

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

**Untersuchung der olfaktorischen Funktion eines
gesunden Studienkollektivs mittels eines erweiterten
Riechtestverfahrens**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Anne Huster

aus Marienberg

Dresden, 2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis und Mathematische Ausdrücke	IV
1 Einleitung	1
1.1 Motivation der Arbeit	2
1.2 Fragestellung und Konzeption der Arbeit	3
2 Theoretische Grundlagen	5
2.1 Anatomische und Physiologische Voraussetzungen	5
2.2 Entstehung des Olfaktorischen Sinneseindrucks	7
2.3 Intranasaler Trigeminaler Sinneseindruck	10
2.4 Etablierte Methoden zur Untersuchung des Riechvermögens	12
2.4.1 Screening Tests	12
2.4.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test - (UPSIT)	13
2.4.3 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test - (CCCRC)	13
2.4.4 T&T Olfaktometer	14
2.4.5 Sniffin' Sticks Testbatterie	14
2.4.6 Retronasale Testmethoden	14
2.4.7 Trigeminale Testmöglichkeiten	15
2.5 Umriss des Prinzips des Maschinellen Lernens	15
2.5.1 Überwachtes Lernen	15
2.5.2 Unüberwachtes Lernen	16
2.5.3 Algorithmenbewertung	17
2.5.4 Maschinelles Lernen im Kontext olfaktorischer Forschung	18
3 Material und Methoden	21
3.1 Studiendesign und Teilnehmende	21
3.2 Ablauf der Untersuchung	22
3.2.1 Fragebögen	23
3.2.2 Angepasster Sniffin' Sticks Test	25
3.2.3 Duftstoffe der Erweiterungstests	28
3.2.4 Entfernungstest mit Erdnussbutter	28

3.2.5	Ordnen von Konzentrationsrangfolgen	29
3.2.6	Diskriminationstest für Enantiomere	29
3.2.7	Lateralisierungstest mittels Eucalyptol	30
3.2.8	Schwellentest nach Exposition mit PEA-gefülltem Nasenclip	31
3.3	Datenauswertung	32
3.3.1	Statistische Testverfahren bei den Unterschiedsbetrachtungen von Subgruppen	34
3.3.2	Vorbereitung der Daten	34
3.3.3	Korrelations- und Clusterstrukturenanalyse mit Methoden des Unüberwachten Lernens	34
3.3.4	Gezielte Analysen zum Herausfiltern der einflussreichsten Variablen auf die Datenstruktur	38
4	Ergebnisse	43
4.1	Anamnesedaten	43
4.2	Statistik der olfaktorisch relevanten Rohdaten	44
4.2.1	Deskriptive Kennzahlen des Gesamtkollektivs	44
4.2.2	Ergebnisse in Abhängigkeit von den Eigenschaften Alter und Geschlecht	46
4.2.3	Duftstoff-bezogene Leistungsunterschiede in der Sortierungsaufgabe	49
4.2.4	Triplett-abhängige Ergebnisse im Diskriminationstest für Enantiomere	50
4.3	Datenvorbereitung für die weiterführende Analyse	50
4.3.1	Veranschaulichung einer Transformationsanalyse am Beispiel der Variable BMI	51
4.3.2	Bezeichnungs- und Transformationsübersicht	53
4.4	Unterschiedsanalyse in Bezug auf die olfaktorische Diagnosegruppe	54
4.5	Korrelationsmatrix	55
4.5.1	Korrelationen innerhalb zusammengehöriger Tests	56
4.5.2	Korrelationen zwischen unterschiedlichen Tests/Parametern	56
4.6	Hauptkomponentenanalyse	59
4.7	Clusteranalysen	62
4.7.1	Vergleich Clusterverfahren	62
4.7.2	Übersicht Clusterlösung k-Means $k = 2$	64
4.7.3	Unterschiede der beiden geformten Cluster	65
4.8	Ergebnisse der Feature Selection Prozesse	69
4.8.1	Auswahlanzahlen Zugehörigkeit „Cluster“ versus Zugehörigkeit „Diagnosegruppe“	71
4.8.2	Beurteilungen der Einteilungsleistung	72
4.9	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	74
5	Diskussion	75
5.1	Ergebnisse der Studie	75
5.1.1	Ergebnisse des Testkollektivs in den psychophysischen Tests	75

5.1.2	Fragebogen zur Geruchsbedeutung im Alltag	85
5.1.3	Datenstruktur - erhaltene Cluster und einflussreichste Variablen mit Rückbezug zu den Eingangshypothesen	86
5.2	Methodik	88
5.2.1	Testkollektiv	88
5.2.2	Testverfahren und Fragebogen	89
5.2.3	Eingesetzte Methoden im Prozess der datenbasierten Auswertung . .	91
5.3	Limitationen	92
5.4	Fazit und Ausblick	94
6	Zusammenfassung	97
7	Summary	99
	Literaturverzeichnis	99
	Publikation	VII
	Danksagung	VIII
	Anlagen	
	Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	
	Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben	

1 Einleitung

„But without smell, the world around me seemed suddenly strange and stagnant. It was as if I was watching myself in a movie, present but not wholly, interested but not engaged“
- *„Aber ohne Geruch schien die Welt um mich plötzlich seltsam und unbewegt. Es war als würde Ich mich selbst in einem Film sehen, anwesend aber nicht gänzlich, interessiert aber nicht eingebunden“* (Birnbaum, 2012, S.87).

Das Riechvermögen gehört phylogenetisch betrachtet zu den ältesten Sinnesmodalitäten und damit zu den ersten Kommunikations- und Reizverarbeitungsmöglichkeiten in Bezug auf die Umwelt sowie zu anderen Organismen (Hoover, 2010). Der allgemeine strukturelle Aufbau und die Organisation folgen dabei hoch konservierten Prinzipien (Ache & Young, 2005). Einzigartige Eigenschaften unterscheiden das olfaktorische System essenziell von den anderen Sinnen. Zum einen zeichnen sich die Nervenzellen des Riechepithels und des olfaktorischen Bulbus durch die Fähigkeit zur Regeneration und Neurogenese aus (Bédard & Parent, 2004; Durante et al., 2020; Monti Graziadei & Graziadei, 1979). Zum anderen fasziniert die Rolle der olfaktorischen Neurone als vorgelagerter Teil des Gehirns, welcher sozusagen direkt in Verbindung mit der Außenwelt steht (Hoover, 2010).

Trotz dieser Alleinstellungsmerkmale spielt das Riechen im direkten Vergleich mit unseren anderen Sinnen im Alltag eher eine untergeordnete Rolle. Wir schätzen die Bedeutung unserer visuellen und auditiven Fähigkeiten höher ein und scheinen den generierten Informationen durch das Hören und Sehen ebenfalls mehr zu vertrauen (Sela & Sobel, 2010). Ausgehend von diesen Erkenntnissen wirft sich die provokative Frage auf, ob man den Geruchssinn im alltäglichen Leben wirklich missen würde. Studien zeigen, dass Riechstörungen mit spürbaren Einschnitten in die Lebensqualität einhergehen können (Croy et al., 2014).

Wenn auch bestimmte Prozesse oft unterbewusst stattfinden, so besitzt unser olfaktorisches System elementare Funktionen. Im Zuge der Nahrungsaufnahme hilft der Geruchssinn verdorbene Lebensmittel zu identifizieren, ist maßgeblich über die retronasale Passage an der Geschmacksbildung beteiligt und nimmt großen Einfluss auf unser Essverhalten (Aschenbrenner et al., 2008). Potenzielle Gefahrenquellen wie zum Beispiel Gasaustritte oder Rauch können ebenfalls über die Nase detektiert werden. Ferner sind viele Komponenten der sozialen Interaktion und Kommunikation, beispielsweise Sexualverhalten (Bendas et

al., 2018), Partnerwahl sowie Emotion oder Erinnerungen (Calvi et al., 2020) von Düften und deren Wahrnehmung beeinflusst. (Stevenson, 2010)

Zu welchen Einschränkungen der Lebensqualität Beeinträchtigungen der Riechfunktion führen können, fasst das eingehende Zitat von Molly Birnbaum zusammen. Die Autorin erlitt eine posttraumatische Riechstörung und schildert in ihrem Buch „Season to Taste - How I lost my Sense of Smell and Found My Way“ ihre Erfahrungen (Birnbaum, 2012).

1.1 Motivation der Arbeit

In epidemiologischen Studien wurden hinsichtlich der allgemeinen Prävalenz von Riechstörungen Werte zwischen drei und zwanzig Prozent erhoben (Boesveldt et al., 2017). Diese steigen bei der Betrachtung der Altersklasse der über 75-Jährigen auf bis zu 60 % an (Brämerson et al., 2004; Murphy et al., 2002). Im Rahmen der COVID-19-Pandemie stellten Veränderungen der olfaktorischen und gustatorischen Funktion Kardinalsymptome dar und wurden im Schnitt von 47 % der Betroffenen berichtet (Hopkins & Kelly, 2021).

Betrachtet man diese Daten vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die subjektive Einschätzung der Riechleistung oft schlecht mit objektiv erhobenen Messdaten korreliert (Landis et al., 2003), gelangt man unweigerlich zu der Schlussfolgerung, wie essenziell die Durchführung von Riechtestungen im klinischen Setting zur Quantifizierung und Qualifizierung ist.

Die geläufigsten psychophysischen Testverfahren greifen in der Regel auf die Kombination beziehungsweise isolierte Durchführung der Kategorien Schwellenbestimmung, Diskriminationsvermögen zwischen unterschiedlichen Düften und Identifikation von, dem kulturellen und geographischen Raum angepassten, Düften zurück (Cain et al., 1988; Doty et al., 1984; Hummel et al., 1997; Thomas-Danguin et al., 2003). Da im klinischen Alltag häufig Effizienz und Zeitdruck dominieren, wurden viele Bestrebungen unternommen, bestehende Test-Kits zu vereinfachen und Screening-Verfahren zu etablieren, welche zum Teil auf der Erkennung von nur fünf oder weniger Düften basieren. Der Vorteil dieser Kurzversionen mit minimalem Zeit- und Materialaufwand zu einer ersten kategorialen Einordnung wie Normosmie oder Anosmie zu gelangen (Hummel et al., 2001, 2010; Jackman & Doty, 2005; Joseph et al., 2019), ist von der Tatsache begleitet, dass darüber hinaus keine weiteren detaillierten Schlussfolgerungen gezogen werden können und das Auflösungsvermögen stark eingeschränkt ist.

Im Hinblick auf die Entwicklung und Evaluation neuer Therapieansätze von Riechstörungen mittels Pharmaka oder Riechtraining ist die Notwendigkeit gegeben, individuelle Geruchsfunktionen mittels diagnostischer Tools umfangreich abbilden zu können. Um der Komplexität und dem Facettenreichtum des individuellen olfaktorischen Phänotyps im Rahmen von klinischen Tests gerecht werden zu können, erscheint es unvermeidlich, Erweiterungen beziehungsweise Ergänzungen olfaktorischer Untersuchungsmethoden zu evaluieren.

1.2 Fragestellung und Konzeption der Arbeit

Mit dieser Zielsetzung wurde eine explorative Querschnittsstudie entworfen, welche den informativen Zugewinn von weiterführenden psychophysischen Tests zusätzlich zur Durchführung der Sniffin' Stick Testbatterie untersuchte. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sich die ergänzend gewählten Untersuchungen gut in den materiellen und strukturellen Rahmen des etablierten Ablaufs der Sniffin' Stick Testbatterie integrieren ließen und einzeln betrachtet einen durchschnittlichen Zeitaufwand von 20 Minuten nicht überschritten, um eine mögliche Einbindung in einen Routinetestablauf realistisch zu gestalten. Die Erweiterungen beinhalteten einen Entfernungstest mit Erdnussbutter, einen Adaptationstest der Schwellenbestimmung nach Zielduftexposition, einen trigeminalen Lateralisierungstest mit Eucalyptol, eine Sortierungsaufgabe zweier Verdünnungsreihen für die Duftstoffe Phenylethylalkohol (PEA) und Eugenol sowie einen Enantiomer-Diskriminationstest. Zudem wurde eine Fragebogenerhebung zur individuellen Einschätzung der Bedeutung des Geruchssinns im Alltag ergänzt.

Die Grundhypothese der Studie impliziert:

- **Es existieren mehr Feinabstufungen und Variationen im olfaktorischen Phänotyp als die isolierte Bestimmung von Schwelle, Diskrimination und Identifikation (SDI) erfassen kann.**

Um der Komplexität dieser Fragestellung gerecht werden zu können und in Zusammenschau der Tatsachen, dass der erhobene Parameterraum sehr umfangreich ist, von Phänomenen wie Redundanz ausgegangen werden muss und weiterhin in der Analyse keiner der gewählten Erweiterungstests präferiert werden soll, wurden die ersten deskriptiven Veranschaulichungen und Unterschiedsanalysen mit einem datenbasierten Auswertungsansatz ergänzt.

Dieser setzte sich aus mehreren Teilabschnitten zusammen. Nach Datenvorbereitung und Transformation folgte eine unüberwachte Strukturanalyse im Datensatz im Hinblick auf die Grundhypothese der Arbeit mit der Annahme:

- **Die detektierte Clusterstruktur weicht von der Zuordnung anhand des SDI-Wertes in Diagnosegruppen ab.**

Im Anschluss wurden überwachte Methoden zur Unterschiedsbetrachtung und Beurteilung der einflussreichsten Variablen der erhaltenen Datenstruktur angewendet. In Bezug zur Grundfragestellung der Arbeit wurde hierfür die vorausgehende Hypothese überprüft:

- **Die erreichten Werte der Einzeltests der Sniffin' Sticks markieren nicht die entscheidenden Variablen zur Clusterzuordnung.**

Für die Umsetzung der Teilschritte und speziell im Bereich der Feature Selection wurden Verfahren aus dem Bereich des Maschinellen Lernens eingebunden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Anatomische und Physiologische Voraussetzungen

Die äußere Nase stellt eine komplexe pyramidenförmige Struktur im Zentrum des menschlichen Gesichts dar, deren exakte Form in Abhängigkeit vom Alter, vom Geschlecht und von der Herkunft individuell stark variieren kann. Am Grundaufbau sind prinzipiell drei große Gewebeschichten, ein Weichteilmantel, das knöchern-knorpelige Stützgerüst sowie die innere Schleimhautauskleidung beteiligt. (Patel, 2017)

Aufbau des Nasalen Stützgerüsts Die paarigen Ossa nasalia bilden mit der Nasion des Os frontale die knöcherne Basis und formen gemeinsam mit den Processus frontales der Maxillae das obere Drittel des Nasenrückens. Der mittlere Anteil sowie die Apex bestehen aus hyalinen Knorpelstrukturen. Das jeweilige Crus mediale und laterale der Cartilagine alares nasi umrahmen gemeinsam mit dem Septum die Nares, welche den Zugang zum Naseninneren repräsentieren.

Die Cavitas nasi propria wird medial durch das Septum in einen linken und rechten Anteil gegliedert und besitzt über die paarigen Choanae dorsal eine Verbindung zum Epipharynx. Von den seitlichen Nasenhöhlenwänden ragen je drei Conchae nasales leicht dorsal versetzt in das Lumen. Wohingegen die mittlere und obere Muschel Bestandteile des Os ethmoidale sind, stellt die Concha nasalis inferior eine separate knöcherne Struktur dar. Ihr wird in Bezug auf die Regulation des Luftstroms wahrscheinlich die größte Bedeutung zugeschrieben (E. Wong et al., 2021). Das Nasenhöhlendach setzt sich aus Anteilen des Os frontale, der Ossa nasalia sowie der Lamina cribrosa zusammen. Letztere besitzt multiple Foramina, welche den Durchtritt der Fila olfactoria zur Fossa cranii anterior ermöglichen. Die knöchernen Bestandteile des harten Gaumens formen den Boden. (Funk et al., 2017, S.459-466)

Histologische Auskleidung Hinsichtlich des histologischen Feinbaus lassen sich drei verschiedene Regionen voneinander abgrenzen. Die Regio cutanea erstreckt sich über das Vestibulum nasi, welches bis zur inneren Nasenklappe an der Unterkante des Cartilago triangularis reicht. Sie ist durch ein mehrschichtig verhorntes Plattenepithel mit Vibrissen und Talgdrüsen gekennzeichnet. Den größten Anteil nimmt die Regio respiratoria, ein respiratorisches Flimmerepithel mit Becherzellen und Glandulae nasales, ein. Der Plexus cavernosus concha ist in die Lamina propria des Epithels eingebettet und übernimmt neben der Erwärmung der Atemluft auch die Regulation des Luftstroms (Aumüller et al., 2020, S.1039-1047).

Die Riechschleimhaut, auch Regio olfactoria genannt, bedeckt nur wenige Quadratzentimeter. Ihre exakte räumliche Ausbreitung und Größe verbleiben umstrittene Themen diverser Studien und Untersuchungen. Es herrscht die übereinstimmende Auffassung, dass sich Anteile olfaktorischer Mukosa entlang der Auskleidung des oberen Nasenganges, im oberen Part des Septums, im Bereich der Lamina cribrosa, im mittleren Teil der Concha nasalis superior sowie in einzelnen Bezirken der mittleren Nasenmuschel finden lassen (Escada et al., 2009). Von Brunn dokumentierte 1892 bei einer Untersuchung zweier post mortem Fälle eine Gesamtgröße von ca. 500 mm² (v. Brunn, 1892). Beim Erwachsenen weist die olfaktorische Mukosa mosaikartige Unterbrechungen mit respiratorischem Epithel auf (Jafek et al., 2002). Im Gegensatz dazu, wird die Riechschleimhaut des Feten als uniformes Gewebe mit eindeutiger Begrenzung beschrieben (Nakashima et al., 1984).

Struktureller Aufbau der Riechschleimhaut Die olfaktorische Mukosa setzt sich aus einem mehrreihigen Epithel und der Lamina propria zusammen (für einen schematischen Überblick siehe Abbildung 2.1). Vier verschiedene Zelltypen, olfaktorische Rezeptorneurone, Stützzellen, Mikrovilläre Zellen und Basalzellen, sind am Aufbau des Epithels beteiligt.

Die *Olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN)* stellen bipolare Sinneszellen, deren Perikaryen in der mittleren Epithelschicht angeordnet sind, dar. Nach apikal entsenden sie ihren dendritischen Fortsatz. Von der Zellbasis zieht das jeweilige Axon in Richtung Lamina propria. Das Ende des Dendrits ragt über die Epitheloberfläche hinaus und ist zum dendritischen Kolben verdickt. Die hier verankerten unbeweglichen Zilien sorgen für eine Oberflächenvergrößerung und sind parallel zum Epithel im Mukus eingebettet. In Ihren Zellmembranen sind Rezeptorproteine und Transduktionsmoleküle konzentriert.

Die hochprismatischen, mit Mikrovilli besetzten *Stützzellen* zeigen ebenfalls eine bipolare Strukturierung. Sie umhüllen mit ihrem apikalen Zellbereich die ORN und bilden tight junctions zur Isolation und Epithelbarriere aus. Ihre Füßchen zeigen zur Basalmembran. Die Hauptaufgabe dieser Zellen besteht in der Aufrechterhaltung des notwendigen Ionenmilieus. (Lüllmann-Rauch & Asan, 2024, S.678-680)

Die *Mikrovillären Zellen* könnten einen zweiten Zelltyp mit chemorezeptiven Eigenschaften darstellen. Sie kommen viel seltener als olfaktorische Rezeptorneurone im Epithel vor und ihre genaue Funktion ist nicht abschließend erforscht.

Basalzellen stellen eine Untergruppe von Stammzellen dar, welche der Regeneration von ORN dienen. Sie liegen der Basalmembran auf und besitzen keinen Anschluss zur Epitheloberfläche.

Die Lamina propria setzt sich aus Bindegewebe, Blutgefäßen, Bowman Drüsen und Faszikeln zusammen. Letztere werden durch Zusammenschlüsse mehrerer Axone gebildet und ziehen als Fila olfactoria (in ihrer Gesamtheit: Nervus olfactorius) durch die 15-20 Foramina der Lamina cribrosa zum olfaktorischen Bulbus. Sie werden von *Olfactory Ensheathing Cells* umgeben. Dieser Zelltyp, welcher sowohl Schwann-Zell- als auch Astrozytencharakter aufweist, leitet die sich ständig regenerierenden ORN auf ihrem Weg zum Bulbus olfactorius. Aufgrund ihrer speziellen Charakteristika wurden die Olfactory Ensheathing Cells versuchs-

weise als Behandlungsmöglichkeit von Rückenmarksverletzungen erprobt (Gómez et al., 2018).

Die *Bowmann Drüsen* zählen zu den serösen tubuloalveolären Drüsen. Ihr Sekret ist wahrscheinlich essenziell für den Prozess der Signaltransduktion und wird über Ausführungsgänge, welche das olfaktorische Epithel durchziehen, zur Oberfläche transportiert. Obendrein dient es der pH- Regulation und der Immunbarriere. (Escada et al., 2009; Witt & Hansen, 2009, S.12-26)

2.2 Entstehung des Olfaktorischen Sinneseindrucks

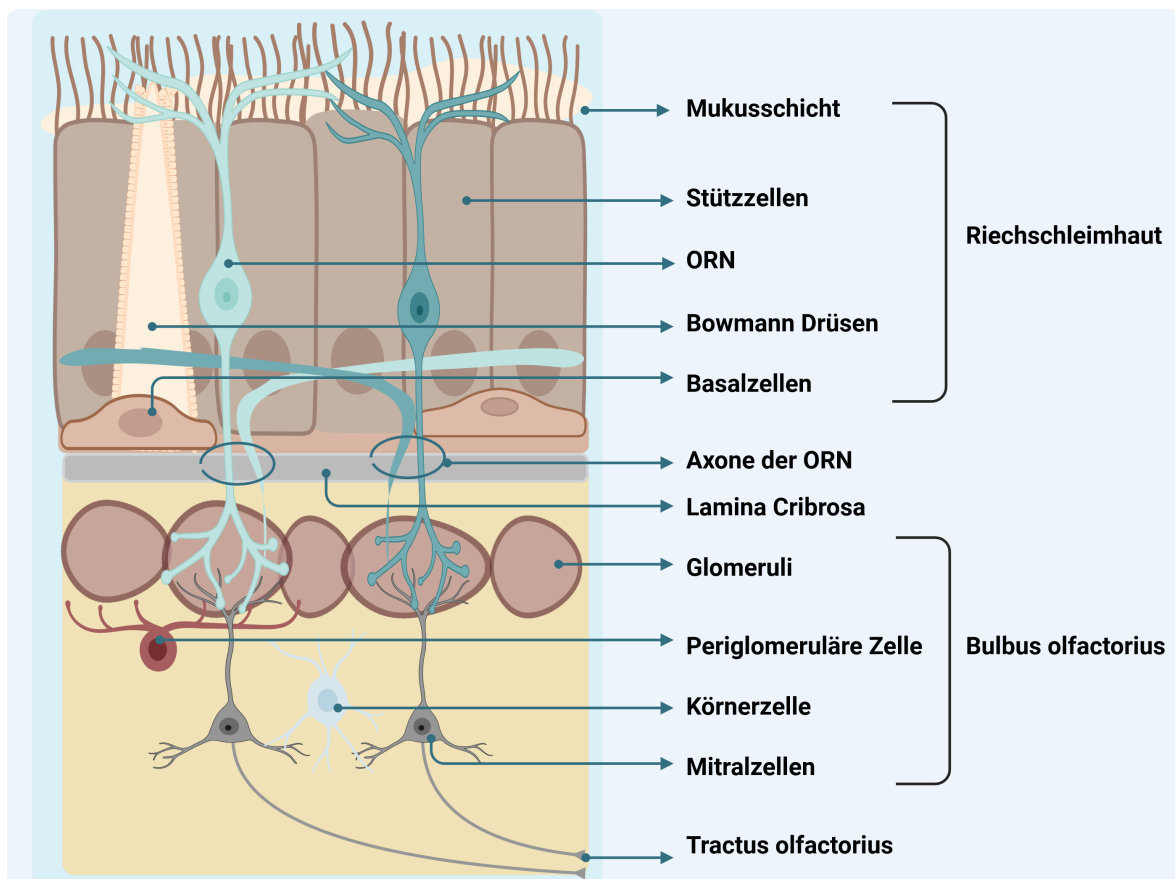


Abbildung 2.1: Schematische Abbildung des Aufbaus der Riechschleimhaut und des Bulbus olfactorius

modifiziert nach (Gottfried, 2010), erstellt mittels BioRender <https://app.biorender.com>

Duftstoffe können einerseits direkt während eines Atemzuges aus der Umgebungsluft zur Riechspalte gelangen. Andererseits ist neben diesem Prozess des orthonasalen Riechens auch ein Aufsteigen von gelösten Molekülen aus der Mundhöhle über den Nasopharynx während des Kau- und Schluckvorgangs als sogenanntes retronasales Riechen möglich. Im Falle ruhiger Inspiration ist der Anteil an Duftmolekülen, welcher die olfaktorische Mukosa erreicht, gering und im Großteil der Cavitas nasi lassen sich laminare Strömungsprofile

nachweisen (Hahn et al., 1993). Die Technik des sogenannten „Schnüffeln“ resultiert in Verwirbelungen und damit verbundenen größeren Mengen an Duftstoffen (Albrecht & Wiesmann, 2006). Diese werden in der Mukusschicht des Riechepithels gelöst und interagieren dort mit den olfaktorischen Rezeptoren der Zilienmembran.

Besonderheiten der Olfaktorischen Rezeptoren Die olfaktorischen Rezeptorproteine gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Ihre Struktur zeichnet sich durch sieben transmembranäre Helices aus, welche über jeweils drei intra- und extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind. Die Transmembranären (TM) Domänen TM1, TM2 und TM7 sind konservierte strukturelle Einheiten. Die zentralen Domänen TM3, TM4, TM5 variieren in ihrem Aufbau. Die Seitenketten dieser Bereiche formen vermutlich die Bindungsstelle und verfügen über eine hypervariable Region mit 20 Aminosäuren. Die hieraus resultierende Diversität trägt zur selektiven Bindung von verschiedenen Duftmolekülen bei. (Breer, 2003; Sharma et al., 2019)

Die Genfamilie der olfaktorischen Rezeptoren wurde erstmals 1991 von Buck und Axel als größte Bekannteste der Säugetiere identifiziert (Buck & Axel, 1991). Für die Kodierung verfügen wir über 388 funktionelle Gene (Niimura & Nei, 2003). Es wird jedoch angenommen, dass jedes ORN nur einen Rezeptortyp exprimiert (Lancet, 1994) und dabei lediglich ein Allel des entsprechenden Genes selektiert wird (Chess et al., 1994).

Ein Duftstoff ist in der Lage verschiedene Rezeptoren zu aktivieren und wiederum können diverse Duftstoffe mit demselben Rezeptor interagieren (Malnic et al., 1999).

Kaskade der Signaltransduktion Die resultierende Ligand-Rezeptor-Bindung löst eine Konformitätsänderung aus, in deren Folge die α -Untereinheit des heterotrimeren G_{olf} -Proteins (Belluscio et al., 1998) das Enzym Adenylatzyklase III (S. T. Wong et al., 2000) aktiviert. Das gebildete cAMP fungiert als Second Messenger und löst die Öffnung von unspezifischen Kationenkanälen, sogenannten cyclic nucleotide-gated ion channels (CNG) Kanälen (Brunet et al., 1996), aus. Die hieraus resultierende Depolarisation wird weiterhin über Calcium-aktivierte Chloridkanäle verstärkt (Stephan et al., 2009), wie in Abbildung 2.2 veranschaulicht. Die Depolarisation breitet sich entlang der Neuronenmembran aus und führt am Axon über spannungsgesteuerte Ionenkanäle zur Ausbildung eines Aktionspotenzials, welches wiederum die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Verbindungen zum Bulbus olfactorius zur Folge hat. (DeMaria & Ngai, 2010; Draguhn, 2023)

Adaptationsmechanismen bei kontinuierlicher Reizstimulation werden über den Calcium/Calmodulin Komplex, mittels Inhibierung der CNG-Kanäle, vermittelt (Trudeau & Zagotta, 2003).

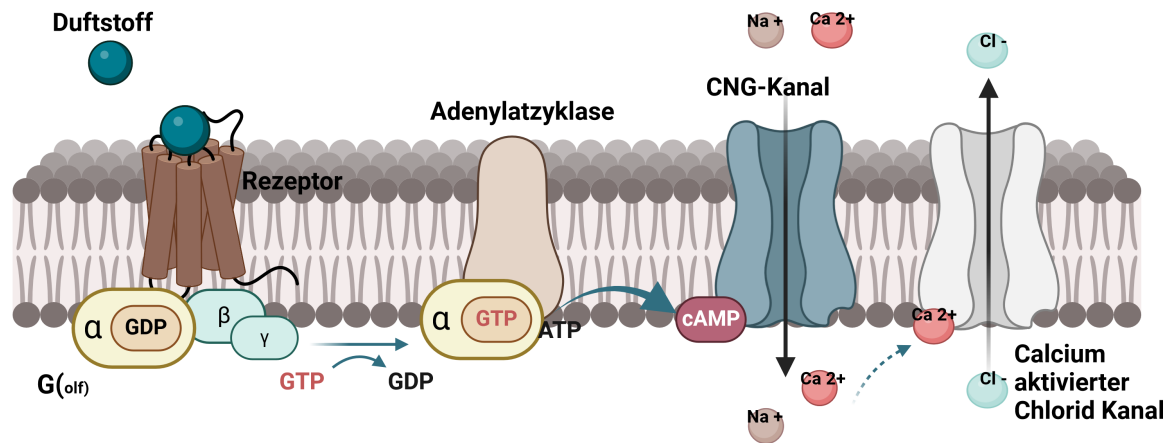


Abbildung 2.2: Schematische Abbildung der Signalkaskade

modifiziert nach (Albrecht & Wiesmann, 2006), erstellt mittels BioRender <https://app.biorender.com>

Zentrale Verarbeitungsmechanismen Der Bulbus olfactorius ist schichtweise aufgebaut, siehe Abbildung 2.1. In den Glomeruli sind die synaptischen Verbindungen zwischen den ORN und den Mitralzellen organisiert. Die Verschaltung basiert auf dem Prinzip der Konvergenz. Alle Riechsinneszellen, welche den gleichen Rezeptortyp ausbilden, projizieren in gemeinsame Glomeruli. Die Informationen werden ferner über weitere Zelltypen, lokal hemmende GABAerge und dopaminerge Interneurone sowie Körnerzellen und periglomeruläre Zellen, angepasst. Diese Modulationsmechanismen begrenzen vermutlich die Informationsmenge und resultieren in einer Kontrastverschärfung. Komplexe Aktivitätsmuster diverser Glomeruli formen die Grundlage der Geruchserkennung. Indes ist neben der räumlichen Kodierung auch die zeitliche Abfolge der Aktivierung entscheidend beteiligt.

Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, welcher im Sulcus olfactorius lateral des Gyrus rectus liegt. Sie leiten die olfaktorischen Signale in höher gelegene Zentren. Dabei verbleiben die Fasern vorwiegend ipsilateral und werden nicht obligat im Thalamus zwischen verschaltet, sondern ziehen meist direkt zu den Strukturen des olfaktorischen Kortex. (Manzini et al., 2014) Verbindungen zum kontralateralen Bulbus werden zum Beispiel über den Nucleus olfactorius anterior generiert und erreichen über die vordere Kommissur die Gegenseite (Albrecht & Wiesmann, 2006).

Der olfaktorische Kortex ist Teil des entwicklungsgeschichtlich alten Archicortex (Witt & Hansen, 2009, S.12-26) und umfasst den rostralen entorhinalen Kortex, den piriformen Kortex und Anteile der Amygdala. Die genannten Areale zählen zum limbischen System, welches unter anderem der Emotionsverarbeitung dient. Sie sind wiederum mit weiteren Strukturen wie beispielsweise dem orbitalen Teil des präfrontalen Kortex, Kernarealen der Amygdala, dem Hippocampus, den Basalganglien, Teilen der Inselrinde, dem Hypothalamus und dem Thalamus verschaltet. Hieraus resultiert ein komplexes Netzwerk (siehe Abbildung 2.3), dessen Aufgabe weit über die reine Verarbeitung olfaktorischer Reize hinausgeht. Stattdessen unterliegen den Kortexabschnitten andere wichtige Funktionen. Dazu zählen bei-

spielsweise die Gedächtnisbildung, Einflüsse auf den Hormonhaushalt oder die Kontrolle der Nahrungsaufnahme. (Manzini et al., 2014)

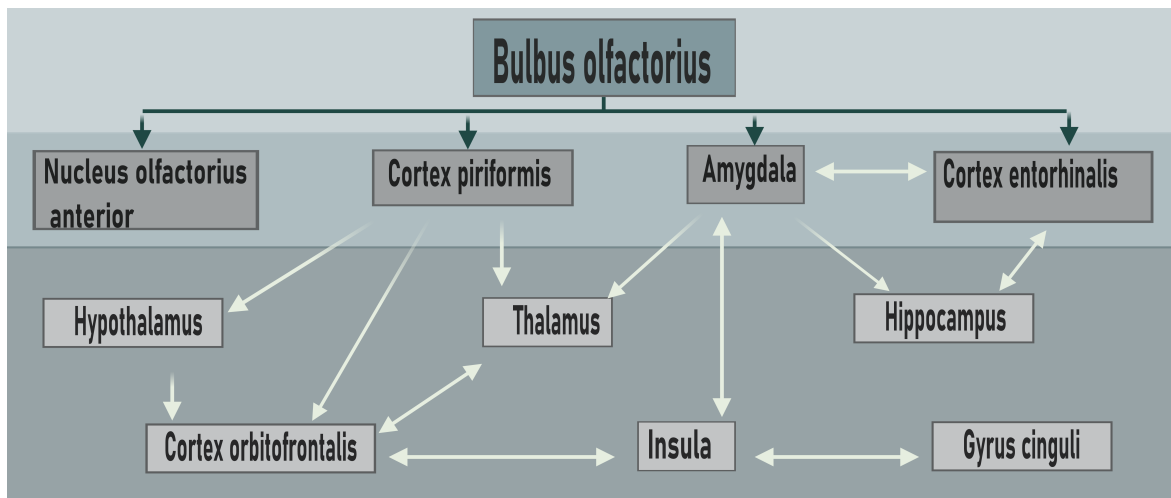


Abbildung 2.3: Schematische Abbildung der zentralen Projektionen

modifiziert nach (Albrecht & Wiesmann, 2006)

2.3 Intranasaler Trigeminaler Sinneseindruck

Die Innervation der Cavitas nasi wird über Äste des fünften Hirnnerves, Nervus trigeminus, realisiert. Dabei übernimmt der N. ethmoidalis anterior den vorderen Bereich der Nasenhöhle und verschiedene Rami nasales des N. maxillaris mit angelagerten parasymphatischen Fasern aus dem Ganglion pterygopalatinum versorgen die dorsalen Abschnitte (Aumüller et al., 2020, S.1039-1047).

Beteiligte Anatomische Strukturen der Trigeminale Informationskette Im Ganglion trigeminale vereinen sich die Afferenzen der drei Hauptstämme des Nervus trigeminus. Da in dieser Struktur keine synaptischen Verschaltungen vorkommen, werden die hier lokalisierten Neurone als pseudo-unipolar klassifiziert. Die afferenten Fasern ziehen weiter über den Kleinhirnbrückenwinkel zu den entsprechenden Kernkomplexen: Nucleus mesencephalicus nervi trigemini, Nucleus principalis nervi trigemini und Nucleus spinalis nervi trigemini. Die Informationen werden in diesen Gebieten erstmals verschaltet und weiter zum Thalamus projiziert. Die letzte Verknüpfung erfolgt zum somatosensorischen Kortex des Gyrus post-centralis. Binnen aller Abschnitte der zentralen Bahn bleibt die somatotopie Gliederung der Signale erhalten. (Frasnelli & Manescu, 2017)

Chemosensorische Modalität Neben den somatosensiblen Afferenzen ist die Fortleitung chemosensorischer Signale von zentraler Bedeutung, denn zahlreiche Duftstoffe aktivieren zusätzlich zum olfaktorischen System trigeminale Rezeptoren (Doty et al., 1978). Die indi-

viduellen Wahrnehmungen variieren dabei zwischen prickelnden, brennenden und kühlen Empfindungen, welche ebenfalls von Anosmikern vernommen werden können (Laska et al., 1997).

Ligandengesteuerte Ionenkanäle der Familie der Transient Receptor Potential (TRP) Kanäle repräsentieren den Großteil der peripheren trigeminalen Rezeptoren. Ihre Aktivierung erfolgt gleichwohl über chemische Reize wie zum Beispiel durch Campher, Menthol oder Capsaicin und bestimmte Temperaturbereiche. Mittlerweile wurden diverse einzelne Typen charakterisiert. TRPV1, der erste näher klassifizierte Rezeptor, wird einerseits über eine Reihe chemischer Substanzen, darunter Capsaicin (Caterina et al., 1997) und Eugenol (Yang et al., 2003), aktiviert. Andererseits führen Temperaturen über 43 °C zur charakteristisch prickelnden bis schmerzhaften Wahrnehmung (Caterina et al., 1997). Kältere Temperaturen ab 39 °C sowie die Substanzen Menthol (McKemy et al., 2002) und Eucalyptol (Behrendt et al., 2004) führen zur Aktivierung des Rezeptors TRPM8. (Frasnelli & Manescu, 2017)

Weitere trigeminale Rezeptoren nebst den TRP-Kanälen umfassen den Nikotin Acetylcholin Rezeptor (Thuerauf et al., 1999) und Protonen-kontrollierte Ionenkanäle, welche durch Säuren aktiviert werden (Waldmann et al., 1997).

Die anatomischen Strukturen zur Weiterleitung und zentralen Verarbeitung der chemosensorischen Information überschneiden sich größtenteils mit denen der somatosensiblen Komponente. Allerdings sind bei der Verarbeitung von chemosensorischen Reizen zusätzliche Hirnareale der Inselrinde, des orbitofrontalen Kortex und des piriformen Kortex involviert (Albrecht et al., 2010). Die afferente Signalweiterleitung erfolgt mittels unmyelinisierten C-Fasern und myelinisierten $A\delta$ -Fasern (Anton & Peppel, 1991; Sekizawa & Tsubone, 1994). Die Aktivierung der C-Fasern vermittelt brennende schmerzhaftige Wahrnehmungen, wohingegen die $A\delta$ -Fasern für stechende, scharfe Empfindungen verantwortlich sind (Torebjörk & Hallin, 1973).

Zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System existieren auf peripherer sowie zentraler Ebene komplexe Interaktionsmuster (Brand, 2006).

2.4 Etablierte Methoden zur Untersuchung des Riechvermögens

Im Rahmen der klinischen Evaluierung des Riechvermögens wurden zahlreiche Testverfahren entwickelt. Im Verlauf des Kapitels erfolgt eine Übersicht zu den meistverwendeten psychophysischen Methoden. Im Zuge der Vollständigkeit soll an dieser Stelle jedoch erwähnt sein, dass ergänzend zu den aufgeführten Tests weitere Untersuchungsmöglichkeiten bestehen. Dazu zählen unter anderem elektrophysiologische Verfahren, die funktionelle MRT-Diagnostik oder die Biopsie der olfaktorischen Mukosa. (Nguyen et al., 2016)

2.4.1 Screening Tests

Im klinischen Alltag ist die Diagnostik oft von zunehmenden Zeitdruck geprägt. Screening Tests zeichnen sich durch eine kurze Untersuchungsdauer und einfache Anwendung aus. Sie dienen in der Regel vielmehr zur Ausschlussdiagnostik als zur detaillierten Befunderhebung bezüglich der individuellen olfaktorischen Funktion. Vorwiegend basieren die Tests auf der Identifikation von Gerüchen. Hierin offenbaren sich die Limitationen der Untersuchungstechniken, da die erzielten Ergebnisse von kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten abhängig sind (Hedner et al., 2010; Larsson et al., 2004).

European Test of Olfactory Capabilities - ETOC

Dieser Test setzt sich aus zwei separaten Aufgabenteilen zusammen und beinhaltet 16 verschiedene Düfte. Zunächst soll jeder Duft aus vier dargebotenen Gläschen mit drei Negativproben detektiert werden. Im Anschluss erfolgt die Identifikation mittels Forced Choice Methode aus vier Auswahlbegriffen (Thomas-Danguin et al., 2003).

Alcohol Sniff Test

Hierbei wird untersucht, ab welcher Entfernung ein Fertigtupfer mit 70 % Isopropyl-Alkohol wahrgenommen werden kann. Anhand des ermittelten durchschnittlichen Abstandes zu den Nasenlöchern, werden Rückschlüsse auf die Riechfunktion gezogen (Davidson & Murphy, 1997).

