($p = 0,03$) weniger reliabel.

Zur Einordnung dieser Ergebnisse sei erwähnt, dass bei Einführung des Sniffin' Sticks Test vergleichbare Werte (mit Aufgabe 1) für die Test-Retest-Reliabilität ($\rho = 0,73$ für den Identifikationstest, $\rho = 0,61$ für den Riechschwellentest und $\rho = 0,54$ für den Diskriminationstest) berichtet wurden (Hummel et al., 1997).

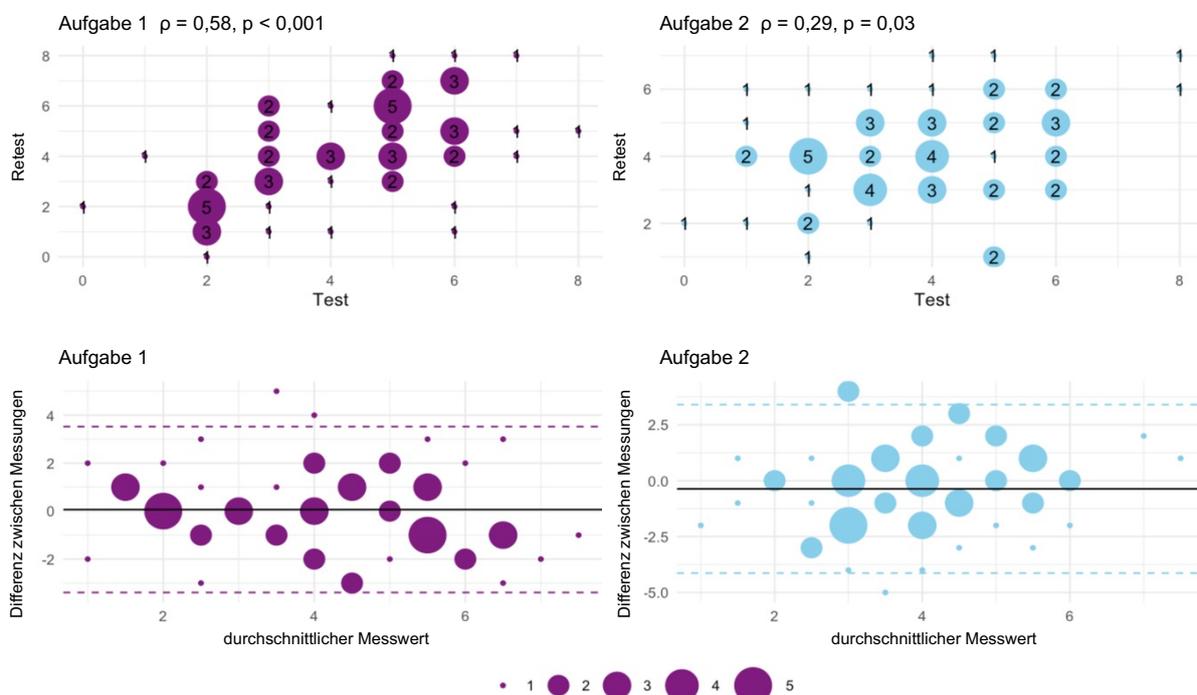


Abbildung 13: Test-Retest Reliabilität. Die Korrelation der Gesamtwerte in Aufgabe 1 und 2 zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Test = erster Termin, Retest = zweiter Termin) sind dargestellt. Die Gesamtwerte wurden aus den Summen der Detektionsraten für Eugenol und PEA aller vier Stufen errechnet. Die Spearman-Korrelationen zwischen den Ergebnissen der zwei Termine sind aufgeführt.

4.6 Einfluss eines Riechtrainings auf die Zieldufferkennung in Mischungen

Zur Analyse des Einflusses des Riechtrainings auf die Zieldufferkennung wurden die Gesamtwerte der Teilnehmer verglichen, die drei Mal an der Untersuchung teilnahmen (N=3). Zwischen dem zweiten und dritten Termin absolvierten sie ein Riechtraining (RT) mit den drei Zieldüften. In Abbildung 14 ist die Entwicklung der Ergebnisse über die drei Termine dargestellt. Die Trainingsdauer betrug 22 (blau), 29 (rot) und 35 (grün) Tage. In dieser explorativen Analyse konnte bei den drei inkludierten Teilnehmern keine eindeutige Verbesserung in der Fähigkeit, den Zielduft in der Mischung zu erkennen, festgestellt werden.

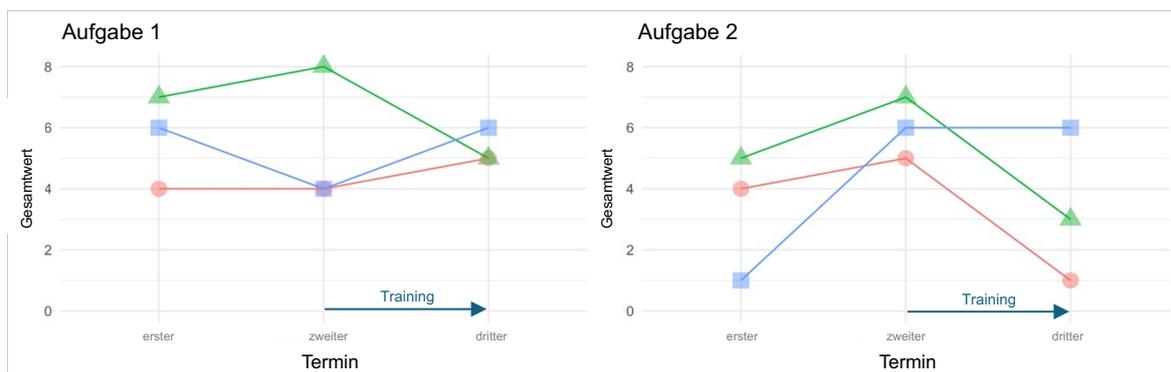


Abbildung 14: Einfluss des Riechtrainings auf die Zieldufferkennung. Dargestellt sind die Gesamtwerte zu den drei Zeitpunkten. Die farbigen Linien repräsentieren jeweils die Ergebnisse eines Teilnehmers.

4.7 Lateralisierung – Untersuchung der trigeminalen Aktivierung

Acht Personen bewerteten im Rahmen der Untersuchung der Lateralisierung der verwendeten Düfte auch den Geruchseindruck und die Intensität des Duftes sowie die Irritation der Riechschleimhaut durch die Geruchswahrnehmung. Im Rahmen der stichprobenartigen Untersuchung dieser acht gesunden Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen in der Untersuchung der Lateralisierung (also im Maß der trigeminalen Aktivierung) der zehn einzelnen Düfte festgestellt werden. Es konnten darüber hinaus auch bezüglich der Intensität und Irritation (als wie irritierend wurde der Duft wahrgenommen), sowie in der Bekanntheit und darin, als wie angenehm der Geruch wahrgenommen wurde, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Düften festgestellt werden (siehe Tabelle A 8).

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse mit Bezug auf die Eingangshypothesen

(Hypothese 1) Das Erkennen eines Zielduftes in einer Duftmischung ist möglich.

Die Hypothese konnte in der Studie bestätigt werden. In Aufgabe 1 konnten mindestens 25% (bis maximal 81,8%) der gesunden Teilnehmer den Zielduft in den größten Mischungen mit 7 Komponenten erkennen. Dabei variierten die Detektionsraten zwischen den verschiedenen 10 Zieldüften. Auch mit dem veränderten Testaufbau bei Aufgabe 2 waren mindestens 22,2% (bis maximal 81,8%) der gesunden Teilnehmer in der Lage, den Zielduft in den größten Mischungen mit acht Komponenten zu erkennen.

(Hypothese 2) Mit zunehmender Anzahl von Duftkomponenten in den Mischungen wird das Erkennen des Zielduftes schwieriger.

Die Daten der Studie unterstützen die Hypothese teilweise. Bei den Zieldüften Eugenol und PEA (insbesondere in Aufgabe 1) zeigte sich das erwartete Muster: Die Detektionsraten sanken mit steigender Anzahl von Duftkomponenten in der Hintergrundmischung. Bei den meisten anderen Düften zeigte sich kein eindeutiges Muster. Allerdings ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der dritten Zieldüfte aufgrund der geringen Stichprobengröße ($N < 13$) nicht gegeben.

(Hypothese 3) Es bestehen interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit, einen Zielduft in einer Duftmischung zu erkennen.

Hypothese 3 ließ sich anhand der Ergebnisse bestätigen. Die Fähigkeit einen Zielduft in Mischungen zu Erkennen variierte zwischen den Teilnehmern dieser Studie, insbesondere in Abhängigkeit von (1) ihrer orthonasalen olfaktorischen Funktion (gemessen mit Riechschwellentest und Identifikationstest) (2) davon, ob eine Riechstörung vorlag oder nicht und (3) davon, ob eine Assoziation mit dem Zielduft bestand oder nicht.

(Hypothese 4) Eine Aufgabe zum Erkennen eines Duftes in einer Mischung ist ein geeignetes Instrument zur Bestimmung der olfaktorischen Funktion.

Die Ergebnisse dieser Studie liefern erste Evidenz zur Unterstützung dieser Hypothese: Gesunde Probanden erzielten signifikant höhere Detektionsraten in dem entwickelten Test als Patienten. Insbesondere der Testaufbau in Aufgabe 1 zeigt vielversprechende Validität und gute Reliabilität ($p = 0.58$).

