

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

Habitation an Düfte in Abhängigkeit vom Lebensalter

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

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Lai-Yin Cindy Ma
aus Berlin

Dresden 2025

Vorwort

Die in der vorliegenden Monografie beschriebenen Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf olfaktorische Adaptationsprozesse wurde bereits auf der „Smell und Taste“ Konferenz der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Basel im Dezember 2024 vorgestellt und in der Fachzeitschrift "The Laryngoscope" im Artikel "Asymmetry in age-related adaptation" veröffentlicht.

Hintschich, C.A., Ma, C., Hähner, A. and Hummel, T. (2024), Pronounced Olfactory Habituation with Age. The Laryngoscope.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	6
	Der Geruchssinn: Ein unterschätzter Sinn im Ensemble der Wahrnehmung	6
	Struktur und Funktion: Einblick in die Nasenanatomie	7
	Physiologie des Riechepithels	8
	Von der Nase zum Gehirn: Neuronale Pfade der Geruchswahrnehmung	10
	Aktionspotentialbildung und Weiterleitung	10
	Histologische Architektur des Bulbus olfactorius	10
	Zentrale Verarbeitungswege des olfaktorischen Systems	11
	Verbindungen mit anderen Hirnarealen	12
	Von der Geruchsschwelle zur Adaptation: olfaktorische Wahrnehmung	13
	Geruchsschwelle	13
	Lateralisation	13
	Dynamik der olfaktorischen Wahrnehmung: Gewöhnung	14
	Altersbedingte Veränderungen in der Geruchswahrnehmung und Adaptationsgeschwindigkeit	16
II.	Studienhintergrund, Ziele und Hypothesen	18
III.	ProbandInnen, Methodik und Materialien	20
	Ethik und Datenschutz	20
	Rekrutierung und Auswahl der Testgruppen	20
	Studienablauf und Methodik	21
	Olfaktorische Testung mittels Riechstiften („Sniffin' Sticks“)	23
	Erfassung des nasalen inspiratorischen Atemflussrate mittels Peak Nasal Inspiratory Flow	26
	Subjektive Bewertung der olfaktorischen Reize mittels visueller Analogskala	26
	Phenylethylalkohol-Nasenclip (PEA-Nasenclip)	27
	Statistische Methodik	28
IV.	Ergebnisse	29
	Demographische Beschreibung der ProbandInnen	29
	Geruchsidentifizierung	29
	Adaptation der Riechschwelle – Ausgangszustand und Änderung durch Phenylethylalkohol-Exposition	29
	Wahrgenommene Geruchsintensität	32
	Hedonische Bewertung von Geruchsreizen	33
	Nasale Durchgängigkeit	35
	Bedeutung des nasalen Atemflussrate und weiterer Parameter im Zusammenhang der Geruchswahrnehmung – Korrelationsanalysen	36

V.	Diskussion	38
V.I.	Diskussion	38
	Altersunabhängige Geruchsidentifikation – klinische und demographische Relevanz	39
	Veränderung der olfaktorischen Sensitivität	39
	Anpassung der Geruchsschwelle bei kurz- und langfristiger Duftexposition	40
	Bilaterale Effekte unilateraler Duftexposition: zentrale und periphere Prozesse	41
	Dynamik der Duftbewertung: Intensität und Hedonik	42
	Kreuzadaptation	44
	Einfluss des Alters auf olfaktorische Adaptationsprozesse	45
	Atemfunktionsparameter	48
	Studiendesign und Methodenkritik	50
	Duftstoffwahl	50
	Bedeutung sozioökonomischer Aspekte der ProbandInnenauswahl	51
	Bedeutung soziokultureller Aspekte der ProbandInnenauswahl	52
	Bewertung der Stichprobengröße	52
	Bedeutung der Geschlechterverteilung	53
	Bedeutung der Geruchswahrnehmung	54
	Fazit und Ausblick	56
VI.	Literaturverzeichnis	57
VII.	Eidesstattliche Versicherung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
VIII.	Anhang	66
	VIII.I Anamnesebogen	67
	VIII.II Analogskala der Intensität und Hedonik	69
	VIII.III Dokumentationsbogen Riechtest	70
	Signifikanztabellen	75
	I. PNIF-Atemvolumen	75
	II. Identifikationstests	78
	III. Geruchsschwelle	79
	IV. Intensität	81
	V. Hedonik	88
	Korrelationsanalysen	95
IX.	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
X.	Eidesstattliche Erklärung Teil 1 und Teil 2	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

- PNIF - "Peak Nasal Inspiratory Flow"; Maximale nasale Inspirationsflussrate
- PEA - Phenylethylalkohol

I. Einleitung

Der Geruchssinn: Ein unterschätzter Sinn im Ensemble der Wahrnehmung

Die menschliche Wahrnehmung basiert traditionell auf fünf Sinnen: Sehen, Hören, Schmecken, Tasten und Riechen. Die Vorstellung, dass es diese fünf Sinne gibt und dass jeder Sinn ein spezifisches Wahrnehmungsobjekt hat, wurde durch Aristoteles zu einem allgemein anerkannten Konzept in der westlichen Kultur (Howes, 2011). Eine oft unterschätzte, aber grundlegende Rolle spielt dabei der Geruchssinn, mit dem wir die Düfte unserer Umwelt wahrnehmen. Die Bedeutung des Geruchssinns wird deutlich, wenn dieser beeinträchtigt ist, z. B. durch eine Erkältung (Pellegrino et al., 2017b), Nahrung zu identifizieren und Gefahrensignale wie Rauch wahrzunehmen (Croy et al., 2014).