Cross-Cultural Smell Identification Test - CC-SIT

Bei diesem Kurztest sollen insgesamt zwölf Düfte mittels Multiple Forced Choice Verfahren aus Listen mit je vier Begriffen richtig bezeichnet werden. Die Düfte sind in Mikrokapseln auf Papier aufgebracht und werden durch Kratzen oder Reiben freigesetzt. (Doty et al., 1996).

Zürcher Riechtest - Screening Test mit Riechdisketten

Acht verschiedene Düfte sind auf sogenannten Riechdisketten appliziert und sollen mit Hilfe von je drei Begriffsmöglichkeiten identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein Score, welcher Werte zwischen 0-8 annehmen kann und im Vergleich zu normativen Daten ausgewertet wird (Simmen et al., 1999).

Screeningversion Sniffin' Sticks

Die Screening Version des Sniffin' Sticks Tests beruht auf der Identifikation von zwölf Düften. Diese werden aus filzstiftähnlichen Behältnissen nach Entfernung der Kappe freigesetzt (Hummel et al., 2001).

Kurzversionen

In Anlehnung an den University of Pennsylvania Smell Identification Test existieren sogenannte Pocket Smell Test Verfahren, welche auf der Identifikation von nur sehr wenigen Düften, beispielsweise drei verschiedenen Stoffen, beruhen (Jackman & Doty, 2005; Joseph et al., 2019). Eine äquivalente Kurzversion mit drei Düften wurde auch für die Sniffin' Sticks entwickelt (Hummel et al., 2010).

2.4.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test - (UPSIT)

Der University of Pennsylvania Smell Identification Test, kurz UPSIT, stellt einen reinen Identifikationstest mit insgesamt 40 Düften dar. Diese sind mikroverkapselt auf Papier aufgebracht und werden über Kratzen oder Schaben freigesetzt. Die Präsentation erfolgt in Broschüren, welche neben den entsprechenden Duftkapseln jeweils vier Auswahlmöglichkeiten pro Geruchsstoff beinhalten. Der Einmaltest kann selbstständig durchgeführt werden.

Die enthaltenen Duftstoffe wurden anhand diverser Kriterien ausgewählt. Zum Beispiel wurde darauf geachtet, dass eine große Spannbreite von verschiedenen Duftklassen abgedeckt wird, die ebenso angenehme wie unangenehme Gerüche enthält. Weiterhin sind im Test-Kit gleichwohl zusammengesetzte und Duftstoffe mit nur einer einzelnen Komponente vertreten. Damit die selektierten Stoffe mittels Multiple Forced Choice Methode bestimmt werden können, sollten sie dem Großteil der Bevölkerung geläufig sein. (Doty et al., 1984) Der letzte Aspekt unterliegt kulturell und regional bedingten Unterschieden (Chrea et al., 2004; Doty et al., 1985). Daher wurden adaptierte Versionen für den Gebrauch außerhalb der USA entwickelt (Altundag et al., 2015; Ogihara et al., 2011).

2.4.3 Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test - (CCCRC)

Der Test beginnt mit einer Schwellenbestimmung für 1-Butanol. Es wird eine Verdünnungsreihe mit einer Ausgangskonzentration von 4 % und dem Verdünnungsfaktor 1:3 für 9-13

aufeinanderfolgende Lösungen verwendet. Ausgehend von der niedrigsten Konzentration werden die Butanolverdünnungen jeweils im Vergleich zu einer Leerprobe dargeboten und es soll das Gefäß, welches den Duft enthält, ermittelt werden. Entscheidet sich die Testperson für das Behältnis mit der Butanollösung wird der Vorgang auf der gleichen Verdünnungsstufe wiederholt, ansonsten erfolgt der Wechsel zur nächsthöheren Konzentration. Die Verdünnungsstufe, bei welcher die Lösung vier- oder fünfmal in Folge korrekt detektiert wird, repräsentiert den Schwellenwert. Im Anschluss wird eine Erkennungsaufgabe gestellt. Dabei sollen die präsentierten Düfte mittels einer Liste mit der doppelten Anzahl an Auswahlbegriffen identifiziert werden. (Cain et al., 1988; Veyseller et al., 2014)

2.4.4 T&T Olfaktometer

Dieser Test, benannt nach seinen Erfindern Prof. B. Toyoda und Prof. S. F. Takagi, untersucht die Wahrnehmungs- und Erkennungsschwelle von fünf Düften (Methylzyklopentanon, Undekalaktol, Phenylethylalkohol, Isovaleriansäure und Skatol). Dazu werden je acht Verdünnungsstufen mit einem Faktor von 1:10 erstellt und ausgehend von der niedrigsten Konzentration in aufsteigender Reihenfolge präsentiert. Die Verdünnungsstufe, bei welcher erstmals ein Geruch vernommen wird, repräsentiert die Wahrnehmungsschwelle. Die Erkennungsschwelle ist als die Konzentration definiert, ab welcher der Duft korrekt bezeichnet werden kann. (Takagi, 1987)

2.4.5 Sniffin' Sticks Testbatterie

Das umfangreiche Sniffin' Sticks Verfahren setzt sich aus drei Einzeltests (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) zusammen. Die jeweiligen Ergebnisse werden zu einem Gesamtwert addiert und dieser wird im Vergleich zu normativen Daten interpretiert (Hummel et al., 1997). Die Unterteilung in separate Testabschnitte trägt zur Evaluation von unterschiedlichen Bereichen der Riechfunktion bei (Lötsch et al., 2008). Die verwendeten Materialien und die detaillierte Testdurchführung stellen Themen des Kapitels „Material und Methoden“ im Abschnitt 3.2.2 dar.

2.4.6 Retronasale Testmethoden

Alle bisher aufgeführten Techniken dienen der Untersuchung des orthonasalen Riechens. Zur Beurteilung der retronasalen olfaktorischen Funktion stehen ebenfalls verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Aachener Rhinotest

Kremer et. al entwickelten 1998 einen Test, welcher auf der Verwendung verschiedener Duftlösungs-sprays basiert. Diese werden aus einer Entfernung von circa 5 cm auf die Zunge

der Testperson appliziert und deren Qualität soll nachfolgend einer von sechs Kategorien (blumig, eklig, fruchtig, harzig, stechend oder würzig) zugeordnet werden. (Kremer et al., 1998)

Schmeckpulvertest

Bei dieser Methode werden 20 verschiedene pulverförmige Lebensmittel, darunter zum Beispiel diverse Gewürze, in sehr kleinen Mengen in den Mund der Testperson gegeben. Anschließend soll die jeweilige Substanz aus einer Liste mit vier Auswahlmöglichkeiten (Forced Choice Methode) identifiziert werden. (Heilmann et al., 2002)

2.4.7 Trigemurale Testmöglichkeiten

Analog zur Testung des Riechvermögens können bei der Evaluation des trigeminalen Systems Schwellenbestimmungen verwendet werden (Lötsch et al., 1997).

Des Weiteren nutzt man für die psychophysische Testung den Aspekt der Lokalisierbarkeit trigeminaler Impulse. Im Gegensatz zu rein olfaktorischen Stimuli kann bei trigeminal-aktivierenden Substanzen differenziert werden, über welches Nasenloch/ welche Seite der Reiz vernommen wird (Kobal et al., 1989). Der Lateralisierungstest, welcher im Rahmen der Studie durchgeführt wurde und im folgenden Kapitel unter dem Abschnitt 3.2.7 näher erläutert wird, basiert auf dieser Eigenschaft.

Weitere Untersuchungsmöglichkeiten bieten elektrophysische Verfahren. Diese stützen sich auf die Verwendung ereignisbezogener Potenziale und negativer Mukosa Potenziale (Hummel, 2000).

2.5 Umriss des Prinzips des Maschinellen Lernens

Maschinelles Lernen repräsentiert ein Teilgebiet der künstlichen Intelligenz und gliedert sich in die Bereiche des **Überwachten Lernens**, des **Unüberwachten Lernens**, des **Teilüberwachten Lernens** und des **Bestärkenden Lernens** auf. Die letzten beiden Sektionen fanden in der vorliegenden Arbeit keine Anwendung und werden deshalb im Weiteren nicht näher beleuchtet. Kernelement ist die Generierung lernfähiger Systeme und Algorithmen, um diese zum Beispiel bei der Erkennung von Mustern in großen Datenmengen einzusetzen oder nach Algorithmen-Training etablierte Modelle auf einen unbekanntem Datensatz anzuwenden. (Botsch, Benny, 2023, S.1-2)

2.5.1 Überwachtes Lernen

Zum Überwachten Lernen zählen Klassifikation und Regression. Ausgangspunkt bildet ein gelabelter Datensatz, welcher sowohl Eingabe- als auch Ausgabedaten enthält, wodurch

die Algorithmen im Training Zusammenhänge und Muster zwischen diesen erlernen. Das generierte Modell kann im Anschluss zur Vorhersage von Funktionswerten im Hinblick eines neuen Ausgangsdatensatzes verwendet werden. Bei der **Klassifikation** ist Ziel des Lernprozesses die Zuordnung in binäre oder Mehrklassensysteme. Die **Regression** strebt die Erzeugung von Zahlenvorhersagewerten an. (Botsch, Benny, 2023, S.2-3)

2.5.2 Unüberwachtes Lernen

Im Rahmen des Unüberwachten Lernens bildet den Ausgangspunkt ein reiner Eingabedatensatz. Dieser wird mit Hilfe von unterschiedlichen Methoden auf das Vorliegen von Mustern, Strukturen und Regelmäßigkeiten untersucht. Diesem Bereich sind zum Beispiel die **Clusteranalysen** zuzuordnen. (Botsch, Benny, 2023, S.5)

Zum Unüberwachten Lernen zählen weiterhin Methoden zur Reduktion der Datendimensionalität. Zu diesen Ansätzen wird auch die Hauptkomponentenanalyse gerechnet, welche in der vorliegenden Arbeit Anwendung fand. Jedoch wurde diese Methode bereits lange vor der Einführung des Maschinellen Lernens entwickelt. Neuere Verfahren repräsentieren das t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE) sowie die Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)-Methode. (Badillo et al., 2020)

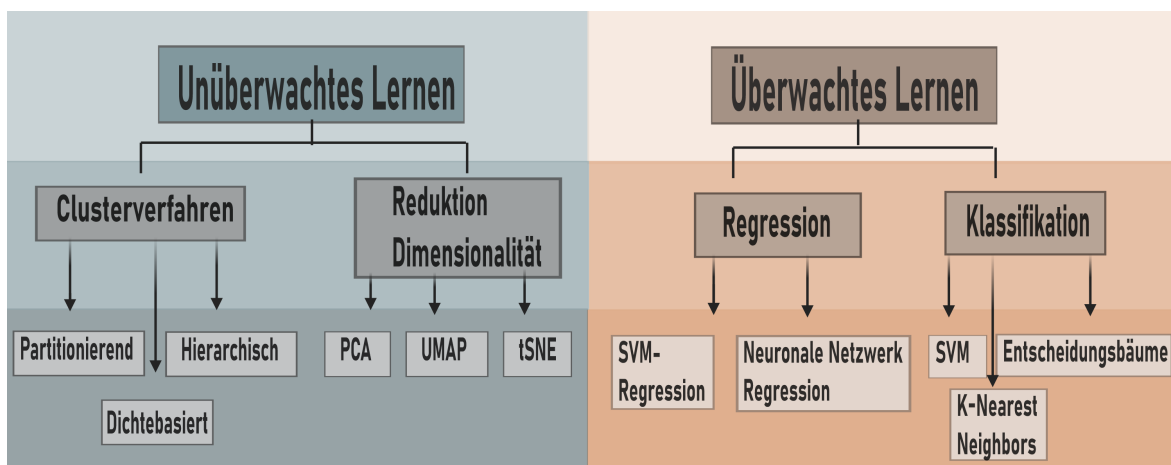


Abbildung 2.4: Vereinfachte Schematische Abbildung der Bereiche des Maschinellen Lernens

modifiziert nach (Badillo et al., 2020)

Grundlagen der Clusteranalysen

Die Bildung von Clustern basiert auf den Prinzipien der Homogenität, (Ähnlichkeitszusammengehörigkeit innerhalb einer Gruppe) und Heterogenität (Unterscheidbarkeit und Isolation) zwischen unterschiedlichen Clustern. Zu den weiteren Kriterien einer guten Clusterlösung gehören Stabilität, Interpretierbarkeit

der Lösung, die Erklärung der Variation in den Daten, eine Mindestgröße sowie eine überschaubare Clusteranzahl. Es existieren multiple Verfahren und diverse Einteilungsmöglichkeiten dieser. Bacher et al. etablierten in ihrem Übersichtswerk „Clusteranalyse Anwendungsorientierte Einführung in Klassifikationsverfahren“

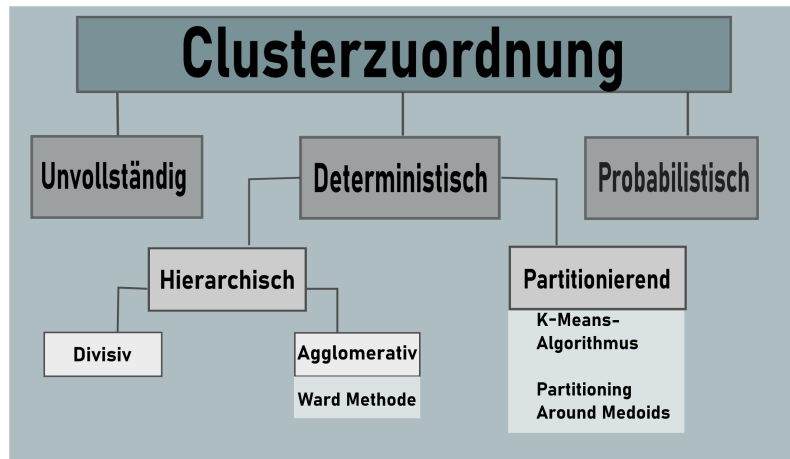


Abbildung 2.5: Übersichtsabbildung zur Einteilungsmöglichkeit der Clusterbildung

modifiziert nach (Bacher et al., 2010, S.16-21)

drei Hauptgruppen:

- **Unvollständige Clusteranalyseverfahren**

Mittels dieser werden die Objekte räumlich dargestellt. Die darauf basierende Klassenzuordnung obliegt der Anwenderinterpretation.

- **Deterministische Clusteranalyseverfahren**

Diese ordnen die Objekte mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 einem oder mehreren Clustern zu. Verfahren dieser Kategorie lassen sich in weitere Gruppen, wie Abbildung 2.5 verdeutlicht, unterteilen.

- **Probabilistische Clusteranalyseverfahren**

Hierbei werden die Objekte mit einer Wahrscheinlichkeit, welche Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, Clustern zugeordnet (Bacher et al., 2010, S.16-21)

Die drei Verfahren (Methode nach Ward, k-Means-Algorithmus, Partitioning Around Medoids), welche im Rahmen der Datenauswertung eingesetzt wurden, sind ebenfalls in der Abbildung 2.5 eingeordnet und werden im Abschnitt 3.3.3 des Kapitels „Material und Methoden“ näher erläutert.

2.5.3 Algorithmenbewertung

Bei der Bewertung von Algorithmen ist wichtig zu beachten, dass der auftretende Fehler im Trainingsdatensatz kleiner ist als in den neuen Testdaten und dadurch die Notwendigkeit eines Validierungsdatensatzes gegeben ist.

Im Rahmen der **k-fachen Kreuzvalidierung**, welche in dieser Studie Anwendung fand, wird

der Ausgangsdatensatz zufällig in etwa gleichgroße k -Teilmengen aufgesplittet, wobei eine Teilmenge zur Validierung und die restlichen zum Trainieren des gewählten Algorithmus verwendet werden. Dieser Prozess wird k -mal wiederholt. In jedem Durchlauf kann der auftretende Fehler oder eine andere Qualitätsmaßzahl bestimmt werden und über den Durchschnitt dieser Einzelfehler der Gesamtfehler beziehungsweise der Durchschnitt der gewählten Qualitätsmaßzahl errechnet werden. (Botsch, Benny, 2023, S.11-12)

2.5.4 Maschinelles Lernen im Kontext olfaktorischer Forschung

Forschung und Studien zu den verschiedensten Facetten des menschlichen Geruchssinns gehen zunehmend mit komplexen und mehrdimensionalen Datensätzen einher. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Methoden der klassischen Medizinstatistik, welche in der Regel hypothesenbasiert sind, um datengesteuerte Auswertungsansätze zu ergänzen. In ihrem Review von 2019 kristallisieren Lötsch und Hummel (Lötsch & Hummel, 2019) fünf Hauptanwendungsfelder, in welchen verschiedenste Techniken des maschinellen Lernens im Bereich der olfaktorischen Forschung eingesetzt worden sind, heraus. Hierzu zählen:

- die Wissenserkundung in großen öffentlich-zugänglichen Datenbanken
- die Mustererkennung in olfaktorischen Phänotypen
- die Geruchserkennung mittels physikalisch-chemischer Moleküleigenschaften
- die Physiologie der musterbasierten Geruchsdetektion und -erkennung
- die Riechleistung im Einsatz als diagnostischer Biomarker

Zu den häufig eingesetzten Verfahren des Überwachten Lernens zählen Support Vector-Machine (SVM) -Algorithmen, Regressionsmodelle sowie der Einsatz von diversen Algorithmen, welche Entscheidungsbäume nutzen. (Lötsch & Hummel, 2019)

Methoden des Unüberwachten Lernens wurden im Rahmen der Mustererkennung basierend auf olfaktorischen Einzeltestergebnissen eingesetzt. Im Folgenden werden zwei Publikationen, welche diesbezüglich Clusterstrategien anwendeten, vorgestellt:

Lötsch et al. (Lötsch et al., 2016) vollzogen 2016 eine Studie, in welcher die Autoren im ersten Schritt die Ergebnisse der Einzeltests der Sniffin' Sticks Testbatterie (Schwelle, Diskrimination und Identifikation) einer sehr großen Studienkohorte (10.714 Probanden) mittels einer selbstorganisierenden Karte auf vorliegende Cluster untersuchten. Den Hintergrund dieser Untersuchung bildeten vorangegangene Beobachtungen, dass sich verschiedene Ätiologien von Dysosmien zum Teil unterschiedlich auf die einzelnen Testkategorien auswirken können. Die eingesetzte Emergent Self-organizing Feature Map (ESOM), projiziert hochdimensionale Datenpunkte auf ein zweidimensionales Neuronengitter mit erhaltener Topologie. Die Ergebnisse wurden im Anschluss unter Einsatz einer U-Matrix visualisiert. Es ergaben sich drei Cluster mit unterschiedlichen Beeinträchtigungsgraden der einzelnen Kategorien. Im zweiten Auswertungsschritt untersuchte man die Assoziation zwischen der detektierten Clusterstruktur und den vertretenen neun verschiedenen Pathologien von Riechbeeinträchti-

gungen im Studienkollektiv. Es zeigte sich eine ungleiche Verteilung der Ätiologien innerhalb der Cluster. Basierend auf den Ergebnissen von Schwelle, Diskrimination und Identifikation konnte jedoch nicht eindeutig zwischen den diversen Pathologien differenziert werden. (Lötsch et al., 2016)

Mit dem Ziel detailliertere Einblicke in klinische olfaktorische Phänotypen und deren Verbindung zu Risikofaktoren und Lebensqualität zu gewinnen, wendeten Schlosser et al. (Schlosser et al., 2022) ebenfalls unüberwachte Clusteranalysen an. Sie führten in ihrer Kohorte alle drei Einzeltests der Sniffin' Sticks Batterie, einen Mini-Mental-Status Test sowie Erhebungen zur Lebensqualität und vorliegenden Komorbiditäten durch. Basierend auf den SDI- und Minimal-Mental-Status Test Ergebnissen explorierten sie mögliche Clusteranzahlen mittels des Verfahrens nach Ward und schlossen darauf basierend einen k-Means Algorithmus an. Die vier resultierenden Cluster wurden anschließend auf Unterschiede der Demografien, Komorbiditäten und Angaben zur Lebensqualität untersucht. Anhand ihrer Ergebnisse resümierten sie einen Nutzen von Methoden des Maschinellen Lernens bei der Identifizierung potenzieller Ursachen und spezieller klinischer Phänotypen. (Schlosser et al., 2022)

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Teilnehmende

Die Datenerhebung erfolgte mittels einer prospektiven explorativen Querschnittsstudie im Zeitraum von Oktober 2019 bis Juni 2021. Der Aufbau und der Ablauf richteten sich nach den Kriterien der Deklaration von Helsinki und wurden durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt (EK378082019). Alle Testergebnisse wurden jeweils pro Testperson im Rahmen eines circa neunzig-minütigen Untersuchungstermins erhoben. Die Teilnehmenden erhielten im Ausgleich eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Zur Rekrutierung dienten Flyer oder entsprechende Aushänge auf dem Universitätsgelände. Die Teilnahmevoraussetzung wurde im Vorfeld anhand verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, welche in der nachfolgenden Tabelle 3.1 zusammengefasst sind.

Tabelle 3.1: Studientauglichkeit anhand von Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Freiwillige Teilnahme• Alter über 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none">• Schwangerschaft oder Stillzeit• Gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können<ul style="list-style-type: none">• Niereninsuffizienz• Morbus Parkinson• Diabetes mellitus• Akute und chronische Entzündung der Nase oder Nasennebenhöhlen• Zigarettenkonsum (>fünf Stück/Woche)
<ul style="list-style-type: none">• Subjektiv normales Riechvermögen	

3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Studiendurchführung erfolgte in den Räumlichkeiten des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Dresden Carl Gustav Carus. Zur weitgehenden Eliminierung von Störfaktoren wurde im Rahmen der Testungen auf eine gute Raumbelüftung und ruhige Atmosphäre geachtet. Weiterhin trug die Versuchsleiterin oder die Testperson im Umgang mit den Duftstoffen stets geruchsneutrale Einmalhandschuhe, um einer Ergebnisbeeinflussung durch Körpereigengeruch oder einer Kontamination der Materialien vorzubeugen. Die Teilnehmenden erhielten im Vorfeld einen Informationsbogen, welcher Angaben zur Testdurchführung und zur Datenschutzordnung beinhaltet.

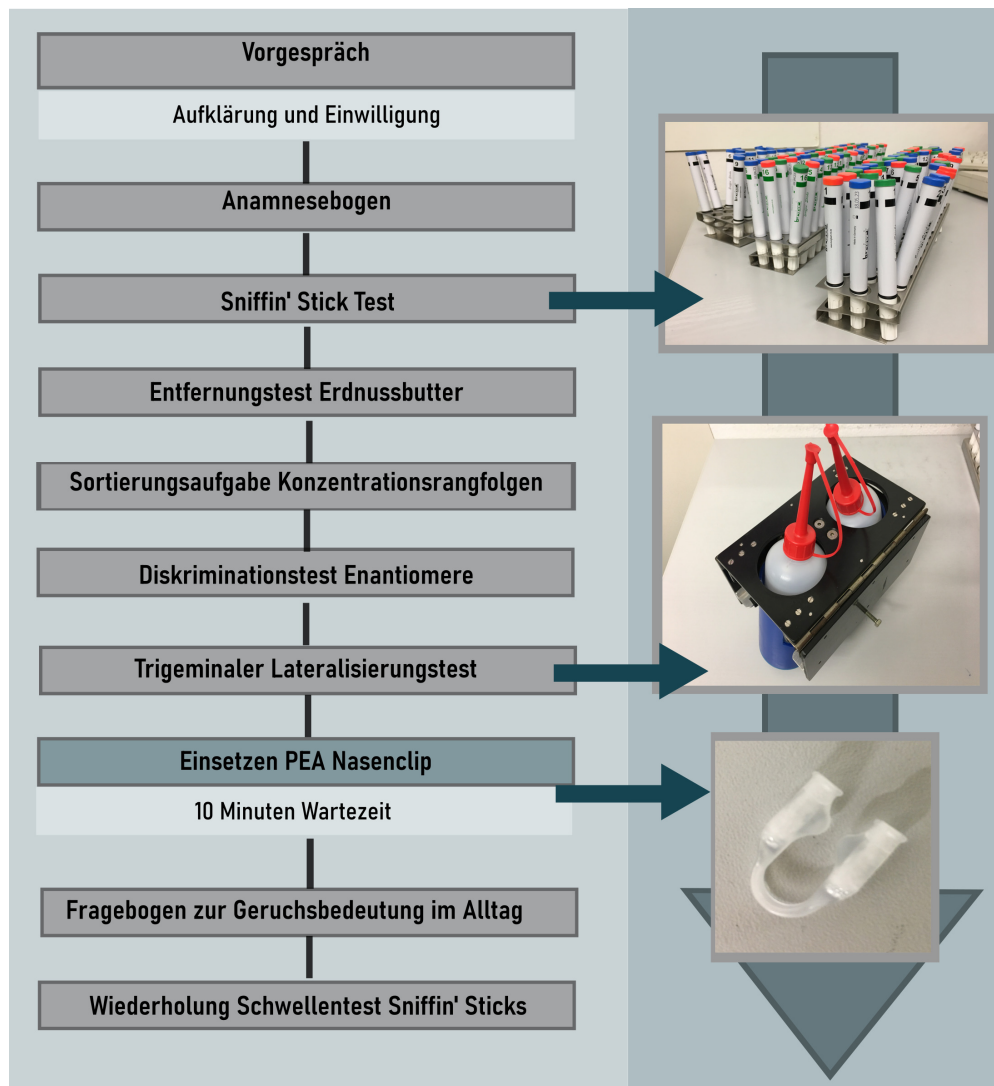


Abbildung 3.1: Übersicht Untersuchungsablauf

Eingangs erfolgte zunächst ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit zugehöriger schriftlicher Einwilligung über den Studienablauf. Die Abbildung 3.1 verdeutlicht schematisch die weitere Vorgehensweise.

3.2.1 Fragebögen

Anamnese

Zu Beginn wurden die Testpersonen gebeten, einen anonymisierten Anamnesebogen auszufüllen. Dieser beinhaltete Angaben zum allgemeinen persönlichen Gesundheitszustand mit Fragen zum regelmäßigen Medikamenten- oder Noxengebrauch sowie bestehenden Vorerkrankungen. Bei letzteren wurde insbesondere ein Fokus auf mögliche Allergien und Pathologien der Nase beziehungsweise Nasennebenhöhlen gelegt.

Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Während der zehnminütigen Tragezeit des PEA-gefüllten Nasenclips beschäftigten sich die Testpersonen mit dem Fragebogen zur Geruchsbedeutung. Dieser wurde 2009 von Croy et al. entwickelt und setzt sich aus insgesamt zwanzig verschiedenen persönlich formulierten Aussagen zur Bedeutung von Gerüchen in Alltagssituationen zusammen. Für jedes Statement existiert eine vierstufige Skala zur Selbsteinschätzung, welche von „die Aussage trifft vollkommen zu“ (entspräche einem numerischen Wert von drei) bis zu die „die Aussage trifft überhaupt nicht zu“ (entspräche einem numerischen Wert von null) reicht.

Die einzelnen Bemerkungen sind gleichmäßig (jeweils sechs Statements) auf drei verschiedene Unterkategorien aufgeteilt, siehe Abbildung 3.2.

Die Elemente der **Assoziationskala** beziehen sich darauf, inwieweit Düfte unterbewusst in der Lage sind, persönliche Emotionen oder Erinnerungen hervorzurufen. Die **Anwendung** beruft sich auf den bewussten Gebrauch des olfaktorischen Systems in Alltagssituationen. Die **Konsequenzkala** spiegelt wider, in welchem Ausmaß individuelle Entscheidungen vom Geruchseindruck beeinflusst werden.

Zusätzlich enthält der Fragebogen zwei weitere Aussagen, welche unter dem Begriff **Aggravation oder Lügenscore** verbucht werden. Sie geben Rückschlüsse auf die Tendenz zur Übertreibung und wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Ausgehend von den 18 Statements der drei Hauptkategorien konnte ein maximaler Gesamtwert von 54 Punkten erreicht werden. Im Allgemeinen implizieren hohe Punktwerte eine größere individuelle Bedeutung des Geruchssinns und umgekehrt. (Croy, Buschhüter et al., 2009)

In diesem Fragebogen geht es um die Bedeutung des Geruchssinns in Ihrem täglichen Leben. Bitte beurteilen Sie alle Aussagen möglichst spontan, es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Unterkategorie	die Aussage trifft zu	vollkommen	überwiegend	eher nicht	überhaupt nicht
AS	Der Geruch einer Person entscheidet mit darüber, ob er/ sie mir sympathisch ist.				
AN	Ich beurteile, ob Lebensmittel verdorben sind, indem ich an Ihnen rieche.				
AN	Ich schnuppere an Speisen, ehe ich sie esse.				
K	Stellen Sie sich vor, Sie besuchen ein Museum. Es wird angeboten, für den Aufpreis von 2,00 € zusätzlich Geruchsdarbietungen zu erhalten, die den Gesamteindruck unterstreichen. Würden Sie sich für dieses Angebot entscheiden?				
K	Wenn der Geruch eines Shampoos mir nicht gefällt, kaufe ich es nicht.				
AS	Wenn ich etwas Leckerer zu Essen rieche, bekomme ich Hunger.				
AG	Ohne Geruchssinn wäre mein Leben nicht mehr lebenswert.				
K	Ich versuche herauszufinden, wo ein Geruch herkommt, wenn ich auf der Straße Rauch rieche.				
AS	Ich fühle mich schnell durch Gerüche in meiner Umgebung gestört.				
AS	Bestimmte Gerüche lösen bei mir sofort eine Menge von Erinnerungen aus.				
AW	Ehe ich Kaffee/Tee trinke, atme ich bewusst den Geruch ein.				
AW	Beim Kauf von Tomaten achte ich auf deren Geruch.				
K	Wenn mein Partner unangenehm riecht, vermeide ich es, ihn zu küssen.				
AS	Bestimmte Gerüche lösen bei mir starke Gefühle aus.				
AW	Ich rieche an meiner Kleidung um festzustellen, ob sie gewaschen werden muss.				
K	Wenn es im Zimmer eines Arbeitskollegen unangenehm riecht, verlasse ich den Raum möglichst schnell				
AS	Bestimmte Gerüche können meine Phantasie anregen.				
AG	Es ist mir wichtiger, riechen zu können, als sehen oder hören zu können.				
AW	Manchmal rieche ich an einer Person in meinem Umkreis (z.B. mein Partner/ mein Kind), um festzustellen, ob sie getrunken oder geraucht hat.				
K	An gut riechenden Kerzen kann ich im Laden nicht vorbei gehen, ohne mir eine zu kaufen.				

Abbildung 3.2: Fragebogen zur Geruchsbedeutung

*In der Studie ohne die Angabe der Unterkategorien verwendet
 Legende: AS- Assoziation; AW- Anwendung; K- Konsequenz; AG- Aggravation*

3.2.2 Angepasster Sniffin' Sticks Test

Die Sniffin' Sticks (Firma Burghart, Wedel) verkörpern etwa 14 cm große filzstiftähnliche Behältnisse mit einem Innendurchmesser von 1.3 cm, deren Fasertampons mit 4 ml Duftstoff oder Lösungsmittel durchtränkt sind. Die Abnahme der Verschlusskappe resultiert in der Duftfreisetzung.

Die Verwendung folgte einer standardisierten Handhabung. Dabei präsentierte die Versuchsleiterin den jeweiligen Riechstift für drei Sekunden mittels einer leicht schwenkenden Handbewegung im Abstand von ungefähr zwei Zentimetern vor beiden Nasenlöchern. Zwischen den Durchgängen wurden Pausenzeiten von 20 Sekunden eingehalten. Während des Schwellen- und Diskriminationstests trug die Versuchsperson eine Augenbinde. (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016)

Schwellenbestimmung

Dieser Test dient der Ermittlung der individuellen Riechschwelle und stützt sich auf die Verwendung von 16 nummerierten Tripletts. Je zwei der drei Stifte sind mit dem geruchsneutralen Lösungsmittel Propylenglykol gefüllt und nur ein Stick enthält den zu detektierenden Duftstoff PEA. Dessen Duft wird von Normosmikern als rosig, blumig beschrieben und er hat sich für die Schwellenbestimmung ebenso als geeignet erwiesen wie n-Butanol, welches in der ursprünglich vorgestellten Version verwendet wurde (Croy, Lange et al., 2009).

Im ersten Tripletts beträgt die Konzentration von PEA 4 % und folgt einer 1:2 Verdünnungsreihe für die nachfolgenden Stufen (Lötsch et al., 2004). Zu Beginn konnten sich die Teilnehmenden mit dem gesuchten Duftstoff vertraut machen, indem die höchste Konzentrationsstufe demonstriert wurde. Im Anschluss startete die Schwellenbestimmung. Bei jedem Durchgang wurden die drei Stifte nacheinander in zufälliger Reihenfolge präsentiert und die Testperson war aufgefordert, den Stift, welcher mutmaßlich den Duftstoff enthielt, zu benennen. Auch bei eventuellen Unsicherheiten sollte man sich auf einen Stick

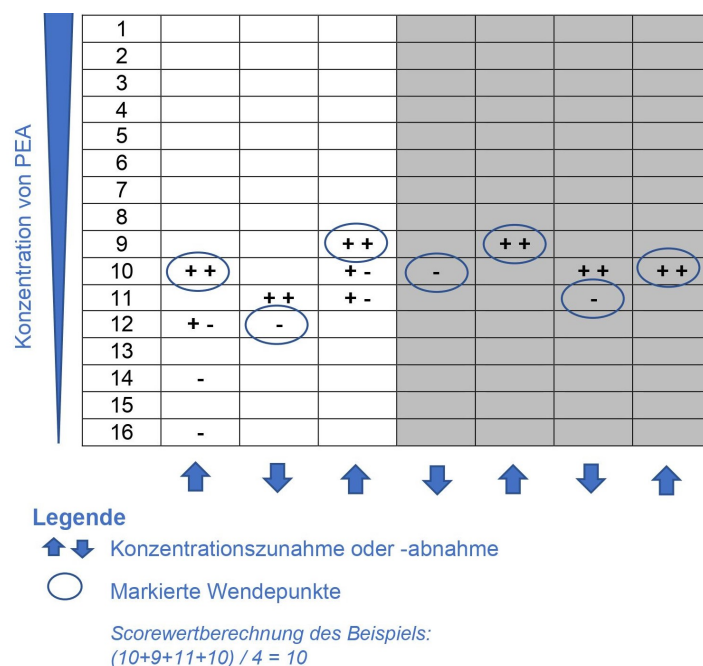


Abbildung 3.3: Beispiel eines Dokumentationsbogens der Schwellenwertbestimmung

zu benennen. Auch bei eventuellen Unsicherheiten sollte man sich auf einen Stick

festlegen (Forced Choice Prinzip). Startpunkt war die niedrigste Konzentration (Stift Nr. 16). Darauf folgte die Präsentation der übernächsthöheren Stufe (14). Dieser Vorgang wurde solange fortgeführt bis es gelang, zweimal in Folge ein Triplet korrekt zu identifizieren. Daraufhin erfolgte der Wechsel zur nächstniedrigeren Konzentration und die Nummer wurde im Dokumentationsbogen, siehe Abbildung 3.3, als erster Wendepunkt markiert. Jede Falschantwort führte wiederum zur Erhöhung um eine Konzentrationsstufe bis es der Testperson wieder gelang, ein Triplet zweimal in Folge fehlerfrei zu benennen. Dieses Treppenschema wurde solange verfolgt, bis auf dem Dokumentationsbogen sieben Wendepunkte durchlaufen wurden. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte repräsentierte die Riechschwelle und konnte Werte zwischen 1 und 16 annehmen. (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016)

Diskriminationstest

Der Diskriminationstest basiert ebenfalls auf der Verwendung von 16 farbkodierten Triplets mit überschwelligen Duftkonzentrationen. Ein Triplet setzt sich aus zwei Riechstiften mit dem gleichen Duftstoff und einem dritten abweichenden Zielduft zusammen. Letzterer sollte von der Versuchsperson, welche während der Durchführung eine Augenbinde trug, detektiert werden. Es wurde dabei pro Triplet nur ein Durchlauf gewährt und das Endergebnis resultierte aus der Summe der richtigen Angaben (Werte zwischen 0 und 16 möglich). (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016)

Angepasster Identifikationstest

Beim Identifikationstest besteht die Aufgabe darin, die überschwelligen Düfte von 16 Riechstiften aus einer Auswahl von Möglichkeiten (Multiple Forced Choice) zu benennen. Die Düfte des Testkits entstammen dem Alltagsbereich und sollten dem Großteil der Bevölkerung gut vertraut sein. (Hummel et al., 1997; Rumeau et al., 2016)

Im Gegensatz zur Standardversion, welche pro Riechstift vier Auswahlmöglichkeiten vorsieht, wurde in der Studie eine Erweiterung um zwei zusätzliche Optionen in Anlehnung an die Veröffentlichung von Negoias et al. (Negoias et al., 2010), verwendet (siehe Abbildung 3.4). Die ergänzend gewählten Alternativlösungen entstammten verwandten Duftkategorien. Die Summe der richtigen Lösungen (Werte zwischen 0 und 16) markierte das Ergebnis.

Riechstift

Auswahlmöglichkeiten

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

Blaumarkierte Wörter ... repräsentieren jeweilige korrekte Lösung

Abbildung 3.4: Auswahlmöglichkeiten und korrekte Lösungen des Identifikationstest-Kits

SDI- Wert

Der SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination und Identifikation), repräsentiert die Summe der Einzeltestergebnisse und konnte Werte zwischen 1 und 48 annehmen. Anhand des erreichten Wertes erfolgte die Einordnung der olfaktorischen Funktion in die Diagnosegruppen (Oleszkiewicz et al., 2019):

- funktionell anosmisch: SDI < 16.5
- hyposmisch: 16.5 - 30.5 SDI
- normosmisch: SDI > 30.5

3.2.3 Duftstoffe der Erweiterungstests

Die nachfolgende Tabelle 3.2 liefert eine Übersicht zu den verwendeten Substanzen und Konzentrationen in den Erweiterungstests.

Tabelle 3.2: Übersichtstabelle zu den verwendeten Duftstoffen und Konzentrationen in den Erweiterungstests

Substanz	Firma	Bestellnummer	Verdünnung in Propylenglykol
Propylenglykol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	W294004	
Ordnen von Intensitätsrangfolgen			
Eugenol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	W246700	Ausgangslösung 1 %
Phenylethylalkohol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	77861	Ausgangslösung 1 %
Diskriminationstest für Enantiomere			
S(-)-Limonene	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	62130	17 %
R(+)-Limonene	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	62120	100 %
(-)-Fenchone	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	46200	100 %
(+)-Fenchone	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	46210	100 %
L Carvone	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	W224908	17 %
R(-)-Carvone	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	124931	100 %
R(-)-2-Butanol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	236691	100 %
L(+)-2-Butanol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	237698	100 %
Lateralisierungstest mittels Eucalyptol			
Eucalyptol	Sigma-Aldrich, Taufkirchen	C80601	50 %

3.2.4 Entfernungstest mit Erdnussbutter

Dieser Test wurde 2013 von Stamps et al. vorgestellt (Stamps et al., 2013). Er basiert auf der Entfernungsmessung zwischen Nasenloch und erstmals vernommenem olfaktorischen Reiz. Die dabei untersuchte Fähigkeit, Düfte auf Entfernung wahrzunehmen, kann als Parameter für die individuelle Sensitivität des Geruchssinns angesehen werden.

Die Duftquelle stellte ein geruchsneutrales, mit 14 g Erdnussbutter befülltes Glasbehältnis (Volumen: 50 ml, Durchmesser: 32 mm) dar. Dieses wurde beginnend ab einer Entfernung von 30 cm, langsam, in 1 cm Schritten pro Ausatmung und entlang eines Lineals parallel zur Körperachse nach oben geführt. Die Testpersonen wurden instruiert, während der Messung die Augen zu schließen und das nicht zu testende Nasenloch vorsichtig mit ihrem Finger abzudecken. Sie sollten weiterhin auf eine ruhige sowie gleichmäßige Nasenatmung mit verschlossenem Mund achten und signalisieren, sobald sie den Erdnussbutterduft wahrnehmen konnten. In dem Moment las die Versuchsleiterin die Entfernung zwischen Nasenloch und der gefertigten Markierung am Behältnis ab. (Stamps et al., 2013)

Dieser Vorgang wurde pro Nasenloch dreimal wiederholt und aus den gemessenen Entfernungen der Mittelwert gebildet. Zwischen den einzelnen Durchgängen und dem Wechsel zur anderen Nasenseite wurde auf eine Pausenzeit von 90 Sekunden geachtet.