5. Diskussion

Die Identifikation von Düften in Duftmischungen wird als schwierige Aufgabe für das menschliche Geruchssystem angesehen. Diese Fähigkeit scheint auf die Erkennung von drei (bis vier) Düften beschränkt zu sein, wie vergangene Untersuchungen andeuten (Laing & Francis, 1989; Laing & Glemarec, 1992; Livermore & Laing, 1998a, 1998b). Andere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Menschen einen bestimmten Zielduft in Mischungen mit zwölf Komponenten erkennen können (Jinks & Laing, 1999). Die analytische Fähigkeit des menschlichen Geruchssystems, einzelne Düfte in Mischungen zu erkennen ist jedoch noch nicht abschließend erforscht, die stark unterschiedlichen Befunde vergangener Experimentalstudien weisen auf den Bedarf nach weiterführender Forschung hin, weshalb in dieser Studie die Fähigkeit gesunder – aber auch gesundheitlich vorbelasteter Menschen, einen Zielduft in Mischungen zu erkennen tiefergehend untersucht werden sollte.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Erkennung eines Zielduftes in Mischungen mit bis zu acht Komponenten möglich ist und Menschen in der Lage sind, einen einzelnen Duft vor einem Hintergrund aus mehreren Distraktoren zu „erschnüffeln“. Die Erkennung des Zielduftes wird dabei von mehreren Faktoren beeinflusst: Eine Rolle spielen insbesondere die Art des Zielduftes, die Größe der Mischungen (Anzahl der Distraktoren), die individuelle olfaktorische Funktion und das Vorhandensein einer Assoziation mit dem Zielduft. Die Detektionsraten unterschieden sich für die zehn Zieldüfte, jedoch zeigte sich über die verschiedenen Düfte hinweg, dass die Erkennung mit zunehmender Anzahl von Distraktoren schwieriger wurde. Die Erkennung des Zielduftes war für Teilnehmer mit einer besseren individuellen olfaktorischen Funktion einfacher und wurde durch eine bestehende klare Assoziation mit dem gesuchten Zielduft positiv beeinflusst. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eindrücklich, dass Unterschiede in der Fähigkeit einen einzelnen Duft in einer Duftmischung zu erkennen zwischen gesunden Menschen und Patienten mit einer Einschränkung des Geruchssinns vorliegen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse mit Bezug auf die Eingangshypothesen eingeordnet.

5.1 Fähigkeit der Zieldufferkennung gesunder Probanden

Die Fähigkeit zur Geruchserkennung in Mischungen bei Menschen mit normaler Geruchsfunktion untersuchten wir im Rahmen unserer ersten zwei Hypothesen. Hypothese 1 konnte bestätigt werden: Das Erkennen eines Zielduftes in einer Duftmischung ist möglich. Die Ergebnisse liefern weitere Evidenz über die menschliche Fähigkeit zur Geruchserkennung in Mischungen, die in ihrer Generalisierbarkeit über vergangene Studien hinausgehen. Jinks und Laing (1999) zeigten, dass gesunde Probanden einen bekannten Zielduft in variablen Mischungen mit bis zu zwölf Komponenten erkennen können. In der Studie von Jinks und

Laing fanden vor Durchführung der eigentlichen Untersuchung mehrere Trainings statt, in welchen den Teilnehmern die Düfte, sowie deren Beschreibungen und Namen präsentiert wurden, sodass den Teilnehmern zum Untersuchungszeitpunkt alle verwendeten Düfte gut bekannt waren. Es wurde eine recht homogene Probandengruppe von 10 jungen, gesunden und größtenteils weiblichen Teilnehmern untersucht (Jinks & Laing, 1999). Unsere Studie zeigt anhand der Untersuchung einer heterogeneren (bezüglich Alter und Geschlecht) und größeren Probandengruppe, dass gesunde Teilnehmer einen gesuchten Zielduft in Duftmischungen mit bis zu acht Komponenten erkennen können. Alle eingesetzten zehn Zieldüfte konnten in den Mischungen erkannt werden, wenngleich Unterschiede in der Schwierigkeit, die verschiedenen Düfte zu erkennen, bestanden. Weitergehend zeigt diese Studie, dass die Erkennung eines Zielduftes in Mischungen, beziehungsweise die Durchführung einer olfaktorischen Trennung von Figur und Hintergrund, kein vorheriges Training erfordert. Dieses Erkenntnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Penker et al. (2020), die gezeigt haben, dass piriforme kortikale Repräsentationen die Segmentierung von Figuren und Hintergründen ohne ein vorheriges Lernen ermöglichen.

Auch unsere zweite Hypothese wird durch die Ergebnisse unterstützt: Je höher die Anzahl der Distraktoren in den Mischungen war, desto geringer waren die Detektionsraten (für Eugenol und PEA). Übereinstimmend mit den Ergebnissen vorheriger Forschung zeigte sich, dass mit zunehmender Anzahl der Düfte in den Mischungen die Erkennung des Zielduftes schwieriger wird (Jinks & Laing, 1999; Rokni et al., 2014). Dieses kann durch einen zunehmenden Grad der Überlappung der neuronalen Repräsentationen der einzelnen Düfte (mehr Düfte = größere Überlappung) erklärt werden (Rokni et al., 2014). Trotzdem war eine erfolgreiche Erkennung des Zielduftes Eugenol selbst in den größten Mischungen der letzten Stufe der Aufgaben, in denen die Mischungen sieben, beziehungsweise acht (Aufgabe 2) Komponenten enthielten, für etwa 50% der gesunden Teilnehmer möglich. Etwa 30% der gesunden Teilnehmer erkannten den Rosenduft von PEA in den größten Mischungen in Aufgabe 1 und etwa 40% der Teilnehmer konnten PEA in den größten Mischungen in Aufgabe 2 „erschnüffeln“. Außerdem konnten 9 (82%) von 11 Personen den Zielduft Citronellal in den größten Mischungen erkennen.

Hervorzuheben ist, dass die in den Mischungen verwendeten Düfte in ihrer Intensität aufeinander abgestimmt waren, sich aber in ihrer Qualität voneinander unterschieden, sodass sie möglichst verschiedene Bereiche des olfaktorischen Reizraumes einnahmen. Eine Begegnung mit einer derartigen Duftmischung ist im täglichen Leben eher ungewöhnlich. Weiss et al. verwendeten die gleichen (und weitere) Düfte in ihrer Studie und zeigten, dass sich Mischungen mit isointensen Komponenten, die den gesamten olfaktorischen Reizraum überspannen, in ihrer Empfindung immer mehr annähern, je mehr Komponenten sie enthalten. Selbst wenn die Mischungen mit 30 Komponenten keinen einzigen Duftkomponente teilten,

wurden sie als gleich empfunden. Der entstehende Dufteindruck wird als *olfaktorisches Weiß* beschrieben (Weiss et al., 2012). Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der Studie von Weiss et al. die Annahme, dass isointense, große Mischungen synthetisch, also als großes Ganzes wahrgenommen werden. Auf der anderen Seite zeigte die Studie, dass Mischungen mit weniger als 30 Komponenten für den Menschen eben nicht gänzlich gleich riechen, sondern unterschieden werden können. Dieses stimmt wiederum mit unseren Erkenntnissen zur Zieldufterkennung in Mischungen überein. Unsere Studie zeigt, dass das menschliche Geruchssystem durchaus einzelne Elemente in Duftmischungen erkennen kann und große analytische Fähigkeiten besitzt. Die Wahrnehmung von Komponenten in Duftmischungen und die Analyse der Bestandteile von größeren Mischungen ist bis zu einem gewissen Grad für den Menschen möglich und eben keine so schwierige Aufgabe wie zuvor angenommen.

5.2 Interindividuelle Unterschiede in der Zieldufterkennung

Hypothese 3 beschäftigte sich mit potenziellen Unterschieden in Bezug auf die untersuchte Fähigkeit in Abhängigkeit von Eigenschaften der untersuchten Probanden. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass deutliche interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit, einen Zielduft in einer Mischung zu erkennen, bestehen. Hypothese 3 konnte bestätigt werden: Teilnehmer, deren orthonasale Riechleistung anhand der Ergebnisse des etablierten Sniffin' Sticks Test als besser eingestuft wurden, erreichten auch höhere Detektionsraten im Test zur Zieldufterkennung in Mischungen. Den Teilnehmern, die besser riechen konnten, fiel es leichter, den Zielduft in der Duftmischung zu erkennen. Insbesondere das Vorliegen einer Riechstörung war ein starker Prädiktor für ein schlechteres Abschneiden im Zieldufterkennungstest: Die Detektionsraten von Gesunden und Patienten unterschieden sich signifikant.

Außerdem zeigte sich, dass sich die Detektionsraten zwischen den verschiedenen Zieldüften stark unterschieden. Ähnlich wie in der Studie von Jinks und Laing (1999), zeigte sich, dass einige Düfte leichter in Mischungen erkannt werden können als andere. Die Detektionsraten der verschiedenen Zieldüfte variierten. Manche der Düfte, wie Citronellal, Hexenol, Eugenol und Eucalyptol wurden insgesamt deutlich besser in den Mischungen erkannt als andere Düfte, wie Melonal, Linalool und Pinene.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den wahrgenommenen Qualitäten wie der Behaglichkeit der Geruchswahrnehmung, der Intensität, der Bekanntheit des Duftes und dem Ausmaß der Irritation der Nasenschleimhaut zwischen den verschiedenen Düften festgestellt. Diese Faktoren scheinen also die bestehenden Unterschiede zwischen den Detektionsraten der verschiedenen Düfte nicht zu erklären. Erwähnenswert ist, dass nur als angenehm oder neutral empfundene Düfte verwendet wurden, da gezeigt wurde, dass unangenehme Düfte angenehmere Düfte überlagern können (Cain & Drexler, 1974).