Bei der Vielzahl von Umweltreizen, die auf die menschlichen Sinne einwirken, kommt es zu einer komplexen Verarbeitung der Umwelteindrücke. Zur Anpassung an die ständigen Reize der Umwelt finden konstant Anpassungsprozesse statt. Für den Geruchssinn bedeutet dies, dass automatische Mechanismen unmittelbar zu einer Herunterregulierung der Verhaltensreaktion führen und wir uns innerhalb weniger Minuten an anhaltende Gerüche gewöhnen können, bis sie aus unserer Wahrnehmung verschwinden (Pellegrino et al., 2017a). Interessanterweise beschränkt sich dieser Anpassungsprozess nicht nur auf den dargebotenen spezifischen Reiz, sondern kann auch auf ähnliche Reize ausgedehnt werden, ein Phänomen, das als Kreuzadaptation bekannt ist (Pierce et al., 1995).

Dieses Phänomen der olfaktorischen Adaptation, das durch komplexe anatomische, molekulare und zentralnervöse Prozesse unterstützt wird, ist Gegenstand intensiver Forschung (Chen et al., 2020) (Duan et al., 2020) (Horgue et al., 2022) (Vance et al., 2024).

Ein gestörtes olfaktorisches Adaptationsverhalten ist bei Personen mit Riechdefiziten häufig anzutreffen. Die Betroffenen adaptieren schneller und länger an Gerüche als Gesunde (Chen et al., 2020). Insbesondere bei älteren Menschen ist die Häufigkeit deutlich erhöht. Studien an ProbandInnen mit einem Durchschnittsalter von über 55 Jahren berichteten mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 34,5% bis zu fünfmal häufiger über olfaktorische Funktionseinbußen als Studien mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren oder darunter (Desiato et al., 2021). Entsprechend der häufig reduzierten olfaktorischen Funktion liegt bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren eine beschleunigte Adaptation an Umgebungsgerüche vor (Stevens, 1989).

Um die beschleunigte olfaktorische Habituation bei älteren Menschen besser zu verstehen, wurde in dieser Arbeit die olfaktorische Habituation bei jüngeren und älteren Testpersonen vergleichend untersucht. Ziel war es, die Veränderungen der Riechfunktion nach Exposition mit einem spezifischen Duftstoff zu erfassen und darzustellen, inwieweit diese Habituation die Wahrnehmung anderer Gerüche beeinflusst.

Struktur und Funktion: Einblick in die Nasenanatomie

Anatomische Grundlagen des Riechorgans

Bei der Inspiration gelangt die Luft durch die Nasenöffnungen entlang der Nasenmuscheln (Conchae nasales) in den Nasopharynx und von dort über den Oropharynx und Hypopharynx in die tieferen Atemwege (siehe Abb. 1). Das Innere der Nase wird durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) in zwei Hälften geteilt, die jeweils den Nasenvorhof (Vestibulum nasi) und die Nasenhöhle (Cavitas nasi) umfassen. Die Nasenmuscheln verkleinern das Lumen der Nasenhöhle, die hauptsächlich mit zilienträgendem respiratorischem Epithel ausgekleidet ist. Es besitzt verschiedene Funktionen: eine physische Barriere zwischen der Außenwelt und dem Körperinneren, Metabolisierung eingeatmeter Substanzen und Aktivierung von Immunzellen durch Sekretion verschiedener Mediatoren (Knight and Holgate, 2003). Die Filterung der eingeatmeten Luft erfolgt durch die Nasenhaare, vor allem durch die Schleimsekrete auf der Epitheloberfläche, in denen die Immunglobuline für die Immunabwehr enthalten sind (Monteiro-Riviere and Popp, 1984, Vareille et al., 2011, Even-Tzur et al., 2008, Harkema et al., 2006).

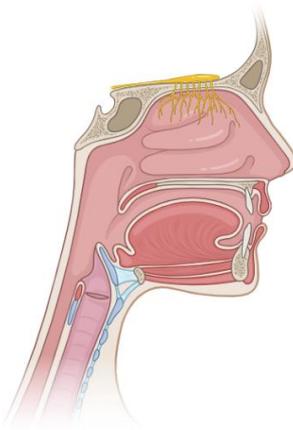


Abbildung 1 Anatomische Darstellung der oberen Atemwege, Abbildung erstellt mit biorender.com

Bei der orthonasalen Atmung strömt ein Teil der eingeatmeten Luft an der Riechschleimhaut vorbei, die sich oberhalb der oberen Nasenmuschel erstreckt und eine Gesamtfläche von ca. $2 \times 5 \text{ cm}^2$ einnimmt. In diesem Bereich befinden sich etwa 400 verschiedene molekulare Geruchsrezeptoren (Morrison and Costanzo, 1990). Die Regio olfactoria ist der primäre Ort, an dem die Geruchsstoffe auf die Rezeptoren treffen und die olfaktorische Signaltransduktion initiiert wird. Die Duftstoffe lösen sich in der Nasenschleimhaut und binden an Geruchsrezeptoren (Stevenson, 2010). Die Trennung von Nasenvorhof und Nasenhöhle durch die Nasenscheidewand ermöglicht dabei eine Lateralisierung der Geruchswahrnehmung (Brand et al., 2002).

Neben der orthonasalen Olfaktion, die auf den eingeatmeten Atemstrom durch die Nase beruht, beschreibt die retronasale Olfaktion die Wahrnehmung von Geruchsmolekülen, die beim Kauen und Schlucken aus dem Mund in die Nasenhöhle aufsteigen. Diese ergänzen

die gustatorischen Reize der Zunge, die beim Essen als Geschmack wahrgenommen werden (Bojanowski and Hummel, 2012).