3.2.5 Ordnen von Konzentrationsrangfolgen

Dieser Versuch sollte die Kombination mehrerer alltäglicher olfaktorischer Funktionen wie Geruchsgedächtnis, olfaktorische Sensitivität und Adaptation testen. Es wurden für die Duftstoffe PEA und Eugenol (für Details s. Tabelle 3.2) jeweils fünfteilige 1:2 Verdünnungsreihen ausgehend von einer 1 %-igen Konzentration unter Verwendung des Lösungsmittels Propylenglykol hergestellt. Als Behältnisse dienten geruchsneutrale, verschraubbare Glasgefäße (Volumen: 50 ml, Durchmesser: 32 mm), welche mittels Farbkodierung versehen wurden. Die Teilnehmenden erhielten die Aufgabe, anhand der Geruchsintensität auf die richtige Konzentrationsrangfolge zu schließen. Dafür durfte man ohne Zeitlimitation, so oft wie gewünscht, an den einzelnen Gläsern riechen und sollte der Versuchsleiterin mitteilen, wenn man mit der gewählten Reihenfolge zufrieden war. Das Endergebnis und die benötigte Zeit wurden separat für beide Duftstoffe dokumentiert. Die Bestimmung des Scores erfolgte unter Verwendung der Summe der absoluten Differenzen zwischen dem gewählten Platz in der Reihenfolge und dem tatsächlichen korrekten Rangfolgeplatz. Mit der vollständig korrekten Reihenfolge wurde ein Gesamtscore von „0“ erzielt, je höher der Wert, desto schlechter die erbrachte Leistung. Die nachfolgende Tabelle 3.3 verdeutlicht beispielhaft eine Bestimmung.

Tabelle 3.3: Beispiel Scorebestimmung Sortierungsaufgabe

Korrekte Rangfolge	1	2	3	4	5	
<i>Beispiel einer gewählten Rangfolge</i>	1	5	3	2	4	
Absolute Differenz	0	3	0	2	1	Resultierender Score: 6

3.2.6 Diskriminationstest für Enantiomere

Dieser Testabschnitt untersuchte die Diskriminationsfähigkeit für die Enantiomere L-Fenchone/D-Fenchone, L-Carvone/D-Carvone, L-Limonene/D-Limonene und L-2-Butanol/D-2-Butanol (für Details siehe Tabelle 3.2). Angelehnt an den Diskriminationstest der Sniffin' Sticks Batterie wurden vier farbkodierte Triplets mit Glasgefäßen (Volumen: 50 ml, Durchmesser: 32 mm) gebildet. Diese enthielten als Distraktoren jeweils zweimal das linksdrehende Enantiomer und einmal das rechtsdrehende Enantiomer, welches pro Triplett-durchlauf erkannt werden sollte.

Eine grundlegende Anforderung an diesen Testaufbau war, dass die Duftqualität das ausschlaggebende Unterscheidungskriterium innerhalb eines Triplets darstellte. Daher entschied man sich zur Durchführung eines Vorexperimentes, welches die Homogenität der Duftintensitäten prüfte.

Vorexperiment: Intensitätsvergleich Enantiomere

Den ersten 16 Testpersonen, 12 Frauen und 4 Männern, im Alter zwischen 24 und 55 Jahren ($\bar{x} = 27.8$ J. $\pm \sigma = 7.5$ J.) wurden jeweils für drei Sekunden die beiden unterschiedlichen

Enantiomeren Verbindungen eines Stoffes präsentiert.

Im Anschluss sollten sie auf einer visuellen Analogskala, welche 10 cm umfasste und verbal von „sehr schwach“ bis „sehr stark“ skaliert war, die Duftintensität einschätzen. Durch Abmessung des markierten Balkens wurde die Einstufung im Anschluss in einen numerischen Wert umgewandelt und mittels eines T-Tests für verbundene Stichproben (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$) ausgewertet.

Tabelle 3.4: T-Test Statistik für verbundene Stichproben zum Intensitätsvergleich der Enantiomere

	M-Differenz	SE-Differenz	t	df	p
In. (-)-Carvone & In. (+)-Carvone	2.15	0.48	4.48	15	<0.001
In. (-)-Limonene & In. (+)-Limonene	1.30	0.59	2,22	15	0.042
In. (-)- 2-Butanol & In. (+)-2-Butanol	0.08	0.57	0.14	15	0.889
In. (-)-Fenchone & In. (+)-Fenchone	0.32	0.62	0.51	15	0.615

Verwendete Abkürzungen: In.(...) = Intensität des jeweiligen Duftstoffes, M-Differenz = Differenz der Mittelwerte, SE-Differenz = Differenz der Standardfehler t = Wert der T-Test Statistik mit zugehörigem p-Wert

Ausgehend von den Ergebnissen dieses Vorexperimentes, welche in der Tabelle 3.4 dargestellt sind, wurden die Verbindungen L-Limonene und L-Carvone für den Diskriminationstest im Verhältnis 1:5 verdünnt.

3.2.7 Lateralisierungstest mittels Eucalyptol

Die Fähigkeit zur Lokalisierbarkeit trigeminaler Impulse bietet die Möglichkeit zur Durchführung eines Lateralisierungstests. Zur Anwendung kam ein mechanisches Quetschgerät, siehe Abbildung 3.1, in welches zwei identische komprimierbare Polyethylen Flächen mit einem Volumen von je 250 ml eingesetzt wurden. Eine der Flaschen wurde mit 15 ml einer 50 %-igen Eucalyptol-Lösung (für Details siehe Tabelle 3.2) gefüllt, die zweite Flasche enthielt 15 ml Propylenglykol als Leerprobe (Hummel et al., 2003). Eucalyptol charakterisiert einen Duftstoff, welcher gleichwohl zur Aktivierung des olfaktorischen und trigeminalen Systems führt (Doty et al., 1978). Die schmalen Flaschenaufsätze wurden für jeden Durchlauf mit einer neuen schlauchförmigen Kunststoffummantelung versehen und jeweils in ein Nasenloch platziert. Betätigte die Versuchsleiterin das Gerät mittels Händedruck, entwichen pro Flasche simultan 15 ml Luftvolumen. Anhand der Wahrnehmung von kühlen oder prickelnden Empfindungen sollten die Testpersonen nach jedem Durchgang die mutmaßlich eucalyptolhaltige Seite benennen. Um einer mechanischen Irritation durch Bewegungen vorzubeugen, wurden sie instruiert die Flaschenaufsätze festzuhalten und zur Objektivierung während des Tests die Augen zu schließen. Zunächst erfolgten zwei Probedurchläufe, damit sich die Teilnehmenden mit der Prozedur vertraut machen konnten. Im Anschluss wurden insgesamt 40 Reize (20 für jede Nasenseite) mit Pausenintervallen von circa 30 Sekunden in zufälliger Reihenfolge appliziert. Die Summe der korrekten Angaben wurde dokumentiert. (Hummel et al., 2003)

3.2.8 Schwellentest nach Exposition mit PEA-gefülltem Nasenclip

Dieser Test, welcher auf dem Phänomen der Adaptation nach vorangegangener Duftexposition beruhte (Oleszkiewicz et al., 2018; Pellegrino et al., 2017), sollte eine Herausforderung für die olfaktorische Sensitivität der Testpersonen darstellen. Dafür erhielten sie einen Nasenclip der Firma AspuraClip (Schönefeld, Germany). Die Clips bestanden aus einem hufeisenförmigen, elastischen, 18 mm langem Silikonschlauch, welcher das Einsetzen sowie den Halt am Nasenseptum ermöglichte. Die Schlauchenden waren mit zwei kleinen Faserstiften versehen, welche mit 0,3 ml PEA durchtränkt wurden (siehe Abbildung 3.1). Die Versuchspersonen wurden gebeten, den Nasenclip für 10 Minuten zu tragen und währenddessen auf eine ruhige und gleichmäßige Nasenatmung mit verschlossenem Mund zu achten. Nach Entfernung des Clips erfolgte die wiederholte Schwellenbestimmung mittels Sniffin' Sticks in zuvor beschriebener Weise (siehe 3.2.2).

3.3 Datenauswertung

Die Elemente der deskriptiven Statistik sowie erste Voranalysen der Daten wurden mittels der Programme SPSS (Version 27) und Jamovi (Version 2.5.4) realisiert.

Die weiterführende Machine-Learning-basierte Analyse wurde von Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. Jörn Lötsch (Institut für klinische Pharmakologie, Goethe Universität, Frankfurt am Main) konzipiert und programmiert. Als Programmiersprache diente Python (Version 3.8.12) (van Rossum & Drake Jr, 1995). Zur Umsetzung der Experimente wurden die Anaconda Distribution sowie diverse Python Packages, welche in der nachfolgenden Tabelle 3.5 aufgeführt sind, (Harris et al., 2020; McKinney, 2010; Pedregosa et al., 2011; Virtanen et al., 2020) verwendet.

Tabelle 3.5: Python Packages Übersicht

package	Link	Zugriffsdatum
numpy	https://numpy.org	28.01.2022
pandas	https://pandas.pydata.org	28.01.2022
SciPy	https://scipy.org	28.01.2022
scikit-learn	https://scikit-learn.org/stable/	28.01.2022
miceforest	https://pypi.org/project/miceforest/	28.01.2022

Diese weitere Auswertung setzte sich aus drei großen Teilschritten zusammen. Ausgehend von Verteilungs- und Transformationsanalysen wurden die Variablen vorbereitet, die Daten wurden auf mögliche Ausreißer untersucht und fehlende Werte in der Matrix wurden vervollständigt.

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung hinsichtlich möglicher Korrelationen und es wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Basierend auf dieser wurden mögliche Clusterstrukturen im Datensatz evaluiert.

Der letzte Arbeitsschritt beinhaltete die strukturierte Unterschiedsanalyse unter den geformten Gruppen sowie die Identifikation der einflussreichsten Variablen auf die Datenstruktur. Die Übersichtsabbildung 3.5 gliedert schematisch die einzelnen Bestandteile der weiteren Auswertung auf.

In den durchgeführten Analysen wurden die insgesamt 15 erhobenen olfaktorischen Variablen aus den gewählten Erweiterungstests in der Regel ergänzt um die Parameter Alter (Doty & Kamath, 2014), BMI (Fernandez-Garcia et al., 2017) und Geschlecht (Sorokowski et al., 2019), da diese bezugnehmend auf die olfaktorische Leistung bekannte Einflussgrößen sind.

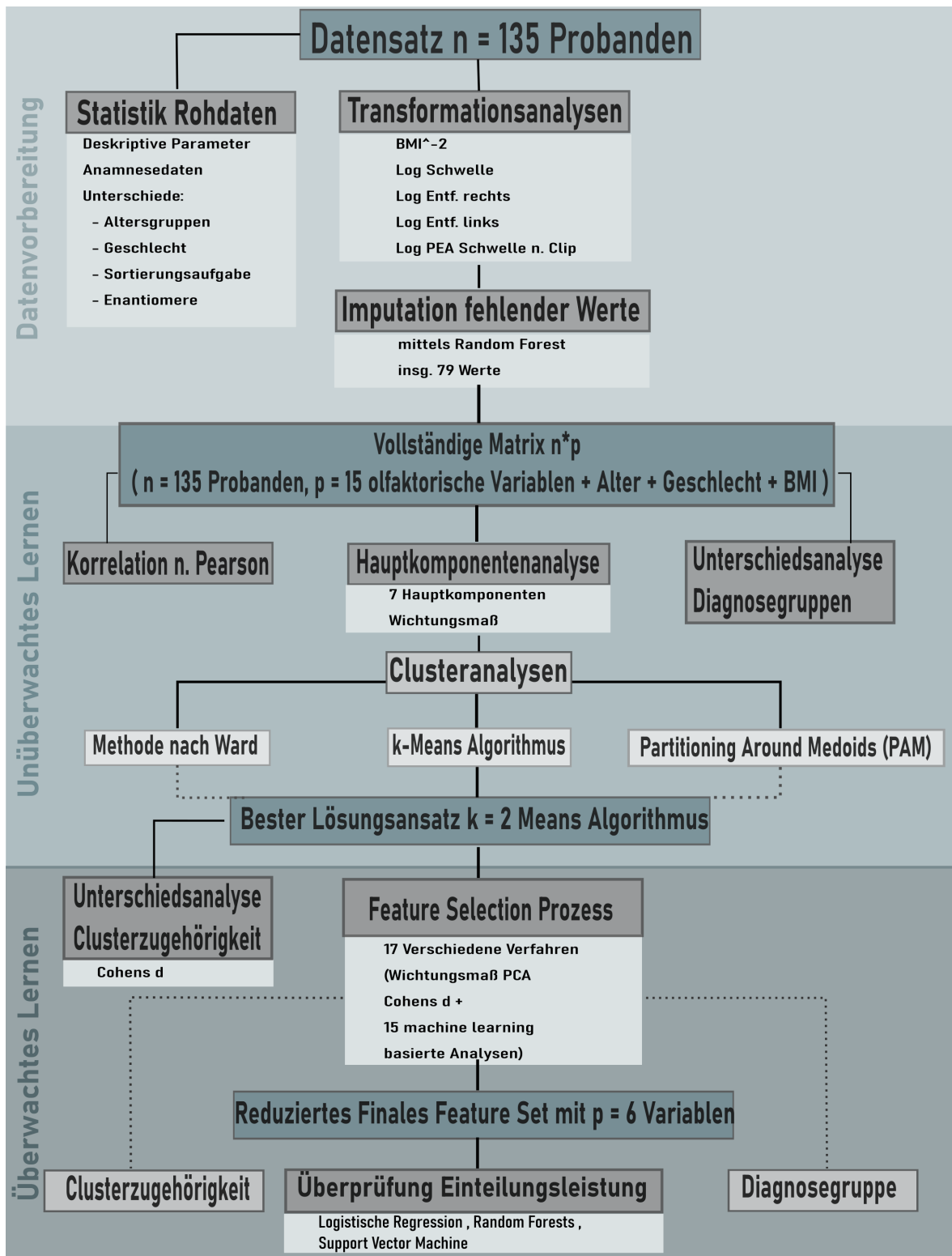


Abbildung 3.5: Übersichtsschema zu den Teilschritten der Datenauswertung

3.3.1 Statistische Testverfahren bei den Unterschiedsbetrachtungen von Subgruppen

Um Fragestellungen hinsichtlich der Unterschiede in zwei geformten Untergruppen zu untersuchen, wurden abhängig von der expliziten Problemstellung für verbundene Stichproben, T-Tests, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und für ungepaarte Gruppen Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Weiterhin wurde bei der Frage nach der Geschlechtsverteilung der Chiquadrat-Test genutzt. Speziell im Falle der Unterschiedsanalysen in den diagnostischen Untergruppen anhand des SDI Wertes und in den definierten Clustern wurde dem Problem des Auftretens einer Alphafehler-Kumulierung bei multiplem Testen mit Anwendung der Bonferroni-Korrektur begegnet.

3.3.2 Vorbereitung der Daten

Grundvoraussetzung für die weitere Auswertung war, dass die Daten annähernd einer Normalverteilung folgen, daher wurden die Daten zunächst unter Anwendung des „SciPy“ Package mit Quantil-Quantil Diagrammen visualisiert und mit Test nach D’Agostino und Pearson auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft (D’Agostino, 1971; D’Agostino & Pearson, 1973). Mittels der Tukeys Ladder of Powers, s. Tabelle 3.6 (Box & Cox, 1964; Tukey, 1977) wurden von der Normalverteilung deutlich abweichende Variablen entsprechend transformiert.

Tabelle 3.6: Übersichtstabelle zu den möglichen Potenztransformationen nach Tukey

Potenz	Transformation
-2	$\frac{1}{x^2}$
-1	$\frac{1}{x}$
-0,5	$\frac{1}{\sqrt{x}}$
0	$\log x$
0,5	\sqrt{x}
1	x - keine Transformation
2	x^2

Es wurde die Festlegung getroffen, dass Datensätze mit mehr als 20 % an fehlenden Werten von der Auswertung ausgenommen werden. Die Vervollständigung fehlender Werte in der Datenmatrix wurde über das Python Package „miceforest“ mittels Random Forests realisiert (Breiman, 2001; Ho, 1995).

3.3.3 Korrelations- und Clusterstrukturenanalyse mit Methoden des Unüberwachten Lernens

Um in einem ersten Ansatz, die erhobenen olfaktorischen Variablen mit dem höchsten Einfluss auf die Datenstruktur herauszufiltern sowie die Dimension des erhobenen Parameterraums für die Clusteranalyse zu reduzieren, wurden zunächst Berechnungen der Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie eine Hauptkomponentenanalyse (Hotelling, 1933) vorgenommen.

Hauptkomponentenanalyse

Dieses Verfahren der multivariaten Statistik dient der Veranschaulichung und Vereinfachung komplexer Datensätze. Die gebildeten Hauptkomponenten repräsentieren untereinander unkorrelierte Linearkombinationen der ursprünglichen Variablen und fassen Phänomene der Redundanz im Datensatz zusammen. Sie werden in absteigender Reihenfolge zur Erklärung ihres Beitrags an der Gesamtvarianz des Datensatzes erzeugt. Aus jeder Hauptkomponentenanalyse können so viele Hauptkomponenten wie Ausgangsvariablen hervorgehen. (Ringnér, 2008)

Die Anzahl der beibehaltenen Hauptkomponenten wurde in der Studie mittels des Kaiser-Guttman-Kriteriums, welches besagt, dass nur Faktoren mit einem Eigenwert > 1 beibehalten werden, begrenzt (Guttman, 1954; Kaiser, 1958). Zur Durchführung erfolgte die Z-Standardisierung der Variablen ($z = \frac{(x-\bar{x})}{\sigma}$).

Clusteranalyse

Die generierten Hauptkomponenten wurden weiterhin auf vorliegende Clusterstrukturen untersucht. Dabei wurden die Lösungsansätze aus der *Methode nach Wards*, dem *Partitioning around Medoids Algorithmus (PAM)* und dem *k-Means Algorithmus* miteinander verglichen.

Verfahren nach Ward Diese Methode gehört zu den hierarchisch agglomerativen Clusterverfahren. Hierbei bildet zunächst jedes Objekt ein eigenständiges Cluster. Schrittweise werden diese dann basierend auf Distanzmaßen und einer Fusionsvorschrift zusammengefasst bis alle Objekte einem Cluster angehören.

Das Verfahren nach Ward stützt sich dabei auf das Vorschriftkriterium des minimalen Varianzzuwachses. Es werden stufenweise Clusterpaare fusioniert, welche nach Zusammenführung den kleinsten Zuwachs der Gesamtvarianz bedingen. (J. H. Ward, 1963)

k-Means Algorithmus Er stellt ein partitionierendes Clusterverfahren dar. Im Vorfeld wird hierbei die Clusteranzahl mit k-zufälligen Clusterzentren festgelegt. Diese werden basierend auf der Minimierung der Summe der quadrierten euklidischen Abstände zwischen Objekten und nächstgelegenen Zentrum bis zur optimalen Lösung verschoben (MacQueen, 1967, S.281-297).

Partitioning Around Medoids Algorithmus (PAM) oder der k-Medoids-Algorithmus ordnet sich ebenfalls bei den partitionierenden Verfahren ein und kann als eine Erweiterung des k-Means-Algorithmus angesehen werden. Beim PAM Algorithmus bilden die k-Clusterzentren Objekte aus dem Datensatz. Im nächsten Schritt wird jedes Objekt dem nächstliegenden Schwerpunkt zugeordnet. Im Anschluss werden die Rollen der Schwerpunkte eines Clusters mit den zugehörigen Nicht-Schwerpunkten umgekehrt und die neuen resultierenden Di-

stanzsummen berechnet. Die minimale Summe aus diesem Schritt kennzeichnet die neuen Clusterschwerpunkte. Die Teilschritte werden so lange wiederholt, bis sich keine Änderung mehr einstellt. (Kaufman & Rousseeuw, 1990, p.68-72)

Mittels des Silhouettenkoeffizienten wurde die Clusteranzahl zwischen $k = 2, \dots, 5$ festgelegt (Rousseeuw, 1987). Zur finalen Auswahl des besten Einteilungsansatzes wurden als Qualitäts- und Stabilitätskriterien die Silhouettenkoeffizienten und Rand Indexe (Rand, 1971) aus einem 20-fachen Kreuzvalidierungsverfahren, unter Verwendung des Bootstrapping Resamplings, ausgehend vom Originaldatensatz, herangezogen.

Silhouettenkoeffizient Rousseeuw stellte 1987 diese Qualitätsmaßzahl eines Clusterings vor, welche die Zusammengehörigkeit der Objekte eines Clusters und die Trennschärfe zu anderen Clustern bewertet. Er ist dabei von der Anzahl der Cluster unabhängig und ist mathematisch als das arithmetische Mittel aller Silhouetten eines Clusters definiert.

Die Silhouette $S(O)$ eines Datenpunktes „**O**“, welcher zum Cluster „**A**“ mit dem nächstgelegenen Cluster „**B**“ gehört, berechnet sich wie folgt:

Es wird die Differenz aus der durchschnittlichen Entfernung $d(B, O)$ von „**O**“ zu den Objekten im Cluster „**B**“ und der durchschnittlichen Distanz $d(A, O)$ zu den Objekten im eigenen Cluster „**A**“ gebildet. Diese wird normiert durch das Maximum dieser Distanzen $\max[d(A, O), d(B, O)]$.

$$S(O) = \frac{d(B,O) - d(A,O)}{\max[d(A,O), d(B,O)]}$$

Die Normierung führt dazu, dass $S(O)$ Werte zwischen -1 und 1 annehmen kann, welche wie folgt interpretiert werden:

- Negative Werte suggerieren eher eine Zugehörigkeit zum Cluster „**B**“
- Werte um 0 sprechen für keine eindeutige Zugehörigkeit
- Höhere positive Werte von $S(O)$ spiegeln eine korrekte Zuordnung zu Cluster „**A**“ wider. (Rousseeuw, 1987)

Rand Index repräsentiert eine Maßzahl zur Qualitätsbeurteilung einer Clusterstruktur, indem er den Übereinstimmungsgrad zwischen zwei Clustermethoden bewertet. Er berechnet sich folgendermaßen:

$$RI = \frac{a+b}{\binom{n}{2}}$$

a charakterisiert die Anzahl von Elementpaaren, welche in beiden Methoden zum selben Cluster gehören, b gibt die Anzahl von unterschiedlichen Zuordnungen wieder und der Binominalkoeffizient repräsentiert die Gesamtanzahl der Elementpaare. Der Rand Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

- Hierbei impliziert 0, dass keine Übereinstimmung besteht.
- Ein Wert von 1 zeigt die komplette Einigkeit bei der Zuordnung an. (Rand, 1971)

In dieser Berechnung wird die Möglichkeit einer zufälligen Übereinstimmung nicht mit einbezogen, so dass der **Adjusted Rand Index** eingeführt wurde. Er berücksichtigt das Vorhandensein von zu erwartenden Ähnlichkeiten basierend auf Zufall und kann negative Werte annehmen, wenn der errechnete Wert unter dem zu erwartenden Index liegt (Hubert & Arabie, 1985).

3.3.4 Gezielte Analysen zum Herausfiltern der einflussreichsten Variablen auf die Datenstruktur

Mit dem Ziel die Variablen, welche den Hauptbeitrag zur erhaltenen Clustereinteilung liefern, herauszufiltern, schlossen sich mehrere Feature Selection Verfahren an. Insgesamt wurden 17 verschiedene Ansätze etabliert, wie die Übersichtsabbildung 3.6 veranschaulicht.

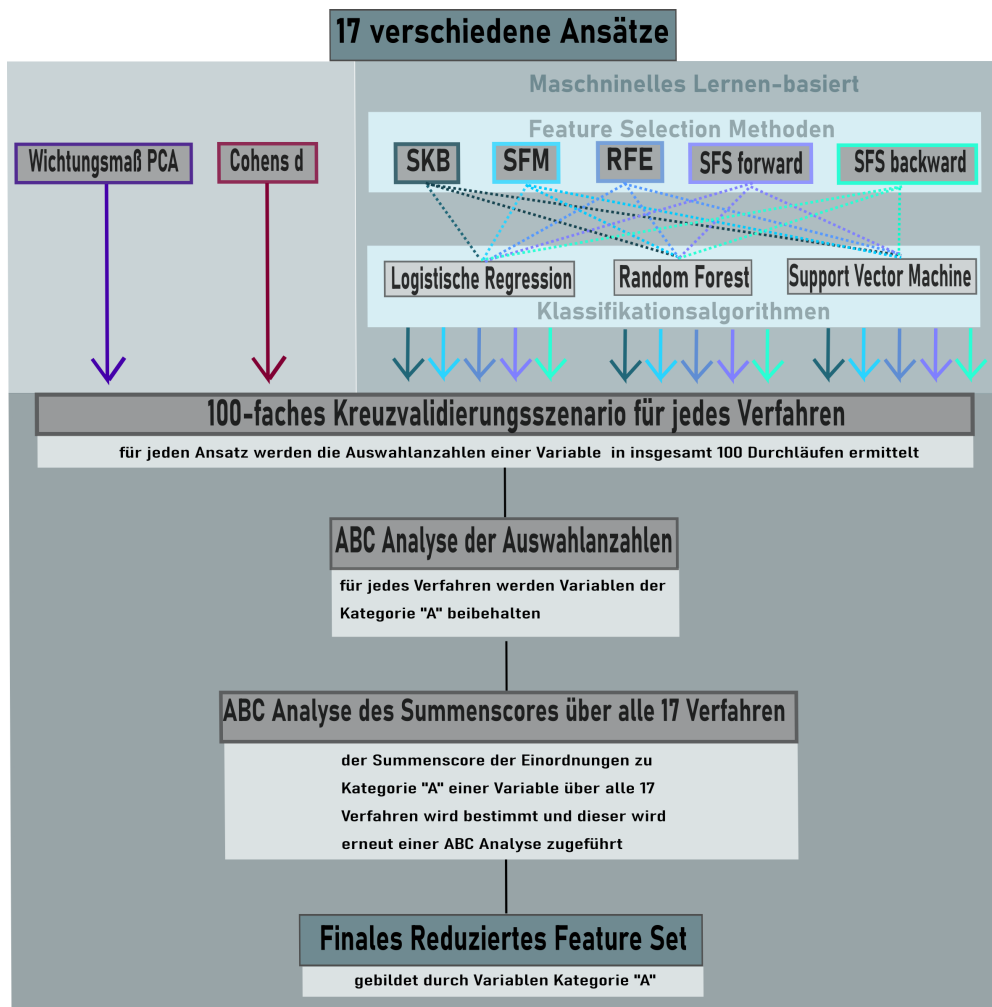


Abbildung 3.6: Übersichtsschema zum Feature Selection Prozess

Wichtungsmäß PCA = Wichtungsmäß aus der Hauptkomponentenanalyse

Abkürzungen der Machine-learning basierten Verfahren: SKB = SelectKBest-Verfahren, SFM = SelectFromModel, RFE = Recursive Feature Elimination, SFS = Sequential Feature Selection

Mittels des „RepeatedStratifiedKFold Verfahrens“ (Teil des „sklearn.feature_selection Moduls“ von „scikit-learn“) wurden die verschiedenen Feature Selection Methoden einem 100-fachen-Kreuzvalidierungs-Szenario (Aufteilungen = 5, Wiederholungen = 20) zugeführt. Von jedem Kreuzvalidierungsdurchlauf wurden die gewählten Variablen beibehalten. Dar- aus wurden die Anzahlen, wie oft eine jede Variable in den 100 Durchläufen vertreten war, bestimmt.

Um die reduzierten Variablen Sets für jedes einzelne Auswahlverfahren zu generieren, wur-

den diese Anzahlen wiederum in einer ABC Analyse weiterverarbeitet und dann die Merkmale der „Kategorie A“ beibehalten. Basierend auf der Summe, wie oft ein Merkmal über die insgesamt 17 verschiedenen Ansätze (Hauptkomponentenbasiertes Wichtigkeitsmaß, Cohen's d, 15 machine-learning basierte Analysen) im „Subset A“ vertreten war, wurde nochmals eine ABC Analyse durchgeführt und dadurch das finale reduzierte Feature Set erzeugt.

ABC-Analyse Diese Technik entstammt ursprünglich dem Bereich der Betriebswirtschaft und teilt ein Datenset anhand der Wichtigkeit der Komponenten in die drei Unterklassen „A“ , „B“ und „C“ ein. Elemente der Kategorie „A“ spiegeln dabei die sogenannten „wenigen wesentlichen“ Elemente, welche bei minimalem Aufwand in der Lage sind, maximale Ergebnisse zu liefern, wider. Der ABC Graph (petrolfarbene Kurve im Schema Beispiel s. Abbildung 3.7) ist dabei eine konkave Funktion, welche den Ertrag (y-Achse) gegenüber dem zunehmenden Aufwand (x-Achse) im Einheitsquadratraum aufträgt.

Im ABC-Diagramm weiterhin enthalten sind die Gerade der identischen Verteilung (fliederfarbene Gerade) und die Kurve der Gleichverteilung (türkis). Die Grenzwerte für die Unterkategorien „A“, „B“ und „C“ sind in der Schema Beispielabbildung 3.7 dunkelrot eingetragen.

In der Studie fand für die Bestimmung dieser Grenzen die 2015 von Ultsch et. Löttsch vorgestellte Methode einer berechneten ABC Analyse Anwendung. Diese ermittelt exakte Grenzwerte unter Berücksichtigung der mathematischen Eigenschaften und Verteilungen der Variablen basierend auf folgenden Kriterien (Ultsch & Löttsch, 2015):

- „**Set A**“ enthält Parameter, welche mit minimalem Aufwand maximalen Ertrag erzielen. Graphisch bedeutet dies eine Steigung der ABC Kurve > 1 .
- „**Set B**“ enthält Parameter, deren Aufwandssteigerung proportional zum erzielten Ertrag ist. Graphisch bedeutet dies eine Steigung der ABC Kurve um 1.
- „**Set C**“ enthält die Parameter, welche erst mit überproportionalem Mehraufwand zu einer Ertragssteigerung führen. Graphisch bedeutet dies eine Steigung der ABC Kurve < 1 .

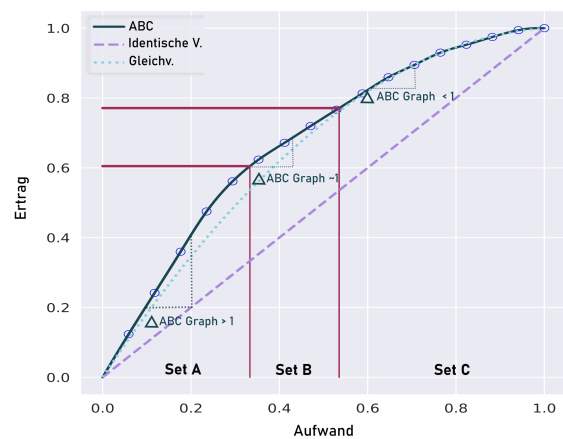


Abbildung 3.7: Schema eines ABC-Analyse-Diagrammes ohne reellen Datenbezug

petrolfarbener ABC-Graph: Ertrag (y-Achse) versus Aufwand (x-Achse), identische Verteilung (fliederfarbene Gerade) und Gleichverteilung (Türkise Kurve), dunkelrot-markierte Grenzen zwischen Subsets „A“, „B“ und „C“,

Eingesetzte Feature Selection Methoden und Variablenwichtigungsmaße

Zum einen wurde **Cohens d** als Effektstärkenmaß errechnet.

Weiterhin wurde der jeweilige Einfluss der Variablen basierend auf der Hauptkomponentenanalyse bestimmt.

Wichtigungsmaß der Hauptkomponentenanalyse Hierfür wurden die Faktorladungen der erhobenen olfaktorischen Variablen für eine Hauptkomponente mit dem Beitrag dieser Hauptkomponente zur Gesamtvarianz kombiniert. Umgesetzt wurde dies, indem zunächst das Skalarprodukt der z-transformierten ursprünglichen Variablen mit den erhaltenen Hauptkomponenten gebildet wurde. Die resultierende z-transformierte Matrix wurde im Anschluss mit dem jeweiligen Anteil der Hauptkomponenten an der Gesamtvarianz multipliziert. Die Zeilensummen über die Hauptkomponenten für jede Variable liefern ein Maß für die Bedeutung der Variablen.

15 Maschinelles Lernen basierte-Methoden Für diesen Arbeitsschritt wurden zunächst 20 % der Mitglieder von jedem Cluster als Validierungsstichprobe aufgespart.

Die weiteren Ansätze resultieren aus der Kombination von **fünf verschiedenen Feature Selection Methoden**, welche sich an das Training von **drei Klassifikationsalgorithmen** anschlossen:

- Die **Logistische Regression (Log Reg)** wurde als Vertreter einer klassischen Methode der Klassenzuordnung gewählt.
- **Support Vector Machine (SVM)** basiert auf dem Einsetzen einer Hyperebene in einen Vektorraum, welche als Trennfläche zur Klassenunterteilung dient.
- **Random Forest (RF)** verwendet Entscheidungsbäume.

Die Hyperparameter Abstimmung der ausgewählten Klassifikationsalgorithmen beinhaltete unter anderem eine 5-fache-kreuzvalidierte Rastersuche, welche Standard im „GridSearch-CV“ Verfahren des „sklearn.feature _ selection“ Moduls von „scikit-learn“ ist. Sie führte zur Auswahl des Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) sowie Ridge Regression als Regularisierungsmethoden für SVM beziehungsweise der logistischen Regression, zur Einstellung von $d = 200$ Bäumen mit einer maximalen Tiefe von 10 Entscheidungen für Random Forests und zur Wahl des „newton-cg -Lösers“ für die logistische Regression. An das Training dieser Algorithmen schlossen sich **fünf Feature Selection Verfahren**, welche Bestandteil des sklearn.feature_ selection Moduls von scikit-learn sind, an, um die einflussreichsten Variablen herauszufiltern:

- Das **SelectKBest Verfahren (SKB)** wurde als zweiter univariater Ansatz genutzt. Es stützt sich auf die Verwendung einer F-Test Statistik.
- Das Verfahren **SelectFromModel (SFM)** basiert auf der Generierung von Wichtigungs-

maßen.

- Die **Recursive Feature Elimination (RFE)** beginnt zunächst mit allen Merkmalen und berücksichtigt nach und nach immer kleinere Mengen an Variablen, um eine Rangliste zu generieren.
- Die **Sequential Feature Selections (SFS) forward and backward** gehören zur Gruppe der greedy Algorithmen, welche Merkmale zu einer anfangs leeren Menge hinzufügen (forward selection) beziehungsweise aus der Gesamtmenge entfernen (backward selection).

Überprüfung des finalen reduzierten Variablensets

Abschließend wurde untersucht, ob die reduzierte Merkmalsauswahl in der Lage ist, genügend Information zur Clustereinteilung einer Datenprobe zu liefern, welche während der Prozesse des Algorithmentrainings und der Feature selection nicht verfügbar war. Hierfür wurden die genutzten Algorithmen mit dem vollen Variablenset und dem reduzierten in einem 100-fachen-Kreuzvalidierungsverfahren trainiert. Zum Algorithmentraining wurden zufällige Teilmengen aus 80 % des originalen Trainingsdatensatzes verwendet. Im Anschluss wurden die trainierten Algorithmen auf zufällige Teilmengen der Validierungsprobe, angewendet. Die Ausgewogene Genauigkeit wurde ermittelt, um die Einteilungsleistung zu beurteilen (Brodersen et al., 2010).

$$\text{Ausgewogene Genauigkeit} = (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) / 2$$

Vergleich der Feature Selection und Einteilungsleistung der reduzierten Sets hinsichtlich Zugehörigkeit Cluster versus Zugehörigkeit Diagnosegruppe

Im letzten Auswertungsschritt wurden die verwendeten Algorithmen, mit dem Ziel die richtige Einteilung in die Diagnosegruppen „Normosmie“ oder „Hyposmie“ zu treffen, trainiert und abgestimmt. Die Prozesse der Feature Selection wurden in konformer Weise zur Clusterzugehörigkeit wiederholt. Hierbei war die Zielsetzung, die finalen Summen über die Variablenauswahlen aus den verschiedenen Feature Selection Verfahren hinsichtlich Clusterzugehörigkeit oder Diagnosegruppe ins Verhältnis setzen zu können und ebenfalls die Einteilungsleistung zu vergleichen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 135 Testpersonen, bestehend aus 83 Frauen and 52 Männern im Alter von 21 bis 94 Jahren ($\bar{x} = 30.5 \pm 11.6 \sigma$) und einem mittleren BMI von $23.1 \pm 4 \text{ kg/m}^2 \sigma$, untersucht.

Eine Testperson konnte aufgrund einer vorliegenden Allergie den Entfernungstest nicht absolvieren und eine Testperson brach den Adaptionstest der Schwellenbestimmung aufgrund von Unbehagen ab. Schließlich führten aufgrund des vorangestellten Vorexperimentes, siehe hierfür den Abschnitt 3.2.6 im Kapitel „Material und Methoden“, 116 Teilnehmende den Diskriminationstest für Enantiomere nach Anpassung der Duftintensitäten durch.

4.1 Anamnesedaten

Die nachfolgende Tabelle 4.1 liefert eine Übersicht zu den erhobenen Häufigkeiten der Anamnesedaten des Testkollektivs.

Tabelle 4.1: Übersichtstabelle bezüglich der Anamnesedaten des Testkollektivs

Anamnesedaten	Anzahl	Prozentangabe bei n = 135
<i>Noxengebrauch</i>		
Zigarettenkonsum <5/Woche	1	0.7 %
regelmäßiger Alkoholkonsum	5	3.7 %
<i>Eigenanamnese</i>		
Zustand nach OP im HNO Bereich	12	8.9 %
Zustand nach Nasenpolypen	6	4.4 %
Zustand nach SHT	6	4.4 %
Asthma bronchiale	7	5.2 %
<i>Medikamente</i>		
Verhütungspräparate	29	21.5 %
L-Thyroxin	4	3.0 %
Antihypertensiva	5	3.7 %
<i>Neurodegenerative Familienanamnese</i>		
Parkinson	12	8.9 %
Alzheimer	13	9.6 %

4.2 Statistik der olfaktorisch relevanten Rohdaten

In diesem Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der Analysen vorgestellt, welche vor der Variablentransformation und Komplementierung der Daten vorgenommen wurden.

4.2.1 Deskriptive Kennzahlen des Gesamtkollektivs

Die nachfolgende Tabelle 4.2 und Abbildung 4.1 veranschaulichen die deskriptiven Elemente und Kennzahlen der olfaktorischen Variablen, ergänzt um Alter und BMI, vor der Imputation fehlender Werte in der Datenmatrix und der Durchführung der Transformationsanalysen.