In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass das Ausmaß der trigeminalen Aktivierung die Riechwahrnehmung beeinflusst – dies gilt sowohl für monomolekulare Duftstoffe als auch für komplexe Duftmischungen (Cain, 1976; Cometto-Muñiz & Hernández, 1990; Kobal & Hummel, 1988). Aus diesem Grund wurde das Maß der trigeminalen Aktivierung durch die verschiedenen Düfte in den verwendeten Konzentrationen mithilfe eines 20-schrittigen Lateralisationstests bestimmt. Hierbei hat sich unsere Vermutung, dass die höheren Detektionsraten, also eine einfachere Erkennbarkeit in den Mischungen, durch eine stärkere Trigeminalität der Düfte erklärt werden könnten, nicht bestätigt. Stattdessen wurden bei der stichprobenartigen Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der trigeminalen Aktivierung festgestellt, was bedeutet, dass auch dieser Faktor nicht als Erklärung für die unterschiedlichen Detektionsraten herangezogen werden kann.

Ein Faktor, der die Detektionsraten beeinflusst und die Erkennung eines Duftes in einer Mischung erleichtert, scheint das Bestehen einer Assoziation mit dem Duft zu sein. Zieldüfte, für die die Mehrheit der Teilnehmer eine klare Assoziation hatten, egal ob korrekt oder nicht, wurden deutlich besser in den Mischungen erkannt. Etwa 90% der Teilnehmer hatten eine klare Assoziation mit den Düften, die am häufigsten erkannt wurden (Citronellal, Hexenol, Eugenol, Eucalyptol), während nur 20-40% der Teilnehmer eine klare Assoziation mit den Düften hatten, die seltener in den Mischungen erkannt wurden (Melonal, Linalool, Pinene). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist allerdings miteinzubeziehen, dass die Gruppen der Probanden, die mit einem Zielduft (alle Düfte außer Eugenol und PEA) untersucht wurden recht klein waren.

5.3 Eignung als Testinstrument zur Bestimmung der Riechleistung

Die vierte Hypothese dieser Studie bezog sich auf die Eignung der Tests als Instrument zur Bestimmung der orthonasalen Riechleistung. In dieser Studie wurden neben gesunden Probanden auch 40 Patienten mit einer subjektiven Einschränkung des Geruchssinns untersucht. Durch den Vergleich der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, die in Alter und Geschlecht ähnlich war, konnten Rückschlüsse auf die Validität der Aufgaben gezogen werden. Außerdem wurde, wie oben beschrieben, der Einfluss der olfaktorischen Funktion einer Person auf die Ergebnisse in den Aufgaben zur Zieldufterkennung in Mischungen bestimmt. Die Teilnehmer der Patientengruppe erreichten signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Teilnehmer der Kontrollgruppe. Dieses galt für die Erkennung der Zieldüfte Eugenol und PEA in beiden Aufgaben und für alle vier Stufen mit den verschiedenen Mischungsgrößen. Die erreichten Gesamtwerte in den zwei Aufgaben korrelierten substantiell mit der im Sniffin' Sticks Test bestimmten orthonasalen olfaktorischen Funktion. Entsprechend scheinen sich die durchgeführten Zieldufterkennungstests als Instrument zur Bestimmung der olfaktorischen Funktion einer Person grundsätzlich zu eignen. Im direkten Vergleich mit

Aufgabe 2 zeigte sich die Test-Retest Reliabilität für Aufgabe 1 als deutlich besser, was darauf hindeutet, dass sich dieser Testaufbau für einen Einsatz im klinischen Kontext besser eignet. Insgesamt unterstützen unsere Ergebnisse die Idee von Liu et al., die Fähigkeit der Identifikation von Düften in Mischungen zur Messung der Riechleistung einer Person zu nutzen (Liu et al., 2020) und ermöglichen die Erweiterung dieses Konzepts auf die Erkennung eines Zielduftes in Duftmischungen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich ein Riechtraining mit den drei Zieldüften positiv auf die Ergebnisse des Zieldufterkennungstests auswirkte. Es stellte sich heraus, dass sich die Fähigkeit der drei Probanden, die erlernten Zieldüfte in den Mischungen zu erkennen, nicht grundlegend verbesserte. Dies legt nahe, dass die Ergebnisse in den zwei Aufgaben primär von der Riechleistung der Probanden abhängen und sich nicht durch ein Riechtraining mit den Zieldüften beeinflussen lassen. Die Ergebnisse ließen sich nicht durch das kurze Training manipulieren. Diese Erkenntnis ist im Hinblick auf eine Verwendung der Aufgaben als Testinstrument im klinischen Kontext relevant und spricht für deren Unverfälschbarkeit.

5.4 Limitationen

Die sicherlich wichtigste Limitation für diese Studie besteht darin, dass die vier Stufen innerhalb einer Runde, in der ein bestimmter Duft gesucht war, nicht randomisiert wurden. Das hatte zur Folge, dass die Gläser mit den kleinsten Mischungen immer zuerst und die Gläser mit den größten Mischungen immer zuletzt präsentiert wurden. Der gesuchte Duft konnte als einzelne Komponente nur zu Beginn, vor dem Start der Präsentationen der Mischungen der ersten Stufe gerochen und sich eingepägt werden. Entsprechend war die Zeit zwischen dem Einprägen des Zielduftes und der Präsentation der größten Mischungen immer die längste. Dieses könnte die Detektionsraten beeinflusst haben. Für zukünftige Studien sollte deshalb eine Randomisierung der Reihenfolge der Stufen in Erwägung gezogen werden.

Eine weitere Limitation besteht für Aufgabe 1. Das gesuchte Gläschen enthielt hier den Zielduft als eine zusätzliche Komponente neben der Hintergrundmischung, sodass die Anzahl der Duftkomponenten in den drei Gläschen nicht übereinstimmte. Es ist denkbar, dass die Mischung mit dem Zielduft aufgrund ihrer höheren Komplexität erkannt werden konnte. Es wurde allerdings in vorherigen Studien gezeigt, dass Menschen die Anzahl der Komponenten einer Mischung nicht gut abschätzen können (Laing & Francis, 1989; Laing & Glemarec, 1992), was für das Vorgehen in Aufgabe 1 spricht. Dennoch wurde aus diesem Grund Aufgabe 2 als zusätzliche Untersuchung in dieser Studie entwickelt, in welcher alle Gläschen die gleiche Anzahl von Komponenten in den Mischungen einer Stufe enthielten.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass sich die Mischungen in Aufgabe 1 nur anhand des Zielduftes unterschieden und ansonsten in allen Komponenten übereinstimmten. Es liegt nahe, dass die Teilnehmer die Diskriminationsaufgabe lösten, indem sie jeweils die Mischung

auswählten, die anders roch als die anderen. Um zu untersuchen, ob die Aufgabe tatsächlich anhand der Erkennung des Zielduftes gelöst wurde, könnte man in einer zukünftigen Studie den gesamten Testablauf von Aufgabe 1 wiederholen, den Teilnehmern jedoch vorher keinen Zielduft präsentieren. Die Aufgabe wäre dann, die Mischung zu finden, die anders riecht als die beiden anderen. Hypothetisch wären bei diesem Untersuchungsablauf schlechtere Detektionsraten zu erwarten, was bestätigen würde, dass der Zielduft tatsächlich „erschnüffelt“ werden kann und das Lösen der Aufgabe vereinfacht.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass gesunde Menschen einen Zielduft vor einem Hintergrund aus „Störgerüchen“ (Distraktoren) erkennen können. Insgesamt hängt die menschliche Fähigkeit, einen Zielduft in Mischungen zu erkennen, (1) vom Duft selbst, (2) der Anzahl der Komponenten in der Mischung, (3) der individuellen olfaktorischen Funktion und (4) bestehenden Assoziationen mit dem Zielduft ab.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen der früheren Studie von Jinks und Laing. Hier zeigte sich, dass die Erkennung eines Zielduftes in Mischungen mit bis zu zwölf Komponenten möglich war, aber bei Mischungen mit 16 Komponenten unterhalb des Zufallsniveaus lag. Das genaue Limit scheint also zwischen zwölf und 16 Komponenten zu liegen und wurde noch nicht exakt bestimmt (Jinks & Laing, 1999). Aus Gründen der Durchführbarkeit und insbesondere wegen der gleichzeitigen Untersuchung der Eignung der beiden Aufgaben als klinisches Testinstrument, wurden in dieser Studie kleinere Mischungen eingesetzt. Eine weitere Untersuchung des genauen Limits der menschlichen Fähigkeit einen Zielduft in Mischungen zu erkennen, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass Unterschiede in der Fähigkeit, einen einzelnen Duft in einer Duftmischung zu erkennen, zwischen gesunden Menschen und Patienten mit einer Einschränkung des Geruchssinns vorliegen. Aufgabe 1 ermöglichte eine klarere Unterscheidung von Patienten und Gesunden und die Detektionsraten korrelierten stärker mit der gemessenen olfaktorischen Funktion als in Aufgabe 2. Durch die gute Validität und Reliabilität scheint sich Aufgabe 1 als Instrument für einen Riechtest im klinischen Kontext zu eignen. Es könnte ein möglicher Ansatz sein, auf Grundlage dieser Studie einen kurzen 5-Minuten-Screening-Test mit nur einem bestimmten Zielduft zu entwickeln. Der Zielduft selbst hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse und es ergaben sich große Unterschiede in der Schwierigkeit, die verschiedenen Düfte in den Mischungen zu erkennen. Als Zielduft sollte daher derjenige Duft verwendet werden, der die beste Unterscheidung zwischen Teilnehmern mit und ohne Einschränkung des Geruchssinns ermöglichte. Bei den zwei Düften, die wir ausführlich untersucht haben (N=90), zeigte sich im direkten Vergleich, dass der Mittelwertsunterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bei Eugenol größer war als bei

PEA. Es lässt sich schlussfolgern, dass Eugenol besser als Zielduft für einen klinischen Riechtest zur Erkennung von Personen mit eingeschränkter olfaktorischer Funktion geeignet wäre. Eine Beurteilung der anderen acht Zieldüfte ist auf Grundlage dieser Studie wegen der geringen Stichprobengrößen nur oberflächlich möglich und sollte noch weitergehend untersucht werden.