Physiologie des Riechepithels

Die Wahrnehmung von Umgebungsgerüchen beginnt mit der Inhalation flüchtiger Verbindungen, die spezifisch mit den Geruchsrezeptoren des Riechepithels interagieren. Diese erste Interaktion wird durch den Nervus olfactorius übermittelt, der eine direkte sensible Innervation der Geruchsrezeptoren gewährleistet. Zusätzlich trägt der Nervus trigeminus, der fünfte Hirnnerv, zur Sensibilität des respiratorischen Epithels bei und ermöglicht die Wahrnehmung mechanischer und chemischer Reize (Benarroch, 2010).

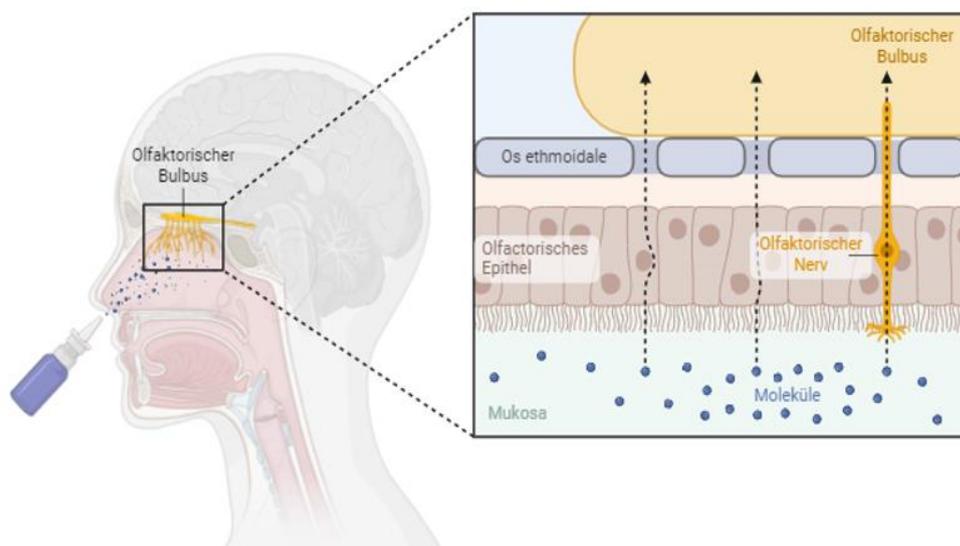


Abbildung 2 Schematische Darstellung der olfaktorischen Geruchswahrnehmung, Abbildung erstellt mit biorender.com

Das olfaktorische Epithel, das sich im Dach der Nasenhöhle, an den Seitenwänden und an der Nasenscheidewand befindet, setzt sich aus vier primären Zelltypen zusammen: Basalzellen, olfaktorische Rezeptorneuronen, Stützzellen und mikrovilläre Zellen (Fitzek et al., 2022) (siehe Abb. 3). Unter dem Riechepithel befindet sich die Lamina propria, deren Bowman-Drüsen den Riechschleim produzieren, das extrazelluläre Milieu aufrechterhalten, durch die Sekretion antimikrobieller Proteine vor Infektionen schützen und an der Entgiftung chemischer Substanzen beteiligt sind (Tandler et al., 2000, Kondo et al., 2020). Innerhalb, bzw. unter der Lamina propria befinden sich die Nervenfaszikel, die Axone von olfaktorischen Rezeptorneuronen enthalten, die im Riechepithel lokalisiert sind (Morrison and Costanzo, 1992, Nakashima et al., 1991). Die Regeneration des Riechepithels basiert auf den Basalzellen, einer 3 bis 6-wöchigen zyklischen Neubildung (Costanzo 2007, Salazar et al., 2019).

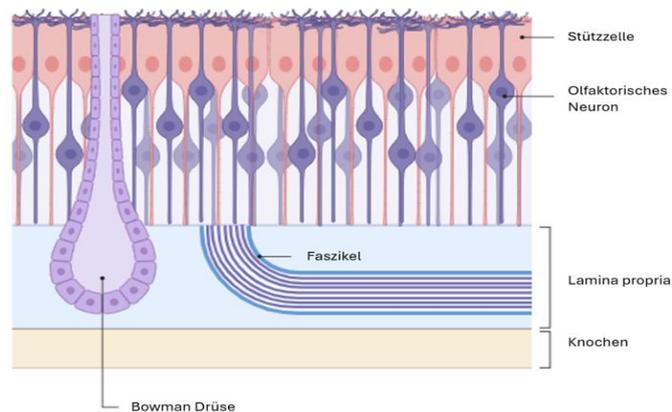


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Riechepithels der Nasenhöhle, Abbildung erstellt mit biorender.com

Im Zentrum des Riechepithels befinden sich die olfaktorischen Rezeptorneuronen, bipolare Sinneszellen, deren dendritische Fortsätze bis in die Schleimschicht der Oberfläche reichen. Diese Fortsätze enden als unbewegliche Zilien, in denen sich die Geruchsrezeptoren befinden (Salazar et al., 2019). Das Riechepithel enthält etwa 30 Millionen solcher Riechzellen, die zusammen bis zu 10.000 verschiedene Gerüche unterscheiden können (Mori et al., 1999). Jede dieser Zellen ist mit einem spezifischen Rezeptortyp ausgestattet, was durch die so genannte Vektorkodierung eine hohe Diversität in der Geruchswahrnehmung ermöglicht (Malnic et al., 1999). Die Aktivierungsmuster dieser Rezeptoren erzeugen dann einen einzigartigen "Vektor", der die Identität und Intensität des Geruchs repräsentiert. Die Identifizierung von Gerüchen beruht auf der spezifischen Kombination und zentralen Verarbeitung von Geruchsrezeptoren.