Tabelle 4.2: Übersichtstabellen zu den Kennzahlen der deskriptiven Statistik der olfaktorischen Parameter sowie zu Alter und BMI

Kennzahlen	Alter	BMI	Fragebogen Geruchsbedeutung					SDI Test		
			Assoziation	Konsequenz	Anwendung	Gesamt	Schwelle	Diskrimination	Identifikation	Gesamt
N	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135
Fehlend	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	30.5	23.1	12.8	11.2	11.1	35.1	7.43	13.2	13.2	33.9
Standardabweichung	11.6	3.96	2.66	2.51	3	6.35	2.36	1.65	1.52	3.31
Minimum	21	16.3	6	3	4	16	1	8	8	21
Maximum	94	41.2	18	18	18	54	13.3	16	16	42.3

Kennzahlen	Score Lateralisierungstest in %	Entfernungstest		PEA Sortierungstest		Eugenol Sortierungstest	
		Entf. rechts	Entf links	PEA Score	PEA Zeit in s	EUG Score	EUG Zeit in s
N	135	134	134	135	135	135	135
Fehlend	0	1	1	0	0	0	0
Mittelwert	83.2	7.86	7.70	4.12	101	1.29	79.4
Standardabweichung	15.4	4.64	4.22	2.98	41.7	2.02	38.2
Minimum	32.5	0.7	2.7	0	25	0	23
Maximum	100	23.6	24.1	12	221	8	272

Kennzahlen	Score Enantiomer Diskrimination in %	Adaptationstest Schwelle	
		Schwelle n. PEA Clip	Wertverschlechterung n. PEA Clip
N	116	134	134
Fehlend	19	1	1
Mittelwert	57.1	4.93	-2.54
Standardabweichung	25.7	2.79	3.31
Minimum	0	1	-11.3
Maximum	100	12.5	6.5

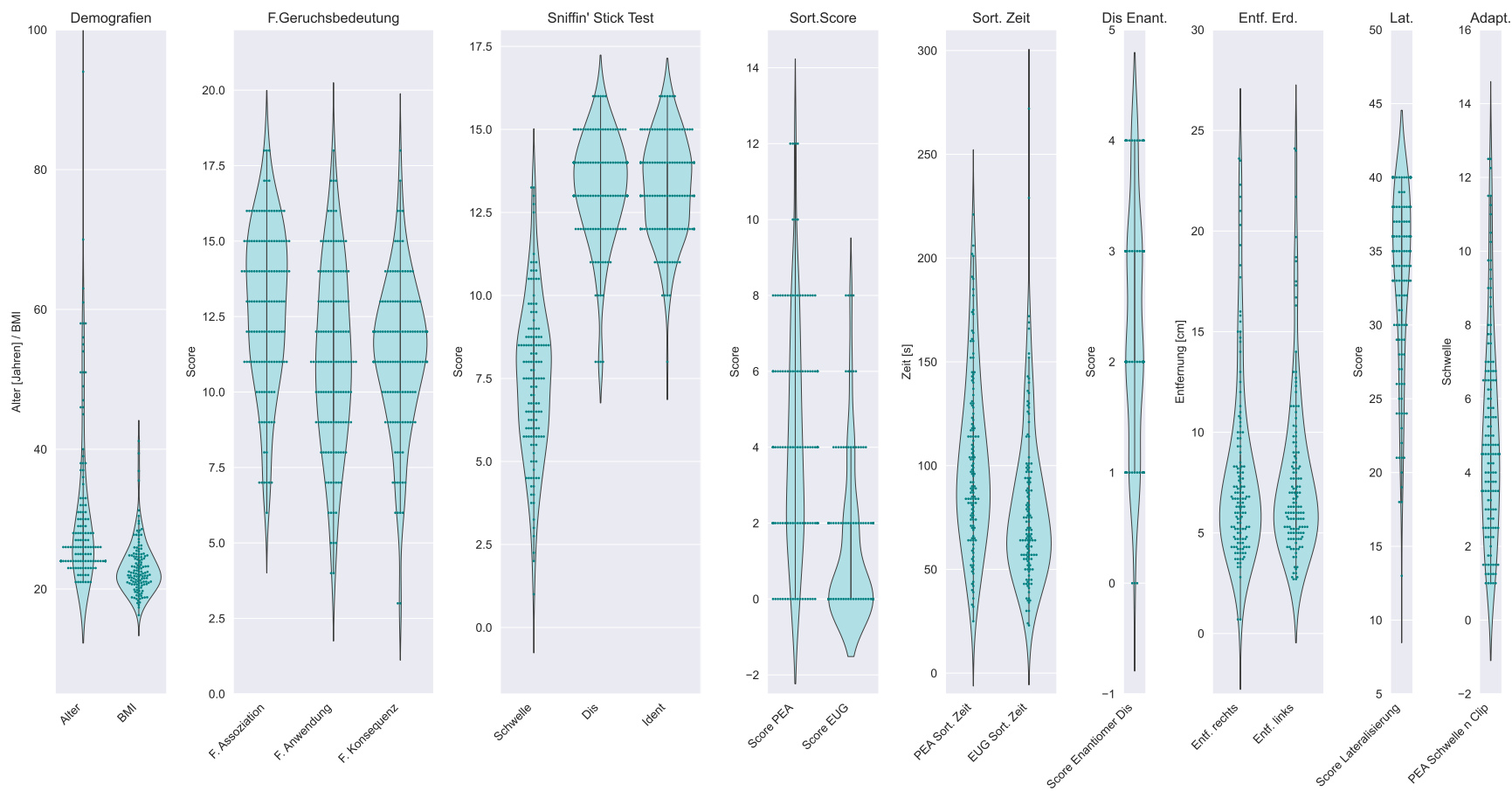


Abbildung 4.1: Darstellung der olfaktorischen Rohdaten sowie Alter und BMI mittels Violinplots

Einzelne Daten sind als dunkelgrüne Punkte in den Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen aufgetragen. Von links nach rechts sind die demografischen Daten mit Alter und BMI (Demografien), die Werte der einzelnen Skalen aus dem Fragebogen zur Geruchsbedeutung im Alltag (F. Geruchsbedeutung), die Werte aus den Einzeltest des Sniffin' Stick Test-Kits (Sniffin' Stick Test), die Scores aus den Sortierungsaufgaben für PEA und Eugenol (Sort. Score), die benötigten Zeiten in Sekunden für die Sortierungsaufgaben (Sort. Zeit), die Summe der richtigen Ergebnisse aus dem Diskriminationstest für Enantiomere (Dis Enant.), die Entfernungsbestimmungen in Zentimeter aus dem Erdnussbuttertest, die richtigen Ergebnisse aus dem trigeminalen Lateralisierungstest mit Eukalyptol (Lat.) und der Schwellenwert nach Tragen des PEA-gefüllten Nasenclips (Adapt.) dargestellt. Zur Übersicht der Variablenbezeichnungen der x-Achsen s. Tabelle 4.5

In den untransformierten Rohdaten zeigte sich, dass über alle Teilnehmenden der Mittelwert des SDI Wertes bei $33.86 (\pm 3.31 \sigma)$ lag. Betrachtet man den Test der Schwellenbestimmung, wurde ein mittlerer Wert von $7.43 (\pm 2.36 \sigma)$ erreicht. Im Rahmen des Adaptationstests nach Tragen des PEA-gefüllten Nasenclips fiel eine durchschnittliche Verschlechterung von -2.54 (\bar{x} Schwelle nach PEA Nasenclip = $4.93 \pm 2.79 \sigma$) auf.

Die Erfolgsquote im trigeminalen Lateralisierungstest lag über alle Probanden bei $\bar{x} = 83.20 \pm 15.41 \% \sigma$.

Im Entfernungstest mittels Erdnussbutter wurde der Duft im Mittel über das linke Nasenloch ab einer Entfernung von $\bar{x} = 7.70 \pm 4.22 \text{ cm } \sigma$ und über das rechte ab einer Entfernung von $\bar{x} = 7.86 \pm 4.64 \text{ cm } \sigma$ wahrgenommen. Bezüglich der Seiten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Wilcoxon $W = 460.00, p = 0.513$).

4.2.2 Ergebnisse in Abhängigkeit von den Eigenschaften Alter und Geschlecht

Die nachfolgenden Tabellen stellen die Ergebnisse des Testkollektivs einerseits in Abhängigkeit zur Altersgruppe (< 40 Jahre und ≥ 40 Jahre), siehe hierfür Tabelle 4.3, sowie nach Geschlecht, siehe hierfür Tabelle 4.4, aufgeteilt (m-männlich und w-weiblich) dar. In den Unterschiedsanalysen der hieraus resultierenden Untergruppen wurden Mann-Whitney-U Tests verwendet. Die errechneten Werte und der zugehörige p-Wert sind in den letzten zwei Tabellenzeilen aufgeführt. Bei Signifikanz mit einem Niveau von 5 % sind die Felder hellgrau hinterlegt und pas-sierten die Werte zusätzlich die Bonferroni Korrektur bei multiplem Testen, sind die Felder dunkelgrau gekennzeichnet.

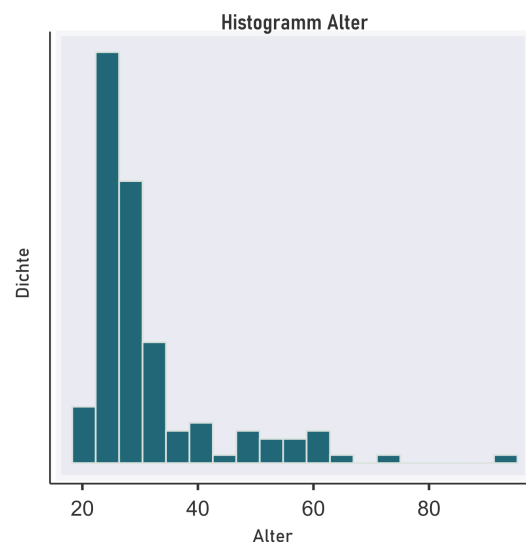


Abbildung 4.2: Histogramm zur Altersstruktur der Testpersonen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass die weiblichen Teilnehmenden im Vergleich etwas jünger waren ($\bar{x} w = 29.4 \text{ J.}, \bar{x} m = 34.9 \text{ J.}, p = 0.028$). Die Abbildung 4.3 gibt einen Überblick zur Geschlechterverteilung in den zwei geformten Altersgruppen.

Altersgruppenabhängige Ergebnisse

Tabelle 4.3: Übersichtstabellen zu den Kennzahlen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Kennzahlen	Entfernungstest				PEA Sortierungstest				Eugenol Sortierungstest			
	Entf. rechts		Entf. links		PEA Score		PEA Zeit in s		EUG Score		EUG Zeit in s	
Altersgruppen	<40 J.	≥ 40 J.	<40J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.
N	115	19	115	19	115	20	115	20	115	20	115	20
Mittelwert	7.64	9.21	7.65	8.06	3.91	5.30	102.89	92.00	1.15	2.10	78.27	85.65
Standardabweichung	4.72	3.96	4.37	3.17	2.89	3.26	42.46	36.30	1.93	2.38	37.55	42.45
Mann-Whitney-U	733		864		870		1027		850		994	
p-Wert	0.022		0.145		0.076		0.446		0.032		0.335	

Kennzahlen	SDI Test				Score Lateralisierungstest in %			
	Schwelle		Diskrimination		Identifikation		Gesamt	
Altersgruppen	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.
N	115	20	115	20	115	20	115	20
Mittelwert	7.44	7.40	13.34	12.40	13.33	12.60	34.11	32.40
Standardabweichung	2.28	2.84	1.62	1.64	1.37	2.16	3.03	4.41
Mann-Whitney-U	1110		753		950		854	
p-Wert	0.804		0.0012		0.208		0.067	

Kennzahlen	Score Enantiomer Diskrimination in %		Adaptationstest Schwelle	
	<40 J.	≥ 40 J.	Schwelle n. PEA Clip	Wertverschlechterung n. PEA Clip
Altersgruppen	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.
N	98	18	114	20
Mittelwert	57.65	54.17	5.01	4.47
Standardabweichung	26.48	21.44	2.84	2.56
Mann-Whitney-U	809		1033	
p-Wert	0.563		0.504	

Kennzahlen	Fragebogen Geruchsbedeutung							
	Assoziation		Konsequenz		Anwendung		Gesamt	
Altersgruppen	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.	<40 J.	≥ 40 J.
N	115	20	115	20	115	20	115	20
Mittelwert	13.07	11.40	11.31	10.70	11.52	8.50	35.90	30.60
Standardabweichung	2.62	2.44	2.60	1.89	2.84	2.61	6.10	5.94
Mann-Whitney-U	716		941		506		623	
p-Wert	0.007		0.192		<0.001		0.001	

In den letzten beiden Zeilen sind die Ergebnisse der durchgeführten Mann-Whitney U Tests mit p-Werten aufgeführt: hellgrau bei Signifikanz, dunkelgrau bei Signifikanz und Bestehen Bonferroni Korrektur

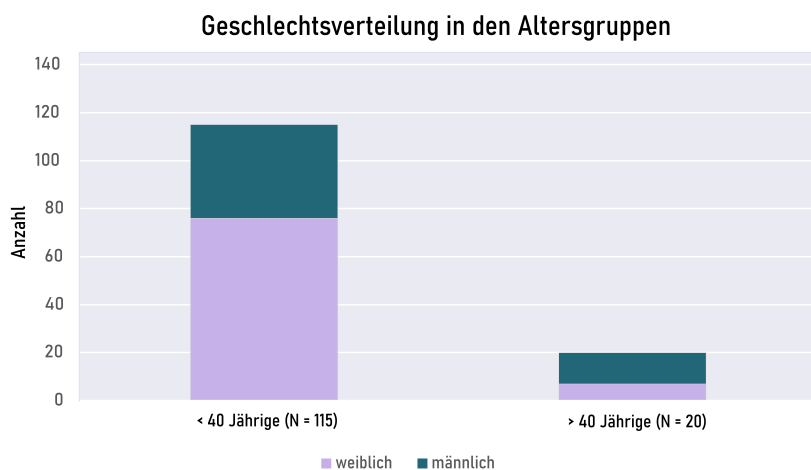


Abbildung 4.3: Graphische Gegenüberstellung der Anzahlen von weiblichen und männlichen Teilnehmenden in den zwei Altersgruppen

Geschlechtsabhängige Ergebnisse

Tabelle 4.4: Übersichtstabellen zu den Kennzahlen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Kennzahlen	SDI Test						Score Lateralisierungstest in %			
	Schwelle		Diskrimination		Identifikation		Gesamt		w	m
Geschlecht	w	m	w	m	w	m	w	m		
N	83	52	83	52	83	52	83	52	83	52
Mittelwert	7.44	7.42	13.29	13.06	13.41	12.92	34.14	33.40	83.77	82.31
Standardabweichung	2.29	2.49	1.64	1.67	1.40	1.68	3.30	3.30	15.02	16.12
Mann-Whitney-U	2133		2020		1814		1791		2049	
p-Wert	0.910		0.524		0.113		0.097		0.622	

Kennzahlen	Entfernungstest				PEA Sortierungstest				Eugenol Sortierungstest			
	Entf. rechts		Entf. links		PEA Score		PEA Zeit in s		EUG Score		EUG Zeit in s	
Geschlecht	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
N	82	52	82	52	83	53	83	52	83	52	83	52
Mittelwert	8.08	7.52	7.83	7.51	3.73	4.73	101.36	101.13	1.08	1.62	76.99	83.15
Standardabweichung	4.90	4.22	4.84	3.00	3.04	2.80	43.64	38.71	1.91	2.17	38.67	37.59
Mann-Whitney-U	2068		1931		1669		2107		1818		1913	
p-Wert	0.770		0.360		0.024		0.818		0.076		0.268	

Kennzahlen	Score Enantiomer Diskrimination in %				Adaptationstest Schwelle			
	w		m		Schwelle n. PEA Clip		Wertverschlechterung n. PEA Clip	
Geschlecht	w	m	w	m	w	m	w	m
N	68	48	82	52	82	52	82	52
Mittelwert	57.72	56.25	5.24	4.44	-2.27	-2.98		
Standardabweichung	24.91	27.04	2.68	2.93	3.07	3.64		
Mann-Whitney-U	1581		1663		1870			
p-Wert	0.768		0.032		0.193			

Kennzahlen	Alter				Fragebogen Geruchsbedeutung							
	w		m		Assoziation		Konsequenz		Anwendung		Gesamt	
Geschlecht	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
N	83	52	83	52	83	52	83	52	83	52	83	52
Mittelwert	29.40	34.94	12.99	12.56	11.83	10.25	11.82	9.88	36.64	32.69		
Standardabweichung	8.29	15.06	2.68	2.63	2.34	2.50	2.75	3.03	5.98	6.20		
Mann-Whitney-U	1674		1890		1368		1335		1340			
p-Wert	0.028		0.222		<0.001		<0.001		<0.001			

In den letzten beiden Zeilen sind die Ergebnisse der durchgeführten Mann-Whitney U Tests mit p-Werten aufgeführt: hellgrau bei Signifikanz, dunkelgrau bei Signifikanz und Bestehen Bonferroni Korrektur

4.2.3 Duftstoff-bezogene Leistungsunterschiede in der Sortierungsaufgabe

In der Sortierungsaufgabe betrug der Mittelwert für PEA $4.12 (\pm 2.98 \sigma)$ mit einer durchschnittlich benötigten Zeit (in Sekunden) von $\bar{x} = 101.27 \pm 41.67 \sigma$ und für Eugenol $1.29 (\pm 2.02 \sigma)$ mit einer durchschnittlich benötigten Zeit (in Sekunden) von $\bar{x} = 79.36 \pm 38.24 \sigma$. Hierbei suggerieren, in Rückbezug auf die im Kapitel „Material und Methoden“ unter dem Abschnitt 3.2.5 beschriebene Methode zur Scoreberechnung, hohe Werte eine schlechtere Performance und umgekehrt. Im direkten Vergleich lieferten die Versuchspersonen somit in dieser Aufgabe signifikant bessere Ergebnisse für den Duftstoff Eugenol (Wilcoxon $W = 5057.50$, $p < 0.001$) und benötigten ebenfalls weniger Zeit (Wilcoxon $W = 7828.00$, $p < 0.001$).

In der Abbildung 4.4 sind die Mittelwerte und Mediane der Scores und benötigten Zeit in Sekunden gegeneinander aufgeführt.

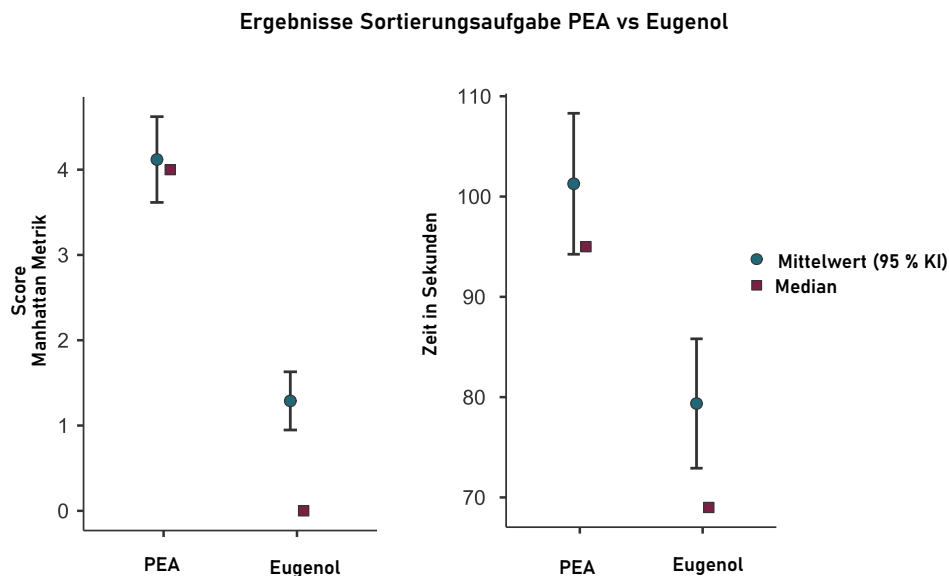


Abbildung 4.4: Graphische Gegenüberstellung der Duftstoff-bezogenen Ergebnisse in Form von Mittelwerten mit 95 %-igen Konfidenzintervallen und Medianen der Parameter der Sortierungsaufgabe

4.2.4 Triplet-abhängige Ergebnisse im Diskriminationstest für Enantiomere

Die Erfolgsquote im Diskriminationstest für Enantiomere lag über die 116 Teilnehmenden bei \bar{x} Diskrimination Enantiomere = $57.1 \pm 25.7 \% \sigma$. Vergleicht man diese mit den Raten der korrekten Antworten im Diskriminationstest der Sniffin' Stick Batterie \bar{x} Diskrimination SDI Kit = $82.5 \pm 10.2 \% \sigma$, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied (Wilcoxon $W = 5461$, $p < 0.001$) Im Balkendiagramm der Abbildung 4.5 sind die einzelnen korrekten Diskriminationsraten über die vier verwendeten Enantiomeren-Duftstoffpaare aufgeschlüsselt.

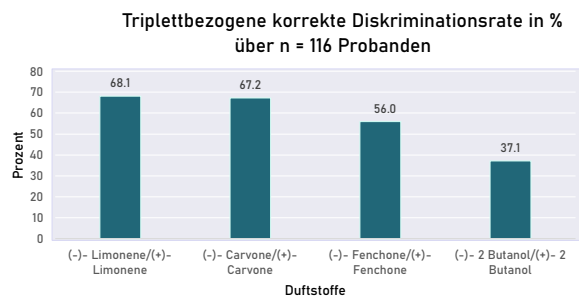


Abbildung 4.5: Graphische Gegenüberstellung mittels Balkendiagrammen der Triplet-bezogenen korrekten Diskriminationsraten

4.3 Datenvorbereitung für die weiterführende Analyse

Basierend auf der getroffenen 20 % Regel bezüglich fehlender Werte mussten keine Variablen oder Datensätze von der weiterführenden Auswertung ausgenommen werden. Mittels Random Forests („miceforest“ package) wurden insgesamt 79 fehlende Werte in der 135 x 15 Datenmatrix ergänzt. 135 spiegelt dabei die Gesamtanzahl der Testpersonen wider und 15 bezieht sich auf die erhobenen olfaktorisch relevanten Parameter.

4.3.1 Veranschaulichung einer Transformationsanalyse am Beispiel der Variable BMI

An dieser Stelle ist beispielhaft die Transformationsanalyse für die Variable BMI mit entsprechenden graphischen Darstellungen hinterlegt.

Die Abbildung 4.6 liefert einen tabellarischen Überblick zu den möglichen Potenztransformationen (Überschriften der mittleren Abbildungsspalte), welche jeweils zeilenweise wie folgt veranschaulicht sind:

In der ersten Spalte ist das zugehörige Histogramm abgebildet, die zweite Spalte zeigt die zugehörige Dichtefunktion und in der letzten Spalte sind die zugehörigen Quantil-Quantil Diagramme aufgeführt. Über der jeweiligen Graphik in der dritten Spalte ist weiterhin der p-Wert aus dem Normalverteilungstest nach D'Agostino und Pearson gelistet.

In der ersten Zeile sind die Graphiken zur berechneten Box-Cox Transformation (Box & Cox, 1964), welche einen Exponentenwert von -1.82 ergab, dargestellt.

Violettfarben hervorgehoben sind die Originaldaten ohne Transformation, welche in den Graphiken eine Linksverschiebung aufwies und damit deutlich von einer Normalverteilung abwichen ($p = 8.265e^{-15}$).

Die dunkelroten Abbildungen repräsentieren die Ergebnisse der Transformation $\frac{1}{BMI^2}$. Diese wies die beste Näherung einer Normalverteilung ($p = 5.49e^{-1}$) und zur errechneten Box-Cox-Transformation auf und wurde für die weiteren Auswertungsschritte genutzt.

Aus Übersichtsgründen sind die entsprechenden Abbildungen für die weiterhin transformierten Variablen nicht enthalten. Sie erfolgten in konformer Herangehensweise und führten zur logarithmischen Transformation des Schwellenwertes im initialen Sniffin' Sticks Test sowie des Ergebnisses nach Tragen des PEA-Nasenclips. Weiterhin wurden die Distanzen aus dem Entfernungstest mit Erdnussbutter logarithmisch transformiert.

Transformationsanalyse am Beispiel der Variable BMI

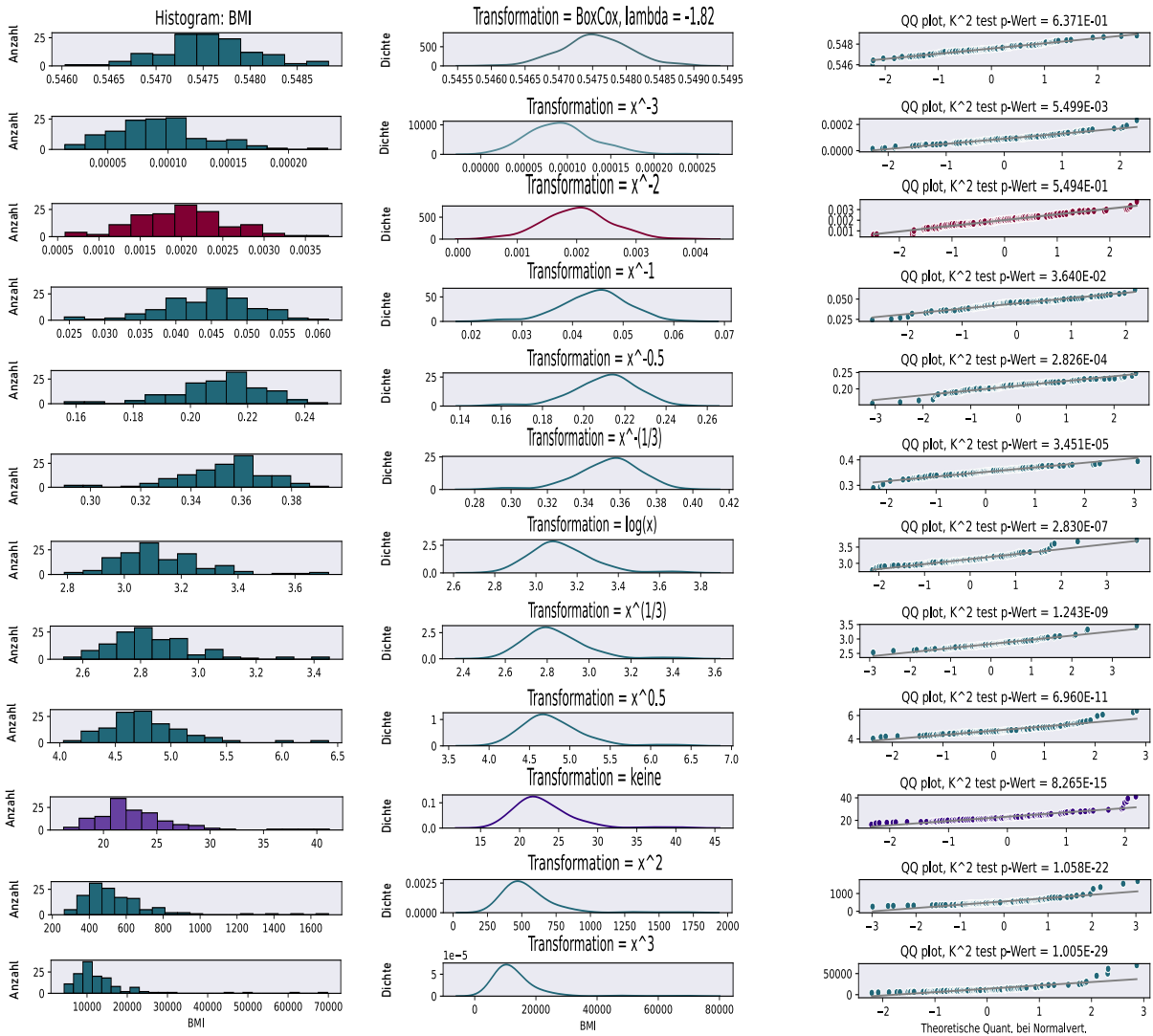


Abbildung 4.6: Graphischer Tabellarischer Überblick zu möglichen Potenztransformationen der Variable BMI

Zeilenweise Anordnung: Erste Spalte: Histogramme, zweite Spalte: Dichtefunktion, dritte Spalte: Quantil-Quantil Diagramme und p-Wert aus Normalverteilungstest als Überschrift, Violette Abbildung der Originaldaten ohne Transformation, Dunkelrote Farbgebung der besten Transformationslösung $\frac{1}{BMI^2}$.

4.3.2 Bezeichnungs- und Transformationsübersicht

Zum Verständnis der im weiteren Kapitel aufgeführten Tabellen und Abbildungen gibt die Tabelle 4.5 eine Legende über die nachfolgend verwendeten abgekürzten Variablenbezeichnungen und gegebenenfalls vorgenommenen Transformationen im Rahmen der Datenvorbereitung.

Tabelle 4.5: Legende zur Variablen Bezeichnung für die Abbildungen und Tabellen des Kapitels „Ergebnisse“

Variablen Bezeichnung	Erklärung	Transformation mit Bezeichnung
Alter	<i>Probandenalter</i>	
BMI	<i>Body Mass Index</i>	BMI ⁻²
Schwelle	<i>Ergebnis Schwellentest Sniffin Sticks</i>	Log Schwelle
Dis	<i>Score Diskriminationstest Sniffin Sticks</i>	
Ident	<i>Score Identifikationstest Sniffin Sticks</i>	
F. Assoziation	<i>Score Assoziationskala Fragebogen</i>	
F. Anwendung	<i>Score Anwendungsskala Fragebogen</i>	
F. Konsequenz	<i>Score Konsequenzkala Fragebogen</i>	
Entf. rechts	<i>Ergebnisse Entfernungstest mit Erdnunssbutter</i>	Log Entf. rechts
Entf. links	<i>Ergebnisse Entfernungstest mit Erdnunssbutter</i>	Log Entf. links
Score PEA	<i>Score Sortierungstest PEA</i>	
PEA Zeit	<i>Zeit Sortierungstest PEA</i>	
Score PEA/Zeit	<i>Score Sortierungstest PEA im Verhältnis zur benötigten Zeit</i>	
Score EUG	<i>Score Sortierungstest Eugenol</i>	
EUG Zeit	<i>Zeit Sortierungstest Eugenol</i>	
Score EUG/Zeit	<i>Score Sortierungstest Eugenol im Verhältnis zur benötigten Zeit</i>	
Score Lateralisierung	<i>Ergebnis Lateralisierungstest</i>	
Score Enantiomer Dis	<i>Ergebnis Diskriminationstest Enantiomere</i>	
PEA Schwelle n Clip	<i>Schwellentestergebnis nach PEA Clip</i>	Log PEA Schwelle n Clip

1. Spalte zeigt die verwendeten Variablen Namen, 2. Spalte entsprechende Erklärung, 3. Spalte zeigt vorgenommene Transformationen mit resultierender Bezeichnung an

4.4 Unterschiedsanalyse in Bezug auf die olfaktorische Diagnosegruppe

Anhand der SDI Werte und den von Oleszkiewicz et al. festgelegten Grenzen (Oleszkiewicz et al., 2019) konnten 117 Testpersonen (73 Frauen, 44 Männer) als „normosmisch“ klassifiziert werden. Insgesamt 18 Teilnehmende (10 Frauen, 8 Männer) zeigten eine eingeschränkte olfaktorische Leistung und wurden anhand ihrer Ergebnisse als „hyposmisch“ eingestuft. Der Cut-Off Wert von 16.5 Punkten wurde nicht unterschritten und damit war die Kategorie „Anosmie“ nicht vertreten. Die Geschlechter waren in beiden Diagnoseuntergruppen gleichmäßig aufgeteilt ($\chi^2 = 0.0869$, $p = 0.768$).

Bei der Betrachtung der weiteren durchgeführten olfaktorischen Tests zeigte sich, dass die normosmischen Testpersonen bessere Ergebnisse im Enantiomer- Diskriminationstest erzielten (Mann-Whitney U = 685.5 $p = 0.013$) und im Vergleich zur hyposmischen Gruppe etwas jünger waren (Mann-Whitney U = 1424.0, $p = 0.016$). Weiterhin schnitt die normosmische Gruppe besser in der Sortierungsaufgabe der Konzentrationsrangfolge von PEA ab, wenn der erzielte Score mit der benötigten Zeit korrigiert wurde (Mann-Whitney U = 1364.50, $p = 0.0438$). Wurden die Ergebnisse der Mann Whitney-U-Tests mit Beachtung von insgesamt 17 Parametern (15 olfaktorische Variablen ergänzt von Alter und BMI) der Bonferroni Korrektur unterzogen, so imponierten lediglich signifikante Unterschiede in den Einzeltests der Sniffin' Sticks Batterie. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für die Zuordnung in eine Diagnosegruppe. Für eine ausführliche Übersicht der Testergebnisse siehe die Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6: Übersichtstabelle zu den durchgeführten Mann-Whitney U- Tests hinsichtlich der Leistungsunterschiede in den Einzeltests in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe

Parameter	M-norm	M-hyp	Mann-Whitney-U	p-Wert
Schwelle	7.74	5.43	462.5	0.0001
Dis	13.55	10.94	318.0	$1.1888e^{-6}$
Ident	13.44	11.78	466.5	0.0001
Alter	29.5	37	1424.0	0.0158
BMI	23.05	23.35	1231.0	0.2506
F. Assoziation	12.85	12.67	1031.5	0.8911
F. Anwendung	11.23	10.06	829.5	0.1469
F. Konsequenz	11.31	10.67	862.0	0.2127
Log Entf. rechts	1.90	1.95	1096.0	0.7832
Log Entf. links	1.94	1.81	928.5	0.4219
Score Enantiomer Dis	2.35	1.78	685.5	0.0132
Score Lateralisierung	33.35	33.39	1139.0	0.5781
Score PEA	3.96	5.11	1326.0	0.0710
Score PEA/Zeit	0.047	0.062	1364.5	0.0438
Score EUG	1.26	1.44	1170.5	0.3815
Score EUG/Zeit	0.017	0.021	1173.0	0.3746
Log PEA Schwelle n Clip	1.457	1.170	829.5	0.1486

Spalte 1: Parameter (für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5), Spalte 2: Mittelwerte der normosmischen Gruppe, Spalte 3: Mittelwerte der hyposmischen Gruppe, Spalte 4 und 5: Mann-Whitney U-Ergebnis mit zugehörigem p-Wert, dunkelgraue Hinterlegung der ersten drei Zeilen, da diese Parameter Grundlage der Einteilung sind, hellgraue Zeilenhinterlegung bei signifikanten Testergebnissen

4.5 Korrelationsmatrix

Nach der Imputation fehlender Werte in der Datenmatrix und Variablentransformation wurden für die erhobenen 15 olfaktorischen Parameter sowie für Alter und BMI die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Die Abbildung 4.7 gibt hierfür einen graphisch hinterlegten Ergebnisüberblick.

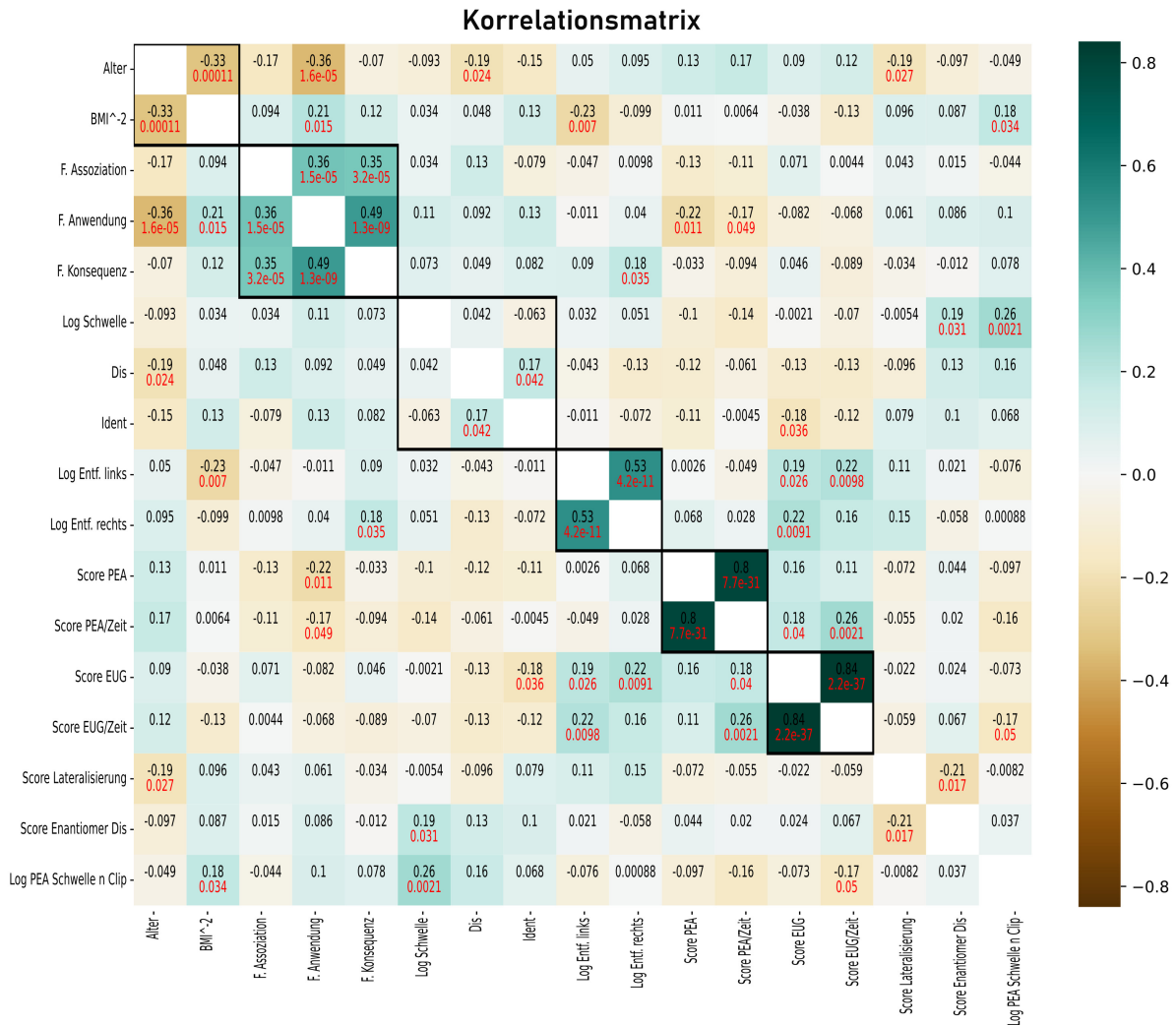


Abbildung 4.7: Graphische Darstellung der Korrelationen zwischen olfaktorischen Parametern sowie Alter und BMI

In jedem Feld sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson in Schwarz aufgeführt. Fallen diese signifikant aus, ist weiterhin der erhobene p-Wert in Rot ergänzt. Die diagonale Zeile der Matrix wurde weggelassen, da sie die Korrelation eines jeden Parameters mit sich selbst widerspiegelt. Die hinterlegte Farbkodierung der Matrixfelder repräsentiert die Stärke sowie die Richtung der Korrelation. Gemäß der angegebenen Farbskala verdeutlichen dunkelpetrolfarbene Felder stark positive und dunkelbraune Felder stark negative Korrelationen. Für eine bessere Übersicht sind Felder zusammengehöriger Variablen, welche in einem gemeinsamen Subtest bestimmt wurden, über eine verstärkte schwarze Umrandung verbunden. Für eine Legende der Variablen s. Tabelle 4.5

4.5.1 Korrelationen innerhalb zusammengehöriger Tests

Signifikante positive Korrelationen zeigten sich zwischen dem Diskriminations- und Identifikationstest der Sniffin' Sticks Testbatterie ($r = 0.17$, $p = 0.042$). Die Schwellenbestimmung fiel nicht in dieses Raster. Signifikante Korrelationen zwischen Variablen, welche im Rahmen eines zusammengehörigen Tests erhoben wurden, fielen ebenfalls zwischen den Unterkategorien des Fragebogens zur Geruchswahrnehmung auf mit der Tendenz, dass höhere Werte in einer Skala mit ebenfalls steigenden Ergebnissen in den anderen Bereichen einhergingen (Assoziations- und Anwendungsskala $r = 0.36$, $p = 1.5 \cdot 10^{-5}$ Assoziations- und Konsequenzskala $r = 0.35$, $p = 3.2 \cdot 10^{-5}$ Anwendungs- und Konsequenzskala $r = 0.49$, $p = 1.3 \cdot 10^{-9}$). Weiterhin korrelierten die Entfernungsmessungen mit Erdnussbutter für das rechte und linke Nasenloch positiv mit einander ($r = 0.53$, $p = 4.2 \cdot 10^{-11}$).

4.5.2 Korrelationen zwischen unterschiedlichen Tests/Parametern

In der nachfolgenden Tabelle 4.7 sind die Anzahlen signifikanter Korrelationen für jede Variable aufgeschlüsselt. Über alle erhobenen Parameter hinweg wies die Variable Score EUG die meisten signifikanten Korrelationen zu Variablen anderer Tests auf.

Tabelle 4.7: Anzahl signifikanter Korrelationen zu Parametern aus anderen Tests

Variable	Anzahl signifikanter Korrelationen
Alter	3
BMI ⁻²	3
F. Assoziation	0
F. Anwendung	4
F. Konsequenz	1
Log Schwelle	2
Dis	1
Ident	1
Log Entf. rechts	3
Log Entf. links	3
Score PEA	1
Score PEA/Zeit	3
Score EUG	4
Score EUG/Zeit	2
Score Lateralisierung	2
Score Enantiomer Dis	2
Log PEA Schwelle n Clip	2

für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5

Korrelationen hinsichtlich der Eigenschaften: Alter und BMI

Mit steigendem Alter der Testpersonen fiel eine Tendenz zur geringeren individuellen Einschätzung der Bedeutung des Geruchssinns im täglichen Gebrauch auf der Anwendungs-

skala ($r = -0.36$, $p = 1.6e^{-5}$) auf. Zudem imponierten mit zunehmendem Alter etwas schlechtere Werte in der Diskriminationsaufgabe des Sniffin Sticks Tests ($r = -0.19$, $p = 0.024$) sowie im trigeminalen Lateralisierungstest mit Eucalyptol ($r = -0.19$, $p = 0.027$). Bezüglich des zweiten Diskriminationstests für Enantiomere konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Hinsichtlich der BMI Werte zeigte sich, dass ein höherer BMI mit einer etwas schlechteren Einstufung auf der Anwendungsskala ($r = 0.21$, $p = 0.015$) des Fragebogens zur Geruchsbedeutung, mit einer etwas höheren Entfernung im Erdnussbuttertest isoliert für das linke Nasenloch ($r = -0.23$, $p = 0.0077$) und mit einer etwas schlechteren Performance im Adaptationstest der Schwellenbestimmung für PEA nach Zielduftexposition ($r = 0.18$, $p = 0.033$) vergesellschaftet war. Bei der Interpretation der errechneten Korrelationskoeffizienten ist hierbei die vorgenommene Transformation BMI^{-2} zu beachten, welche zur umgekehrten Schlussfolgerung der Werte der Korrelationskoeffizienten führt.