Ein großer Vorteil des Aufbaus eines Riechtests auf Grundlage der Zieldufferkennung in Mischungen ist, dass keinerlei Training oder anderweitige Vorbereitung stattfinden muss und der Test ohne jegliche Art von Deskriptoren oder Benennung der Düfte funktioniert. So wäre auch die Entwicklung eines Selbsttests auf Basis von Aufgabe 1 denkbar.

7. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Mehrere Studien zeigen, dass Menschen Schwierigkeiten haben, mehr als vier Komponenten in einer Duftmischung zu identifizieren. Ebenso wichtig, wie eine schnelle Identifikation von Düften, ist jedoch auch die Fähigkeit, zwischen verschiedenen Düften unterscheiden zu können. Forschung an Mäusen hat gezeigt, dass sie einen erlernten Zielduft in Mischungen aus bis zu 14 Duftkomponenten erkennen können. Die menschliche Fähigkeit, einen bestimmten Duft in einer Mischung zu erkennen, wurde bisher nur anfänglich untersucht. Eine Studie fand heraus, dass Menschen einen bekannten Duft in einer Mischung mit bis zu zwölf Komponenten erkennen können. In der vorliegenden Studie wurde die Fähigkeit einen bestimmten Duft vor einem Hintergrund aus Störgerüchen (Distraktoren) zu erkennen, weiter untersucht. Es wurden zwei Aufgaben zur Zieldufterkennung in Duftmischungen entwickelt und sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit einer Einschränkung des Geruchssinns untersucht. Die Aufgaben sollten als mögliches Instrument für die Entwicklung eines Riechtests evaluiert werden.

Material und Methoden

An der klinischen Studie nahmen insgesamt 130 Personen teil. Neben 90 gesunden Probanden wurden 40 Patienten mit einer Einschränkung des Geruchssinns untersucht. Die Untersuchung zur Zieldufterkennung in Duftmischungen erfolgte anhand zweier Aufgaben (Aufgabe 1 und Aufgabe 2) mit jeweils drei Runden, in denen verschiedene Zieldüfte „erschnüffelt“ werden sollten. Als Zieldüfte wurden bei allen Teilnehmern Eugenol und Phenylethanol (PEA), sowie ein randomisierter dritter Zielduft eingesetzt. Jede Runde umfasste vier Stufen mit zunehmender Komplexität der Duftmischungen, wobei die größten Mischungen acht Duftkomponenten enthielten. Es handelte sich um Diskriminationsaufgaben, bei denen gemäß dem Forced-Choice-Prinzip jeweils aus drei (Aufgabe 1) oder zwei (Aufgabe 2) Mischungen diejenige mit dem Zielduft ausgewählt werden sollte. Insgesamt 60 Teilnehmer wurden zur Evaluierung der Test-Retest-Reliabilität zweimal untersucht. Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Teilnehmer nach möglichen Assoziationen mit den Zieldüften befragt.

Ergebnisse

Die Erkennung von Zieldüften in Mischungen mit bis zu acht Duftkomponenten war für die gesunden Teilnehmer möglich. Die Detektionsraten für die Zieldüfte Eugenol und PEA waren am höchsten in der ersten Stufe und am niedrigsten in der vierten Stufe. Die Detektionsraten unterschieden sich für die zehn Zieldüfte. Die Erkennung des Zielduftes wurde durch eine bestehende klare Assoziation mit dem gesuchten Zielduft positiv beeinflusst.

Im direkten Vergleich der Kontrollgruppe und der Patientengruppe zeigten die Patienten signifikant niedrigere Detektionsraten für Eugenol und PEA in allen Stufen und beiden Aufgaben. Die Detektionsraten korrelierten positiv mit den Ergebnissen des Riechschwellen- und Identifikationstests (Sniffin' Sticks Test). Die Test-Retest-Reliabilität des Zieldufterkennungstests war moderat, vergleichbar mit anderen Diskriminationstests.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Mensch durchaus in der Lage ist, einzelne Düfte vor einem Hintergrund aus Distraktoren zu erkennen und Komponenten in einer Mischung einzeln wahrzunehmen. Damit liefert die Studie Evidenz für die bemerkenswerten analytischen Fähigkeiten des menschlichen Geruchssystems.

Die Erkennung des Zielduftes wird von mehreren Faktoren beeinflusst: Eine Rolle spielt insbesondere der Zielduft selbst, die Größe der Mischungen (Anzahl der Distraktoren), die individuelle olfaktorische Funktion und das Vorhandensein einer Assoziation mit dem Zielduft. In dieser Studie wurde die Eignung von Tests zur Zieldufterkennung in Duftmischungen als Instrument zur Bestimmung der Riechleistung untersucht. Es zeigte sich eine gute Validität und Reliabilität der Tests. Das Design von Aufgabe 1 erscheint geeignet, um als Instrument für die Entwicklung eines Riechtests für den Einsatz im klinischen Kontext zu dienen.

8. Summary

Background and Objectives

Several studies show that people have difficulty identifying more than four components in a mixture of odors. However, the ability to discriminate between different odors is just as important as being able to identify odors quickly. Research on mice has shown that they can detect a learned target odorant in mixtures of up to 14 components. The human ability to recognize a specific odorant in a mixture has only been studied initially. One study found that humans could detect a familiar odorant in a mixture of up to twelve components. In the present study, the ability to detect a specific odorant against a background of distractors was further investigated. Two tasks for target odorant detection in mixtures were developed, and both healthy subjects and patients with an olfactory dysfunction were examined. The tasks were evaluated as a possible instrument for the development of an olfactory test.

Material and Method

A total of 130 people took part in the clinical study. In addition to 90 healthy subjects, 40 patients with an olfactory dysfunction were examined. The study on target odorant detection in mixtures was carried out using two tasks (task 1 and task 2), each with three rounds in which different target odors were to be "sniffed". Eugenol and Phenylethanol (PEA) were used as target odorants for all participants, as well as a randomized third target odorant. Each round comprised four levels of increasing complexity of the odor mixtures, with the largest mixtures containing eight components. These were predominantly discrimination tasks in which the mixture containing the target odorant was to be selected from three (task 1) or two (task 2) mixtures according to the forced-choice principle. A total of 60 participants were tested twice to evaluate the test-retest reliability. Following the test, the participants were asked about possible associations with the target odors.

Results

The detection of target odors in mixtures with up to eight components was possible for the healthy participants. The detection rates for the target odorants Eugenol and PEA were highest in the first and lowest in the fourth level. The detection rates differed for the ten target odorants. Detection of the target odorant was positively influenced by an existing clear association with it. In a direct comparison of the control group and the patient group, the patients showed significantly lower detection rates for Eugenol and PEA in all levels and both tasks. The detection rates correlated positively with the results of the olfactory threshold and identification test (Sniffin' Sticks Test). The test-retest reliability of the target odor detection test was moderate, comparable to other discrimination tests.

Implications

The results of this study show that humans are quite capable of detecting individual odors against a background of distractors and of perceiving components in a mixture individually. The study thus provides evidence for the remarkable analytical abilities of the human olfactory system. The recognition of the target odor is influenced by several factors: in particular, the target odorant itself, the size of the mixtures (number of distractors), the individual olfactory function and the presence of an association with the target odor. In this study, the suitability of tests for target odor recognition in mixtures as an instrument for assessing olfactory function was investigated. The tests showed good validity and reliability. The design of task 1 appears to be suitable as an instrument for the development of an olfactory test for use in a clinical context.

Literaturverzeichnis

- AWMF. (2023). *AWMF Leitlinie 017/050 „Riech- und Schmeckstörungen“*, Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC). AWMF.
- Bolding, K. A., & Franks, K. M. (2018). Recurrent cortical circuits implement concentration-invariant odor coding. *Science*, *361*(6407), eaat6904. <https://doi.org/10.1126/science.aat6904>
- Bottesi, L. (2022). *Auswirkungen von Riechtraining mit Aromatics auf das Riechvermögen und kognitive Funktionen bei Patienten mit Riechstörungen und gesunden Probanden* [Dissertation]. Technische Universität Dresden.
- Brann, J. H., & Firestein, S. J. (2014). A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Frontiers in Neuroscience*, *8*, 182. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, *343*(6177), 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Cain, W. S. (1976). Olfaction and the common chemical sense: Some psychophysical contrasts. *Sensory Processes*, *1*(1), 57–67.
- Cain, W. S., & Drexler, M. (1974). Scope and evaluation of odor counteraction and masking. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *237*(1), 427–439. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb49876.x>
- Cometto-Muñiz, J., & Hernández, S. (1990). Odorous and pungent attributes of mixed and unmixed odorants. *Perception & psychophysics*, *47*(4), 391–399. <https://doi.org/10.3758/BF03210879>
- Conti, M. Z., Vicini-Chilovi, B., Riva, M., Zanetti, M., Liberini, P., Padovani, A., & Rozzini, L. (2013). Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *28*(5), 391–399. <https://doi.org/10.1093/arclin/act032>
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.-S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: Development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *267*, 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life—An updated review. *Chemical Senses*, *39*(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Damm, M. (2009). Sinunasale Dysosmien. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen* (S. 61–63). Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-33244>
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). Diagnostik und

- Therapie von Riechstörungen. *HNO*, 67. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- Delank, K.-W., & Fechner, G. (1996). Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(3), 154–159. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997554>
- Dikeçligil, G. N., & Gottfried, J. A. (2024). What does the human olfactory system do, and how does it do it? *Annual Review of Psychology*, 75(1), 155–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-042023-101155>
- Doty, R. (2009). The olfactory system and its disorders. *Seminars in Neurology*, 29(1), 74–81. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025>
- Doty, R. L., & Hawkes, C. H. (2019). Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 325–360). Elsevier.
- Durante, M. A., Kurtenbach, S., Sargi, Z. B., Harbour, J. W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G. M., Matsunami, H., & Goldstein, B. J. (2020). Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature Neuroscience*, 23(3), 323–326. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0587-9>
- Eccles, R., & Jones, A. S. (1983). The effect of menthol in nasal resistance to air flow. *The Journal of Laryngology & Otology*, 97(8), 705–709. <https://doi.org/10.1017/S002221510009486X>
- Frasnelli, J., Hummel, T., Berg, J., Huang, G., & Doty, R. L. (2011). Intranasal localizability of odorants: Influence of stimulus volume. *Chemical Senses*, 36(4), 405–410. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr001>
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Powlishta, K. K., Coats, M. A., Muich, S. J., Grant, E., Miller, J. P., Storandt, M., & Morris, J. C. (2005). The AD8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, 65(4), 559–564. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a>
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Hähner, A., Hummel, T., & Stuck, B. A. (2014). Riechstörungen und ihre Therapie. *HNO*, 62(12), 860–866. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2924-3>
- Hähner, A., Masala, C., Walter, S., Reichmann, H., & Hummel, T. (2019). Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss.