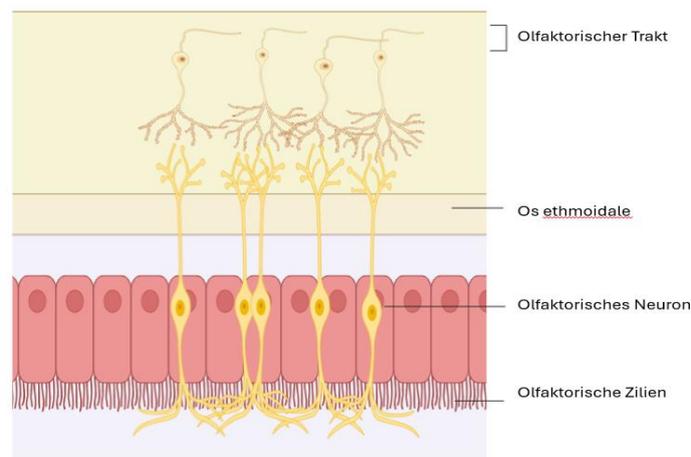


Abbildung 4 Olfaktorischer Neuronenrezeptor im olfaktorischen Epithel, Abbildung erstellt mit biorender.com

Das Verständnis der Geruchswahrnehmung wurde durch die Entdeckung der Geruchsrezeptorgene durch Linda Buck und Richard Axel im Jahre 1991 entscheidend verbessert (Buck and Axel, 1991). Die Identifizierung der kodierenden Gene und die anschließende Erfassung des olfaktorischen Genoms mit über 1000 olfaktorischen Rezeptorgenen, von denen etwa 350 bis 400 als funktionell aktiv gelten, prägen das heutige Verständnis der Geruchswahrnehmung (De la Cruz et al., 2009).

Von der Nase zum Gehirn: Neuronale Pfade der Geruchswahrnehmung

Aktionspotentialbildung und Weiterleitung

Bei einer Interaktion des Geruchsrezeptors mit einem spezifischen Duftstoff wird eine Signaltransduktionskaskade ausgelöst. Ein G-Protein vermittelter Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt zur Öffnung von Kationenkanälen und damit zum Einstrom von Calciumionen in die Rezeptorzelle (Frings, 2001).

Diese Signalübertragung erfolgt über die durchschnittlich 0,2 μm großen Riechfasern, die aus Axonbündeln der Riechzellen bestehen und als Filae olfactoriae die Lamina cribrosa durchdringen (Gasser, 1956). Auf jeder Seite verlaufen diese Filae olfactoriae weiter zum Bulbus olfactorius, wo eine erste synaptische Verschaltung stattfindet und weiterhin eine Lateralisierung des Geruchssinns beibehalten wird (Benarroch, 2010). Die Gesamtheit der Filae olfactoriae bildet den Nervus olfactorius, den ersten Hirnnerven (Crespo et al., 2019).

Die bewusste Geruchswahrnehmung entsteht durch Projektionen des Bulbus olfactorius zum primären olfaktorischen Kortex und zum Thalamus sowie durch weitere Verbindungen zum orbitofrontalen Kortex und zum Hippocampus (Gottfried, 2010). Der Hippocampus, der als Teil des limbischen Systems hauptsächlich an der Gedächtnisbildung beteiligt ist, ermöglicht die dauerhafte Speicherung von Geruchserinnerungen (Gourévitch et al., 2010)

Der Bulbus olfactorius steht mit dem Hypothalamus in Verbindung, der lebenswichtige Funktionen wie die Nahrungsaufnahme und das Sexualverhalten steuert (Heimer and Larsson, 1967). Diese Weiterleitung der Geruchssignale in sekundäre und tertiäre Hirnareale ist entscheidend für die Integration von Geruchsinformationen in unser Bewusstsein und emotionales Erleben (Cross et al., 2004). Im Gegensatz zu anderen Sinnessystemen ermöglicht das Riechsystem eine direkte Signalübertragung zum Neokortex. Dies erschwert die bewusste Unterdrückung von Geruchsreizen im Vergleich zu anderen Sinnesmodalitäten (Pelzer, 2016). Die enge Verbindung zwischen Gerüchen und starken Erinnerungen oder Gefühlen lässt sich durch die direkten Verbindungen des Geruchssystems zu den Gedächtnis- und Gefühlszentren des Gehirns erklären (Sullivan et al., 2015).

Histologische Architektur des Bulbus olfactorius

Der Bulbus olfactorius zeichnet sich durch eine charakteristische laminare Struktur aus, die die Grundlage für die periphere olfaktorische Signalverarbeitung bildet (Yang et al., 1998, Mori et al., 1999). Die periphere Schicht des Bulbus olfactorius wird von den afferenten marklosen Axonen der olfaktorischen Rezeptorneuronen gebildet. Diese Axone erreichen den Bulbus olfactorius und ziehen in die darunter liegende glomeruläre Schicht, wo sie Synapsen mit den primären Dendriten der sekundären Sinneszellen bilden (Buck and Axel, 1991, Lowe, 2013). In den Glomeruli verzweigen sich die afferenten Axone und bilden Synapsen mit den Dendriten der Mitral- und Büschelzellen (Yoshihara and Mori, 1997). Die aus den Mitral- und Büschelzellen entstammenden Axone bilden den Tractus olfactorius. Darüber werden die Geruchssignale, in Teilen kreuzend zum primären Riechhirn geleitet.

Dort interagieren sie im piriformen Kortex mit den Pyramidenzellen, die verschiedene Glutamatrezeptoren exprimieren, und tragen zur Bildung des komplexen Geruchseindrucks bei (Smith et al. 2009, Rankin et al. 2009). Aus den zentralen Hirnregionen ziehen efferente Nervenfasern zurück zum Bulbus olfactorius und modulieren die olfaktorischen Funktionen, einschließlich Habituation (Wilson, 1998).