Korrelationen hinsichtlich der individuellen Bedeutungseinschätzung des Geruchssinns mittels Fragebogenerhebung

Bei der Betrachtung der Korrelationskoeffizienten zwischen den Unterkategorien des Fragebogens zur subjektiven Bedeutungseinschätzung des Geruchssinns im Alltag und den durchgeführten verschiedenen psychophysischen Testverfahren lässt sich feststellen, dass lediglich signifikante Korrelationen zwischen der Anwendungsskala und den Variablen „Score PEA“ ($r = -0.22$, $p = 0.011$) und „Score PEA/Zeit“ ($r = -0.17$, $p = 0.049$) sowie ein schwach positiver Zusammenhang zwischen der Konsequenzskala und der Entfernungsmessung für das rechte Nasenloch ($r = 0.18$, $p = 0.038$) zu beobachten waren. Bei der Auswertung der negativen Vorzeichen der Korrelationskoeffizienten für die Variablen der PEA Sortierungsaufgabe muss beachtet werden, dass im Rahmen der Score Bestimmung (s. Kapitel „Material und Methoden“ Abschnitt 3.2.5) niedrige Werte einer besseren Leistung entsprechen. Demnach kann man festhalten, dass höhere Punkte in der Kategorie Anwendung mit einer Tendenz zu besseren Resultaten in der PEA Sortierungsaufgabe verbunden waren.

Korrelationen hinsichtlich der Leistung in den Subtests der Sniffin' Sticks Batterie

Die Ergebnisse aus den Einzelkategorien des SDI-Tests des Studienkollektivs korrelierten insgesamt nur wenig mit den Leistungen der ergänzenden Testverfahren. Es resultierten drei signifikante Korrelationszusammenhänge.

Ein höherer Ausgangswert der initialen Riechschwelle war mit einer Tendenz zur besseren Performance in der Diskriminationsaufgabe für Enantiomere ($r = 0.19$, $p = 0.031$) verbunden und korrelierte weiterhin positiv signifikant mit dem Schwellentestergebnis nach Tragen des PEA gefüllten Nasenclips im Rahmen der Adaptationsherausforderung ($r = 0.26$, $p = 0.0021$).

Die schwache Korrelation zwischen Schwellentest der SDI Batterie und dem Diskriminati-

onstest für Enantiomere ist insofern interessant, als dass keine signifikante Tendenz zwischen der erhobenen Riechschwelle und dem Diskriminationstest aus der Sniffin' Sticks Testbatterie festgestellt werden konnte. Die Resultate der beiden Diskriminationstests (Sniffin' Sticks und Enantiomere) korrelierten untereinander nicht.

Letztlich war das Ergebnis im Identifikationstest des SDI schwach negativ mit dem Score aus der Eugenol Sortierungsaufgabe korreliert ($r = -0.18$, $p = 0.036$). Hieraus resultiert die Schlussfolgerung, dass eine höhere Leistung im Identifikationstest mit der Tendenz zum besseren Abschneiden im Eugenol Sortierungstest einherging. Niedrige Werte in diesem Score implizieren eine geringe Fehleranzahl.

4.6 Hauptkomponentenanalyse

In die Hauptkomponentenanalyse fließen die insgesamt 15 erhobenen olfaktorischen Testparameter ein. Die zusätzlichen Einflussgrößen BMI, Alter und Geschlecht waren nicht enthalten. Zur Durchführung wurden die Daten zunächst standardisiert und zentriert.

Es ergaben sich insgesamt sieben Hauptkomponenten, welche das Kriterium eines Eigenwertes > 1 erfüllten. In Summe konnten sie 72,9 % der Gesamtvarianz des Datensatzes erklären.

Die Abbildung 4.8 entspricht einem Biplot. Sie stellt zum einen graphisch die Projektion der Datenpunkte auf die erste (X-Achse) und zweite (Y-Achse) Hauptkomponentenebenen, welche orthogonal zueinander verlaufen, dar. Mittels Farbkodierung wird zwischen „hyposmischen = blau“ und „normosmischen = rot“ Datenpunkten unterschieden.

Weiterhin sind die Vektoren der 15 olfaktorischen Parameter ausgehend vom Ursprung als unterschiedlich-farbig abgehobene Pfeile aufgetragen. Ihre Projektionswerte geben Rückschlüsse auf ihren Einfluss auf die geformten Hauptkomponenten. Zudem können die Winkel, welche sie untereinander einschließen, hinsichtlich ihrer Korrelation interpretiert werden. Wird ein spitzer Winkel geformt, spricht dies für eine positive Korrelation wie beispielsweise zwischen den Parametern aus einem gemeinsamen Test (siehe Score EUG und Score EUG/Zeit). Ein Winkel nahe 90° impliziert, dass kein Korrelationszusammenhang vorliegt. Divergenz mit einem großen eingeschlossenen Winkel nahe 180° steht stellvertretend für eine negative Korrelation.

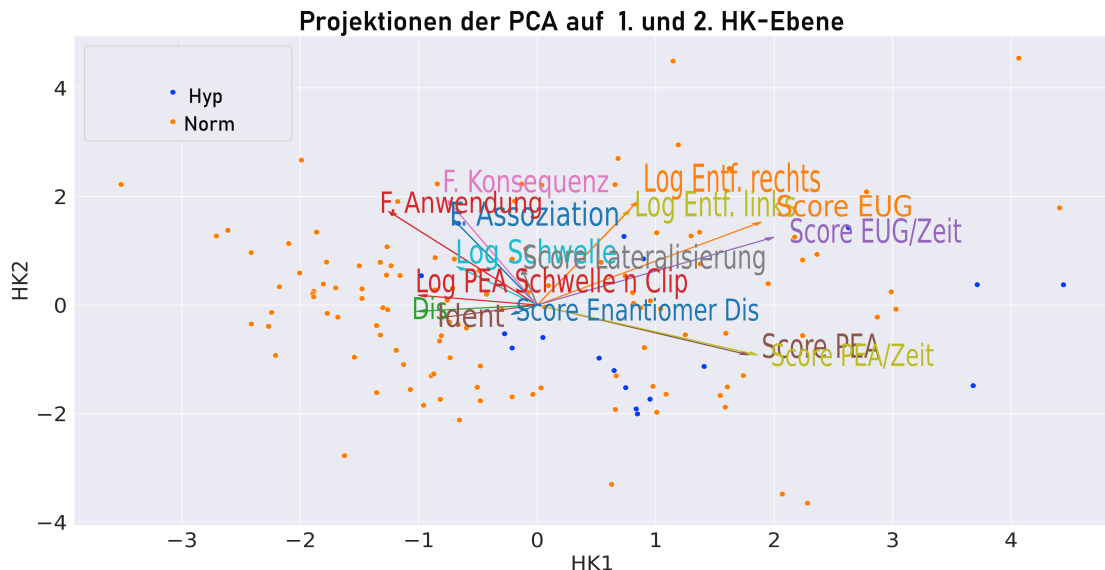


Abbildung 4.8: Biplot zur Durchführung der Hauptkomponentenanalyse

Projektion der Datenpunkte mit Unterscheidung zwischen hyposmischen (blau) und normosmischen (rot) auf die Ebenen der ersten beiden Hauptkomponenten (x-Achse HK1 = 1. Hauptkomponente, y-Achse HK2 = 2. Hauptkomponente), weiterhin ausgehend vom Ursprung Vektoren der 15 olfaktorischen Variablen als unterschiedlich farbige Pfeile aufgetragen, zur Variablen Legende s. Tabelle 4.5

In der oberen Graphik der Abbildung 4.9 wird in Form eines Liniendiagrammes die erklärte Varianz (y-Achse) gegenüber der zunehmenden Anzahl von Hauptkomponenten (x-Achse) aufgetragen. Dabei wird ersichtlich, dass der Zugewinn mit steigender Anzahl deutlich abflacht. Im unteren Abschnitt sind die Eigenwerte der insgesamt 15 errechneten Hauptkomponenten in Form von Balkendiagrammen aufgetragen. Der, gemäß dem Kaiser-Guttman Kriterium gewählte, Cut-off Wert von 1 ist als dunkelrote gepunktete Linie veranschaulicht und wird von den ersten sieben Hauptkomponenten erreicht.

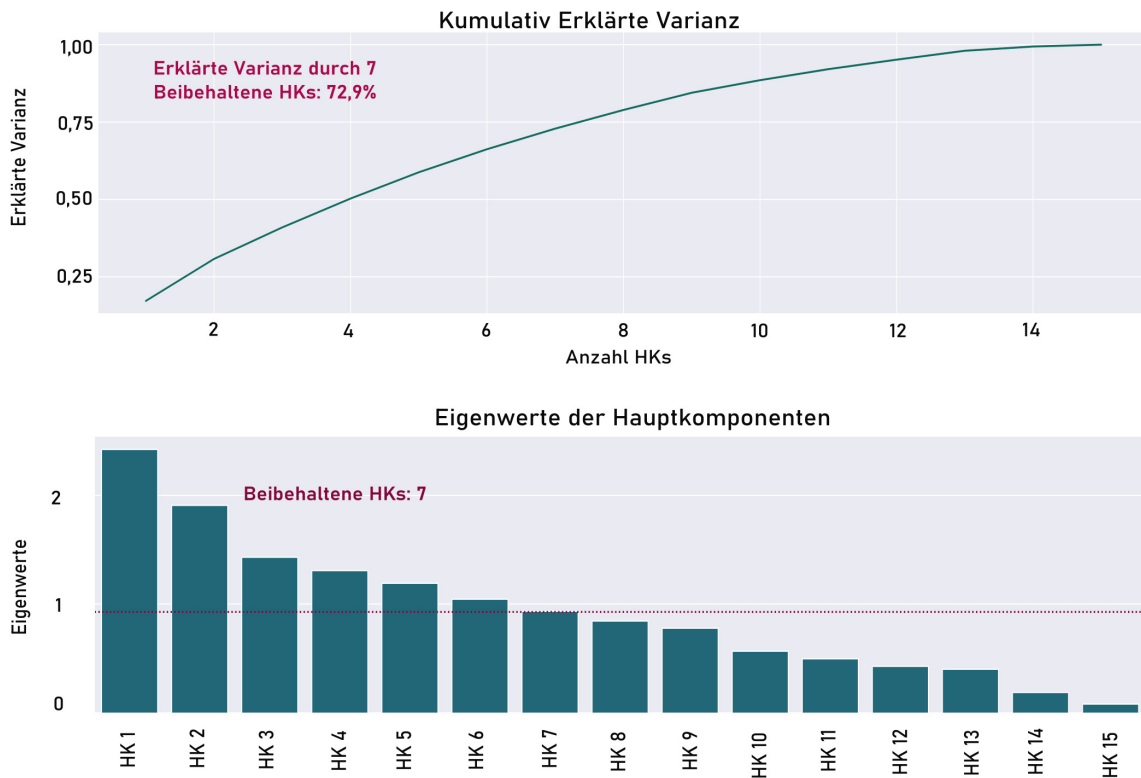


Abbildung 4.9: Eigenwerte und Varianz der Hauptkomponentenanalyse

Oberer Abschnitt: Liniendiagramm zur Darstellung der kumulativ erklärten Gesamtvarianz gegenüber der, auf der x-Achse aufgetragenen, zunehmenden Anzahl von Hauptkomponenten

Unterer Abschnitt: Balkendiagramme der Eigenwerte der Hauptkomponenten (HKs)

Bestimmung eines Variablen Wichtungsmaß aus den geformten Hauptkomponenten

Die Diagramme der Abbildung 4.10 repräsentieren den Einfluss der 15 olfaktorischen Variablen auf die Generierung der Hauptkomponenten. Dabei ist die Bestimmung des Wichtungsmaß für jede Variable, wie folgt graphisch veranschaulicht:

Der untere Abschnitt zeigt die Korrelationsmatrix, welche aus den standardisierten Daten und erhobenen Hauptkomponenten mit anschließender Normierung durch den Beitrag der jeweiligen Hauptkomponenten zur Erklärung der Gesamtvarianz gebildet wurde. Der obere Anteil gibt als Balkendiagramm die Spaltensummen dieser generierten Maßzahlen über die Hauptkomponenten für jede olfaktorische Variable wider. Die helltürkis hinterlegten Balken entsprechen dem Ergebnis, wenn alle Hauptkomponenten einbezogen wurden. Die petrolfarbenen Balken veranschaulichen das Ergebnis, wenn nur die sieben Hauptkomponenten mit einem Eigenwert >1 in Betracht gezogen werden. Hervorgehoben mittels der dunkelsten Abstufung sind weiterhin die olfaktorischen Variablen, welche basierend auf den Wichtungsmaßen nach Durchführung der ABC-Analyse der Unterkategorie „A“ zugeordnet wurden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Variablen „Score PEA“, „Score PEA/Zeit“, „Score EUG“, „Score EUG/Zeit“, „Score: Enantiomer Dis“ und „Log PEA Schwelle n Clip“ (für Variablenbezeichnung s. Tabelle 4.5) hauptsächlich zu den geformten Hauptkomponenten beitragen.

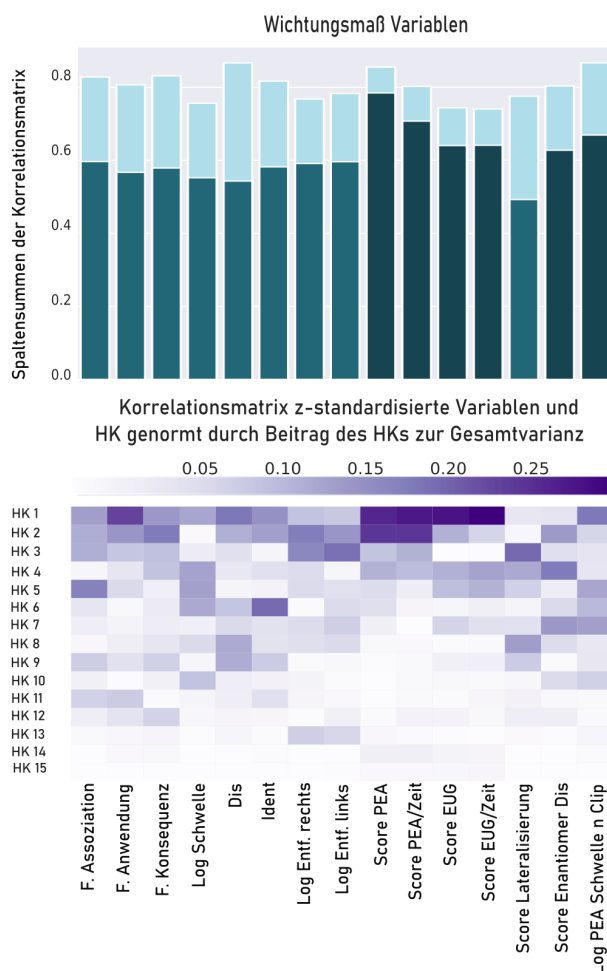


Abbildung 4.10: Wichtungsmaß Hauptkomponentenanalyse

Unterer Abschnitt: Korrelationsmatrix aus Z-transformierten Daten und geformten Hauptkomponenten (HKs) normiert durch Beitrag der jeweiligen HK zur Erklärung der Gesamtvarianz

Oberer Abschnitt: Balkendiagramm der Spaltensummen dieser Wichtungszahlen der olfaktorischen Parameter über helltürkis = 15 HKs, petrol = 7 HKs mit Eigenwert >1 , dunkelste Abstufung der Balken für Variablen des „A-Sets“ nach ABC Analyse, zur Variablen Legende s. Tabelle 4.5

4.7 Clusteranalysen

Im Vergleich der drei verschiedenen gewählten Clusterverfahren erwies sich, basierend auf den gewählten Qualitätskriterien, ein k-Means Algorithmus mit zwei Clusterzentren ($k = 2$) als bester Lösungsansatz.

4.7.1 Vergleich Clusterverfahren

Die Abbildungen 4.11 und 4.12 stellen zur Veranschaulichung die Silhouettenplots des Verfahrens nach Ward (erste Abbildung) und des Verfahrens eines k-Means Algorithmus (zweite Abbildung) für verschiedene Anzahlen von Clusterzentren ($k = 2, \dots, 5$) gegenüber. Die Werte der einzelnen Silhouetten eines Clusters sind dabei als horizontale Linien aufgetragen (für deren Interpretation siehe Abschnitt 3.3.3 im Kapitel „Material und Methoden“) und in Rot ist der Silhouettenkoeffizient angegeben. Dieser erreichte bei einem k-Means Algorithmus mit $k = 2$ Clusterzentren den höchsten Wert von 0.185 und erzielte in der Überprüfung mittels 20-fachem Kreuzvalidierungsverfahren einen mittleren Silhouettenkoeffizienten von 0.227 und einen mittleren Rand Index von 0.55.

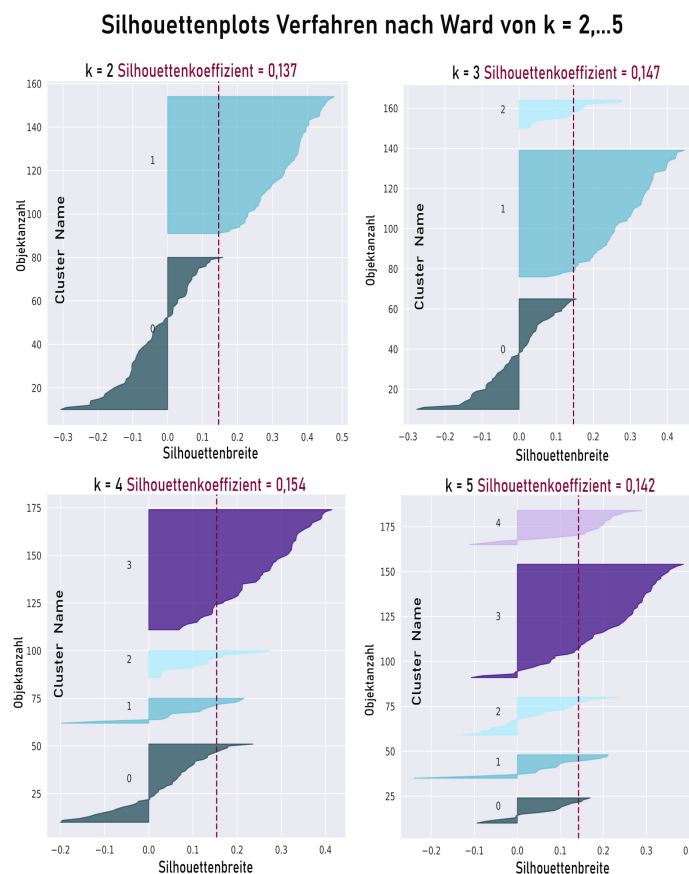


Abbildung 4.11: Silhouettenplots mit Angabe des jeweiligen Silhouettenkoeffizienten in dunkelrot für Clusterlösung nach Ward mit $k = 2, \dots, 5$ Zentren

Silhouettenplots k-Means Clustering Algorithmus von $k = 2, \dots, 5$

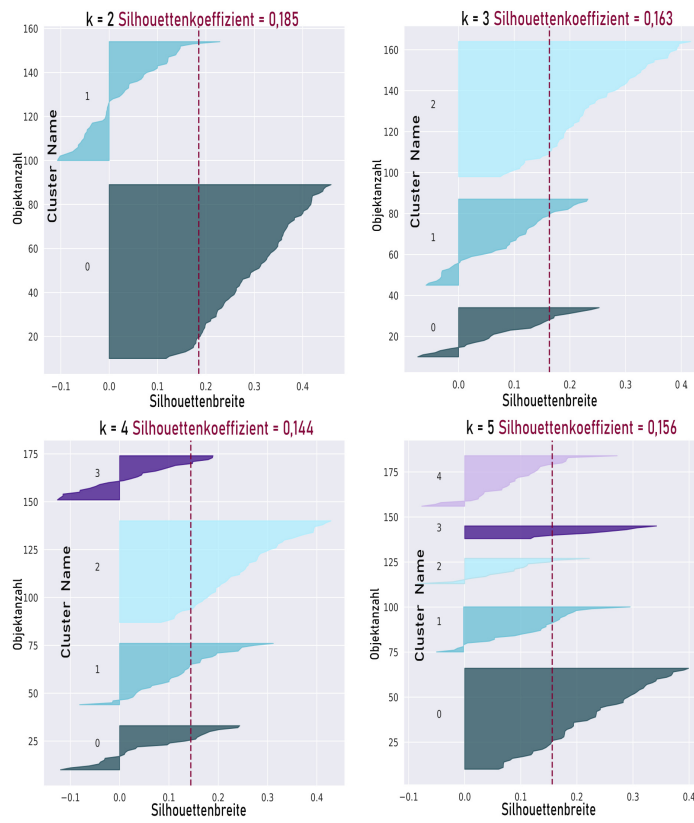


Abbildung 4.12: Silhouettenplots mit Angabe des jeweiligen Silhouettenkoeffizienten in dunkelrot für k-Means Algorithmus mit $k = 2, \dots, 5$ Zentren

4.7.2 Übersicht Clusterlösung k-Means k = 2

Der linke Anteil der nachfolgenden Abbildung 4.13 stellt die mittels k-Means Algorithmus $k = 2$ geformten Clustern auf der ersten und zweiten Hauptkomponentenebene dar. „Cluster 0“ wurden $n = 80$ Teilnehmende und „Cluster 1“ $n = 55$ Teilnehmende zugeordnet. Im rechten Bildabschnitt ist nochmals der zugehörige Silhouettenplot aufgeführt.

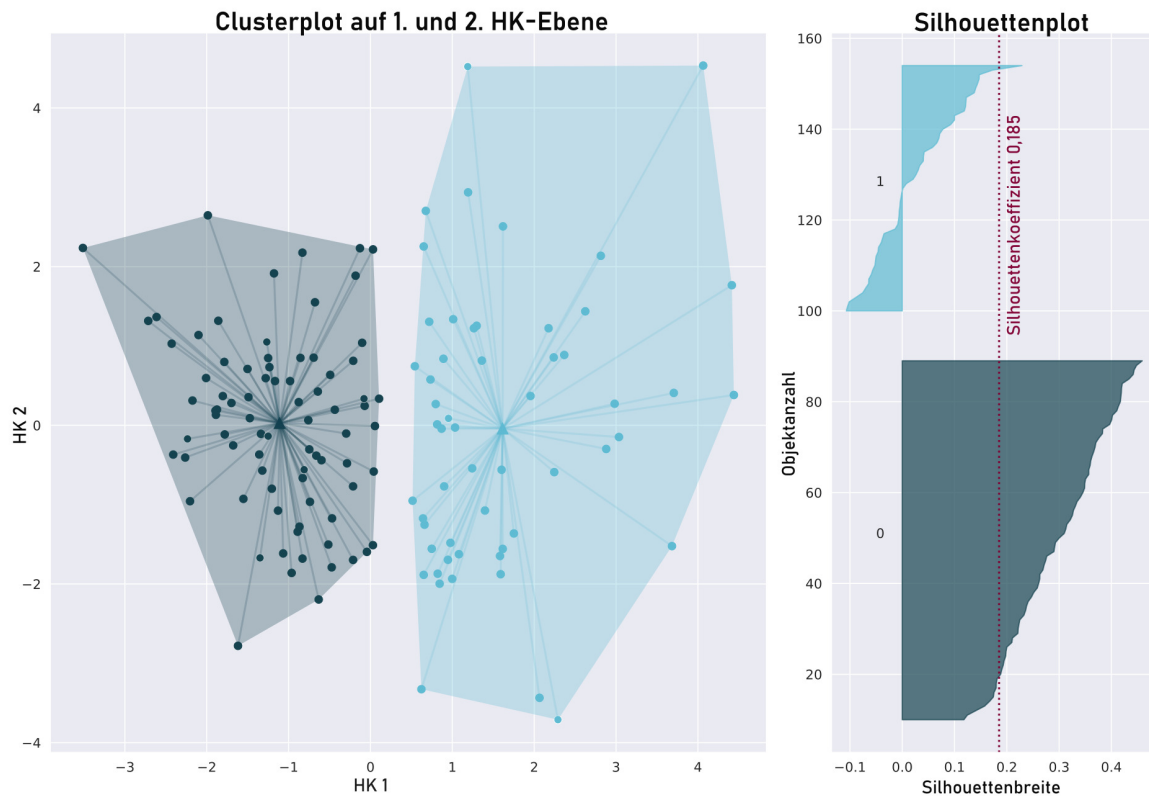


Abbildung 4.13: Übersicht der $k = 2$ Means Cluster-Lösung

Linker Anteil: Darstellung der beiden k-Means Cluster mittels flächiger farbiger Hinterlegung der einzelnen Datenpunkte, welche über Geraden mit dem jeweiligem Clusterzentrum verbunden sind, auf einer Hauptkomponentenkarte (x-Achse: HK 1, y-Achse: HK 2)

Rechter Anteil: Zugehöriger Silhouettenplot, Angabe des Silhouettenkoeffizienten in dunkelrot

4.7.3 Unterschiede der beiden geformten Cluster

Im Gegensatz zu den gezielten Unterschiedsanalysen bezugnehmend auf die zugeordnete olfaktorische Diagnosegruppe (siehe hierfür den Abschnitt 4.4) wiesen die zwei Cluster bezüglich der meisten Parameter statistisch signifikante Unterschiede auf, auch unter Anwendung der Bonferroni Korrektur bei multipltem Testen. Zur graphischen Veranschaulichung der Gegenüberstellung der olfaktorischen Variablen ergänzt um die relevanten Eigenschaften Alter und BMI zwischen den beiden Clustern wurden im unteren Abschnitt der Abbildung 4.14 wieder Violinplots verwendet. In diesen sind einzelne z-transformierte Datenpunkte aufgetragen. Daten des „Clusters 0“ sind petrolfarben wiedergegeben und Objektdaten des „Clusters 1“ sind helltürkis markiert.

In den Unterschiedsanalysen kamen wiederum Mann-Whitney-U-Tests zur Anwendung. Die Ergebnisse in Form von p-Werten sind über den jeweiligen Parametern mit farblicher Kodierung gelistet. Schwarze Werte spiegeln nicht signifikante Ergebnisse wider. Violette geben signifikante Werte oberhalb der α -Korrektur an. Rote verkörpern Signifikanz mit Bestehen der Bonferroni-Korrektur.

Diese letzte Kategorie erreichten die sieben olfaktorischen Variablen:

- „F. Anwendung“
- „F. Konsequenz“
- „Log Entf. rechts“
- „Score PEA“
- „Score EUG“
- „Score PEA/Zeit“
- „Score EUG/Zeit“

(für Variablenbezeichnung s. Tabelle 4.5)

Die Ergebnisse der Tests der Sniffin' Sticks lieferten zwar signifikante Ergebnisse, passierten aber nicht die α -Korrektur.

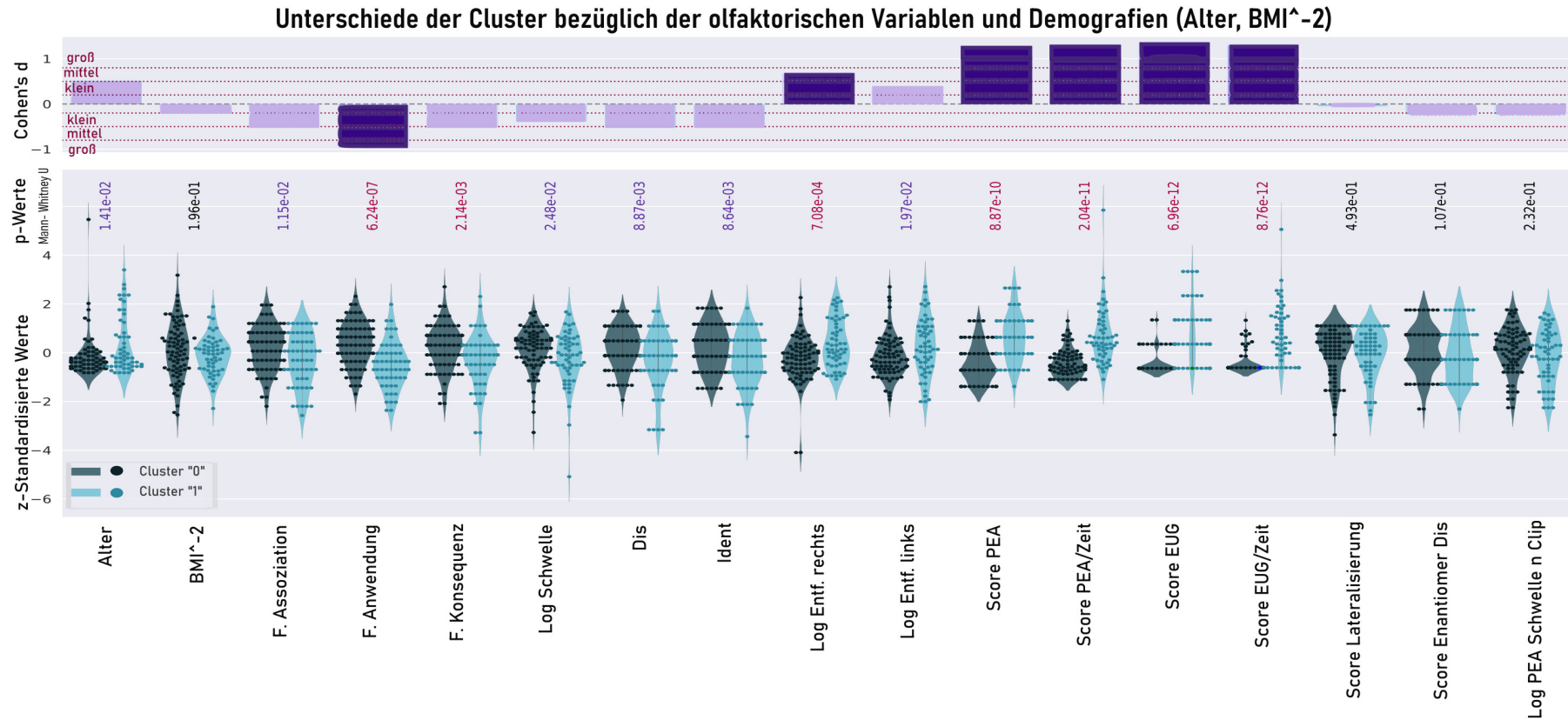


Abbildung 4.14: Graphische Darstellung zur Unterschiedsanalyse der zwei Cluster

Unterer Abschnitt: Violinplots mit einzelnen z-transformierten Datenpunkten für alle olfaktorischen Variablen sowie Alter und BMI des „Clusters 0“ (petrol) und des „Clusters 1“ (türkis), darüber p-Werte der durchgeführten Mann-Whitney-U Tests, schwarz = nicht signifikant, violett = signifikant aber nicht Bestehen der Bonferroni-Korrektur, rot = Signifikanz mit Bestehen α -Fehler Korrektur

Oberer Abschnitt: Effektstärkenmaß Cohens d als Balkendiagramme, positiv, wenn Werte „Cluster 1“ > „Cluster 0“ Abstufungen mittels gepunkteten dunkelroten Horizontalen eingetragen, dunkelviolette Farbabstufung der Balkendiagramme für Variablen, welche in ABC Analyse basierend auf Cohens d Kategorie „A“ zugeordnet wurden, zugehöriges Diagramm s. Abbildung 4.15, für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5

Im oberen Abschnitt der Abbildung 4.14 sind die Effektgrößen Cohen's d als Balkendiagramme abgebildet. Positive Werte zeigen höhere Werte im „Cluster 1“ im Vergleich zu „Cluster 0“ an und umgekehrt. Dabei gelten folgende Kategorien, welche mittels gepunkteten dunkelroten Horizontalen eingetragen sind:

- Kleine Effekte: $d \in]0.2; 0.5]$
- Mittlere Effekte: $d \in]0.5; 0.8]$
- Große Effekte: $d > 0.8$

Effekte mit Cohens $d > 0.8$ wiesen die erhobenen Parameter („Score PEA“, „Score PEA/Zeit“, „Score EUG“, „Score EUG/Zeit“) aus der Sortierungsaufgabe für Duftkonzentrationsrangfolgen

auf. Für sechs Variablen sind die Balkendiagramme dunkler hinterlegt um hervorzuheben, dass diese Parametern in der durchgeführten ABC-Analyse der Kategorie „A“ zugeordnet wurden:

- „F. Anwendung“
- „Log Entf. rechts“
- „Score PEA“
- „Score EUG“
- „Score PEA/Zeit“
- „Score EUG/Zeit“

(für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5)

Der zugehörige ABC

Graph ist in Abbildung 4.15 zu sehen. Die ABC

Kurve (petrol) repräsentiert die kumulative Verteilungsfunktion der Effektgrößen. Die fliegenderfarbene Gerade entspricht der identischen Verteilung, wenn jede Variable den gleichen Effekt in Bezug auf die Unterschiede zwischen den Clustern hätte. Die Gleichverteilung ist türkisfarben eingetragen und markiert den Verlauf, wenn jede Variable die gleiche Wahrscheinlichkeit zur Clusterunterteilung einnehmen würde. Die berechneten Grenzwerte zur Unterteilung in die Subsets „A“ (6 Variablen), „B“ (4 Variablen) und „C“ (7 Variablen) nach der Methodik von Ultsch et Lötsch (Ultsch & Lötsch, 2015) sind als dunkelrote Linien eingetragen.

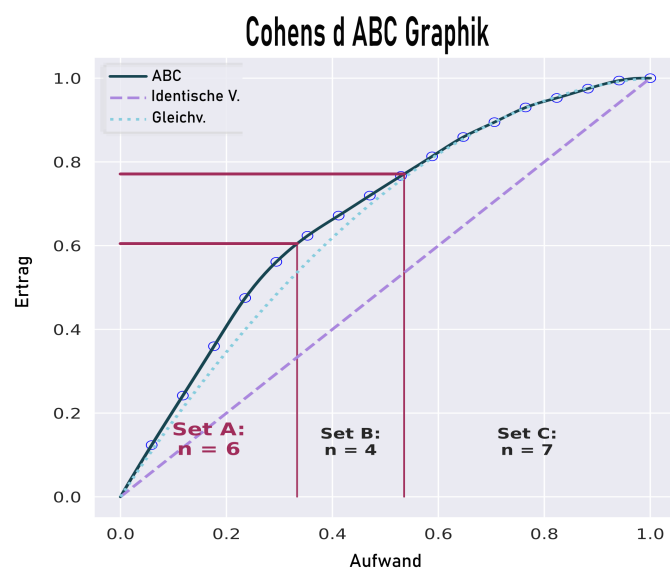


Abbildung 4.15: ABC-Analyse-Diagramm zu Cohens d

ABC-Graph (petrol): kumulative Verteilungsfunktion der absoluten Effektgrößen, identische Verteilung (fliegenderfarbene Gerade) und Gleichverteilung (türkisfarbene Kurve), dunkelrot markiert berechnete Grenzen zwischen Subsets „A“, „B“ und „C“

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der olfaktorischen Leistung festhalten, dass Testpersonen im „Cluster 0“ bessere Werte in den SDI Kategorien erzielten und weniger Fehler in den Sortierungsaufgaben der zwei Konzentrationsrangfolgen fabrizierten.

Hinsichtlich der Einteilung in die Diagnosegruppen „normosmisch“ und „hyposmisch“ fiel auf, dass im „Cluster 1“ signifikant mehr hyposmische Testpersonen vertreten waren ($\chi^2 p = 0.0078$).

Die Abbildung 4.16 gibt hierfür graphisch in Form eines Mosaik

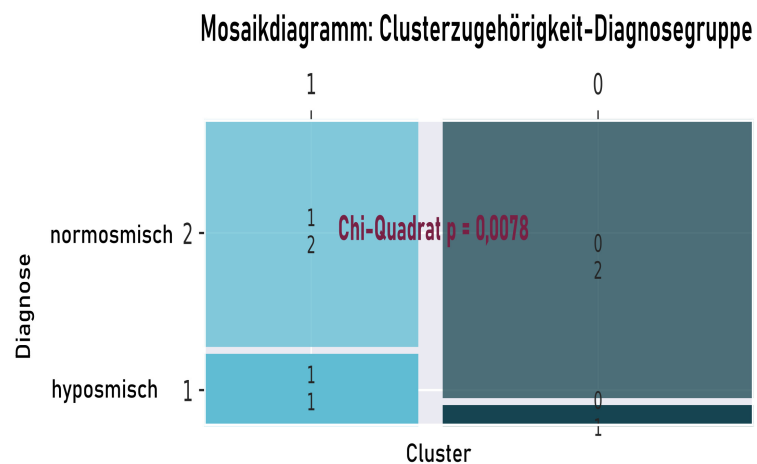


Abbildung 4.16: Darstellung der Diagnosegruppenverteilung

(1-hyposmisch, 2-normosmisch) zwischen Cluster „0“ (petrol) und Cluster „1“ (türkis) Kontingenztabelle wi-

der. Anteile des „Clusters 0“ sind petrolfarben und Anteile des „Clusters 1“ türkis erkenntlich. Betrachtet man demographische Komponenten, waren die Teilnehmenden des „Clusters 0“ jünger ($\bar{x} = 28 \pm \sigma 9.7$ J.) gegenüber denen im „Cluster 1“ $\bar{x} = 34 \pm \sigma 13.2$ J.). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung imponierte, dass „Cluster 0“ mehr Frauen enthielt („Cluster 0“: 56 Frauen, 24 Männer, „Cluster 1“: 27 Frauen, 28 Männer, $\chi^2 = 5.166$, $p = 0.023$).

4.8 Ergebnisse der Feature Selection Prozesse

Der linke Abschnitt der nachfolgenden Abbildung 4.17 veranschaulicht mittels Balkendiagrammen, wie oft eine Variable in Summe über alle 17 verschiedenen Verfahren, basierend auf der Anzahl von Auswahlen in insgesamt 100 Kreuzvalidierungsdurchläufen für jede einzelne Feature Selection Methode, der Kategorie „A“ zugeordnet wurde. Die Tabelle 4.8 schlüsselt dies über alle Feature Selection Methoden detailliert auf.

Wie im Abschnitt 3.3.4 des Kapitels „Material und Methoden“ erklärt, wurde dieser Summenscore (vorletzte Spalte der Tabelle 4.8) nochmals einer berechneten ABC-Analyse zugeführt, um das finale reduzierte Parameterset zu generieren. Die zugehörige ABC Grafik (petrol) mit identischer Verteilung (flieder) und Gleichverteilung (türkiser Graph) ist im rechten Abbildungsabschnitt 4.17 aufgetragen. Die Grenzen der einzelnen Kategorien sind dunkelrot abgehoben.