- Journal of Neurology*, 266, 339–345. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9135-x>
- Hopfield, J. J. (1999). Odor space and olfactory processing: Collective algorithms and neural implementation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(22), 12506–12511. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.22.12506>
- Hummel, T., & Frasnelli, J. (2019). The intranasal trigeminal system. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 119–134). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00008-3>
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305–313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>
- Hummel, T., Power Guerra, N., Gunder, N., Hähner, A., & Menzel, S. (2023). Riechen und Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 102(S 01), S67–S92. <https://doi.org/10.1055/a-1957-3267>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). *Riech- und Schmeckstörungen*. Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Jinks, A., & Laing, D. G. (1999). A limit in the processing of components in odour mixtures. *Perception*, 28(3), 395–404. <https://doi.org/10.1068/p2898>
- Jinks, A., & Laing, D. G. (2001). The analysis of odor mixtures by humans: Evidence for a configurational process. *Physiology & Behavior*, 72(1–2), 51–63. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00407-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00407-8)
- Jones, A. S., Crosher, R., Wight, R. G., Lancer, J. M., & Beckingham, E. (1987). The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 12(6), 461–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1987.tb00233.x>
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 71(4), 241–250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Koulakov, A., Gelperin, A., & Rinberg, D. (2007). Olfactory coding with all-or-nothing glomeruli. *Journal of Neurophysiology*, 98(6), 3134–3142. <https://doi.org/10.1152/jn.00560.2007>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression

- severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Laing, D. G., & Francis, G. W. (1989). The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiology & Behavior*, 46(5), 809–814. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90041-3)
- Laing, D. G., & Glemarec, A. (1992). Selective attention and the perceptual analysis of odor mixtures. *Physiology & Behavior*, 52(6), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90458-E](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90458-E)
- Landis, B. N., Welge-Lüssen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). “Taste Strips” – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of Neurology*, 256, 242–248. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
- Laska, M., Distel, H., & Hudson, R. (1997). Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chemical Senses*, 22(4), 447–456. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.4.447>
- Liu, D. T., Besser, G., Lang, M., Sharma, G., Pablik, E., Renner, B., & Mueller, C. A. (2020). Odor mixtures in identification testing using Sniffin’ Sticks: The SSomix test. *Scientific Reports*, 10(1), 8155. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65028-7>
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1996). Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 267–277. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.22.2.267>
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1998a). The influence of chemical complexity on the perception of multicomponent odor mixtures. *Perception & Psychophysics*, 60(4), 650–661. <https://doi.org/10.3758/BF03206052>
- Livermore, A., & Laing, D. G. (1998b). The influence of odor type on the discrimination and identification of odorants in multicomponent odor mixtures. *Physiology & Behavior*, 65(2), 311–320. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00168-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00168-1)
- Lötsch, J., Huster, A., & Hummel, T. (2022). Sorting of odor dilutions is a meaningful addition to assessments of olfactory function as suggested by machine-learning-based analyses. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 4012. <https://doi.org/10.3390/jcm11144012>
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. *HNO*, 12(62), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Manzini, I., Schild, D., & Di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological Reviews*, 102(1), 61–154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>

- Møller, P., & Köster, E. P. (2023). Why human olfaction should not be modeled on theories and tasks of vision. *Frontiers in Psychology*, *14*, 1244480. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1244480>
- Mombaerts, P. (2004). Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: The one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(1), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.014>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *276*(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K. W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., Kaur, R., Liuzza, M. T., Pepino, M. Y., Schöpf, V., Pereda-Loth, V., Olsson, S. B., Gerkin, R. C., Rohlfs Domínguez, P., Albayay, J., ... Hayes, J. E. (2020). More than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses*, *45*(7), 609–622. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>
- Pellegrino, R., Mainland, J. D., Kelly, C. E., Parker, J. K., & Hummel, T. (2021). Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical Senses*, *46*, bjab046. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab046>
- Penker, S., Licht, T., Hofer, K. T., & Rokni, D. (2020). Mixture coding and segmentation in the anterior piriform cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *14*, 604718. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.604718>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training—Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *141*, 104853. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Klockow, M., Yoshino, A., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). q-Powders: A quick test for screening retronasal olfactory disorders with tasteless powders. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *279*(2), 779–784. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06849-8>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Poupon, D., Fernandez, P., Archambault Boisvert, S., Migneault-Bouchard, C., & Frasnelli, J. (2018). Can the identification of odorants within a mixture be trained? *Chemical Senses*, *43*(9), 721–726. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy060>

- Prehn-Kristensen, A., Wiesner, C., Bergmann, T. O., Wolff, S., Jansen, O., Mehdorn, H. M., Ferstl, R., & Pause, B. M. (2009). Induction of empathy by the smell of anxiety. *PLOS ONE*, *4*(6), e5987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005987>
- Rauwerda, N. L., Tovote, K. A., Peeters, A. C. T. M., Sanderman, R., Emmelkamp, P. M. G., Schroevers, M. J., & Fleer, J. (2018). WHO-5 and BDI-II are acceptable screening instruments for depression in people with diabetes. *Diabetic Medicine*, *35*(12), 1678–1685. <https://doi.org/10.1111/dme.13779>
- Rokni, D., Hemmelder, V., Kapoor, V., & Murthy, V. N. (2014). An olfactory cocktail party: Figure-ground segregation of odorants in rodents. *Nature Neuroscience*, *17*(9), 1225–1232. <https://doi.org/10.1038/nn.3775>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, *116*(6), 901–905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Roos, D., Klein, M., Deeg, D., Doty, R., & Berendse, H. (2022). Prevalence of prodromal symptoms of Parkinson's disease in the late middle-aged population. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*, 1–8. <https://doi.org/10.3233/JPD-213007>
- Sekine, R., Hahner, A., Laudien, M., Mori, E., & Hummel, T. (2022). Ratings of trigeminal stimulation in patients with olfactory loss. *Rhinology*, *60*(4), 313–315. <https://doi.org/10.4193/rhin21.483>
- Stern, M., Bolding, K. A., Abbott, L., & Franks, K. M. (2018). A transformation from temporal to ensemble coding in a model of piriform cortex. *eLife*, *7*, e34831. <https://doi.org/10.7554/eLife.34831>
- Stettler, D. D., & Axel, R. (2009). Representations of odor in the piriform cortex. *Neuron*, *63*(6), 854–864. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.005>
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical Senses*, *35*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., Le Bon, A.-M., & Coureaud, G. (2014). The perception of odor objects in everyday life: A review on the processing of odor mixtures. *Frontiers in Psychology*, *5*, 504. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00504>
- Tomori, Z., Lemáková, S., & Holéciová, A. (1977). Defensive reflexes of the respiratory tract in dogs. *Physiologia Bohemoslovaca*, *26*(1), 49–54.
- Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 well-being index: A systematic review of the literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *84*(3), 167–176. <https://doi.org/10.1159/000376585>
- Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and

- smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, 255(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>
- Verbeurgt, C., Wilkin, F., Tarabichi, M., Gregoire, F., Dumont, J. E., & Chatelain, P. (2014). Profiling of Olfactory Receptor Gene Expression in Whole Human Olfactory Mucosa. *PLOS ONE*, 9(5), e96333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096333>
- Weiss, T., Snitz, K., Yablonka, A., Khan, R. M., Gafsou, D., Schneidman, E., & Sobel, N. (2012). Perceptual convergence of multi-component mixtures in olfaction implies an olfactory white. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(49), 19959–19964. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208110109>
- Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2014). Postinfectious and post-traumatic olfactory disorders. In *Management of Smell and Taste Disorders*. Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-91135>
- Welge-Lüssen, A., & Wolfensberger, M. (2006). Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 125–132. <https://doi.org/10.1159/000093758>
- Yoshida, I., & Mori, K. (2007). Odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(34), 9105–9114. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2720-07.2007>
- Zak, J. D., Reddy, G., Konanur, V., & Murthy, V. N. (2024). Distinct information conveyed to the olfactory bulb by feedforward input from the nose and feedback from the cortex. *Nature Communications*, 15(1), 3268. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47366-6>
- Zhao, K., Jiang, J., Blacker, K., Lyman, B., Dalton, P., Cowart, B. J., & Pribitkin, E. A. (2014). Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *The Laryngoscope*, 124(3), 589–595. <https://doi.org/10.1002/lary.24265>

Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit basieren auf dem englischsprachigen Manuskript zur Publikation der vorliegenden Studie, das zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertationsschrift noch nicht veröffentlicht wurde.