Zentrale Verarbeitungswege des olfaktorischen Systems

Der Nervus olfactorius, der der viscerosensiblen Geruchswahrnehmung dient, unterscheidet sich wie der Nervus opticus von den anderen Hirnnerven dadurch, dass er nicht aus dem Hirnstamm entspringt und sich eher als ein vorgeschaltetes Hirnteil als ein klassisch definierter Hirnnerv präsentiert (Harrison, 1981). Die ersten zentralen Verarbeitungsstellen des Riechsystems sind die Synapsen zwischen den primären Riechnerven und den sekundären Neuronen, den Mitral- und Büschelzellen. Anschließend kommt es zur Bildung des Tractus olfactorius, indem die Mitral- und Büschelzellen zusammenlaufen. Dieser Tractus teilt sich vor der Substantia perforata anterior in die Stria olfactoris lateralis und Stria olfactoria medialis (Mackay-Sim et al., 2006b).

Die Stria olfactoria lateralis zieht über den Limen insulae zum Corpus amygdaloideum, zur Area entorhinalis und zum Gyrus ambiens, der den primären olfaktorischen Kortex (Area piriformis) enthält. Ein drittes Neuron leitet die Information zum anterioren Teil des Gyrus parahippocampalis, einem wichtigen Bereich für die kortikalen Projektionsfelder und das Assoziationsareal des Riechsystems. Von der Area praepiriformis erfolgt eine Verschaltung zum Hippocampus, der die dauerhafte Speicherung der Geruchsinformation unterstützt. Die geringe Filterwirkung des Hippocampus erleichtert die Speicherung von Geruchseindrücken (Echevarria-Cooper et al., 2021).

Die Faserbahn des Stria olfactoria medialis endet vor der Commissura anterior und an den Kernen in der Area septalis unterhalb des Balkenkniees.

Die Integration olfaktorischer Signale in die Gesamtwahrnehmung der Umwelt erfolgt über Verbindungen zur kontralateralen Hemisphäre, zum limbischen System und zum Hypothalamus. Über das Tuberculum olfactorium bestehen weiterhin Verbindungen zum Thalamus, zur Geruchsidentifikation (Zhao et al., 2023).

Der Thalamus fungiert normalerweise als zentrale Schaltstelle für sensorische Systeme, allerdings kann die olfaktorische Projektion diese Schaltstelle umgehen. Diese einzigartige Eigenschaft verleiht der Geruchswahrnehmung eine besondere Bedeutung im Kontext der Umweltwahrnehmung. Gleichzeitig ergibt sich daraus auch eine Notwendigkeit für alternative Filtermechanismen für olfaktorische Prozesse, da die Intensität von Gerüchen, wie z.B. abstoßende Gerüche, nicht willentlich moduliert werden kann.

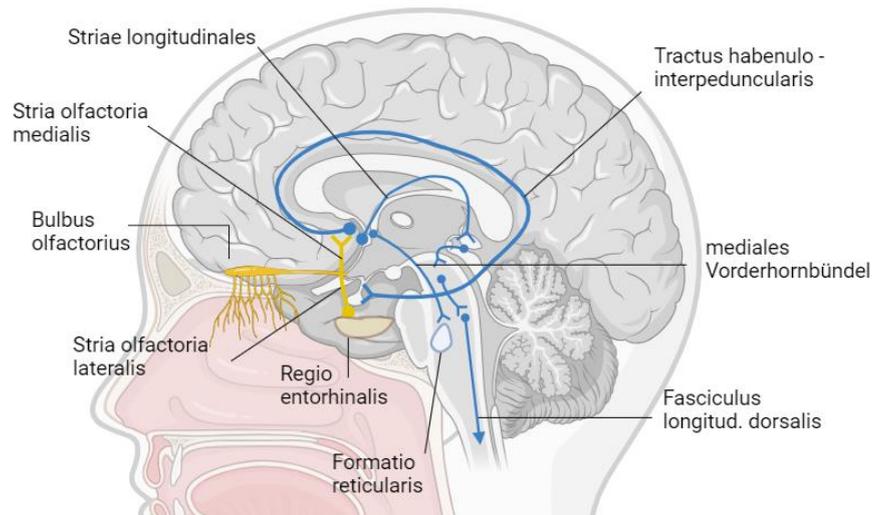


Abbildung 5 Tractus olfactorius mit Riechbahn, Abbildung erstellt mit biorender.com

Verbindungen mit anderen Hirnarealen

Das Riechsystem ist einzigartig in seiner direkten Verbindung zu zentralnervösen Strukturen, die weit über die primäre Sinneswahrnehmung hinausgeht und sowohl bewusste als auch unbewusste Reaktionen auf Gerüche bedingt. Beispielsweise führen angenehme Umgebungsgerüche dazu, dass wir einen Restaurantbesuch mehr genießen (Guéguen and Petr, 2006). Ein weiteres Beispiel ist die Steigerung der Explorationstendenzen bei der Kundschaft durch Düfte, die nostalgische Erinnerungen wecken (Orth and Bourrain, 2008). Diese Phänomene stehen in engem Zusammenhang mit den Verbindungen des olfaktorischen Systems zum Hypothalamus, zum Thalamus und insbesondere zum limbischen System (Mackay-Sim et al., 2006b).

Das limbische System dient der Steuerung von Lern-, Gedächtnis- und Gefühlfunktionen sowie der vegetativen Regulation von Nahrungsaufnahme, Verdauung und Fortpflanzung. Die emotionale Bewertung von Gerüchen und ihre Verarbeitung zu Langzeiterinnerungen sind wesentliche Funktionen dieser Hirnstrukturen (Sullivan et al., 2015). Eine wichtige Nervenbahn ist der Fasciculus telencephalicus medialis (mediales Vorderhirnbündel) des Hypothalamus, wodurch reziprok Hirnstamm, Hypothalamus und präfrontalen Cortex verbunden werden. Dies beeinflusst physiologische Reaktionen wie die Nahrungsaufnahme und Hedonik auf Gerüche.