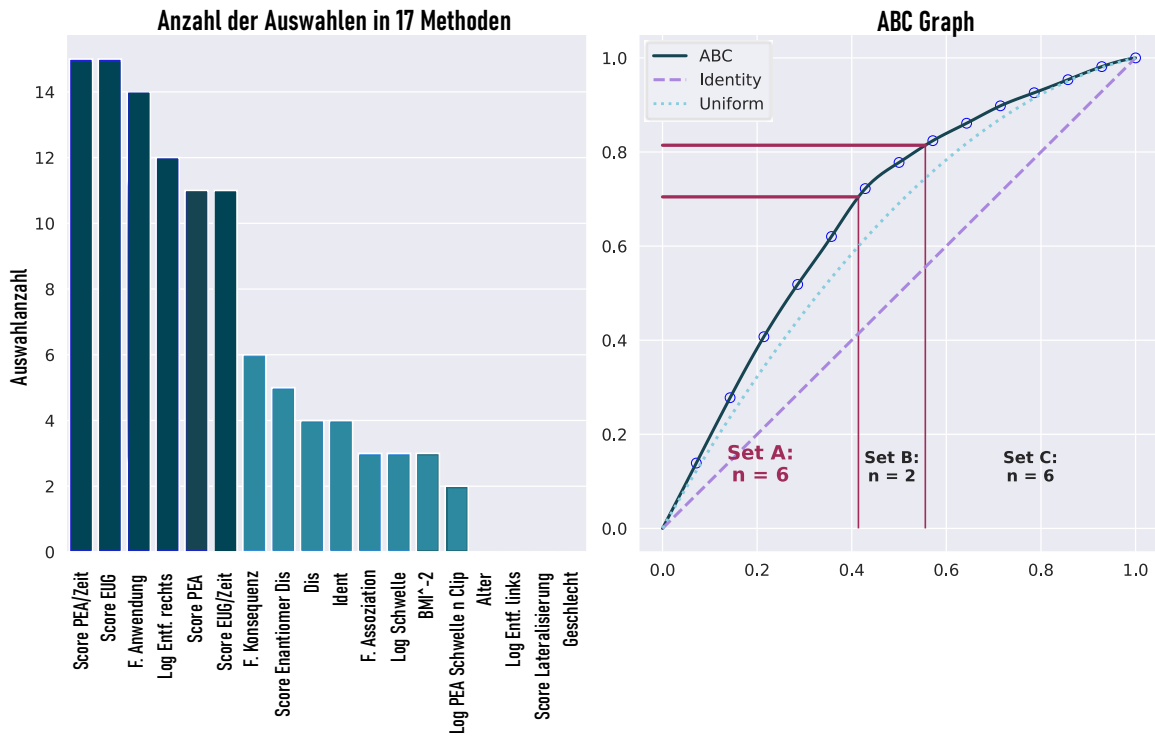


Abbildung 4.17: Generierung des finalen reduzierten Feature Sets

Linker Abschnitt: Balkendiagramme der Summen über alle 17 Feature-Selection-Verfahren der erreichten „A“ Kategorien basierend auf ABC-Analyse der Gesamtauswahl in 100-fachen-Kreuzvalidierungsszenario für jede einzelne Feature Selection Methode, dunkler hervorgehoben Variablen, welche basierend auf dieser Summe wiederum in Kategorie „A“ eingeteilt wurden, (für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5)

Rechter Abschnitt: zugehöriger ABC-Graph als kumulative Verteilungsfunktion dieser Summen (petrol) mit identischer Verteilung (flieder), Gleichverteilung (türkis) und eingetragenen Kategoriengrenzen (dunkelrot)

Tabelle 4.8: Übersichtstabelle der verschiedenen Feature Selection Verfahren

Variablen	PCA	Univariate Auswahlmethoden						Maschinelles Lernen basierte Methoden									Summe	Finales Set
		C'd			SKB			SFM			RFE			SFS forward				
		SVM	RF	LogReg	SVM	RF	LogReg	SVM	RF	LogReg	SVM	RF	LogReg	SVM	RF	LogReg		
Alter																		
BMI ⁻²											1	1	1				3	
F. Assoziation								1		1						1	3	
F. Anwendung		1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14	X
F. Konsequenz			1	1	1							1	1			1	6	
Log Schwelle			1		1				1								3	
Dis			1		1										1		1	4
Ident								1		1					1		1	4
Log Entf. rechts			1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	X
Log Entf. links																		
Score PEA	1	1	1	1	1			1	1	1	1	1			1		11	X
Score PEA/Zeit	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15	X
Score EUG	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15	X
Score EUG/Zeit	1	1	1	1	1		1	1	1	1					1	1	11	X
Score Lateralisierung																		
Score Enantiomer Dis	1										1	1	1		1		5	
Log PEA Schwelle n Clip	1														1		2	
Geschlecht																		

Spalte 1: Erhobene olfaktorische Parameter sowie Alter und BMI (für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5)

Spalte 2-18: Auflistung, ob jeweilige Variable Kategorie „A“ basierend auf ABC-Analyse der Gesamtanzahl von Auswahlen in 100-fachen Kreuzvalidierungsszenario für jedes Einzelne der 17 Verfahren, erreicht hat; PCA: Hauptkomponentenanalyse, C'd: Cohens d, SKB: SelectKBest-Verfahren, SFM: Select From Model Verfahren, RFE: Recursive Feature Elimination, SFS: Sequential Feature Selections, SVM: Support Vector Machine, RF: Random Forest, LogReg: Logistische Regression

Vorletzte Spalte: Summenscore über alle 17 Verfahren

Letzte Spalte: mit X-angezeigt, ob Variable basierend auf Summenscore-ABC-Analyse wiederum Kategorie „A“ zugeordnet wurde, entsprechende Variablen mit grauer Zeilenhinterlegung hervorgehoben

Die Kategorie „A“ (letzte Spalte der Tabelle 4.8) umfasst sechs Variablen, welche das finale reduzierte Feature Set repräsentieren und deren Balken im linken Abbildungsabschnitt 4.17 dunkler hervorgehoben sind:

- „Score PEA/Zeit“
- „Score EUG“
- „F. Anwendung“
- „Log Entf. rechts“
- „Score PEA“,
- „Score EUG/Zeit“ (für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5)

4.8.1 Auswahlanzahlen Zugehörigkeit „Cluster“ versus Zugehörigkeit „Diagnosegruppe“

Nachdem die verwendeten Klassifikationsalgorithmen auf das Einteilungsziel „Diagnosegruppe“ trainiert wurden, wiederholte man den Prozess der Feature Selection.

Die nachfolgende Abbildung 4.18 verdeutlicht als Balkendiagramme die Differenzen in den Summenscores der Anzahlen von Zuordnungen in die Kategorie „A“ über alle 17 verschiedenen Feature Selection Verfahren zwischen der Einteilung hinsichtlich „Cluster“ und „Diagnosegruppen-Zugehörigkeit“.

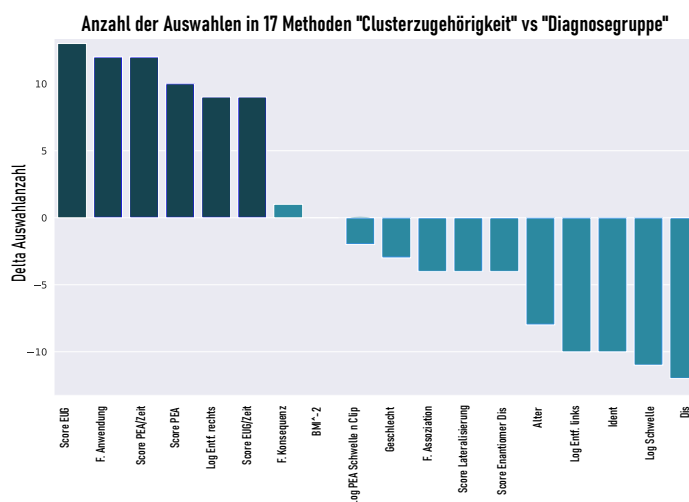


Abbildung 4.18: Auswahlanzahl „Clusterzugehörigkeit“ versus „Diagnosegruppe“

Balkendiagramme der Differenz-Summenscores der Anzahlen von Zuordnungen in die Kategorie „A“ über alle 17 verschiedenen Feature Selection Verfahren zwischen der Einteilung hinsichtlich „Cluster-“ und „Diagnosegruppen-zugehörigkeit“, dunklere Farbabstufung der Variablen des reduzierten finalen Feature Sets der Clustereinteilung, für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5

Die Parameter, welche sich bezüglich der Clustereinteilung als entscheidend demaskierten (reduziertes Feature Set), sind wiederum mit der

dunkleren Farbabstufung gekennzeichnet. Es wird ersichtlich, dass für die Einteilung in die Diagnosegruppen „normosmisch“ und „hyposmisch“, wie im Vorfeld angenommen, sich vor allem die Einzeltests der Sniffin’ Sticks Batterie als ausschlaggebend erwiesen. Die detektierte Clusterstruktur hingegen wich deutlich hiervon ab und basierte hauptsächlich auf anderen olfaktorischen Testparametern. Diese resultierten größtenteils aus der Aufgabe zum Sortieren von Konzentrationsrangfolgen für PEA und Eugenol (Variablen: „Score PEA“, „Score PEA/Zeit“, „Score EUG“, „Score EUG/Zeit“).

4.8.2 Beurteilungen der Einteilungsleistung

In der Tabelle 4.9 sind die Einteilungsleistung der drei verwendeten Klassifikationstechniken: Logistische Regression (Log Reg), Random Forest (RF) und Support Vector Machine (SVM) in Form der Ausgewogenen Genauigkeiten mit Angabe der 95 %-igen Konfidenzintervalle aus der Anwendung auf die Validierungsstichprobe in einem 100-fachen Kreuzvalidierungsszenario aufgeführt. Unterschieden wird einerseits, ob die Klassenzuordnung bezogen auf die Clustereinteilung (oberer Tabellenanteil s. 4.9) oder die Diagnosegruppe (Unterer Tabellenanteil s. 4.9) erfolgte. Andererseits wird gelistet, ob die Algorithmen das volle Variablen Set (Tabellenspalte 3 s. Tabelle 4.9), das reduzierte Variablen Set mit „Score PEA/Zeit“, „Score EUG“, „F. Anwendung“, „Log Entf. rechts“, „Score PEA“ und „Score EUG/Zeit“ (Tabellenspalte 4 s. Tabelle 4.9) oder nur die zwei Variablen „Score PEA“ und „Score EUG“ (Tabellenspalte 5 s. Tabelle 4.9) zur Verfügung hatten (für Variablen Bezeichnung s. Tabelle 4.5).

Tabelle 4.9: Übersichtstabelle zur Einteilungsleistung der drei Klassifikationsverfahren

Klassifikationsmethode	Metrik	Clusterzugehörigkeit		
		Voll	Reduziert	Score EUG+PEA
Log Reg	Ausgewogene Genauigkeit	1 (0.95–1)	1 (1–1)	0.88 (0.82–0.94)
RF	Ausgewogene Genauigkeit	0.87 (0.77–0.98)	0.86 (0.78–0.96)	0.77 (0.72–0.9)
SVM	Ausgewogene Genauigkeit	0.96 (0.91–1)	1 (0.91–1)	0.88 (0.82–0.94)

Klassifikationsmethode	Metrik	Diagnosegruppenzugehörigkeit		
		Voll	Reduziert	Score EUG+PEA
Log Reg	Ausgewogene Genauigkeit	0.75 (0.5–0.88)	0.5 (0.47–0.5)	0.5 (0.5–0.5)
RF	Ausgewogene Genauigkeit	0.63 (0.5–0.75)	0.5 (0.47–0.5)	0.47 (0.47–0.5)
SVM	Ausgewogene Genauigkeit	0.77 (0.46–1)	0.5 (0.47–0.5)	0.5 (0.5–0.5)

Logistische Regression (Log Reg), Random Forest (RF), Support Vector Machine (SVM)

Obere Tabelle: Klassifikationsziel Clusterzugehörigkeit

Untere Tabelle: Klassifikationsziel Diagnosegruppenzugehörigkeit

Ausgewogene Genauigkeiten mit 95 %-igen Konfidenzintervall für volles Variablen Set (Voll), reduziertes Variablen Set (Reduziert) oder nur für die zwei Variablen „Score EUG“ und „Score PEA“ (Score EUG+PEA)

Bei Anwendung der drei Klassifikationsalgorithmen in einem 100-fachen-Kreuzvalidierungsszenario auf die Validierungsstichprobe lieferten sie für die Clusterzuordnung nach Training mit dem reduzierten Merkmalset (6 Variablen) ähnlich gute Ergebnisse wie unter Verwendung des vollständigen Variablensatzes. Sogar unter der Limitierung auf die alleinige Nutzung von „Score EUG“ und „Score PEA“ fiel die Einteilungsleistung nur minimal ab.

Wurden die Algorithmen hinsichtlich des Ziels zur korrekten Diagnosegruppeneinordnung trainiert, lag die Leistung unter Einsatz aller Parameter mit Werten der Ausgewogenen Genauigkeiten von 0.63-0.77 über der reinen Vermutungsebene. Bei Beschränkung auf die reduzierte Auswahl beziehungsweise die zwei isolierten Parameter „Score EUG“ und „Score PEA“ sanken die Ausgewogenen Genauigkeiten jedoch auf Werte um 0.5 ab und entsprechen demnach Rateniveau (für detaillierte Werte der Ausgewogenen Genauigkeiten s. Tabelle 4.9).

4.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Untersucht wurde ein Testkollektiv mit 135 Personen (83 Frauen, 52 Männer) im Alter von 21 bis 94 Jahren ($\bar{x} = 30.5 \pm 11.6 \sigma$).
- Basierend auf den SDI Werten (Oleszkiewicz et al., 2019) wurden 117 Teilnehmende (73 Frauen, 44 Männer) als „normosmisch“ und 18 Testpersonen (10 Frauen, 8 Männer) als „hyposmisch“ eingestuft.
- In den Unterschiedsanalysen bezüglich dieser zwei Diagnosegruppen zeigten sich unter Anwendung der Bonferroni Korrektur nur signifikante Werte für die Einzeltests der Sniffin' Sticks Batterie (Grundlage der Diagnoseeinordnung).
- Die durchgeführte Hauptkomponentenanalyse ergab sieben Hauptkomponenten mit einem Eigenwert > 1 . Diese erklärten gemeinsam 72,9 % der Varianz.
- Unter Verwendung dieser sieben Hauptkomponenten erwies sich ein k-Means Algorithmus mit zwei Clusterzentren ($k = 2$) als bester Lösungsansatz. „Cluster 0“ wurden $n = 80$ Testpersonen und „Cluster 1“ $n = 55$ Testpersonen zugeordnet.
- Im Gegensatz zu den Diagnosegruppen zeigten die zwei Cluster auch unter Anwendung der Bonferroni Korrektur bei multiplen Testen bei sieben erhobenen olfaktorischen Parametern signifikante Unterschiede.
- Ausgehend von den verschiedenen Feature Selection Verfahren wurden sechs Variablen als am einflussreichsten auf die geformte Clusterstruktur isoliert: „Score PEA/Zeit“, „Score EUG“, „F. Anwendung“, „Log Entf. rechts“, „Score PEA“, „Score EUG/Zeit“
- Im Gegensatz zur Einordnung in die Diagnosegruppen spielten die Ergebnisse aus den Einzeltests der Sniffin' Sticks Batterie (Schwelle, Diskrimination und Identifikation) bei der Clusterzuweisung keine entscheidende Rolle.
- Die Clustereinteilung basierte auf einer anderen Form der olfaktorischen Untergruppenbildung. Diese hing gemäß den Ergebnissen des Feature Selection Prozesses entscheidend von der Leistung in der Sortierungsaufgabe der Duftkonzentrationsrangfolgen für PEA und Eugenol ab. Alle vier Variablen dieser Tests waren in der reduzierten Merkmalsauswahl vertreten. Unter isolierter Anwendung der zwei Parameter „Score EUG“ und „Score PEA“ wurden in der Überprüfung mittels Validierungsstichprobe im 100-fachen-Kreuzvalidierungsszenario noch mittlere Werte der Ausgewogenen Genauigkeit von 77-88 % bei der Clusterzuweisung erreicht.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den informativen Zugewinn von psychophysischen Testverfahren zur etablierten Methodik der Sniffin' Sticks Testbatterie hinsichtlich der Komplexität olfaktorischer Phänotypen zu evaluieren.

Hierfür wurden verschiedene Erweiterungstest gewählt: ein Entfernungstest mit Erdnussbutter, eine Sortierungsaufgabe für zwei Konzentrationsrangfolgen der Duftstoffe PEA und Eugenol, ein Diskriminationstest für Enantiomere-Duftstoffpaare, ein trigeminaler Lateralisierungstest mit Eucalyptol, ein Adaptationstest der Schwellenbestimmung mit PEA sowie eine zusätzliche individuelle Fragebogenerhebung zur Geruchsbedeutung im Alltag. Diese Verfahren sowie die Sniffin' Sticks Tests wurden bei einem gesunden Studienkollektiv, welches im Vorfeld die eigene Riechleistung als subjektiv uneingeschränkt einstufte, angewandt.

Es resultierte ein Parameterraum von 15 olfaktorischen Variablen ergänzt um die Einflussfaktoren Alter, BMI und Geschlecht für die weitere Auswertung. Nach Ermittlung deskriptiver Parameter und erster Unterschiedsanalysen mit Einbeziehung von Alter und Geschlecht schloss sich eine weiterführende datenbasierte Auswertung an. Im ersten Schritt wurde das Vorliegen von Mustern (Clusteranalysen) im Datensatz mittels Methoden des Unüberwachten Lernens untersucht. Im zweiten Schritt wurden diverse Ansätze etabliert, um die einflussreichsten Variablen auf die detektierte Datenstruktur zu isolieren. Im Rahmen dessen wurde die auf Schwellenbestimmung, Diskriminations- und Identifikationsvermögen beruhende anerkannte Einordnung in olfaktorische Diagnosegruppen vergleichend einbezogen.

5.1 Ergebnisse der Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten explorativen Querschnittsstudie diskutiert und wissenschaftlich eingeordnet.

5.1.1 Ergebnisse des Testkollektivs in den psychophysischen Tests

Zunächst erfolgt eine nähere Beleuchtung der Resultate hinsichtlich der durchgeführten einzelnen Testverfahren.

Sniffin' Sticks Tests

Über alle Teilnehmenden hinweg lag der erzielte Mittelwert des Gesamtwertes der Sniffin' Sticks Testbatterie bei $33.86 (\pm 3.31 \sigma)$. Einzeln aufgegliedert in die drei Unterkategorien des Testkits wurden für die Schwellenbestimmung Werte von $\bar{x} = 7.43 \pm 2.36 \sigma$, die Diskrimination Werte von $\bar{x} = 13.2 \pm 1.65 \sigma$ und die Identifikation Werte von $\bar{x} = 13.2 \pm 1.52 \sigma$ erreicht.

Vergleicht man diese Resultate unter Beachtung des Aspektes, dass 85 % der Testpersonen zur Altersgruppe der unter 40-Jährigen zählten ($N < 40 \text{ J.} = 115$, $N \geq 40 \text{ J.} = 20$), mit den normativen Daten sehr großer Studienpopulationen für ähnliche Altersgruppen von Hummel et al. 2007 (Hummel et al., 2007) und Oleszkiewicz et al. aus dem Jahre 2019, imponiert große Übereinstimmung. Basierend auf Daten von 9139 Testpersonen im Alter von 5-96 Jahren (davon 4928 Frauen und 4211 Männern) ermittelten Oleszkiewicz et al. für die Altersgruppen 21-30 Jahre und 31-40 Jahre folgende Mittelwerte (Oleszkiewicz et al., 2019):

- 21-30 Jahre: \bar{x} Schwelle = $9.25 \pm 2.98 \sigma$, \bar{x} Diskrimination = $13.04 \pm 1.86 \sigma$,
 \bar{x} Identifikation = $13.62 \pm 1.86 \sigma$ und \bar{x} Gesamtscore = $35.99 \pm 4.20 \sigma$
- 31-40 Jahre: \bar{x} Schwelle = $8.93 \pm 2.87 \sigma$, \bar{x} Diskrimination = $12.82 \pm 1.83 \sigma$,
 \bar{x} Identifikation = $13.63 \pm 1.65 \sigma$ und \bar{x} Gesamtscore = $35.55 \pm 4.03 \sigma$

Bei dieser Gegenüberstellung sollte berücksichtigt werden, dass subjektiv empfundenes verbessertes Riechvermögen erst mit einer Änderung des Gesamtergebnisses ab 5.5 Punkten assoziiert ist (Gudziol et al., 2006).

In der vorliegenden Studie wurde zur Erhebung des Identifikationswertes anstelle der 4-Alternative-Forced-Choice-Methode (AFC) der Standardversion des SDI Kits eine Erweiterung der Auswahlmöglichkeiten auf sechs Begriffe pro Duft (6-AFC) genutzt, um den Schwierigkeitsgrad für die Testpersonen anzuheben. Obwohl man angesichts der höheren Anzahl von ablenkenden Beschreibungen mit schlechteren Ergebnissen rechnen könnte, entspricht der Mittelwert des Studienkollektivs nahezu den oben aufgeführten normativen Daten von Oleszkiewicz et al.. Dieses Resultat lässt sich gut in Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Negoias et al. im Jahre 2010 bringen. Die Autoren und Autorinnen stellten die Verwendung eines solchen 6-AFC Verfahrens für den Identifikationstest vor und verglichen die Ergebnisse mittels 3-AFC und 6-AFC einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer Patienten-Gruppe mit subjektiv berichteten Einschränkungen des Geruchssinns. Sie resümierten, dass die unterschiedlichen Auswahlanzahlen zu sehr ähnlichen Testresultaten mit hohen positiven signifikanten Korrelationen zwischen der 3-AFC- und der 6-AFC Methode ($r = 0.92$, $p < 0.001$) führten. Den Vorteil einer Erhöhung der Deskriptoren sahen sie in der besseren Differenzierung von unterschiedlichen Ausprägungsgraden von Riechstörungen (Negoias et al., 2010).

Bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den einzelnen drei Bestandteilen der Sniffin' Sticks Testbatterie fiel eine positive signifikante Korrelation zwischen dem Diskriminations- und Identifikationsergebnis auf ($r=0,17$, $p=0,042$). Hinsichtlich der Resultate aus der Schwellenbestimmung zeigten sich keine signifikanten Zusammen-

hänge. Doty et al. berechneten 1994 basierend auf Testergebnissen von neun verschiedenen olfaktorischen Tests eine Korrelationsmatrix und eine Hauptkomponentenanalyse. Sie hielten fest, dass innerhalb ihrer Studienpopulation (97 Teilnehmende) die unterschiedlichen Verfahren zur Messung einer gemeinsamen Varianzquelle führten und stark miteinander korrelierten (Doty et al., 1994). In dieser Arbeit wurden zur Schwellenbestimmung, Diskrimination und Identifikation jedoch abweichende Methoden angewandt, so dass keine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Aktuellere Publikationen mit großen Datensätzen unterstützten die These, dass dem Test zur Bestimmung der individuellen Riechschwelle eine gewisse Sonderstellung zukommt. In der Studie von Lötsch et al. von 2008 (Lötsch et al., 2008) waren die ermittelten Korrelationen nur sehr schwach ausgeprägt. Bei den Bestimmungen der Sensitivitäten der Einzeltests hinsichtlich der korrekten Diagnoseerhebung erreichte die isolierte Schwellenbestimmung den höchsten Prozentsatz. Weiterhin nahm in dieser Studie die Riechschwelle die höchste Ladung auf den zweiten berechneten Hauptkomponenten ein. Zudem suggerierte die durchgeführte hierarchische Clusteranalyse die deutlich engere Zusammengehörigkeit von Diskrimination und Identifikation (Lötsch et al., 2008). Mittels Klassifikationsverfahren des Maschinellen Lernens stellten Lötsch und Hummel 2019 in einem großen Datensatz (10.714 Testpersonen) fest, dass die Schwellenbestimmung im Rahmen der Diagnoseetablierung am wenigsten redundante Informationen enthält (Lötsch & Hummel, 2019).

Mit diesem Hintergrund ist die schwach positive signifikante Korrelation zwischen dem Schwellenwert und dem erhobenen Ergebnis in der Diskriminationsaufgabe für Enantiomere-Duftstoffpaare in der vorliegenden Studie interessant. Der Test wurde jedoch nur für vier Duftstoffpaare durchgeführt. Eine Erhöhung der Tripletanzahl führt möglicherweise zur Modifikation dieses Zusammenhanges, welcher mit einem Wert von $r = 0,19$ nur als sehr schwach eingeordnet werden kann.

Erwartungsgemäß korrelierten die Werte der Schwellenbestimmung des initialen Tests und nach Tragen des PEA gefüllten Nasenclips positiv miteinander. Bessere Ergebnisse in der Identifikationsaufgabe waren mit etwas weniger Fehlern in der Sortierungsaufgabe der Verdünnungsrangfolge für Eugenol assoziiert. Obgleich im Vorfeld anders vermutet, wurden in der Untersuchung von Korrelationszusammenhängen zwischen den Tests des Sniffin' Sticks Kits und den Ergebnissen der Erweiterungstests nur wenig signifikante Resultate festgestellt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Zusammensetzung der olfaktorischen Leistung des Studienkollektivs liegen. Basierend auf den SDI Werten wies der Großteil von 117 Teilnehmenden (86.7 %) eine normale Funktion auf. Eingeschränkt in Form einer Hyposmie wurden 13.3 % (18 Testpersonen) des Studienkollektivs klassifiziert und die Kategorie Anosmie war nicht vertreten. Ein ausgewogeneres Verhältnis der drei Diagnosegruppen würde in einem größeren Wertebereich der SDI Ergebnisse resultieren und wäre vermutlich mit engeren Beziehungen zwischen den SDI Werten und den Resultaten der anderen olfaktorischen Tests verbunden.

Das deutliche Überwiegen von normosmischen Testpersonen könnte ebenfalls einen Erklärungsansatz für die Ergebnisse der Unterschiedsanalyse der zwei Diagnosegruppen verkörpern. Unter Beachtung des Alphafehlerniveaus von 5 % schnitten die normosmischen

Teilnehmenden im Vergleich der Erweiterungstests nur besser in der Diskriminationsaufgabe für Enantiomere und in der zeitkorrigierten Version des Scores aus der Sortierungsaufgabe der PEA Konzentrationsrangfolge ab. Unter Anpassung des Fehlerniveaus aufgrund der multiplen Teststrategie lagen die erhobenen p-Werte über dem Signifikanzniveau.

Die Fragestellung hinsichtlich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf die erzielte olfaktorische Leistung bildete kein Hauptaugenmerk der Studie und wurde daher nur mittels jeweiliger Aufgliederung in zwei Gruppen beleuchtet. Die > 40 Jährigen erzielten in allen drei Unterkategorien des SDI Kits im Mittel etwas schlechtere Werte. Signifikant war der Unterschied nur für den Diskriminationstest (Mann Whitney U = 755, $p = 0,0012$), welcher ebenfalls eine negative signifikante Korrelation zum Parameter „Alter“ aufwies ($r = -0.19$, $p = 0.024$). Die altersbedingte Abnahme der Resultate des SDI-Tests wurde bereits in anderen Publikationen beobachtet, kommt in den großen normativen Studiendaten jedoch deutlich stärker zur Ausprägung (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Dies ist dem geringeren Anteil von älteren Testpersonen im aktuell untersuchten Studienkollektiv (> 40 Jährige 15 %) geschuldet. Entsprechend zu anderen Studienergebnissen, welche eine steigende Prävalenz von Riechstörungen mit zunehmendem Lebensalter verzeichneten (Brämerson et al., 2004; Kondo et al., 2020; Murphy et al., 2002), war die Gruppe der normosmischen Testpersonen signifikant jünger (\bar{x} norm = 29.5 J.; \bar{x} hyp = 37 J. Mann-Whitney U = 1424, $p = 0.016$) als die der hyposmischen. Zahlreiche Erklärungsansätze für die Abnahme der Riechleistung mit steigendem Lebensalter werden in den Reviews von Doty und Kamath 2014 (Doty & Kamath, 2014) sowie von Kondo et al. 2020 (Kondo et al., 2020) zusammengefasst. Zu den relevanten Faktoren gehören die kumulative Schädigung des Riechepithels durch Umwelteinflüsse, eine Abnahme von protektiven Enzymen in der Mukosa, eine höhere Prävalenz von Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankungen sowie Veränderungen auf Ebene der Riechrezeptoren und Neurotransmitter. Weiterhin anzuführen sind Prozesse aus dem Bereich der Neuropathologie, welche mit der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung stehen (Murphy et al., 2002).

In der durchgeführten Studie waren die Unterschiede zwischen den zwei geformten Altersgruppen in der Diskriminations- und Identifikationsaufgabe deutlich ausgeprägter als bei der Bestimmung der Riechschwelle. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass die Leistung in diesen beiden Kategorien in engem Zusammenhang zur kognitiven Funktion steht (Hedner et al., 2010). Dabei scheint eine wichtige Rolle zu spielen, dass es älteren Menschen schwerer fällt, spezifisches Geruchswissen zum Beispiel in Form der Duftbenennung abzurufen (Larsson et al., 2006).

Im Hinblick auf geschlechtsbedingte Unterschiede in den Resultaten der Sniffin' Sticks Batterie in der durchgeführten Studie erzielten die Frauen im Mittel in allen drei Kategorien minimal höhere Leistungen, jedoch ohne Signifikanz. An dieser Stelle muss beachtet werden, dass die weiblichen Testpersonen im Mittel jünger waren als die männlichen (\bar{x} w = 29.4; \bar{x} m = 34.9). Über die zwei vertretenen Diagnosegruppen (normosmisch und hypsomisch) waren die Geschlechter gleichmäßig verteilt ($\chi^2 = 0.0869$, $p = 0.768$). Diese Ergebnisse fügen sich gut in die Resümees aus anderen Publikationen ein. In der bereits mehrfach erwähnten Studie von Oleszkiewicz et al. schnitten Frauen signifikant besser ab.

Allerdings folgte der Hinweis der Autoren und Autorinnen, dass die mittlere festgestellte Differenz zwischen den Geschlechtern im SDI Wert mit 1.3 Punkten klein war. Bei sehr großem Stichprobenumfang werden bereits geringe Unterschiede als signifikant eingestuft. (Oleszkiewicz et al., 2019). Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2019 von Sorokowski et al. bestätigte ebenfalls eine gewisse Überlegenheit zugunsten der Frauen in den Tests des SDI Kits. Sie verzeichneten diesbezüglich schwache Effektstärken mit Hedges $g = 0.078-0.164$ (Sorokowski et al., 2019).

Entfernungstest Erdnussbutter

Im vorliegenden Studienkollektiv betrug der Mittelwert der Entfernung der erstmaligen Duftwahrnehmung für das rechte Nasenloch $\bar{x} = 7.86$ cm und für das linke Nasenloch $\bar{x} = 7.70$ cm. Die seitengetrent erhobenen Werte korrelierten gut miteinander ($r = 0.53$ $p = 4.2e^{-11}$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen linksseitigem Wahrnehmungsabstand und rechtsseitigem ($p = 0.513$) festgestellt.

Als Referenz stehen aktuell für diesen Test nur die Daten aus der Publikation von Stamps et al. 2013 zur Verfügung (Stamps et al., 2013). Sie untersuchten dieses Verfahren als mögliches Früherkennungstool der Alzheimer-Diagnostik. Basierend auf den Erkenntnissen, dass der primäre olfaktorische Kortex mit als Erstes im Frühstadium der Erkrankung von Pathologien betroffen ist und Publikationen diesbezüglich eine signifikant größere Atrophie des linken mesialen Temporallappens nachwiesen (Ferreira et al., 2011; Rami et al., 2012), vermuteten sie ein Widerspiegeln dieser Asymmetrie in der unirhinalen Testung. Ihre Resultate des Intergruppenvergleiches konnten eine signifikante isolierte kürzere Distanz für das linke Nasenloch in der Alzheimer-Gruppe bestätigen. Die erhobenen Mittelwerte ihrer gesunden Kontrollgruppe betragen \bar{x} rechts = 17.9 ± 8.7 9σ und \bar{x} links = 18.0 ± 9.1 σ (Stamps et al., 2013). Im Vergleich zum vorliegenden Testkollektiv wurde der Duft demzufolge bereits ab deutlich größeren Entfernungen wahrgenommen. Allerdings umfasste diese gesunde Kontrollgruppe nur 26 Personen.

Bei der Anwendung des Alcohol Sniff Tests berichteten Davidson et Murphy sowohl in der erwachsenen Studienpopulation (Davidson & Murphy, 1997) als auch bei der Anwendung im Kindesalter von einer zuverlässigen Klassifikation in die drei Diagnosegruppen: normosmisch, hyposmisch und anosmisch, mit $p < 0.0001$ (Davidson et al., 1998). Die Methodik des Alcohol Sniff Test (AST) bildete die Grundlage für die Entwicklung des unirhinalen Erdnussbutter-Geruchserkennungstest. Sie unterscheidet sich insofern, dass als Stimulus ein 70 %-iges Isopropyl-Alkohol Pad verwendet wird und keine seitengetrente Messung erfolgt. In einer aktuellen Studie von Modesto et al. (Modesto et al., 2024) wurde der AST als möglicher Prädiktor einer postviralen olfaktorischen Dysfunktion bei Patienten mit grippeähnlichen Symptomen untersucht. Hierbei unterschieden sich die mittleren Ergebnisse der zwei unterschiedlichen Symptomgruppen jeweils signifikant von den Resultaten der gesunden Kontrollgruppe (Modesto et al., 2024). Im Kontrast zu diesen Erkenntnissen wiesen die zwei Diagnosegruppen in der vorliegenden Studie bezüglich ihrer Leistungen im Erdnuss-

butter Entfernungstest keine signifikanten Unterschiede auf. Wiederum muss der geringe Anteil von hyposmischen Teilnehmenden berücksichtigt werden.

Ordnen von Konzentrationsrangfolgen

Diese Tests beinhalteten die Aufgabe, jeweils eine Verdünnungsreihe für die Duftstoffe PEA und Eugenol anhand der Duftintensitäten in die korrekte Reihenfolge zu ordnen. Sie wurden in der vorliegenden Studie integriert, da sie eine Kombination mehrerer olfaktorischer Fähigkeiten wie das Geruchsgedächtnis, die Geruchswahrnehmung niedriger Konzentrationen und das Unterscheidungsvermögen von Duftintensitäten erfordern.

Zur Einordnung der erzielten Ergebnisse des Studienkollektivs stehen nur die publizierten Referenzdaten einer weiteren Folgestudie von Lötsch et al. aus dem Jahr 2024 (Lötsch et al., 2024) zur Verfügung. Gemäß der vorangegangenen Literaturrecherche wurde der Test in dieser Form in der vorliegenden Untersuchung erstmals angewandt. Die Gegenüberstellung mit den Fehlerpunkten der gesunden Gruppe aus genannter Publikation von Lötsch et al. 2024 liefert vergleichbare Ergebnisse. Auffällig bezüglich der Resultate ist, dass die Studienteilnehmenden für den Duftstoff PEA signifikant mehr Fehler fabrizierten und ebenfalls signifikant mehr Zeit benötigten, jeweils mit p-Werten < 0.001 . Dieser duftstoffbezogene Leistungsunterschied wurde in den aktuellen Ergebnissen von Lötsch et al. ebenfalls bestätigt (Lötsch et al., 2024).

Ein möglicher Erklärungsansatz könnte in den verschiedenen Riechschwellen der Duftstoffe PEA und Eugenol liegen. 2009 erhoben Hummel et al. (Hummel et al., 2009) in ihrer Publikation für PEA durchschnittliche Schwellenwerte von \bar{x} Training = 2,7; \bar{x} No Training = 3,2 und für Eugenol \bar{x} Training = 5 \bar{x} No Training = 4 in ihren zwei Untersuchungsgruppen. Die Riechschwelle für PEA wurde dabei mittels der Methode der Sniffin' Sicks (siehe für detaillierte Durchführung den Abschnitt 3.2.2 im Kapitel „Material und Methoden“) bestimmt. Für Eugenol nutzten sie ein aufsteigendes 3-AFC Verfahren für acht 1:4 Verdünnungsstufen basierend auf einer 4 %-igen Ausgangslösung (Hummel et al., 2009). Die Schwellenwerte repräsentieren die korrekt identifizierten Verdünnungsstufen. Demnach wird Eugenol bereits ab niedrigeren Konzentrationen wahrgenommen. Da sich die Duftstoffkonzentrationen in der vorgestellten Sortieraufgabe zum Teil im niederschweligen Bereich befanden, könnte dies zur besseren Leistung bei der Durchführung mit Eugenol geführt haben.

Eine zweite Hypothese zur Erklärung dieses Phänomens stützt sich auf die Vertrautheit mit den zwei dargebotenen Duftstoffen. Man könnte annehmen, dass Eugenol, welches nach Gewürznelke duftet, den Versuchspersonen aus dem Alltagsgebrauch geläufiger war als das rosige PEA. Konträr zu dieser Annahme sind jedoch die Ergebnisse aus der Publikation von Schlosser et al. 2023. Sie erhoben in ihrer normosmischen Gruppe nahezu gleiche korrekte Identifikationsraten für den Nelken- (89 %) und Rosenduft (88.3 %) (Schlosser et al., 2023).

Die normosmische Gruppe des Studienkollektivs erzielte gegenüber den hyposmischen Testpersonen für beide Duftstoffe weniger Fehlerpunkte. Im Falle der zeitkorrigierten Va-

riable für PEA war der berechnete p-Wert des durchgeführten Mann-Whitney-U-Test $< 5\%$. Er lag jedoch über dem angepassten Bonferroni Signifikanzniveau beim multiplen Testen. In der Folgestudie von Lötsch et al. 2024 mit ausgewogeneren Gruppengrößen von Riechgesunden und Riechbeeinträchtigten imponierten sowohl für PEA als auch für Eugenol signifikante Unterschiede zwischen allen drei diagnostischen Kategorien (normosmisch, hyposmisch und anosmisch). Bei der Gegenüberstellung der anosmischen mit den restlichen Teilnehmenden ergab sich sogar ein hochsignifikantes Resultat (Lötsch et al., 2024).

Im Hinblick auf alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede fiel auf, dass die Gruppe der < 40 Jährigen für beide Duftstoffe besser abschnitt. Für den erhobenen Eugenol Wert lag hierbei der p-Wert unter dem 5% -Signifikanzniveau ($p = 0.032$), passierte aber nicht die Bonferroni Korrektur. Die Leistung der Frauen übertraf sowohl für PEA, hierbei mit $p = 0,024$ (nicht Bestehen der Bonferroni Korrektur), als auch für Eugenol die der Männer. Die Studienresultate spiegeln demnach wider, was man gemäß publizierter Daten hinsichtlich alters- (Kondo et al., 2020) und geschlechtsbedingter Einflüsse (Sorokowski et al., 2019) auf die olfaktorische Leistung erwarten könnte.

Diskriminationstest für Enantiomere

Dieser Test wurde integriert, um das Diskriminationsvermögen der Studienteilnehmenden im Vergleich zur Sniffin' Sticks Batterie auf einem höheren Schwierigkeitslevel zu testen. In den signifikant schlechteren mittleren Diskriminationsraten ($p < 0.001$) spiegelt sich wider, dass die gewählten Enantiomeren- Duftstoffpaare diese Voraussetzung erfüllten. Mit einer Erfolgsquote von \bar{x} Diskrimination Enantiomere = $57.1 \pm 25.7\% \sigma$ lag diese deutlich unter dem Wert der Sniffin' Sticks Batterie \bar{x} Diskrimination SDI Kit = $82.5 \pm 10.2\% \sigma$.

Das Ergebnis aus dem Diskriminationstest für Enantiomere gehörte zu den beiden Parametern aus den Erweiterungstests, welche im Intergruppenvergleich der normosmischen und hyposmischen Testpersonen einen signifikanten Effekt auf 5% Niveau verzeichnen konnten ($p = 0.016$). Dies ist wahrscheinlich auf den Aspekt zurückzuführen, dass der Test aufgrund der konformen Durchführungsweise nahezu als Ausweitung des Diskriminationstests der Sniffin' Sticks Batterie auf 20 anstelle von 16 Triplets gewertet werden kann und der Diskriminationswert des SDI Kits elementarer Bestandteil der Bestimmung des Diagnose-Cut-Offs ist. In den Ergebnissen des Studienkollektivs konnten hinsichtlich der altersgruppen- oder geschlechtsabhängigen Leistungen keine signifikanten Einflüsse festgestellt werden.

Zwischen den verwendeten Duftstoffpaaren fiel eine deutliche Inhomogenität des Diskriminationsvermögens auf. Wohingegen die Enantiomeren Verbindungen von Limonene und Carvone mit Raten von 68% und 67% richtig voneinander unterschieden werden konnten, lag der Wert für Fenchone bei 56% und fiel für 2-Butanol (37%) nahezu auf Zufallsebene ab. Diese Resultate sind konform mit den Ergebnissen der Studie von Laska und Teubner 1999 (Laska & Teubner, 1999). Sie untersuchten das Diskriminationsvermögen für zehn verschiedene Enantiomer-Paare, unter welchen alle acht verwendeten Substanzen aus der

vorliegenden Studie vertreten waren. Ihr Studienkollektiv schnitt für die chiralen Verbindungen von Carvone und Limonene im Gegensatz zu denen von Fenchone und 2-Butanol signifikant besser ab. In nachfolgenden Experimenten konnten sie ausschließen, dass diese unterschiedliche Diskriminationsfähigkeit auf trigeminale Einflüsse oder deutlich abweichende Schwellenwerte der Einzelsubstanzen zurückzuführen war. Sie beruhte stattdessen auf wahrgenommenen Geruchsqualitätsdifferenzen (Laska & Teubner, 1999).

Diese unterschiedlichen Qualitäten der Enantiomeren Verbindungen von Carvone und Limonene hielt Ohloff bereits 1994 fest (Ohloff, 1994). Der Duft von (-)-Carvone ähnelt Minze, (+)-Carvone wird mit Kümmel assoziiert, (-)-Limonene riecht nach Terpentin und (+)-Limonene duftet nach Orange. Im Gegensatz dazu werden die Geruchsqualitäten beider Isomere von Fenchone als süßlich, kampferartig beschrieben und beide Enantiomere von 2-Butanol als ölig, weinartig charakterisiert (Ohloff, 1994).

Da die Verbindungen von Carvone und Limone beide eine Isopropenylgruppe im chiralen Zentrum aufweisen, wurde dieser strukturelle Effekt im Hinblick auf das Diskriminationsvermögen in einer Folgestudie 2004 untersucht (Laska, 2004). Man resümierte anhand der Ergebnisse, dass trotz dieses gemeinsamen molekularen Aufbaumerkmals die Fähigkeit zur Unterscheidung optischer Isomere substanzspezifisch verbleibt. Anhand des Vorliegens einer Isopropenylgruppe kann nicht verallgemeinert werden (Laska, 2004).