Titel: Detection of odorants in odor mixtures among healthy people and patients with olfactory dysfunction

Autoren: Eva Drnovsek^{*1}, Kristina Weitkamp^{*1}, Venkatesh N. Murty^{2,3}, Edanur Gurbuz^{1,4}, Antje Hähner¹, Thomas Hummel¹

*Contributed equally

¹Smell and Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

²Center for Brain Science, Harvard University, Cambridge, MA 02138

³Department of Molecular & Cellular Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138

⁴Faculty of Medicine, Mugla Sitki Kocman University, Mugla, Turkiye

Drnovsek, E. *, Weitkamp, K. *, Murty, V. N., Gurbuz, E., Hähner, A., & Hummel, T. Detection of odorants in odor mixtures among healthy people and patients with olfactory dysfunction. (under review)

Anhang

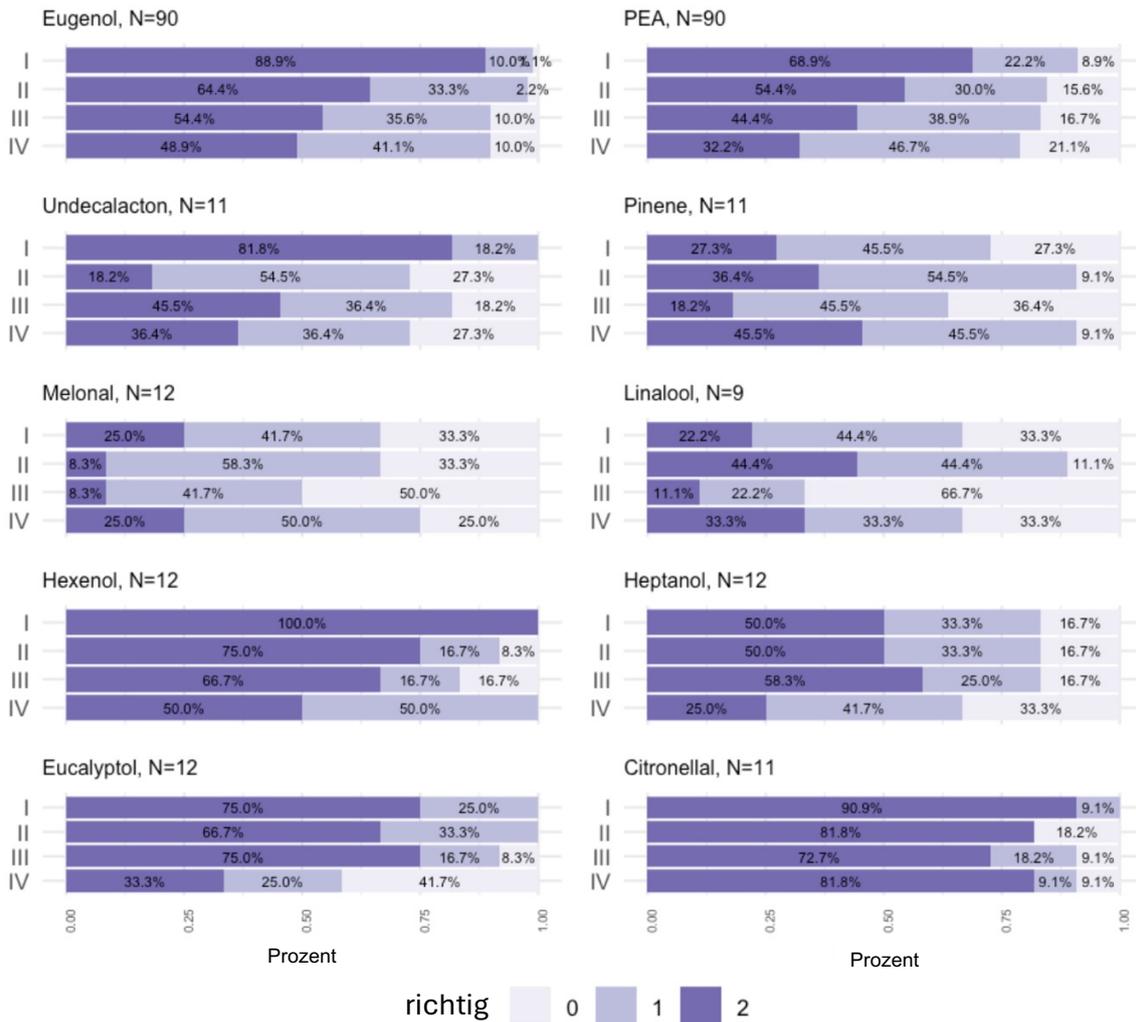


Abbildung A 1: Die relativen Häufigkeiten der korrekten Antworten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 1. Je Stufe gab es zwei Runden, entsprechend konnten 2, 1 oder 0 richtige Antworten gegeben werden.

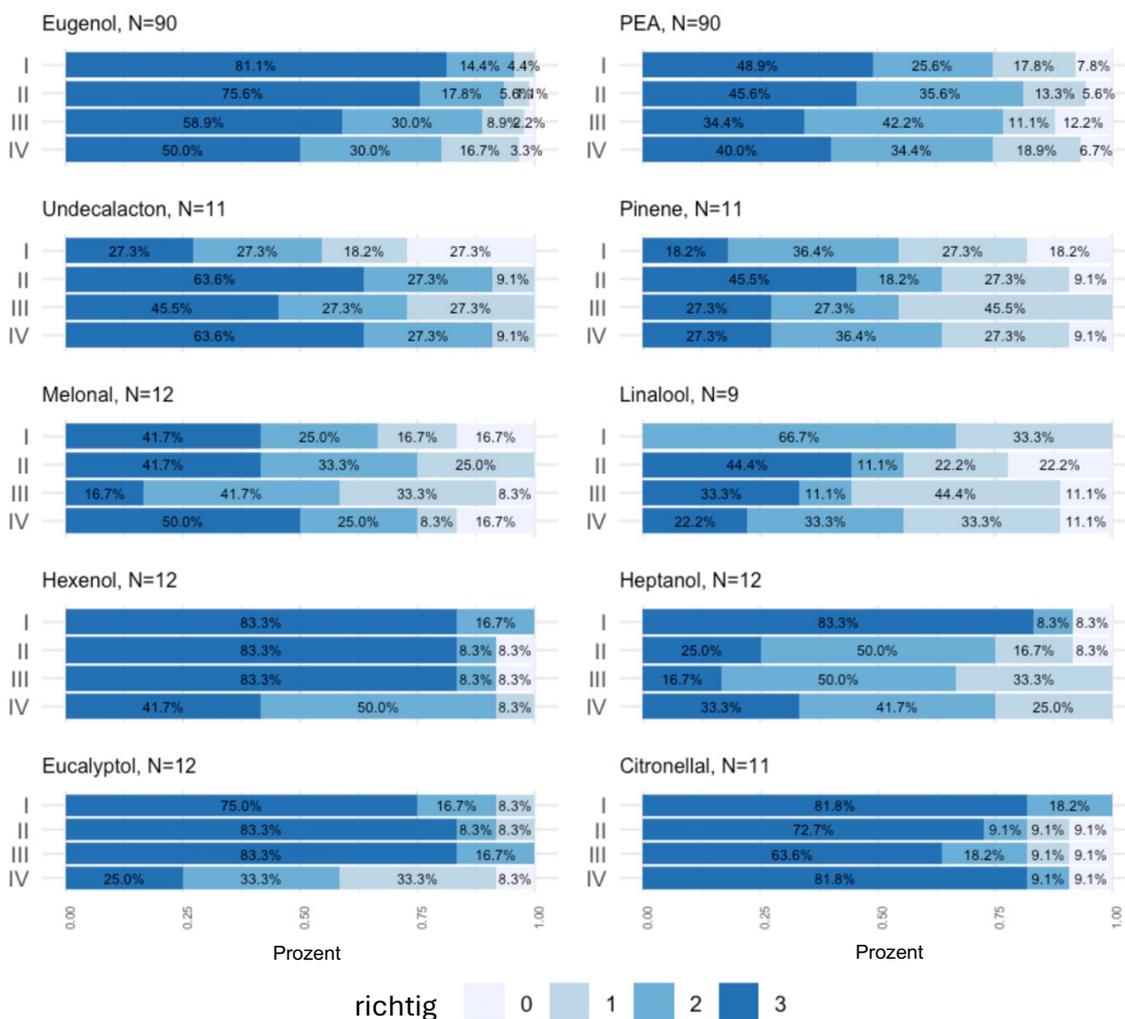


Abbildung A 2: Die relativen Häufigkeiten der korrekten Antworten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 2. Pro Stufe gab es drei Runden, entsprechend konnten 3, 2, 1 oder 0 richtige Antworten gegeben werden.