Die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen und ihre Verarbeitung mit anderen Sinnesmodalitäten erfolgt hauptsächlich im Neo- und Mesokortex. Die Unterscheidung von Gerüchen und deren Identifikation wird insbesondere durch den orbitofrontalen Kortex beeinflusst (Kjelvik et al., 2012). Komplexe Gerüche aktivieren neben der Amygdala und dem piriformen Kortex auch den Hippocampus, den Nucleus caudatus, das Cerebellum und den visuellen Kortex. Die Amygdala ermöglicht die emotionale Bewertung und Erkennung von Gerüchen (Zald and Pardo, 1997, Buchanan et al., 2003). Insgesamt spielt der orbitofrontale Kortex die wichtigste Rolle bei der Identifizierung, Unterscheidung und Wiedererkennung von

Gerüchen (Mainland et al., 2014). So zeigten PET-Untersuchungen signifikante Aktivierungen im amygdala-piriformen, orbitofrontalen, insulären und cingulären Kortex sowie im rechten Thalamus während der Geruchsexposition (Savic et al., 2000).

Es ist daher nicht verwunderlich, dass bei zentralnervösen Störungen auch die Riechfunktion mitbeteiligt ist. So neigen PatientInnen mit Riechstörungen vermehrt zu Depressionen, bzw. PatientInnen mit Depressionen vermehrt zu Riechstörungen (Nordin and Brämerson, 2008) (Croy et al., 2012). Beim Morbus Parkinson treten Einschränkungen der Riechfunktion bereits früh auf (Haehner et al., 2009). Auch Wahrnehmungen anderer Sinne, wie z. B. Umgebungsgeräusche, können die Geruchswahrnehmung und die hedonische Bewertung von Gerüchen beeinflussen (Seo und Hummel, 2011).

Von der Geruchsschwelle zur Adaptation: olfaktorische Wahrnehmung

Geruchsschwelle

Die Empfindlichkeit gegenüber Geruchsstoffen hängt von der Molekülstruktur und der Elektrostatik des Geruchsmoleküls ab (Wolf et al., 2017). Man unterscheidet zwischen der Nachweisgrenze, d.h. der minimalen Konzentration eines Geruchsstoffes, die gerade noch wahrgenommen werden kann, und der Erkennungsschwelle, bei dem der Geruch auch identifiziert wird (Murthy et al., 2009). Typischerweise liegen die spezifischen Nachweisschwellen für geruchsaktive Moleküle im pikomolaren Bereich (Wolf et al., 2017, Walker et al., 2003). Die Nachweisgrenze, d.h. die minimale Anzahl von Molekülen, die erforderlich ist, um eine Substanz spezifisch zu identifizieren, liegt dagegen deutlich höher (Etter, 2007). Die Bestimmung der Erkennungsschwelle erfolgt durch den Einsatz von Geruchsexpositionsgeräten wie z.B. Riechstiften (Hummel et al., 1997).

Lateralisation

Unsere Sinneswahrnehmungen wie Sehen und Hören zeigen oft Seitendifferenzen, die auch beim Geruchssinn auftreten (Brand et al., 2001). So neigen Menschen dazu, Gerüche auf einer Seite der Nase stärker wahrzunehmen (Brand et al., 2001). Dieser Effekt beginnt bereits beim Einatmen: Etwa alle zwei Stunden ist der Nasenluftstrom in einem Nasenloch stärker, was auf ein zyklisches Anschwellen der Nasenmuscheln zurückzuführen ist (Dalal et al., 2020).

Nach der Inhalation von Duftstoffen wird der piriformen Kortex aktiviert, der hauptsächlich ipsilaterale Afferenzen aus dem Bulbus olfactorius (Suzuki and Bekkers, 2011) erhält und ebenfalls kontralaterale Verbindungen bestehen (Bekkers and Suzuki, 2013). Diese neuronale Vernetzung führt zu einem konsistenten bilateralen Geruchseindruck im Alltag. Die Aktivität der Hemisphären ist zum Teil spezifischen Aufgaben zugeordnet. Die linke Hemisphäre verarbeitet eher die semantischen und hedonischen Inhalte eines Duftes,

während die rechte Hemisphäre mehr mit der Erkennung eines Duftes beschäftigt ist (Savic and Berglund, 2000). Eine durchgängige bilaterale Aktivierung zentraler olfaktorischer und limbischer Strukturen konnte mit bildgebenden Verfahren wie PET und funktioneller Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden, unabhängig davon, welches Nasenloch stimuliert wurde (Savic, 2005). Die AutorInnen interpretierten diese konsistente bilaterale Aktivierung bei monorhinaler Duftpräsentation als Beweis für eine funktionell effiziente interhemisphärische Kommunikation.

Seitenunterschiede in der Riechleistung und damit im Bulbusvolumen wurden bei 15 bis 25 % gesunder ProbandInnen gefunden (Negoiias et al., 2013). Als Ursachen werden einseitiges Trauma (Li et al., 2023), Tumor, Sinusitis oder Nasenseptumdeviation (Altundag et al., 2014) (Özkiris et al., 2017), aber auch idiopathische Ursachen diskutiert. Des Weiteren wurde beim Menschen beobachtet, dass im zunehmenden Alter die Seitendifferenz der Riechfunktion zunimmt (Buschhüter et al., 2008).