Ein Erklärungsansatz für das Vorhandensein einer solchen substanzspezifischen Enantioselektivität basiert auf dem unterschiedlichen natürlichen Vorkommen der Duftstoffe in der Umwelt in Kombination mit der Plastizität des menschlichen olfaktorischen Systems (Coppola & Reisert, 2023). Die weite Verbreitung beider isomerer Verbindungen von Limonene und Carvone in der Pflanzenwelt könnte demnach zur Induktion spezifischer olfaktorischer Rezeptoren geführt haben (Laska & Teubner, 1999).

Lateralisierungstest mittels Eucalyptol

Dieser Test zur Untersuchung der trigeminalen Wahrnehmungskomponente wurde eingeschlossen, da zahlreiche Studien Interaktionen und gegenseitige Einflüsse zwischen dem olfaktorischen System und der chemosensorischen Komponente der trigeminalen Innervation auf verschiedensten Ebenen (Frasnelli & Manescu, 2017; Frasnelli et al., 2007; Jacquot et al., 2004; Tremblay & Frasnelli, 2018) belegen. Basierend auf diesen Vorkenntnissen, schien die Fragestellung interessant, ob die Integration in zusätzlichen aussagekräftigen Informationen hinsichtlich olfaktorischer Phänotypen resultiert.

Das Studienkollektiv erzielte mit mittleren Werten von $\bar{x} = 33.3$ sehr ähnliche Ergebnisse wie die gesunde Vergleichsgruppe der Publikation von Hummel et al. 2003 (Hummel et al., 2003). In dieser Studie wurde der Lateralisierungstest in konformer Weise durchgeführt. Hierbei schnitt in der Gegenüberstellung die riechbeeinträchtigte Gruppe für beide verwendeten Stimuli Eucalyptol und Benzaldehyd signifikant schlechter ab ($p < 0.001$) als die Kohorte von Riechgesunden (Hummel et al., 2003). In der vorliegenden Studie zeigten sich in dieser Aufgabe zwischen den hyposomischen und normosomischen Teilnehmenden keine Leis-

tungsunterschiede. Bei der Einordnung dieser gegensätzlichen Feststellungen muss jedoch Beachtung finden, dass in der Patientengruppe von Hummel et. al 13 von 35 Testpersonen an einer funktionellen Anosmie litten. Dieser Schweregrad einer Riechbeeinträchtigung war im aktuell untersuchten Studienkollektiv nicht vertreten.

Der einzige signifikante Zusammenhang, welcher sich anhand der Berechnungen der Korrelationskoeffizienten zu den anderen olfaktorischen Testparametern ergab, war ein negativer Faktor von $r = -0,21$ zum Ergebnis des Diskriminationstests für Enantiomere. Der Wert ist hierbei als schwach einzuordnen und erscheint widersprüchlich.

Im Intergruppenvergleich des Studienkollektivs imponierten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Hinsichtlich des Alters fiel ein schwach negativer signifikanter Korrelationszusammenhang ($r = -0.19$) auf. Übereinstimmende Beobachtungen bezüglich dieser zwei Einflussfaktoren hielten Hummel et al. 2003 (Hummel et al., 2003) fest. Über die Ermittlung der trigeminalen Lateralisierungsschwelle für L-Butanol wiesen Wysocki et al. 2003 ebenfalls eine Sensitivitätsabnahme mit zunehmendem Lebensalter nach (Wysocki et al., 2003).

Schwellentest nach Exposition mit PEA-gefülltem Nasenclip

Die erneute Schwellenbestimmung für PEA nach Tragen eines Nasenclips, welcher den Zielduft enthielt, ordnet sich neben der Sortierungsaufgabe der zwei Verdünnungsreihen und dem Diskriminationstest für Enantiomere-Duftstoffpaare ebenfalls in der Kategorie einer Herausforderung für riechgesunde Testpersonen ein. Nach expliziter Duftstoffexposition werden Adaptations- und Habituationsmechanismen beobachtet (Pellegrino et al., 2017). Das gewählte Testdesign sollte diese mittels Vergleichswerten der Riechschwelle abbilden.

In einer mittleren Abnahme des Wertes von -2.54 Punkten und nachgewiesenem signifikanten Effekt im durchgeführten Wilcoxon-Rang-Test zwischen initialem Schwellenwert und dem Ergebnis nach Exposition ($W = 7131$, $p < 0.001$) spiegelt sich wider, dass die gewählte Methodik dieser Anforderung gerecht wurde. Sechs Teilnehmende (4,5 %) wurden durch das Tragen des Nasenclips in ihrer Leistung nicht beeinflusst. 17 Testpersonen (12,7 %) gelang es trotz des induzierten Störfaktors PEA bereits ab niedrigeren Konzentrationen zu detektieren. Hierbei könnte eine Rolle spielen, dass die Versuchspersonen im zweiten Testdurchlauf vertrauter mit der Durchführung waren. Bei erstmaliger Schwellenbestimmung zeigten sich Teilnehmende aufgrund der 3-AFC-Methode ohne Durchgangswiederholung vor allem im Bereich der niedrigsten Konzentrationen oft verunsichert. Diese mögliche Erklärung stützt sich in der vorliegenden Studie jedoch nur auf die subjektiven Eindrücke der Versuchsleiterin. Aufgrund des zeitlichen Rahmens wurde auf eine abschließende Einschätzung der Testpersonen bezüglich der Handhabung, Leichtigkeit oder des Aufgabenverständnisses verzichtet.

2018 untersuchten Oleszkiewicz et al. (Oleszkiewicz et al., 2018) den Einfluss von Hintergrunddüften auf die Bestimmung der Riechschwelle mittels der Duftstoffe PEA und Linalool. Sie wiesen ebenfalls signifikant schlechtere Resultate nach. Diese zeichneten sich

bei Kongruenz des Hintergrund- und des Zielduftes der Schwellentestung deutlicher ab, als wenn sich der Störduft unterschied. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie waren die Hintergrunddüfte während der Durchführung bei Oleszkiewicz et al. konstant wahrnehmbar, da sie auf die Handschuhe des Versuchsleiters appliziert wurden (Oleszkiewicz et al., 2018).

In ihrer Auswertung nahmen Oleszkiewicz et al. Bezug auf die Studie von Hummel et al. 2004 (Hummel et al., 2004), welche die Leistungen in der Sniffin' Sticks Testbatterie von Verkäuferinnen in Parfümerien mit einer gematchten Kontrollgruppe verglich. Weiterhin wurden die Ergebnisse am Beginn und am Ende des Arbeitstages erhoben. Hinsichtlich dieser zweiten Fragestellung nach den Effekten eines geruchsintensiven Arbeitsumfeldes auf die olfaktorische Leistung wurden keine Auswirkungen nachgewiesen. Basierend darauf schlussfolgerten Oleszkiewicz et al., dass eine Sensitivitätsabnahme der Geruchsschwelle nur bei simultaner Präsentation von Ziel- und Hintergrundduft auftritt und mit Konkurrenz- und Sättigungseffekten der olfaktorischen Rezeptoren zusammenhängen könnte (Oleszkiewicz et al., 2018). Bezieht man in diese Betrachtung die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein, so gelangt man zu dem Fazit, dass das zeitliche Intervall bei den Adaptationsvorgängen von entscheidender Bedeutung ist. In der vorliegenden Untersuchung betrug dieses durchschnittlich zwischen Entfernung des PEA-gefüllten Nasenclips und Beginn der Testung unter drei Minuten. Hingegen wurden die Hintergrunddüfte bei Oleszkiewicz et al. (Oleszkiewicz et al., 2018) simultan während der Bestimmung eingesetzt. Zwischen den unterschiedlichen Testszenarien (konkreter Hintergrundduft, inkonkreter Hintergrundduft, kein Hintergrundduft) hielt man Pausenintervalle von 15 Minuten ein. Aus der Publikation von Hummel et al. 2004 (Hummel et al., 2004) wird der zeitliche Abstand zwischen Beendigung des Arbeitstages und erneuter Testung nicht exakt ersichtlich, betrug aber wahrscheinlich über 10 Minuten. In ihrer Publikation aus dem Jahre 2008 bestimmten Philpott et al. hinsichtlich der vollständigen Regenerationszeiten bis zur Rückkehr zur ursprünglichen Schwelle nach Exposition gegenüber einer gesättigten PEA-Lösung eine mittlere Clearance Zeit von 170 Sekunden. Sie verwiesen aber auf einen sehr großen Wertebereich mit starken individuellen Variationen. Sie resümierten für die Testpraxis mit PEA, Intervallzeiten von 15 Minuten einzuhalten, um einer Beeinflussung durch Adaptationsmechanismen entgegenzuwirken. (Philpott et al., 2008)

Die Ergebnisse der hyposmischen und normosmischen Testpersonen des Studienkollektivs waren gleichermaßen beeinflusst. Bei der Geschlechtsgegenüberstellung fiel auf, dass Frauen nach Tragen des Clips noch höhere Schwellenwerte erzielten mit $p = 0.032$. Setzte man diese Resultate jedoch in Bezug auf den Ausgangswert, so imponierten keine geschlechtsabhängigen Unterschiede. Dies passt zu den Ergebnissen von Scheibe et al. 2009 (Scheibe et al., 2009), welche bezüglich der kurzfristigen Adaptation an überschwellige Reize für die Untersuchungsstoffe PEA und Kohlenstoffdioxid abgebildet mittels ereigniskorrelierter Potentiale und Intensitätsbeurteilungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachwiesen (Scheibe et al., 2009).

Im Altersgruppenvergleich wurden im vorliegenden Studienkollektiv ebenfalls keine signifikanten Abweichungen verzeichnet. Dieses Resultat ist im Kontext zu anderen Veröffentlichungen widersprüchlich und vermutlich dem geringen Anteil älterer Testpersonen geschul-

det. Denn bereits 1989 zeigten Stevens et al. (Stevens et al., 1989), dass ältere Menschen durch Adaptationsprozesse mehr beeinflusst waren und in der bereits erwähnten Publikation von Philpott et al. kamen in der Auswertung ebenfalls altersbedingte signifikante Effekte zum Tragen (Philpott et al., 2008).

5.1.2 Fragebogen zur Geruchsbedeutung im Alltag

Dieses Evaluierungstool hinsichtlich der individuellen Bedeutung des Geruchssinns sollte eine zusätzliche Ebene zu den gewählten psychophysischen Methoden verkörpern. Es ist bekannt, dass hinsichtlich der Wahrnehmung, Verarbeitung und emotionalen Assoziation von Sinnesreizen starke Unterschiede in der subjektiven Sensibilität existieren (J. Ward, 2019). Das Studiendesign sollte Rückschlüsse gewinnen, inwieweit diese subjektive Bedeutungseinschätzung mit verschiedensten olfaktorischen Parametern interagiert und gegebenenfalls Einfluss auf die Datenstruktur nimmt.

Die berechneten deskriptiven Kennzahlen des Studienkollektivs (für detaillierte Werte siehe Tabelle 4.2 im Abschnitt 4.2.1 des Kapitels „Ergebnisse“) überschneiden sich gut mit den veröffentlichten Resultaten der normosmischen Gruppe von Croy et al. 2011 (Croy et al., 2011) sowie mit den Resultaten der Testpersonen von Fjaeldstad et al. 2022 (Fjaeldstad et al., 2022). Vor allem der Vergleich mit letztgenannter Publikation ist interessant, da sich die Strukturen der Studienkollektive hinsichtlich olfaktorischer Diagnosegruppenverteilung und Altersspanne sehr ähneln. Anhand des SDI Wertes wurde ein Anteil von 13 % in der Studie von Fjaeldstad et al. 2022 als hyposmisch eingestuft. Der Anosmie Cut-Off Wert wurde von keinem Teilnehmenden unterschritten. Das mittlere Alter der Testpersonen betrug 27.7 Jahre (Fjaeldstad et al., 2022).

Erwartungsgemäß zu der vorliegenden Literatur von Croy et al. 2009 (Croy, Buschhüter et al., 2009) zur erstmaligen Vorstellung des Fragebogens sowie zu einer aktuellen Studie von Tchemerinsky Konieczny et al. 2024 (Tchemerinsky Konieczny et al., 2024) wurden in der vorliegenden Studie zwischen den drei Skalen (Assoziation, Anwendung und Konsequenz) signifikante positive Korrelationszusammenhänge festgestellt. Die Anwendungsskala war weiterhin schwach mit weniger Fehlerpunkten in der Sortierungsaufgabe für PEA assoziiert. Höhere Punkte in der Konsequenzskala gingen mit etwas größeren Entfernungen im Erdnussbuttertest für die rechte Seite einher.

In Bezug auf die einzelnen Bestandteile der Sniffin' Sticks Testbatterie konnten keine signifikanten Zusammenhänge verzeichnet werden. Dies ist konform zu den Ergebnissen von Croy et al. 2011 (Croy et al., 2011). Speziell dieser Fragestellung widmeten sich Fjaeldstad et al. 2022 mit einem großen Studienkollektiv (Fjaeldstad et al., 2022). Sie resümierten, dass am wahrscheinlichsten zwischen dem Ergebnis des Fragebogens zur Geruchsbedeutung und dem SDI Wert der Sniffin' Sticks eine schwach positive Korrelation vorliegt. Diese ist nicht explizit auf eine einzelne Unterkategorie zurückzuführen. Da ihr ermitteltes 95 %iges Konfidenzintervall den Wert „0“ umspannte, konnte die Möglichkeit, dass kein Zusammenhang besteht, jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden (Fjaeldstad et al., 2022).

Im untersuchten Studienkollektiv unterschieden sich die Werte der Fragebogenerhebung zwischen normosmischen und hyposmischen Teilnehmenden kaum. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Croy et al. 2011 (Croy et al., 2011) und Murr et al. 2018 (Murr et al., 2018). In beiden Arbeiten lagen die Fragenbogenscores der Riechbeeinträchtigten signifikant unter denen der Riechgesunden. Die Diskrepanz in der vorliegenden Studie kann wahrscheinlich auf zwei Erklärungspunkte zurückgeführt werden. Zum einen spielt der bereits mehrfach angesprochene geringe Anteil von hyposmischen Testpersonen eine entscheidende Rolle. Demgegenüber waren die Gruppenstärken der zwei erwähnten Publikationen ausgeglichener und enthielten ebenfalls anosmische Personen. Weiterhin bildete die Selbsteinschätzung einer normalen Riechfunktion die Grundlage zum Studieneinschluss. Dem herausgefilterten hyposmischen Anteil an Testpersonen war demnach die objektiv verminderte Riechleistung im Vorfeld nicht bekannt. Ein Phänomen, welches bereits in anderen Untersuchungen nachgewiesen wurde (Landis et al., 2003). Im Gegensatz dazu rekrutierten Croy et al. und Murr et al. Patienten, welche die HNO Klinik des Universitätsklinikums Dresden aufgrund einer subjektiv festgestellten Beeinträchtigung des Geruchssinns aufsuchten und im Alltag gegebenenfalls bereits unterbewusst Coping Strategien anwendeten.

Hinsichtlich geschlechtsabhängiger Unterschiede schätzten die weiblichen Teilnehmenden die Bedeutung in der Konsequenz- und Anwendungskategorie und im Gesamtergebnis signifikant höher ein mit p-Werten < 0.001 . In der normosmischen Gruppe von Croy et al. 2011 wurde ebenfalls eine Diskrepanz zwischen Männern und Frauen in den genannten Kategorien festgestellt (Croy et al., 2011).

Bisherige Studien wiesen keine wesentlichen Effekte hinsichtlich des Einflussfaktors Alter nach (Croy, Buschhüter et al., 2009; Croy et al., 2011). Im aktuell untersuchten Kollektiv waren die Ergebnisse der < 40 Jährigen auf der Assoziations- und Anwendungsskala sowie im Gesamtscore signifikant höher als die der > 40 Jährigen. Für die letzten beiden genannten Kategorien lagen sie sogar unter dem angepassten Bonferroni Niveau. Ausgehend vom Korrelationskoeffizienten nach Pearson nahmen die Werte der Anwendungsskala mit zunehmendem Lebensalter ab ($r = -0.36$, $p = 1.6e^{-5}$). Allerdings muss hierbei wiederum der geringe Stichprobenumfang von > 40 Jährigen beachtet werden. Weiterhin überwog mit 66% der Anteil an Frauen in der Gruppe der < 40 Jährigen. Dieser Aspekt ist von Bedeutung, da Murr et al. in ihrer Studie eine erhöhte Bedeutung des Geruchssinns speziell für die weibliche Gruppe der < 26 Jährigen nachwies (Murr et al., 2018). Diese erhöhte Bedeutungseinschätzung junger Frauen spiegelt sich ebenfalls in der Wichtigkeit olfaktorischer Signale bei der Partnerwahl (Herz & Inzlicht, 2002), bei der Neugeborenen-Mutter-Bindung (Porter, 1998) sowie der Etablierung der Stillbeziehung (Schaal et al., 2020) wider.

5.1.3 Datenstruktur - erhaltene Cluster und einflussreichste Variablen mit Rückbezug zu den Eingangshypothesen

Die Musteranalyse basierend auf den Hauptkomponenten der erhobenen olfaktorischen Variablen unterteilte die Studienkohorte in zwei Cluster, zu welchen 80 und 55 Testpersonen

zugeordnet wurden.

Dieses detektierte Datenmuster bildete dabei nicht die anerkannte Einteilung in die zwei vertretenen olfaktorischen Diagnosegruppen (Normosmie und Hyposmie) ab. Die eingangs aufgestellte Hypothese wurde somit bestätigt. Dies wird zum einen darin ersichtlich, dass sich die Cluster im Gegensatz zu den Unterschiedsanalysen der Diagnosegruppen in der Mehrzahl der olfaktorischen Variablen (dreizehn Parameter) signifikant unterschieden und dass sieben dieser Variablen sogar unterhalb des angepassten α -Fehler-Niveaus nach Bonferroni lagen. Zu Letzteren zählten jedoch nicht die Einzeltestergebnisse der Sniffin' Sticks Batterie. Weiterhin zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen den ausgewählten Parametern im Rahmen des Feature Selection Prozesses, wenn einerseits das Training der Klassifikationsalgorithmen hinsichtlich der Clusterzugehörigkeit und andererseits zur Diagnosegruppenzugehörigkeit erfolgte (siehe Abbildung 4.18 im Abschnitt 4.8.1 des Kapitels „Ergebnisse“).

Korrespondierend zu diesen Ergebnissen war keine Unterkategorie der Sniffin' Sticks Batterie im finalen reduzierten Feature Set vertreten. Dieses wurde basierend auf insgesamt 17 verschiedenen Auswahlansätzen erzeugt und repräsentierte die einflussreichsten Variablen zur erhaltenen Clusterstruktur. Demnach bewahrheitete sich ebenfalls die zweite aufgestellte Unterhypothese, dass die erreichten Werte der Einzeltests der Sniffin' Sticks (Schwelle, Diskrimination und Identifikation) nicht die entscheidenden Variablen zur Clusterzuordnung markierten.

Der Großteil des Studienkollektivs (87 %) wies eine normale Riechfunktion auf. Bezieht man diesen Aspekt in die Überlegungen mit ein, erscheint es umso bemerkenswerter, dass sich basierend auf anderen olfaktorischen Parametern Cluster innerhalb der Studienteilnehmenden herauskristallisierten. Dieses Ergebnis unterstreicht die Grundannahme des Vorliegens komplexerer olfaktorischer Phänotypen, als die drei etablierten Dimensionen (Schwellenbestimmung, Diskrimination und Identifikation) erfassen können. Darüber hinaus wird die Bedeutsamkeit der Evaluation ergänzender olfaktorischer Testverfahren zur Erweiterung des Diagnostik-Repertoires ersichtlich. Dabei sollte das Ziel sein, individuelle Unterschiede mittels validierter Methoden besser abbilden zu können.

Dieser Punkt leitet zu der Fragestellung über, welche der ausgewählten ergänzenden Testverfahren den größten Einfluss auf die Datenstruktur nahmen und demnach wertvollen informativen Zugewinn im klinischen Einsatz liefern könnten. Vier von sechs Bestandteilen der erzeugten reduzierten Merkmalsauswahl repräsentieren Parameter aus den Sortierungsaufgaben der zwei Duftkonzentrationsrangfolgen. In diesen unterschieden sich die zwei geformten Cluster mit Effektstärken von Cohens $d > 0.8$ am deutlichsten. Ferner war in der Überprüfung der Klassifikationsleistung basierend auf den Resultaten dieser Tests noch eine korrekte Clusterzuweisung mit Raten der Ausgewogenen Genauigkeiten von 77-88 % möglich. Daher kann die Integration dieser Sortierungsaufgabe eine sinnvolle Erweiterung der klinischen Testpraxis darstellen. Sie erfasst Facetten des olfaktorischen Phänotyps, welche Schwelle, Diskrimination und Identifikation nicht vermögen abzubilden. Dabei erfordern die Tests die Kombination mehrerer olfaktorischer Fähigkeiten und die Durchführbarkeit im klinischen Alltag mit einem durchschnittlichen Zeitaufwand von circa 10 Minuten inklusive Instruktion erscheint realistisch. Letztendlich fügt sich das Testdesign gut in den bisherigen

Fokus auf die sensorische Komponente des Geruchssinns im Rahmen der klinischen Diagnostik ein.

Eine interessante Ergänzung zu diesem bisherigen sensorischen Schwerpunkt könnte zudem die Integration des subjektiven Bedeutungsmaßes mittels Fragebogen sein. Die Unterkategorie der Anwendungsskala war ebenfalls Teil der einflussreichsten Variablen. Wie vorangegangene Studien (Croy et al., 2011; Murr et al., 2018) belegen, messen Betroffene mit nachweislicher Dysosmie dem Geruchssinn im Vergleich zu Riechgesunden im Mittel weniger Bedeutung bei. Dieser Aspekt wird in der Literatur auf gute Anpassungsstrategien an die Beeinträchtigung zurückgeführt. Nichtsdestotrotz identifizierten Murr et al. 2018 in ihrer Publikation eine Subgruppe von 18 %, welche trotz herabgesetzter Funktion dem Geruchssinn in der Fragebogenerhebung einen sehr hohen Stellenwert zuschrieben. Aus dieser Diskrepanz können ein hoher subjektiver Leidensdruck und eine erhöhte psychische Belastung resultieren. Die routinemäßige Einbeziehung eines subjektiven Wichtigkeitsmaßes könnte demnach bei großem Missverhältnis zwischen objektiven Messparametern und Selbsteinschätzung helfen, hinsichtlich resultierender psychischer Probleme zu screenen und gegebenenfalls zeitnahe Interventionen anzuschließen (Murr et al., 2018).

5.2 Methodik

Diese Sektion beschäftigt sich mit der Repräsentativität der Studienpopulation sowie den eingesetzten verschiedenen Verfahren im Rahmen der Datenerhebung und -auswertung.

5.2.1 Testkollektiv

Der Stichprobenumfang von 135 Testpersonen ist vergleichbar mit Fallzahlen anderer Studien, welche sich der Evaluation neuer olfaktorischer Tests widmeten (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996; Yoshino et al., 2021). Mit einem Durchschnittsalter von 30.5 Jahren waren die Teilnehmenden jünger als der bundesweite Durchschnitt aus dem Jahre 2020, welcher vom Statistischen Bundesamt mit 44.6 Jahren angegeben wird (Statistisches-Bundesamt, 2024). Der mittlere BMI der Testpersonen betrug 23.1 und ist gemäß den Grenzwerten der WHO als normalgewichtig einzuordnen (WHO, 2010). Mittels der im Vorfeld etablierten Ausschlusskriterien (s. Tabelle 3.1 im Abschnitt 3.1 des Kapitels „Material und Methoden“) sollte einer Ergebnisbeeinflussung durch Erkrankungen oder Noxen, welche mit Verminderungen in der olfaktorischen Funktion assoziiert sind, vorgebeugt werden (Ahmed & Rowan, 2020; Fjaeldstad et al., 2020; Koseoglu et al., 2017; Marin et al., 2018).

Angesichts des Studienziels vorhandene olfaktorische Phänotypen zu explorieren, sollte die Studienpopulation möglichst einer Zufallsstichprobe entsprechen. Mit einer Prävalenz von 13,3 % an hyposmischen Testpersonen weicht das Ergebnis in der vorliegenden Studie nicht weit vom erhobenen Anteil (circa 15%) in der Allgemeinbevölkerung aus der Publikation von Landis et al. 2004 ab. Wohingegen hinsichtlich des Vorliegens einer funktionellen Anosmie Werte um die 3-5 % angenommen werden (Landis et al., 2004; Vennemann et

al., 2008), war diese Diagnoseuntergruppe im untersuchten Kollektiv nicht vertreten. Beim Vergleich der Studienpopulation (18 hyposmische Teilnehmende und 117 normosmische Teilnehmende) mit der Zusammensetzung der Allgemeinbevölkerung (18 und 82 Personen) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 0.964$, $p = 0.3261$).

5.2.2 Testverfahren und Fragebogen

Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks repräsentieren in Deutschland das meistverwendete psychophysische Testverfahren und werden von der aktuellen S2k-Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“ der AWMF zur Diagnostik von Riechstörungen empfohlen (Damm et al., 2023, S.18-22). Für die Auswertung und Einordnung der Ergebnisse stehen, wie im vorangestellten Diskussionsabschnitt aufgeführt, altersgruppenbezogene große normative Studiendaten zur Verfügung (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Weiterhin wurden diverse länderadaptierte Versionen entwickelt und erprobt (Čičelienė et al., 2018; Kamrava et al., 2020; Tekeli et al., 2013). Mit Korrelationskoeffizienten der Einzeltests zwischen verschiedenen Sitzungen von 0.54-0.73 in der Originalversion (Hummel et al., 1997) und Werten von $r = 0.8-0.92$ des erweiterten 32-Item-Verfahrens (Haehner et al., 2009) zeigten sich hinsichtlich der Test-Retest Reliabilität sehr gute Resultate. In den Ergebnissen einer aktuellen Publikation von 2023 erwies sich vor allem der Identifikationstest basierend auf hohen Inter-Test-Korrelationswerten ($r = 0.71-0.92$, $p < 0.01$) vielversprechend in Bezug auf die Erhebung mittels Selbsttestung (Mai et al., 2023).

Erweiterungstests

In dieser Studie wurden für die Erweiterungstests hauptsächlich bereits bekannte Verfahren und Methodiken verwendet (Frasnelli et al., 2008; Hummel et al., 2003; Laska & Teubner, 1999; Stamps et al., 2013). Zum Teil fanden sie bisher nur in einzelnen Studien mit spezifischen Fragestellungen Anwendung, so dass nur wenig publizierte Referenzdaten zur Verfügung stehen. Hinsichtlich möglicher Aussagen zur Validität und Test-Retest Reliabilität der einzelnen Verfahren sind weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang und multiplen Sitzungsanwendungen notwendig.

Ordnen von Konzentrationsrangfolgen Bei der Auswahl der Duftstoffe für die Sortierungsaufgabe der Konzentrationsrangfolgen entschied man sich für PEA und Eugenol, da diese weit verbreitet in der olfaktorischen Forschung sind. Weiterhin stellen sie bereits Bestandteile des Standard Kits der Sniffin' Sticks Batterie dar (Hummel et al., 1997). Für jeden Duftstoff wurden jeweils zwei Parameter aus den erhobenen Testergebnissen abgeleitet und in die Auswertung einbezogen. Zum einen resultierte ein Score basierend auf der Manhattan Distanz und zum anderen wurde dieser ins Verhältnis zur benötigten Zeit gesetzt. Diese

zwei Variablen zeigten sich eng miteinander verbunden und stark positiv korreliert ($r = 0,8$ und $0,84$). Möchte man in zukünftigen Studien den zeitlichen Aspekt dieser Aufgabe berücksichtigen, sollte als Testmodifikation beispielsweise ein Zeitlimit eingeführt werden, da die zeit-korrigierten Variablen in der aktuell verwendeten Form einen vorzeitigen Testabbruch nicht bestrafen.

Diskriminationstest für Enantiomere Es ist bekannt, dass identische Konzentrationsausgangslösungen von verschiedenen Duftstoffen in bemerkenswert unterschiedlich wahrgenommenen Duftintensitäten resultieren können (Mainland et al., 2014). Damit dieser Effekt die Ergebnisse der Versuchspersonen bei der Durchführung des Enantiomer Diskriminationstests nicht beeinflusste und das Entscheidungskriterium auf unterschiedlichen Geruchsqualitäten beruhte, wurde in der Studie ein Vorexperiment zur Erzeugung möglichst homogener Duftintensitäten vorangestellt. Im Anschluss erfolgte die Anpassung der Konzentrationslösungen (siehe hierfür Abschnitt 3.2.6 im Kapitel „Material und Methoden“).

Lateralisierungstest In Bezug auf die Durchführung des trigeminalen Lateralisierungstests wurden in bisherigen Studien leicht abweichende Methodiken verwendet. Wysocki et al. 2003 nutzten einen Versuchsaufbau, bei welchem die Testpersonen aktiv an den dargebotenen Stimuli schnüffeln mussten (Wysocki et al., 2003). Im Gegensatz dazu verwendeten Hummel et al. 2003 eine mechanische Vorrichtung, welche passiv 15ml Luftvolumen in jedes Nasenloch appliziert (Hummel et al., 2003). Frasnelli et al. 2008 stellten fest, dass die Art der Stimulation (aktiv versus passiv) ein Einflussfaktor auf die Fähigkeit zur Lokalisierbarkeit sein kann. Ihre Kohorte erzielte für Eucalyptol zwar nicht signifikante aber bessere Ergebnisse unter der passiven Darbietung. Daher wurde in der vorliegenden Studie ein analoges Quetschgerät verwendet (Frasnelli et al., 2008). Man beschränkte sich auf die Durchführung mit dem einzelnen Stimulus Eucalyptol, um den gesetzten zeitlichen Rahmen einzuhalten. Zudem wurden zwischen den erzielten Lateralisierungsergebnissen mit Eucalyptol oder anderen häufig verwendeten Stimuli wie Menthol oder Senföl signifikante positive Korrelationen nachgewiesen (Frasnelli et al., 2011).

Adaptationstest Riechschwelle Die Nasenclips für den Adaptationstest der Firma Aspuclip fanden aufgrund ihres Tragekomforts und nichtinvasiven Charakters bereits in einer anderen Publikation als Tool zur Duftstoffexposition Anwendung (Schäfer et al., 2019). Die wiederholte Messung der Riechschwelle mittels des SDI Kits repräsentiert trotz des kurzen Zeitintervalls zwischen den beiden Durchführungen ein verlässliches Testverfahren. Dies belegen die berechneten Korrelationskoeffizienten von $r = 0.79-0.85$ zwischen drei einzelnen Erhebungen im Abstand von 35 und 105 Minuten innerhalb einer Sitzung in der Publikation von Albrecht et al. (Albrecht et al., 2008).

Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“

Der verwendete Fragebogen zur „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ wies in der initialen Publikationsstudie von Croy et. al eine gute interne Reliabilität (Cronbach's Alpha = 0.77) auf (Croy, Buschhüter et al., 2009). In einer aktuellen Studie wurde der Fragebogen in der englischen Originalversion sowie in übersetzter Form in einer dänischen Kohorte zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten angewendet. Bezüglich der internen Konsistenz zeigten sich ähnliche Werte mit Cronbach's Alpha von 0.73 und 0.75. In der jungen Stichprobe hatte die Sprache hinsichtlich der Resultate allenfalls einen geringen Einfluss. Weiterhin belegte man basierend auf den Korrelationskoeffizienten zwischen den zwei Erhebungszeitpunkten mit einem Wert von $r = 0.78$ des Gesamtscores und etwas niedrigeren Werten in den Einzelkategorien eine gute Test-Retest-Reliabilität (Tchemerinsky Konieczny et al., 2024). Basierend auf diesen Resultaten lässt sich festhalten, dass der Fragebogen ein nützliches und zuverlässiges Tool in der klinischen Praxis darstellt.

5.2.3 Eingesetzte Methoden im Prozess der datenbasierten Auswertung

Die Leistung eines Machine-Learning-Modells wird entscheidend von der Datenvorverarbeitung geprägt. Aufgrund dessen fanden in der Studie etablierte Arbeitsschritte wie die Untersuchung auf vorliegende Ausreißer im Datensatz, Verteilungsanalysen sowie Variablentransformation und die Imputation fehlender Werte in der Datenmatrix Anwendung (Badillo et al., 2020).

Für den letztgenannten Schritt konnten Jäger et al. 2021 nachweisen, dass die Datenvervollständigung in besseren Vorhersageleistungen (zwischen 10-20 %) des nachgelagerten Machine-Learning-Modells resultiert (Jäger et al., 2021). Zur Umsetzung des Imputationsprozesses stehen verschiedene Verfahren wie beispielsweise das einfache Verwenden der entsprechenden Mittel- oder Medianwerte, die k-Nearest Neighbors Imputation, Random Forests oder die Verwendung von Deep-Learning Algorithmen zur Verfügung. Beim Vergleich der Imputationsqualitäten dieser diversen Ansätze in verschiedenen Experimenten schnitt die Random Forest-basierte Vervollständigung in zwei Publikationen am besten ab und wurde deshalb für die vorliegende Studie ausgewählt (Jäger et al., 2021; Malkusch et al., 2021).

Es existieren eine Vielzahl von unterschiedlichsten Clusterverfahren. Allein im Review von Oyewole und Thopil (Oyewole & Thopil, 2023) werden 21 Ansätze in das Klassifizierungsmodell einbezogen. Die Ermittlung der optimalen Clusteranzahl verbleibt dabei Kernelement der Forschung. In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass ein alleiniges Verfahren nicht in der Lage ist, allen auftretenden Problemen zu begegnen. Um diesen Herausforderungen bei der Anwendung gerecht zu werden, schlagen Oyewole und Thopil (Oyewole & Thopil, 2023) einen mehrschrittigen Arbeitsablauf vor. Dieser wurde in der vorliegenden Studie wie folgt berücksichtigt:

1) *Anforderungen an die Eingabedaten*: Dieser Aspekt ist bereits im vorangestellten Abschnitt erläutert.

2) *Merkmalsauswahl und -extraktion*: Zur Reduktion der Datendimensionalität erfolgte eine Hauptkomponentenanalyse vor dem Clusterprozess.

3) *Auswahl der Clustering-Verfahren und Bildung der Cluster*: In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse zweier weitverbreiteter partitionierender Algorithmen (k-Means und PAM) und eines hierarchischen Verfahrens (Ward) für unterschiedliche Anzahlen von k-Clusterzentren verglichen.

4) *Validierung und Leistungsbewertung*: Die Stabilität und Qualität der resultierenden Clusterstruktur wurden anhand der Ermittlung einer internen Maßzahl, des Silhouettenkoeffizienten, sowie eines externen Qualitätsparameters, des Adjusted Rand Indexes, in einem Kreuzvalidierungsverfahren bewertet.

5) *Wissensextraktion*: Basierend auf den geformten zwei Clustern schloss sich eine Unterschiedsanalyse sowie die Feature Selection zur Extraktion der einflussreichsten Variablen an.

Ziel des Machine-Learning-basierten Feature Selection Prozesses in der vorliegenden Studie bildete nicht die Generierung eines fähigen Klassifikators. Die Ergebnisse sollten vielmehr der Exploration der Datenstruktur dienen. Man stützte sich hierbei auf folgenden Interpretationsansatz: Wenn ein Klassifikator basierend auf einer gewissen Merkmalsauswahl in der Lage ist, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit als Zufallsniveau die richtige Gruppenzuordnung zu treffen, dann verkörpern die zur Verfügung stehenden Parameter relevante Informationen der Clusterstruktur.

Analog zur Vielzahl der Clustering Verfahren existieren multiple Möglichkeiten zur Merkmalsauswahl mit individuellen Vor- und Nachteilen (Venkatesh & Anuradha, 2019). In der vorliegenden Studie wurden daher 17 verschiedene Methoden angewendet, um eine gewisse Bandbreite abzudecken. Diese beinhalteten sowohl Filter- als auch Embedded-Ansätze. Die Aufteilung des Arbeitsprozesses in Training, Test, Validierung beziehungsweise Kreuzvalidierung und abschließender Leistungsbeurteilung folgte dabei ebenfalls Standards des Bereichs des Überwachten Lernens (Badillo et al., 2020).

5.3 Limitationen

Hinsichtlich der Repräsentativität der Studienkohorte ergab sich die Einschränkung, dass eine vergleichsweise junge Stichprobe untersucht wurde. Die Altersgruppe der ≥ 40 -Jährigen war unterrepräsentiert. Dies lässt sich vermutlich auf zwei Hauptaspekte zurückführen. Zum einen erfolgte die Akquise von Testpersonen hauptsächlich über Flyer und Foren auf dem Universitätsgelände, was zu einer gewissen Vorauswahl der Zielgruppe führte. Andererseits fiel ein Großteil der durchgeführten Untersuchungen zeitlich mit der Covid 19-Pandemie zusammen. In dieser Zeit wurden von der Bevölkerung nachweislich weniger medizinische ambulante Einrichtungen aufgesucht. Dabei waren erwartungsgemäß die Bereiche von Diagnostik und Screening stärker betroffen als die Akut- und Notfallversorgung (Dupraz et al., 2022). Nachvollziehbarerweise vermied vor allem die ältere Hochrisikobevölkerungsgruppe (Baretto Parra et al., 2022) gemäß den bundesweiten Empfehlungen zur Infektionsprophy-

laxe unnötige Kontakte.

In Bezug auf die durchgeführten Testverfahren sollte man bedenken, dass diese psychophysischen Methoden teilweise eine hohe Compliance der Testpersonen erfordern. In der aktuellen Studie wurde aufgrund des zeitlichen Rahmens auf eine abschließende Beurteilung der Teilnehmenden bezüglich der Bereiche Handhabung, Verständnis der Aufgaben oder Benutzerfreundlichkeit verzichtet. Dieser Aspekt sollte in Folgeuntersuchungen eingeschlossen werden, da er die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse beeinflussen kann.

Beim Enantiomer-Diskriminationstest sowie bei der Sortierungsaufgabe der Duftkonzentrationsrangfolgen wurden die verwendeten Lösungen selbst hergestellt. Die Materialien wurden in regelmäßigen vierwöchigen Abständen erneuert und bei der Verwendung wurden stets geruchsneutrale Einmalhandschuhe getragen. Trotz dieser Vorkehrungen können eine gewisse Abnahme der Duftintensitäten durch Verdunstungseffekte über die Zeit oder Verunreinigungen nicht mit letzter Gewissheit ausgeschlossen werden.

Bei der Verwendung des Quetschgerätes im Lateralisierungstest kann es durch die Flaschenaufsätze zu leichten mechanischen Irritationen der Nasenschleimhaut kommen.

Mit der Akquise einer möglichst repräsentativen Zufallsstichprobe ging das bereits mehrfach angesprochene Ungleichgewicht der vertretenen olfaktorischen Diagnosegruppen mit einem überwiegenden Anteil von normosmischen Teilnehmenden einher. Im Hinblick auf die Exploration vorliegender olfaktorischer Phänotypen wurde dieser Aspekt in Kauf genommen. Nichtsdestotrotz bedingen diese ungleichen Anzahlen eine eingeschränkte Aussagekraft der erzielten Vergleichsresultate zwischen den Diagnosegruppen. Daher stimmen die Resultate der vorliegenden Studie nicht immer mit Ergebnissen und Erwartungen der Fachliteratur überein. Möchte man in zukünftigen Untersuchungen die vorgestellten Erweiterungstests hinsichtlich ihrer Diskriminationsfähigkeit zwischen den olfaktorischen Diagnosegruppen prüfen, benötigt man demzufolge größere Studienpopulationen mit ausgewogenen Umfängen von normosmischen, hyposmischen und anosmischen Teilnehmenden.

Die geringe Anzahl an hyposmischen Versuchspersonen stellte ebenfalls die eingesetzten Algorithmen vor eine Herausforderung, denn deren Stärke liegt vor allem in der Analyse sehr großer Datensätze (Lötsch et al., 2019). Dies spiegelt sich in den sehr breiten Konfidenzintervallen der Ausgewogenen Genauigkeiten beim Klassifikationsziel hinsichtlich der Diagnosegruppenzugehörigkeit wider. Diese umspannten auch beim vollen Variablensatz einen Wertebereich von 50 %.