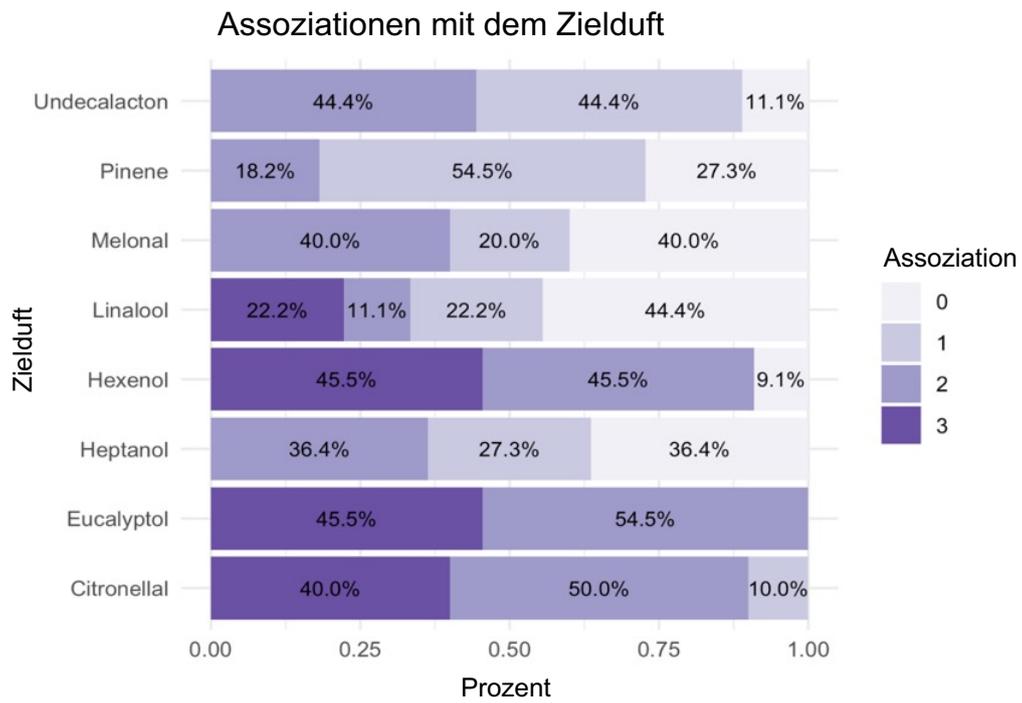


Abbildung A 3: Assoziationen mit den dritten Zieldüften. 0= keine Assoziation, 1= unklare Assoziation, 2= klare Assoziation, jedoch nicht korrekt identifiziert, 3= korrekt identifiziert. Die Daten der gesunden Teilnehmer sind enthalten.

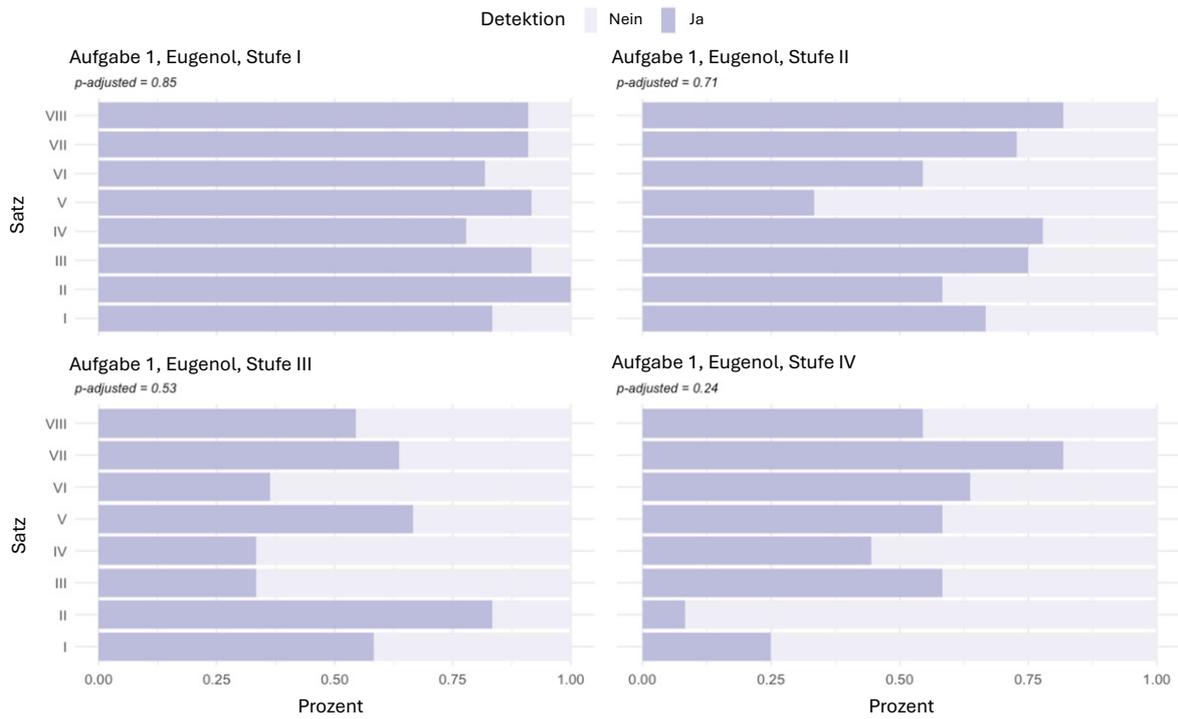
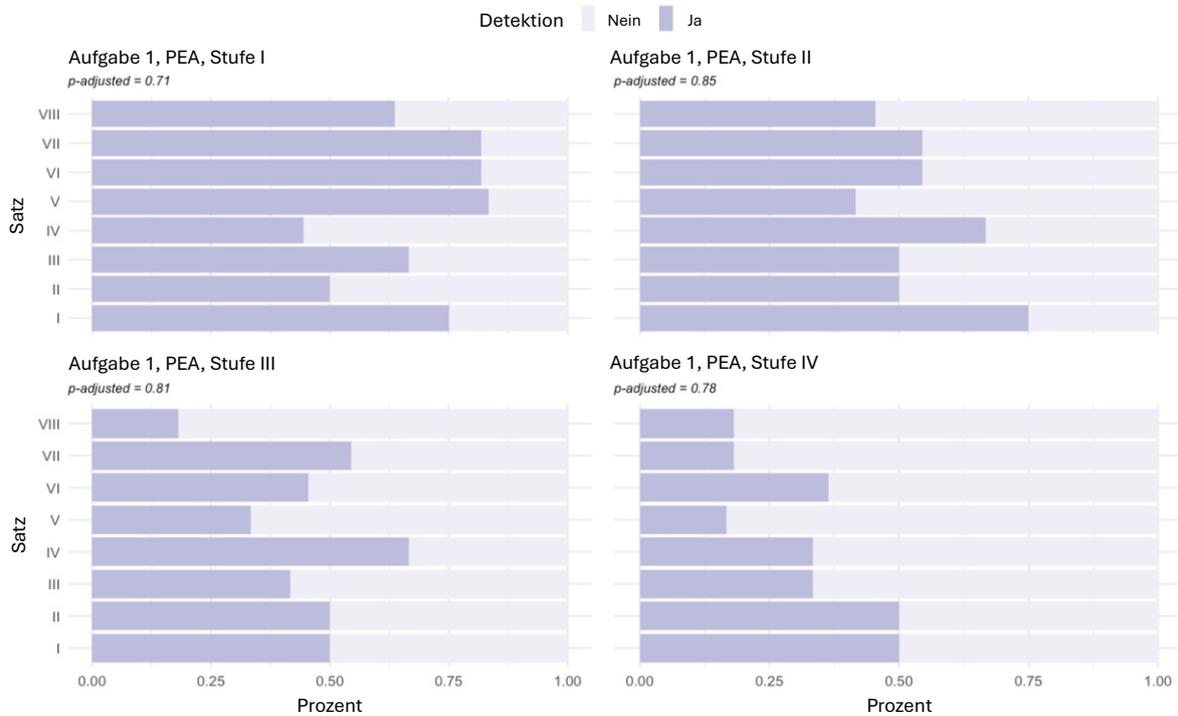


Abbildung A 4: Detektionsraten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 1 für Eugenol (oben) und PEA (unten). Jeder Graph zeigt die Detektionsraten einer Stufe für einen der 8 Testsätze. Die Detektionsraten wurden mithilfe eines χ^2 -Tests mit Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests verglichen.