Der Einfluss der lateralen Hemisphärendominanz auf die Erkennung und Kategorisierung von Gerüchen stellt eine schwer quantifizierbare Variable in Studien zur peripheren und zentralen Geruchsverarbeitung dar. Die Lateralisation korreliert häufig mit anderen Faktoren, wie z.B. der Händigkeit (Hummel et al., 1998). Insbesondere beim Riechen bietet die Möglichkeit des direkten Intrasubjektvergleichs durch den einseitigen Verschluss eines Nasenlochs Einblicke in die lateralisierte Geruchswahrnehmung. So konnte in Tierversuchen mit Ratten durch einen einseitigen chirurgischen Verschluss gezielt eine Lateralisierung des Bulbus induziert werden. Die Autoren vermuten, dass dies auf Veränderungen in der Anzahl oder Größe von Neuronen und/oder Gliazellen zurückzuführen ist (Frazier and Brunjes, 1988).

Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit einer lateralisierten Testung zur genauen Beurteilung des allgemeinen Riechvermögens, da Seitenunterschiede in der Riechleistung subjektiv häufig nicht wahrgenommen werden (Altundag et al., 2014) (Fyrmpas et al., 2012). Binasale Messungen spiegeln oft nur die Riechleistung des dominanten Nasenlochs wider (Hornung et al., 1990).

Dynamik der olfaktorischen Wahrnehmung: Gewöhnung

Bei der olfaktorischen Habituation kommt es zu einer stimuluspezifischen Abnahme der Geruchsempfindlichkeit, einer Erhöhung der Geruchsschwelle und einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber überschwelligem Reizen (Dalton, 2000). Die Habituation beschreibt dabei eine Verhaltensänderung, während die Adaptation eine auf neuronalen Prozessen beruhende Gewöhnung beschreibt (Pellegrino et al., 2017a). Die olfaktorische Habituation wurde bereits 1995 als Form der neuronalen Plastizität beschrieben (Colbert and Bargmann, 1995). Diese selektive Sensibilität ermöglicht es Lebewesen, ihre Aufmerksamkeit auf unmittelbare Bedrohungen zu richten, wie z.B. dem Geruch von Feuer und entsprechende Überlebensstrategien zu aktivieren (Pellegrino et al., 2017a).

Adaptation

An der Anpassung an Umgebungsgerüche sind sowohl periphere als auch zentrale Verarbeitungsprozesse beteiligt. Diese sind klinisch schwer zu unterscheiden, da sie gleichzeitig ablaufen und sich in den klinisch erfassten Outcomeparametern überlappen.

Zentrale zerebrale Prozesse führen im Vergleich zu peripheren Mechanismen deutlich schneller zu einer Adaptation und einer subjektiv wahrnehmbaren Reduktion der Geruchsintensität. Klinisch resultiert dies in einer beschleunigten Anpassung an kontinuierliche Geruchsreize (Pellegrino et al., 2017a). Ein kortikales Korrelat der Adaptation an Umgebungsgerüche zeigt sich in einer schnellen Aktivitätsabnahme der mittels fMRT gemessenen Reizantwort des primären olfaktorischen Kortex, des piriformen Kortex und der Amygdala (Wilson and Linster, 2008) (Sobel et al., 2000) (Poellinger et al., 2001). Im Vergleich dazu war die Abnahme der Aktivität im Bulbus olfactorius in fMRI-Studien weniger ausgeprägt (Wilson, 1998). Dabei reagieren die Hirnregionen unterschiedlich auf die Stimuli je nach Dauer der Stimuli.

Die peripheren Adaptationsprozesse setzen unmittelbar nach der Bindung eines Duftmoleküls an Geruchsrezeptoren ein. In Vollzell-Patch-Clamp-Experimenten konnte gezeigt werden, dass Rezeptorzellen auf olfaktorische Stimulation mit einem einwärts gerichteten Kationenstrom bei Duftstoffbindung reagieren. Sowohl cAMP als auch cGMP waren in der Lage, ähnliche Ströme zu induzieren, wie sie durch Gerüche hervorgerufen werden. Die Reaktion auf cAMP führte darüber hinaus zu einer Desensibilisierung, was cAMP als zentralen sekundären Botenstoff charakterisiert. Diese Rolle wird durch die Tatsache untermauert, dass GTP- γ -s (permanente Aktivierung von G-Proteinen) den geruchsinduzierten Strom verstärkte, während GDP- β -s (Hemmung von G-Proteinen) ihn unterdrückte. Die Latenz dieser Reaktionen wird durch die Aktivierung der G-Proteine und die Akkumulation von cAMP erklärt, während die Abnahme des Stroms mit der Hydrolyse der zyklischen Nukleotide korreliert (Chen and Yau, 1994) (Firestein et al., 1991). Darüber hinaus führt die Bindung von Calcium an Calmodulin zur Aktivierung einer cAMP-abbauenden Phosphodiesterase (Yan et al., 1995) und zu einer Abnahme der Kanalaffinität für cAMP (Chen and Yau, 1994). Die Wiederherstellung der Kalziumhomöostase und damit der Rezeptorsensitivität beruht auf der Aktivität eines Na⁺/Ca²⁺-Austausches (Noé et al., 1997).

Wiederholte Exposition gegenüber Geruchsreizen gleicher Konzentration führt zu einer Abnahme des Outputs des Bulbus olfactorius. Dies wurde in Studien an Mäusen durch Messung der Aktivität der Nervenendigungen an apikalen Dendriten mittels Zweifarben-Bildgebung festgestellt (Storace and Cohen, 2021).

Kreuzadaptation

Neben der Adaptation an einen spezifischen Duftstoff treten bei der Geruchswahrnehmung häufig Kreuzadaptation auf, bei denen die Adaptation an einen Duftstoff auch die Wahrnehmung anderer Duftstoffe beeinflusst. Dies unterstreicht die Grenzen der von Emil Fischer beschriebenen Schlüssel-Schloss-Analogie (Lichtenthaler, 1995). Obwohl dieses Prinzip in der Untersuchung der Riechfunktion häufig genutzt wird, um zu verstehen, wie die

molekulare Struktur eines Duftstoffes zu einem passenden Rezeptor "passt" (Randebrock, 1968) (Hainer, 1964), spiegelt es nicht vollständig die Realität der Geruchswahrnehmung wider, insbesondere im Zusammenhang mit adaptiven und kreuzadaptiven Prozessen. Kreuzadaptationen treten häufig bei chemisch ähnlichen Substanzen auf. Jedoch führen chemisch ähnliche Substanzen, nicht notwendigerweise zu Kreuzadaptationen (Pierce et al., 1995). Pierce et al. fanden keine Kreuzadaptation gegenüber chemisch sehr ähnlichen Duftstoffen, die als Achselschweiß und Fruchtgeruch wahrgenommen wurden.