5.4 Fazit und Ausblick

Die mit Hilfe von Methoden des Unüberwachten und Überwachten Lernens evaluierte Datenstruktur einer gesunden Studienpopulation, welche sich basierend auf den Resultaten des Standard SDI-Kits der Sniffin' Sticks Batterie, fünf psychophysischen Erweiterungstests und einer Fragebogenerhebung zur Geruchsbedeutung ergab, reproduzierte nicht die Einteilung in die im Testkollektiv vertretenen olfaktorischen Diagnosegruppen. Hinsichtlich der mittels k-Means Algorithmus ($k = 2$) geformten Cluster erwiesen sich vor allem die Parameter aus der Sortierungsaufgabe der fünfteiligen Konzentrationsrangfolgen für PEA und Eugenol als am einflussreichsten. Die Einzeltestergebnisse der Sniffin Sticks Batterie spielten dabei eine untergeordnete Rolle. Aus dieser aufgedeckten Modifikation der anerkannten Einteilung in die olfaktorischen Diagnosegruppen resultiert folgender Schluss: Eine Integration dieser Ordnungsaufgabe in die klinischen Diagnostik kann wertvollen informativen Zugewinn in Bezug auf olfaktorische Phänotypen bieten. Dabei fügt sich das Verfahren in den sensorischen Fokus der aktuellen Standardtestpraxis ein. Es erfordert einen moderaten zeitlichen Aufwand und verlangt von den Testpersonen die Kombination mehrerer olfaktorischer Fähigkeiten.

Ein Zusatzaspekt, welcher die Tests vom bestehenden SDI-Kit Standardprozedere abhebt, ist, dass die Testpersonen nach der Aufgabeninstruktion die Erhebung selbständig durchführen. Dies macht die Verfahren im Hinblick auf den Einsatz als Screening Methoden, als Riechtraining oder in der häuslichen Selbsttestung interessant. Selbst bei häufiger Anwendung kann der Test nicht erlernt werden. Dies stellt gegenüber dem Identifikationstest, welcher sich gemäß den Resultaten von Mai et al. 2023 ebenfalls vielversprechend in der Eigendurchführung erwies (Mai et al., 2023), einen Vorteil dar.

Weitere Studien mit größeren Stichprobenumfängen, ausgeglichenen Diagnosegruppenstärken und mehrzeitigen Erhebungen sind notwendig, um Aussagen hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit der Sortierungsaufgaben zwischen Riechgesunden und Riechbeeinträchtigten treffen zu können sowie die Zuverlässigkeit der Testergebnisse im Hinblick auf die Test-Retest Reliabilität beurteilen zu können.

In der vorliegenden Studie wurde als Bewertungssystem dieses neu vorgestellten Testverfahrens die Manhattan-Metrik als Summe der absoluten Differenzen zwischen dem zugewiesenen Platz in der Reihenfolge und dem eigentlich korrekten Rangfolgeplatz gewählt. Zukünftige Untersuchungen sollten auch andere Ansätze zur Scoreberechnung berücksichtigen. Gegebenenfalls kann ein Skalierungsmaßstab eingeführt werden, welcher sich in das 0-16 Punkte Konzept der Sniffin' Sticks Testbatterie einfügt.

Ein Teil dieser Fragestellungen floss bereits in die erwähnte Folgestudie von Lötsch et al. 2024 ein. Beim Vergleich verschiedener Implementierungsansätze eines Testscores wurde der Mittelwert von Kendalls Tau zwischen zugewiesenem und korrektem Rangfolgenplatz ausgewählt. Anhand der Resultate konnte ein normierter Cut-Off Wert von ≤ 0.7 etabliert werden. Mittels diesem wurde das Vorliegen einer Anosmie mit einer Ausgewogenen Genauigkeit von 89% erkannt (Lötsch et al., 2024).

In den aktuellen Ergebnissen zeigten sich signifikante Leistungsunterschiede zwischen

den Duftstoffen PEA und Eugenol. Aufgrund dessen bietet die Beleuchtung von Modifikationen der Testmethodik wie zum Beispiel den Einsatz von zusätzlichen Duftstoffen, die Verwendung anderer Verdünnungsschritte oder Ausgangskonzentrationen ein anregendes Forschungsfeld.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung Die aktuelle Standarderhebung der olfaktorischen Diagnose in der klinischen Praxis basierend auf Schwelle, Diskrimination und Identifikation vermag es möglicherweise nicht, alle Facetten von individuellen Unterschieden in der Riechfunktion abzubilden. Daher war das Ziel dieser explorativen Querschnittsstudie, den informativen Zugewinn von verschiedenen psychophysischen Testverfahren zur etablierten Methodik der Sniffin' Sticks Batterie hinsichtlich der Komplexität olfaktorischer Phänotypen zu evaluieren.

Methodik Es wurde ein Testkollektiv von 135 Personen (83 Frauen, 52 Männer) im Alter von 21 bis 94 Jahren im Zeitraum von Oktober 2019 bis Juni 2021 untersucht. An die Erhebung des SDI Wertes (Schwelle, Diskrimination und Identifikation) mittels des Standard Kits der Sniffin' Sticks schlossen sich fünf psychophysische Erweiterungstests sowie eine Fragebogenerhebung zur Bedeutung des Geruchssinns an. Die ergänzenden Testverfahren umfassten: Einen Distanztest der Duftwahrnehmung mit dem Stimulus Erdnussbutter, eine Sortierungsaufgabe zweier Konzentrationsrangfolgen für die Duftstoffe Eugenol und Phenylethylalkohol, einen Diskriminationstest für Enantiomere-Duftstoffpaare, einen trigeminalen Lateralisierungstest mit Eucalyptol sowie einen Adaptationstest mit erneuter Schwellenbestimmung nach 10-minütiger Exposition mittels Nasenclip gegenüber dem Zielduft Phenylethylalkohol. Nach deskriptiven Aufbereitungen und ersten Unterschiedsanalysen schloss sich eine datenbasierte Auswertung an. Zunächst wurden Methoden des Unüberwachten Lernens verwendet, um Muster (Cluster) im Datensatz zu analysieren. Anschließend folgten diverse Feature Selection Verfahren, um die einflussreichsten Parameter auf die detektierte Datenstruktur herauszufiltern. Dabei wurde die anerkannte Einteilung in die olfaktorischen Diagnosegruppen vergleichend einbezogen.

Ergebnisse Basierend auf den SDI Werten wurden 117 Studienteilnehmende als normosmisch und 18 als hyposmisch eingestuft. Ein k-Means Algorithmus unterteilte die Kohorte in zwei Cluster mit $n = 80$ und $n = 55$ Testpersonen. Im Gegensatz zu den zwei vertretenen Diagnosegruppen wiesen die beiden Cluster in der Mehrzahl der olfaktorischen Parameter signifikante Unterschiede auf. Ausgehend von den verschiedenen Feature Selection Verfahren wurden sechs Variablen als am einflussreichsten auf die geformte Clusterstruktur isoliert. Hierunter war kein Einzeltest aus der Sniffin Sticks Batterie vertreten. Die Clustereinteilung hing maßgeblich von der Leistung in der Sortierungsaufgabe der beiden Duftkonzentrationsrangfolgen ab. Mit den Scorewerten dieser Tests zeigte die Überprüfung im 100-fachen Kreuzvalidierungsszenario noch mittlere Werte der Ausgewogenen Genauigkeit von 77-88 % bei der Clusterzuweisung.

Fazit Die Integration der Sortierungsaufgabe für die Konzentrationsrangfolgen von Phenylethylalkohol und Eugenol in die klinische Testpraxis könnte wertvollen informativen Zuge-

winn bezüglich olfaktorischer Phänotypen bieten. Die Methodik fügt sich in den sensorischen Fokus ein, fordert die Kombination mehrerer olfaktorischer Fähigkeiten, benötigt wenig Zeit- und Materialaufwand und ist ebenfalls für die Selbsttestung geeignet.

7 Summary

Background and Objective The current clinical assessment of the olfactory diagnosis based on threshold, discrimination and identification may not be able to capture all facets of individual differences in olfactory function. With regard to the complexity of olfactory phenotypes, the aim of this exploratory study was to evaluate the informative gain of additional different psychophysical test procedures to the established Sniffin' Sticks test kit.

Methods A random cohort of 135 individuals (83 women, 52 men) aged between 21 and 94 years was examined in the period from October 2019 to June 2021. The TDI score (threshold, discrimination and identification) was assessed using the standard kit of the Sniffin' Sticks battery, followed by five psychophysical extension tests and a questionnaire on the importance of olfaction. The supplementary test procedures included: a distance test of scent perception with peanut butter as the stimulus, a sorting task of two dilution series for eugenol and phenylethylalcohol, a discrimination test for enantiomer pairs, a trigeminal lateralisation test with eucalyptol and an adaptation test of the threshold after 10 minutes of exposure to the target scent phenylethylalcohol using a nose clip. Descriptive processing and initial difference analyses were followed by a data-driven approach. At first, unsupervised methods were used to analyse patterns (clusters) in the data set. Subsequently various feature selection methods were used in order to assess the most relevant parameters on the detected data structure. Meanwhile the established grouping of olfactory diagnoses was referred to for comparison.

Results Based upon the TDI scores, 117 study participants were categorised as normosmic and 18 as hyposmic. A k-Means algorithm divided the cohort into two clusters with $n = 80$ and $n = 55$ subjects. In contrast to the two diagnostic groups, that were represented, the clusters showed significant differences in the majority of the olfaction related variables. Regarding the different feature selection procedures, six variables were isolated as being most important. No subtest from the Sniffin' Sticks battery was represented. The cluster assignment depended crucially on the performance in the sorting task of the two odour dilution series. While only using the scores of these tests, cluster assignment was still possible with average balanced accuracy of 77-88 % in a 100-fold cross-validation scenario.

Conclusion The integration of the order sorting task for the dilution series of phenylethylalcohol and eugenol into clinical testing practice could offer valuable additional information with regard to olfactory phenotypes. The test fits into the sensory focus, demands the combination of several olfactory abilities, requires little time and material and is also suitable for self-assessment.

Literatur

- Ache, B. W., & Young, J. M. (2005). Olfaction: Diverse Species, Conserved Principles. *Neuron*, 48(3), 417–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.022>
- Ahmed, O. G., & Rowan, N. R. (2020). Olfactory Dysfunction and Chronic Rhinosinusitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 40(2), 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.013>
- Albrecht, J., Anzinger, A., Kopietz, R., Schopf, V., Kleemann, A. M., Pollatos, O., & Wiesmann, M. (2008). Test-Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin' Sticks. *Chemical Senses*, 33(5), 461–467. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn013>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function – An ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, 62(2), 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.001>
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Altundag, A., Tekeli, H., Salihoglu, M., Cayonu, M., Yasar, H., Kendirli, M. T., & Saglam, O. (2015). Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test for a Turkish Population. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 29(5), e138–e141. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4212>
- Anton, F., & Peppel, P. (1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 41(2), 617–628. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90354-Q](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90354-Q)
- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2008). The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *The Laryngoscope*, 118(1), 135–144. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spänzel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolf, W., Wurzing, L. J., & Zilch, H.-G. (2020). *Duale Reihe Anatomie*. (5. Aufl.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Bacher, J., Pöge, A., & Wenzig, K. (2010). *Clusteranalyse Anwendungsorientierte Einführung in Klassifikationsverfahren* (3. Aufl.). Oldenbourg Verlag München. <https://doi.org/10.1524/9783486710236>
- Badillo, S., Banfai, B., Birzele, F., Davydov, I. I., Hutchinson, L., Kam-Thong, T., Siebourg-Polster, J., Steiert, B., & Zhang, J. D. (2020). An Introduction to Machine Learning.

- Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(4), 871–885. <https://doi.org/10.1002/cpt.1796>
- Baretto Parra, P. N., Atanasov, V., Whittle, J., Meurer, J., Luo, Q., Zhang, R., & Black, B. (2022). The Effect of the COVID-19 Pandemic on the Elderly: Population Fatality Rates, COVID Mortality Percentage, and Life Expectancy Loss. *The Elder Law Journal, Northwestern Law & Econ Research Paper 22-05*, 30, 33–80. Verfügbar 6. September 2024 unter <https://ssrn.com/abstract=4030029>
- Bédard, A., & Parent, A. (2004). Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Developmental Brain Research*, 151(1), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.03.021>
- Behrendt, H.-J., Germann, T., Gillen, C., Hatt, H., & Jostock, R. (2004). Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. *British Journal of Pharmacology*, 141(4), 737–745. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705652>
- Belluscio, L., Gold, G. H., Nemes, A., & Axel, R. (1998). Mice Deficient in Golf Are Anosmic. *Neuron*, 20(1), 69–81. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80435-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80435-3)
- Bendas, J., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Olfactory Function Relates to Sexual Experience in Adults. *Archives of Sexual Behavior*, 47(5), 1333–1339. <https://doi.org/10.1007/s10508-018-1203-x>
- Birnbaum, M. (2012). *Season to Taste How I Lost My Sense Of Smell and Found My Way*. HarperCollins.
- Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., Martens, J., Ngai, J., & Duffy, V. B. (2017). Anosmia — A Clinical Review. *Chemical Senses*, 42(7), 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Botsch, Benny. (2023). *Maschinelles Lernen-Grundlagen und Anwendungen Mit Beispielen in Python* (1. Aufl.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67277-8>
- Box, G. E. P., & Cox, D. R. (1964). An Analysis of Transformations. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 26(2), 211–243. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1964.tb00553.x>
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- Brand, G. (2006). Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(7), 908–917. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.01.002>
- Breer, H. (2003). Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 377(3), 427–433. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2113-9>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Brodersen, K. H., Ong, C. S., Stephan, K. E., & Buhmann, J. M. (2010). The Balanced Accuracy and Its Posterior Distribution. *20th International Conference on Pattern*

- Recognition, Istanbul, Turkey, 23-26 August 2010*, 3121–3124. <https://doi.org/10.1109/ICPR.2010.764>
- Brunet, L. J., Gold, G. H., & Ngai, J. (1996). General Anosmia Caused by a Targeted Disruption of the Mouse Olfactory Cyclic Nucleotide–Gated Cation Channel. *Neuron*, *17*(4), 681–693. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80200-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80200-7)
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition. *Cell*, *65*(1), 175–87. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x)
- Cain, W. S., Goodspeed, R. B., Gent, J. F., & Leonard, G. (1988). Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center. *The Laryngoscope*, *98*(1), 83–88. <https://doi.org/10.1288/00005537-198801000-00017>
- Calvi, E., Quassolo, U., Massaia, M., Scandurra, A., D’Aniello, B., & D’Amelio, P. (2020). The scent of emotions: A systematic review of human intra- and interspecific chemical communication of emotions. *Brain and Behavior*, *10*(5), e01585. <https://doi.org/10.1002/brb3.1585>
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, *389*(6653), 816–824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- Chess, A., Simon, I., Cedar, H., & Axel, R. (1994). Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell*, *78*(5), 823–834. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(94\)90562-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(94)90562-2)
- Chrea, C., Valentin, D., Sulmont-Rossé, C., Mai, H. L., Nguyen, D. H., & Abdi, H. (2004). Culture and odor categorization: agreement between cultures depends upon the odors. *Food Quality and Preference*, *15*(7-8), 669–679. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2003.10.005>
- Čičelienė, J., Vaičys, Ž., & Rastenytė, D. (2018). Development of the Lithuanian Version of Sniffin’ Sticks 12 Odor Identification Test. *Medicina*, *54*(2). <https://doi.org/10.3390/medicina54020013>
- Coppola, D. M., & Reisert, J. (2023). The Role of the Stimulus in Olfactory Plasticity. *Brain Sciences*, *13*(11), 1553. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111553>
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.-S., Negoias, S., & Hummel, T. (2009). Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *267*(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., Landis, B. N., Meusel, T., Seo, H.-S., Krone, F., & Hummel, T. (2011). Patient Adjustment to Reduced Olfactory Function. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *137*(4), 377–382. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.32>
- Croy, I., Lange, K., Krone, F., Negoias, S., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2009). Comparison between Odor Thresholds for Phenyl Ethyl Alcohol and Butanol. *Chemical Senses*, *34*(6), 523–527. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp029>
- 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>

- D'Agostino, R. B. (1971). An omnibus test of normality for moderate and large size samples. *Biometrika*, *58*(2), 341–348. <https://doi.org/10.2307/2334522>
- D'Agostino, R. B., & Pearson, E. S. (1973). Tests for Departure from Normality. Empirical Results for the Distributions of b_2 and $\sqrt{b_1}$. *Biometrika*, *60*(3), 613–622. <https://doi.org/10.2307/2335012>
- Damm, M., Hummel, H., Hähner, M., Müller, G., Göktas, S., Stuck, W., & Welge-Lüssen, A. (2023). *S2k-Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen* (Leitlinie Nr. AWMF-Register-Nr. 017/050). Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050>
- Davidson, T. M., Freed, C., Healy, M. P., & Murphy, C. (1998). Rapid Clinical Evaluation of Anosmia in Children: The Alcohol Sniff Test. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *855*(1), 787–792. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10659.x>
- Davidson, T. M., & Murphy, C. (1997). Rapid Clinical Evaluation of Anosmia: The Alcohol Sniff Test. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *123*(6), 591–594. <https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900060033005>
- DeMaria, S., & Ngai, J. (2010). The cell biology of smell. *The Journal of Cell Biology*, *191*(3), 443–452. <https://doi.org/10.1083/jcb.201008163>
- Doty, R. L., Applebaum, S., Zusho, H., & Settle, R. G. (1985). Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, *23*(5), 667–672. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90067-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90067-3)
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, *20*(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology*, *5*(20). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020>
- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, *106*(3), 353–356. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, *94*(2), 176–178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Doty, R. L., Smith, R., McKeown, D. A., & Raj, J. (1994). Tests of human olfactory function: Principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics*, *56*(6), 701–707. <https://doi.org/10.3758/bf03208363>
- Draguhn, A. (2023). Signaltransduktion in olfaktorischen Sinneszellen. In H.-C. Pape, A. Kurtz & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (10. Aufl., S. 868–869). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b000000639>

- Dupraz, J., Le Pogam, M.-A., & Peytremann-Bridevaux, I. (2022). Early impact of the COVID-19 pandemic on in-person outpatient care utilisation: a rapid review. *BMJ Open*, *12*(3), e056086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056086>
- 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>
- Escada, P. A., Lima, C., & Madeira da Silva, J. (2009). The human olfactory mucosa. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *266*(11), 1675–1680. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1073-x>
- Fernandez-Garcia, J. C., Alcaide, J., Santiago-Fernandez, C., Roca-Rodriguez, M., Aguerre, Z., Baños, R., Botella, C., Torre, R. d. I., Fernandez-Real, J. M., Fruhbeck, G., Gomez-Ambrosi, J., Jimenez-Murcia, S., Menchon, J. M., Casanueva, F. F., Fernandez-Aranda, F., Tinahones, F. J., & Garrido-Sanchez, L. (2017). An increase in visceral fat is associated with a decrease in the taste and olfactory capacity. *PLOS ONE*, *12*(3), e0173588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171204>
- Ferreira, L. K., Diniz, B. S., Forlenza, O. V., Busatto, G. F., & Zanetti, M. V. (2011). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies. *Neurobiology of Aging*, *32*(10), 1733–1741. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.008>
- Fjaeldstad, A. W., Konieczny, D. T., Fernandes, H., Gaini, L. M., Vejlø, M., & Sandberg, K. (2022). The relationship between individual significance of olfaction and measured olfactory function. *Current Research in Behavioral Sciences*, *3*(4), 100076. <https://doi.org/10.1016/j.crbeha.2022.100076>
- Fjaeldstad, A. W., Ovesen, T., & Hummel, T. (2020). The Association Between Smoking on Olfactory Dysfunction in 3,900 Patients With Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, *131*(1), E8–E13. <https://doi.org/10.1002/lary.28552>
- Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B., & Lundström, J. N. (2011). Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, *189*, 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.065>
- Frasnelli, J., Charbonneau, G., Collignon, O., & Lepore, F. (2008). Odor Localization and Sniffing. *Chemical Senses*, *34*(2), 139–144. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn068>
- Frasnelli, J., & Manescu, S. (2017). The Intranasal Trigeminal System. In A. Buettner (Hrsg.), *Springer Handbook of Odor* (S. 113–114). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_46
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007). Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2268–2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>
- Funk, R., Schwab, W., & Kirsch, J. (2017). Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In J. Kirsch, C. May, D. Lork, A. Winkelmann, W. Schwab, G. Herrmann & R. Funk (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Anatomie* (2. Aufl., S. 459–466). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-135641>

- Gómez, R. M., Sánchez, M. Y., Portela-Lomba, M., Ghotme, K., Barreto, G. E., Sierra, J., & Moreno-Flores, M. T. (2018). Cell therapy for spinal cord injury with olfactory ensheathing glia cells (OECs). *Glia*, *66*(7), 1267–1301. <https://doi.org/10.1002/glia.23282>
- Gottfried, J. A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(9), 628–641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, *116*(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Guttman, L. (1954). Some necessary conditions for common-factor analysis. *Psychometrika*, *19*(2), 149–161. <https://doi.org/10.1007/BF02289162>
- Haehner, A., Mayer, A.-M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High Test–Retest Reliability of the Extended Version of the “Sniffin’ Sticks” Test. *Chemical Senses*, *34*(8), 705–711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>
- Hahn, I., Scherer, P. W., & Mozell, M. M. (1993). Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. *Journal of Applied Physiology*, *75*(5), 2273–2287. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2273>
- Harris, C. R., Millman, K. J., van der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., Wieser, E., Taylor, J., Berg, S., Smith, N. J., Kern, R., Picus, M., Hoyer, S., van Kerkwijk, M. H., Brett, M., Haldane, A., del Río, J. F., Wiebe, M., Peterson, P., ... Oliphant, T. E. (2020). Array programming with NumPy. *Nature*, *585*(7825), 357–362. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Heilmann, S., Strehle, G., Rosenheim, K., Damm, M., & Hummel, T. (2002). Clinical Assessment of Retronasal Olfactory Function. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *128*(4), 414–418. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.4.414>
- Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, *23*(5), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(02\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(02)00095-8)
- Ho, T. K. (1995). Random decision forests. *Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition Montreal, QC, Canada, 14.-16. August 1995*, *1*, 278–282. <https://doi.org/10.1109/ICDAR.1995.598994>
- Hoover, K. C. (2010). Smell with inspiration: The evolutionary significance of olfaction. *American Journal of Physical Anthropology*, *143*(S51), 63–74. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21441>
- Hopkins, C., & Kelly, C. (2021). Prevalence and persistence of smell and taste dysfunction in COVID-19; how should dental practices apply diagnostic criteria? *BDJ In Practice*, *34*(2), 22–23. <https://doi.org/10.1038/s41404-021-0652-4>

- Hotelling, H. (1933). Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *Journal of Educational Psychology*, 24(6), 417–441. <https://doi.org/10.1037/h0071325>
- Hubert, L., & Arabie, P. (1985). Comparing partitions. *Journal of Classification*, 2(1), 193–218. <https://doi.org/10.1007/BF01908075>
- Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 147–155. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00108-7)
- Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J., & Hüttenbrink, K.-B. (2003). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, 140-141(1/2), 273–280. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00078-X)
- Hummel, T., Guel, H., & Delank, W. (2004). Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chemical Senses*, 29(6), 533–536. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh058>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Pfetzing, U., & Lötsch, J. (2010). A short olfactory test based on the identification of three odors. *Journal of Neurology*, 257(8), 1316–1321. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5516-5>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Rosenheim, K., Konnerth, C.-G., & Kobal, G. (2001). Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*, 110(10), 976–981. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>
- 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>
- Jackman, A. H., & Doty, R. L. (2005). Utility of a Three-Item Smell Identification Test in Detecting Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 115(12), 2209–2212. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000183194.17484.bb>
- Jacquot, L., Monnin, J., & Brand, G. (2004). Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *Comptes Rendus Biologies*, 327(4), 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2004.02.004>

- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., & Linschoten, M. (2002). Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, *27*(7), 623–628. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- Jäger, S., Allhorn, A., & Bießmann, F. (2021). A Benchmark for Data Imputation Methods. *Frontiers in Big Data*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fdata.2021.693674>
- Joseph, T., Auger, S. D., Peress, L., Rack, D., Cuzick, J., Giovannoni, G., Lees, A., Schrag, A. E., & Noyce, A. J. (2019). Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *Journal of Neurology*, *266*(8), 1897–1906. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09340-x>
- Kaiser, H. F. (1958). The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika*, *23*(3), 187–200. <https://doi.org/10.1007/BF02289233>
- Kamrava, S. K., Jalessi, M., Ghalehbaghi, S., Amini, E., Alizadeh, R., Rafiei, F., Moosa, S., & Farhadi, M. (2020). Validity and Reliability of Persian Smell Identification Test. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, *32*(2), 65–71. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2019.35782.2180>
- Kaufman, L., & Rousseeuw, P. (1990). Partitioning Around Medoids (Program PAM). In L. Kaufman & P. Rousseeuw (Hrsg.), *Finding Groups in Data: An Introduction To Cluster Analysis* (S. 68–125). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470316801>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). “Sniffin’ sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222–226. <https://doi.org/10.4193/Rhin>
- Kobal, G., Van Toller, S., & Hummel, T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia*, *45*(2), 130–132. <https://doi.org/10.1007/BF01954845>
- Kondo, K., Kikuta, S., Ueha, R., Suzukawa, K., & Yamasoba, T. (2020). Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 208. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00208>
- Koseoglu, S., Derin, S., Huddam, B., & Sahan, M. (2017). The effect of non-diabetic chronic renal failure on olfactory function. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *134*(3), 161–164. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.04.022>
- Kremer, B., Klimek, L., & Mösges, R. (1998). Clinical validation of a new olfactory test. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *255*(7), 355–358. <https://doi.org/10.1007/s004050050076>
- Lancet, D. (1994). Exclusive receptors. *Nature*, *372*(6504), 321–322. <https://doi.org/10.1038/372321a0>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of Overall Olfactory Function. *Chemical Senses*, *28*(8), 691–694. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>

- Larsson, M., Nilsson, L.-G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and Cognitive Predictors of Cued Odor Identification: Evidence from a Population-based Study. *Chemical Senses*, *29*(6), 547–554. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh059>
- Larsson, M., Öberg, C., & Bäckman, L. (2006). Recollective experience in odor recognition: Influences of adult age and familiarity. *Psychological Research*, *70*(1), 68–75. <https://doi.org/10.1007/s00426-004-0190-9>
- Laska, M. (2004). Olfactory Discrimination Ability of Human Subjects for Enantiomers with an Isopropenyl Group at the Chiral Center. *Chemical Senses*, *29*(2), 143–152. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh019>
- 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>
- Laska, M., & Teubner, P. (1999). Olfactory Discrimination Ability of Human Subjects for Ten Pairs of Enantiomers. *Chemical Senses*, *24*(2), 161–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.2.161>
- Lötsch, J., & Hummel, T. (2019). A machine-learned analysis suggests non-redundant diagnostic information in olfactory subtests. *IBRO Reports*, *6*, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2019.01.002>
- Lötsch, J., Hummel, T., & Ultsch, A. (2016). Machine-learned pattern identification in olfactory subtest results. *Scientific Reports*, *6*(1), 35688. <https://doi.org/10.1038/srep35688>
- Lötsch, J., Kringel, D., & Hummel, T. (2019). Machine Learning in Human Olfactory Research. *Chemical Senses*, *44*(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy067>
- Lötsch, J., Lange, C., & Hummel, T. (2004). A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chemical Senses*, *29*(4), 311–317. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh034>
- Lötsch, J., Nordin, S., Hummel, T., Murphy, C., & Kobal, G. (1997). Chronobiology of Nasal Chemosensitivity: Do Odor or Trigeminal Pain Thresholds Follow a Circadian Rhythm? *Chemical Senses*, *22*(5), 593–598. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.5.593>
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chemical Senses*, *33*(1), 17–21. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>
- Lötsch, J., Wolter, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2024). Odor dilution sorting as a clinical test of olfactory function: normative values and reliability data. *Chemical Senses*, *49*, bjae008. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjae008>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2024). Geruchsorgan. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Histologie* (7. Aufl., S. 678–680). Georg Thieme Verlag.
- MacQueen, J. (1967). Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In L. M. Le Cam & J. Neyman (Hrsg.), *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Statistics* (S. 281–297, Bd. 5.1). University of California Press. Verfügbar 10. November 2022 unter <https://projecteuclid.org/ebooks/berkeley-symposium-on-mathematical-statistics->

and-probability/Proceedings-of-the-Fifth-Berkeley-Symposium-on-Mathematical-Statistics-and/chapter/Some-methods-for-classification-and-analysis-of-multivariate-observations/bsmsp/1200512992

- Mai, Y., Klockow, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2023). Self-assessment of olfactory function using the “Sniffin’ Sticks”. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *280*(8), 3673–3685. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07872-7>
- Mainland, J. D., Lundström, J. N., Reisert, J., & Lowe, G. (2014). From Molecule to Mind: an Integrative Perspective on Odor Intensity. *Trends in Neurosciences*, *37*(8), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.05.005>
- Malkusch, S., Hahnefeld, L., Gurke, R., & Lötsch, J. (2021). Visually guided preprocessing of bioanalytical laboratory data using an interactive R notebook (pgulMP). *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, *10*(11), 1371–1381. <https://doi.org/10.1002/psp4.12704>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. *HNO*, *62*(12), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, *18*(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- McKemy, D. D., Neuhausser, W. M., & Julius, D. (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, *416*(6876), 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
- McKinney, W. (2010). Data Structures for Statistical Computing in Python. In *Proceedings of the 9th Python in Science Conference, Austin, TX, USA, 28. Juni –3. Juli 2010*, 56–61. <https://doi.org/10.25080/Majora-92bf1922-00a>
- Modesto, D. S., Silva Neto, H. M., Leão, F. C., Mendes Neto, J. A., & Suzuki, F. A. (2024). Alcohol Sniff Test (AST): An Important Tool for Screening Post-Viral Olfactory Loss in Acute Flu-Like Dysfunction. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *76*(1), 604–610. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-04224-z>
- Monti Graziadei, G. A., & Graziadei, P. P. C. (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *Journal of Neurocytology*, *8*(2), 197–213. <https://doi.org/10.1007/BF01175561>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Murr, J., Hummel, T., Ritschel, G., & Croy, I. (2018). Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics*, *59*(3), 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.11.009>

- Nakashima, T., Kimmelman, C. P., & Snow, J. B. (1984). Structure of Human Fetal and Adult Olfactory Neuroepithelium. *Archives of Otolaryngology*, *110*(10), 641–646. <https://doi.org/10.1001/archotol.1984.00800360013003>
- Negoias, S., Troeger, C., Rombaux, P., Halewyck, S., & Hummel, T. (2010). Number of Descriptors in Cued Odor Identification Tests. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *136*(3), 296–300. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.231>
- Nguyen, D. T., Rumeau, C., Gallet, P., & Jankowski, R. (2016). Olfactory exploration: State of the art. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(2), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.038>
- Niimura, Y., & Nei, M. (2003). Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(21), 12235–12240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1635157100>
- Ogihara, H., Kobayashi, M., Nishida, K., Kitano, M., & Takeuchi, K. (2011). Applicability of the Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese Population. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *25*(6), 404–410. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3658>
- Ohloff, G. (1994). *Scent and Fragrances: The Fascination of Odors and Their Chemical Perspectives*. Springer Verlag.
- Oleszkiewicz, A., Rambacher, L., Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2018). The confounding effect of background odors on olfactory sensitivity testing. *Journal of Neuroscience Methods*, *306*, 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.05.012>
- 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>
- Oyewole, G. J., & Thopil, G. A. (2023). Data clustering: application and trends. *Artificial Intelligence Review*, *56*(7), 6439–6475. <https://doi.org/10.1007/s10462-022-10325-y>
- Patel, R. G. (2017). Nasal Anatomy and Function. *Facial Plastic Surgery*, *33*(1), 3–8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597950>
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., Duchesnay, E., & Louppe, G. (2011). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, *12*, 2825–2830. <https://www.jmlr.org/papers/volume12/pedregosa11a/pedregosa11a.pdf>
- Pellegrino, R., Sinding, C., de Wijk, R. A., & Hummel, T. (2017). Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiology & Behavior*, *177*, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.04.006>
- Philpott, C. M., Wolstenholme, C. R., Goodenough, P. C., Clark, A., & Murty, G. E. (2008). Olfactory clearance: what time is needed in clinical practice? *The Journal of Laryngology & Otology*, *122*(9), 912–917. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000977>

- Porter, R. H. (1998). Olfaction and human kin recognition. *Genetica*, *104*(3), 259–263. <https://doi.org/10.1023/A:1026404319384>
- Rami, L., Solé-Padullés, C., Fortea, J., Bosch, B., Lladó, A., Antonell, A., Olives, J., Castellví, M., Bartres-Faz, D., Sánchez-Valle, R., & Molinuevo, J. L. (2012). Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/gps.2696>
- Rand, W. M. (1971). Objective Criteria for the Evaluation of Clustering Methods. *Journal of the American Statistical Association*, *66*(336), 846–850. <https://doi.org/10.1080/01621459.1971.10482356>
- Ringnér, M. (2008). What is principal component analysis? *Nature Biotechnology*, *26*(3), 303–304. <https://doi.org/10.1038/nbt0308-303>
- Rousseeuw, P. (1987). Rousseeuw, P.J.: Silhouettes: A Graphical Aid to the Interpretation and Validation of Cluster Analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, *20*, 53–65. [https://doi.org/10.1016/0377-0427\(87\)90125-7](https://doi.org/10.1016/0377-0427(87)90125-7)
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *133*(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Schaal, B., Saxton, T. K., Loos, H., Soussignan, R., & Durand, K. (2020). Olfaction scaffolds the developing human from neonate to adolescent and beyond. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *375*(1800), 20190261. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0261>
- Schäfer, L., Schellong, J., Hähner, A., Weidner, K., Hüttenbrink, K.-B., Trautmann, S., Hummel, T., & Croy, I. (2019). Nocturnal Olfactory Stimulation for Improvement of Sleep Quality in Patients With Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Exploratory Intervention Trial. *Journal of Traumatic Stress*, *32*(1), 130–140. <https://doi.org/10.1002/jts.22359>
- Scheibe, M., Opatz, O., & Hummel, T. (2009). Are there sex-related differences in responses to repetitive olfactory/trigeminal stimuli? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *266*(8), 1323–1326. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0860-0>
- Schlosser, R. J., Dubno, J. R., Eckert, M. A., Benitez, A. M., Gregoski, M., Ramakrishnan, V., Matthews, L., & Soler, Z. M. (2022). Unsupervised Clustering of Olfactory Phenotypes. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *36*(6), 796–803. <https://doi.org/10.1177/19458924221114255>
- Schlosser, R. J., Soler, Z. M., Mace, J., Farrell, N., Rimmer, R., Alt, J. A., Ramakrishnan, V. R., Edwards, T. S., & Smith, T. L. (2023). Profiles of Odorant Specific Performance in Olfactory Testing. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *37*(1), 26–34. <https://doi.org/10.1177/19458924221124692>
- Sekizawa, S.-i., & Tsubone, H. (1994). Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respiration Physiology*, *96*(1), 37–48. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)90104-X](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)90104-X)

- Sela, L., & Sobel, N. (2010). Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Experimental Brain Research*, *205*(1), 13–29. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2348-6>
- Sharma, A., Kumar, R., Aier, I., Semwal, R., Tyagi, P., & Varadwaj, P. (2019). Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Current Neuropharmacology*, *17*(9), 891–911. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181206095626>
- Simmen, D., Briner, H. R., & Hess, K. (1999). Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *78*(3), 125–130. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996844>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00242>
- Stamps, J. J., Bartoshuk, L. M., & Heilman, K. M. (2013). A Brief Olfactory Test for Alzheimer's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *333*(1–2), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.033>
- Statistisches-Bundesamt, D. (2024). *Bevölkerung nach dem Gebietsstand*. Verfügbar 6. September 2024 unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerungsstand-gebietsstand-werte.html>
- Stephan, A. B., Shum, E. Y., Hirsh, S., Cygnar, K. D., Reisert, J., & Zhao, H. (2009). ANO2 is the cilia calcium-activated chloride channel that may mediate olfactory amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(28), 11776–11781. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903304106>
- Stevens, J. C., Cain, W. S., & Oatley, M. W. (1989). Aging Speeds Olfactory Adaptation and Slows Recovery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *561*(1), 323–325. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20994.x>
- 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>
- Takagi, S. F. (1987). A Standardized Olfactometer in Japan. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *510*(1), 113–118. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb43476.x>
- Tchemerinsky Konieczny, D., Wieck Fjaeldstad, A., & Sandberg, K. (2024). Test-retest reliability and validity of the Importance of Olfaction Questionnaire in Denmark. *PLoS One*, *19*(1), e0269211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269211>
- Tekeli, H., Altundağ, A., Salihoğlu, M., Çayönü, M., & Kendirli, M. T. (2013). The applicability of the “Sniffin’ Sticks” olfactory test in a Turkish population. *Medical Science Monitor*, *19*, 1221–1226. <https://doi.org/10.12659/MSM.889838>
- Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., Rousseau, F., & Dumont, J.-P. (2003). Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities. *Rhinology*, *41*(3), 142–151. <https://doi.org/10.4193/Rhin>

- Thuerauf, N., Kaegler, M., Dietz, R., Barocka, A., & Kobal, G. (1999). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology*, *142*(3), 236–243. <https://doi.org/10.1007/s002130050885>
- Torebjörk, H. E., & Hallin, R. G. (1973). Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Experimental Brain Research*, *16*(3), 321–332. <https://doi.org/10.1007/BF00233334>
- Tremblay, C., & Frasnelli, J. (2018). Olfactory and Trigeminal Systems Interact in the Periphery. *Chemical Senses*, *43*(8), 611–616. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy049>
- Trudeau, M. C., & Zagotta, W. N. (2003). Calcium/Calmodulin Modulation of Olfactory and Rod Cyclic Nucleotide-gated Ion Channels. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(21), 18705–18708. <https://doi.org/10.1074/jbc.R300001200>
- Tukey, J. W. (1977). *Exploratory Data Analysis* (1 Aufl.). Addison-Wesley.
- Ultsch, A., & Lötsch, J. (2015). Computed ABC Analysis for Rational Selection of Most Informative Variables in Multivariate Data. *PLOS ONE*, *10*(6), e0129767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129767>
- v. Brunn, A. (1892). Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, *39*(1), 632–651. <https://doi.org/10.1007/BF02961542>
- van Rossum, G., & Drake Jr, F. (1995). *Python tutorial*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam. Verfügbar 10. November 2022 unter <https://ir.cwi.nl/pub/5007>
- Venkatesh, B., & Anuradha, J. (2019). A Review of Feature Selection and Its Methods. *Cybernetics and Information Technologies*, *19*(1), 3–26. <https://doi.org/10.2478/cait-2019-0001>
- 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>
- Veyseller, B., Ozucer, B., Karaaltin, A. B., Yildirim, Y., Degirmenci, N., Aksoy, F., & Ozturan, O. (2014). Connecticut (CCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *66*(1), 31–34. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0632-z>
- Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burrowski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., . . . van Mulbregt, P. (2020). SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nature Methods*, *17*(3), 261–272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C., & Lazdunski, M. (1997). A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, *386*(6621), 173–177. <https://doi.org/10.1038/386173a0>
- Ward, J. (2019). Individual differences in sensory sensitivity: A synthesizing framework and evidence from normal variation and developmental conditions. *Cognitive Neuroscience*, *10*(3), 139–157. <https://doi.org/10.1080/17588928.2018.1557131>

- Ward, J. H. (1963). Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58(301), 236–244. <https://doi.org/10.1080/01621459.1963.10500845>
- WHO. (2010). A healthy lifestyle - WHO recommendations 6. Mai 2010. Verfügbar 6. September 2024 unter <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (1. Aufl., S. 12–26). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Wong, E., Siu, J., Douglas, R., & Singh, N. (2021). Anatomy and Physiology of the Human Nose. In K. Inthavong, N. Singh, E. Wong & J. Tu (Hrsg.), *Clinical and Biomedical Engineering in the Human Nose: A Computational Fluid Dynamics Approach* (S. 9–29). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6716-2_2
- Wong, S. T., Trinh, K., Hacker, B., Chan, G. C. K., Lowe, G., Gaggar, A., Xia, Z., Gold, G. H., & Storm, D. R. (2000). Disruption of the Type III Adenylyl Cyclase Gene Leads to Peripheral and Behavioral Anosmia in Transgenic Mice. *Neuron*, 27(3), 487–497. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00060-X)
- Wysocki, C. J., Cowart, B. J., & Radil, T. (2003). Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Perception & Psychophysics*, 65(1), 115–122. <https://doi.org/10.3758/BF03194788>
- Yang, B., Piao, Z., Kim, Y.-B., Lee, C.-H., Lee, J., Park, K., Kim, J., & Oh, S. (2003). Activation of Vanilloid Receptor 1 (VR1) by Eugenol. *Journal of Dental Research*, 82(10), 781–785. <https://doi.org/10.1177/154405910308201004>
- Yoshino, A., Goektas, G., Mahmut, M. K., Zhu, Y., Goektas, O., Komachi, T., Okubo, K., & Hummel, T. (2021). A New Method for Assessment of Retronasal Olfactory Function. *The Laryngoscope*, 131(2), E324–E330. <https://doi.org/10.1002/lary.28698>

Publikation

Lötsch, J. Huster, A. u. 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>