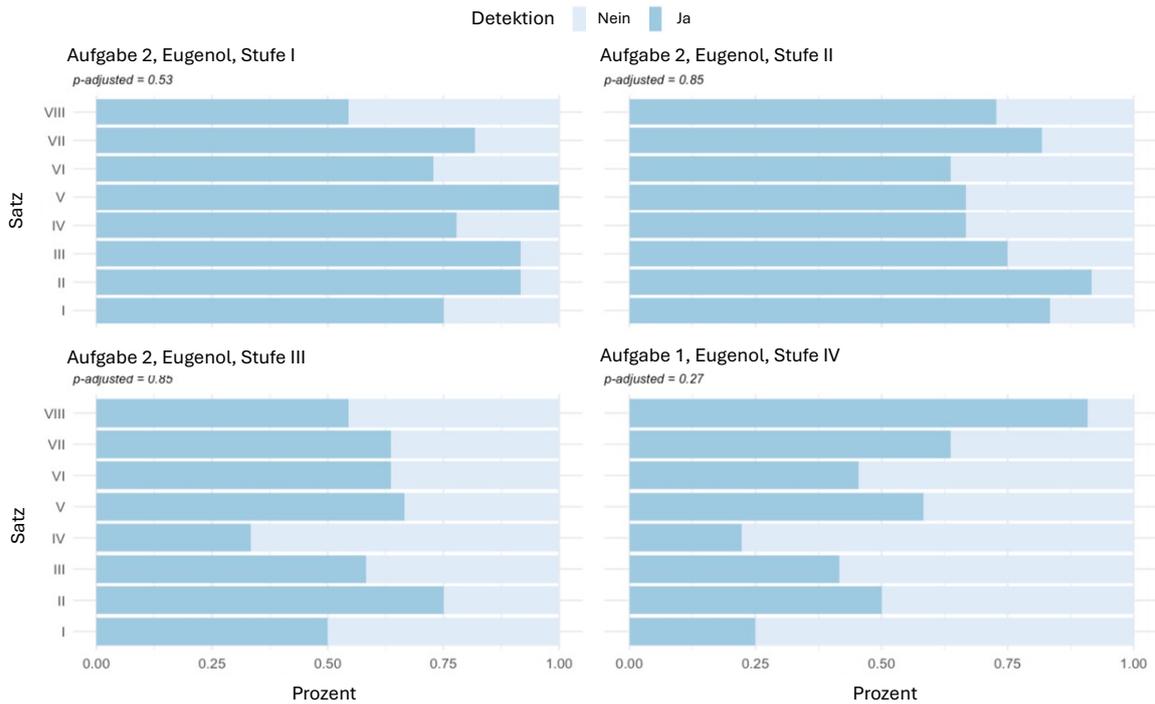
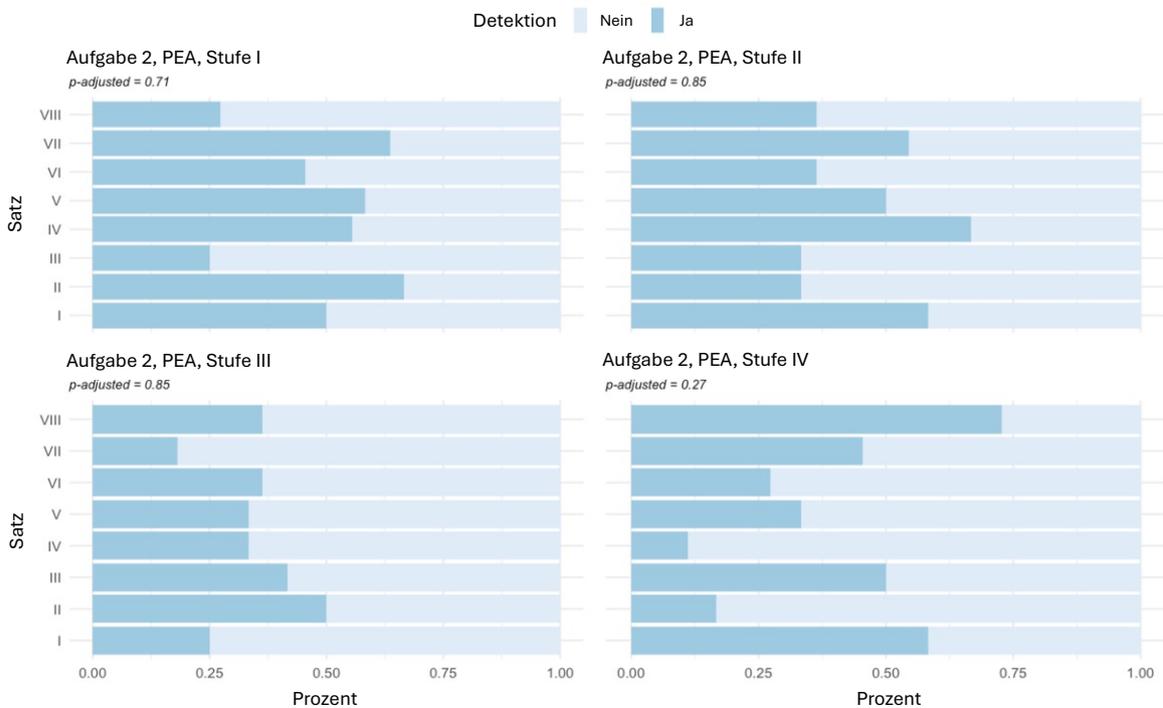


Abbildung A 5: Detektionsraten der gesunden Teilnehmer in Aufgabe 2 für Eugenol (oben) und PEA (unten). Jeder Graph zeigt die Detektionsraten einer Stufe für einen der 8 Testsätze. Die Detektionsraten wurden mithilfe eines χ^2 -Tests mit Benjamini & Hochberg Korrektur für multiple Tests verglichen



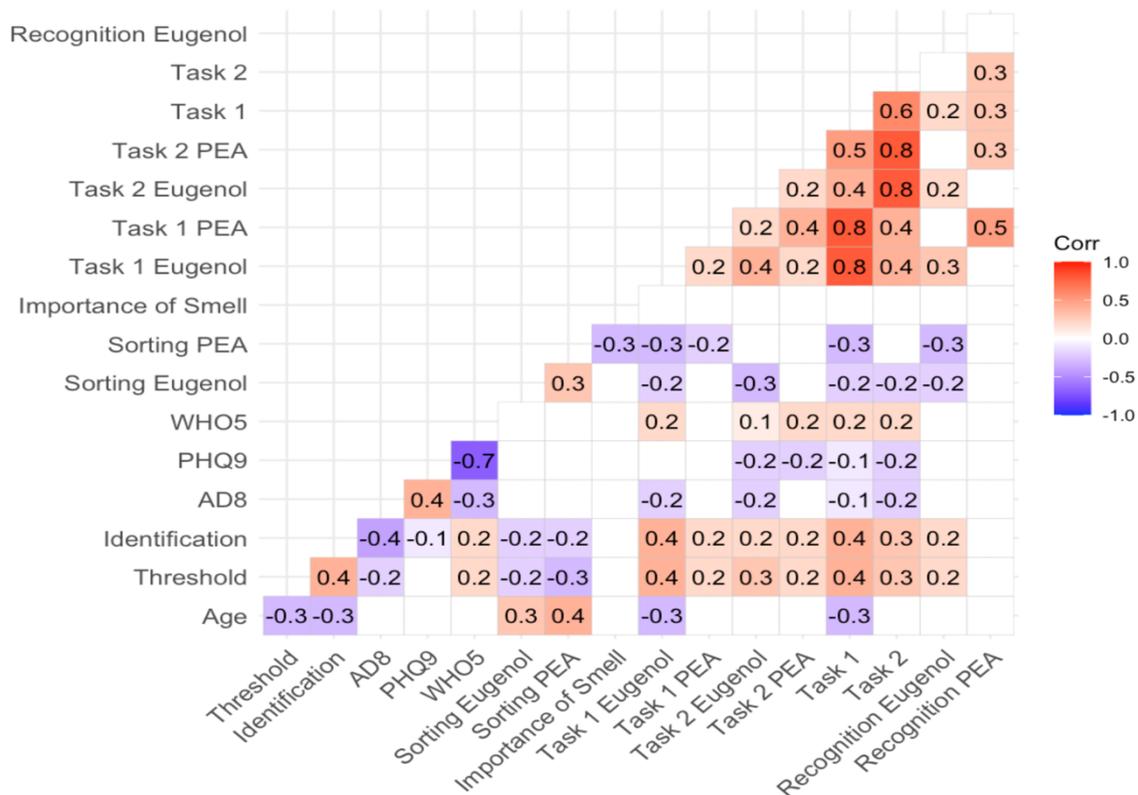


Abbildung A 6: Die Korrelationsmatrix zeigt die Zusammenhänge der Ergebnisse aller Untersuchungsteile. Die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Fragebögen, der Intensitätsrangfolge, der Sniffin' Sticks Tests, der Zieldufterkennung in Mischungen (Gesamtwerte) und der Assoziationen mit dem Zielduft wurden ermittelt. Nur signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind abgebildet.

AD8 – Fragebogen zu Demenz

PHQ-9 - Fragebogen zur Erfassung von Wohlbefinden und Depression

WHO – 5 – Fragebogen zum Wohlbefinden

Importance of Smell – Fragebogen zur individuellen Bedeutung des Geruchssinns

Sorting Eugenol und Sorting PEA – Intensitätsrangfolgen

Recognition Eugenol und PEA – Assoziationen mit dem Zielduft

Threshold – Riechschwellentest Sniffin' Sticks

Identification – Identifikationstest Sniffin' Sticks

Task1 – Aufgabe 1

Task 2 – Aufgabe 2

Duft	angenehm**	Intensität***	Irritation***	bekannt^	Lateralisierung^^
Eugenol	1.0 (-1 – 3)	4.5 (3.8 – 5.5)	0.5 (0 – 1.8)	5 (63%)	8.0 (6.0 – 10.1)
PEA	2.0 (0.8 – 4.0)	3.5 (2.0 – 5.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	4 (50%)	11.5 (8.3 – 14.0)
Eucalyptol	2.5 (2.0 – 3.0)	5.5 (3.0 – 7.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	8 (100%)	12.0 (8.0 – 15.8)
Heptanol	1.0 (-0.3 – 3.0)	5.0 (3.8 – 7.0)	0.0 (0.0 – 3.0)	4 (50%)	12.0 (9.8 – 17.0)
Linalool	3.5 (0.3 – 4.3)	4.5 (3.8 – 6.3)	0.0 (0.0 – 1.5)	7 (88%)	11.0 (7.75 – 11.3)
Melonal	3.0 (1.5 – 4.3)	6.5 (5.5 – 7.3)	0.0 (0.0 – 0.5)	7 (88%)	11.0 (10.0 – 13.8)
Undecalacton	3.0 (1.5 – 4.3)	4.0 (3.8 – 5.5)	0.0 (0.0 – 0.0)	6 (75%)	12.5 (10.8 – 14.5)
Pinene	1.0 (-0.8 – 2.5)	3.5 (3.0 – 4.0)	0.0 (0.0 – 1.8)	4 (50%)	11.0 (8.5 – 15.0)
Citronellal	2 (-0.3 – 4)	7.0 (4.8 – 8.0)	0.0 (0.0 -2.0)	8 (100%)	11.5(8.8 – 13.5)
Hexenol	1.5 (0.0 – 3.3)	5.0 (3.8 – 6.3)	0.0 (0.0 -0.3)	7 (88%)	11.5 (10.0 – 17.0)
Vergleich*	$p = 0.74$	$p = 0.19$	$p = 0.45$	$p = 0.07$	$p = 0.59$

Tabelle A 8: Ergebnisse der Untersuchung zur Lateralisierung. Außerdem sind die Ergebnisse der Bewertung der Intensität, Irritation, Behaglichkeit und Bekanntheit aufgeführt.

* es wurden Kruskal Wallis oder χ^2 -Tests. durchgeführt

** auf einer Skala von -5 bis 5

*** auf einer Skala von 0 bis 10

^ Zwei Optionen: bekannt oder nicht. Berichtet wird die relative Anzahl der Personen in Prozent, die den Duft als bekannt bewertet hatten.

^^ Lateralisierungstest wurde 20-mal wiederholt, die Anzahl der richtigen Antworten wird berichtet.