Habituation

Habituation, wie von Thompson und Spencer 1966 definiert, beschreibt eine abnehmende Verhaltensreaktion auf wiederholte Reize ohne sensorische oder motorische Ermüdung. In klinischen Untersuchungen zeigt sich bei wiederholter oder anhaltender Reizexposition, dass eine Habituation in allen Sinnessystemen auftritt und sich in Verhaltensänderungen manifestiert (Rankin et al., 2009), z.B. in autonomen Reaktionen wie der Senkung der Herzfrequenz bei bekannten Gerüchen (McDonald et al., 1964). Ein typisches Untersuchungsmaß für Habituation beim Menschen ist die subjektiv reduzierte Intensitätswahrnehmung (Pellegrino et al., 2017a) (Dalton, 2000).

Dabei definierten Thompson und Spencer bereits 1966, dass die Habituation durch die Stimulationsfrequenz und die Dauer des Expositionsimpulses beeinflusst wird: Höhere Frequenzen und längere Impulse verstärken die Habituation, und auch kürzere Interstimulusintervalle beschleunigen die Habituation (Rankin et al., 2009). Dabei führen schwächere Reize zu einer schnelleren Habituation, welche in einigen Studien sogar zu einem gänzlichen Verlust der Reizwahrnehmung führte (Pellegrino et al., 2017a) (Cain and Polak, 1992) (Stuck et al., 2014).

Beim Vergleich verschiedener sensorischer und physikochemischer Eigenschaften zeigte sich, dass eine trigeminale Stimulation, ein hoher Dampfdruck, ein niedriges Molekulargewicht und eine geringe Anzahl an Doppelbindungen die Habituation verminderten, während auch angenehm empfundene Gerüche zu einer langsameren Habituation führten (Pellegrino et al., 2017a)

Altersbedingte Veränderungen in der Geruchswahrnehmung und Adaptationsgeschwindigkeit

Mit zunehmendem Alter berichten PatientInnen immer häufiger über einen Verlust des Geruchssinns, der mit einer verminderten Identifizierung, Wahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen einhergeht (Pellegrino et al., 2017a). Die Prävalenz der Riechminderung steigt ab dem 40. Lebensjahr exponentiell an, so dass in Studien 14 bis 50 % der über 65-Jährigen und bis zu 80 % der über 80-Jährigen eine Riechminderung angeben (Patel et al., 2022) (Murphy et al., 2002) (Landis et al., 2003) (Bhatia-Dey and Heinbockel, 2021). Dieser als Presbyopie bezeichnete Verlust des Geruchssinns im Alter geht häufig mit

dem klinischen Bild einer trockenen Nase und nasaler Obstruktion als strukturelle Veränderungen einher (Mackay-Sim et al., 2006a).

Der Verlust des Geruchssinns ist mit Alzheimer-ähnlichen Degenerationsmustern des Gehirns im MRT bei nicht dementen älteren Personen assoziiert. In diesen Studien korrelierte die strukturelle Integrität im MRT mit der klinischen Riechleistung (Segura et al., 2013). Im Vergleich zu jüngeren Untersuchungsgruppen zeigen ältere Untersuchungsgruppen während der Geruchsexposition eine geringere Aktivierung im Frontallappen, den perisylvischen Regionen und den cingulären Gyri, gemessen anhand der aktivierten Voxel (Yousem et al., 1999).

So zeigten Untersuchungen bei älteren ProbandInnen eine schnellere olfaktorische Adaptation und eine langsamere Erholung im Vergleich zur jüngeren Gruppe. Nach der Adaptation war die olfaktorische Diskrimination bei beiden Gruppen schlechter, erholte sich aber bei den Jüngeren während der Erholung schneller (Stevens, 1989) (Pellegrino et al., 2017a). Der altersbedingte Verlust des Geruchssinns kann in elektroenzephalographischen Untersuchungen mit einer Amplitudenabnahme und Latenzverlängerung nachgewiesen werden. Die Geruchsschwellen korrelierten mit Amplitudenänderungen der „olfactory event related potentials“ und der „trigeminal event related potentials“, wobei Testpersonen mit geringerer Sensibilität eine stärkere elektrophysiologische Adaptation zeigten (Li et al., 2023).

Eine Korrelation zwischen Riechfunktion und Bulbusvolumen bleibt auch im Alter erhalten, so dass das Bulbusvolumen mit zunehmendem Alter abnimmt. Dies deutet auf eine Abnahme der Glomeruluszahl und einen Verlust an glomerulären Dendriten und Mitralzellen hin (Buschhüter et al., 2008). Das olfaktorische Epithel selbst weist mit zunehmendem Alter vermehrt Metaplasien, Zysten und Neurome auf und die Epitheldicke korreliert zudem negativ mit dem Alter (Paik et al., 1992) (Fitzek et al., 2022). Eine mögliche Ursache wird in der Exposition des Nasenepithels gegenüber Infektionen, Toxinen und Chemikalien gesehen. Dies wird als Prädisposition für histopathologische Schädigungen und Degenerationen und eine Zunahme dysplastischer Epithelien angesehen (Imamura and Hasegawa-Ishii, 2016). Eine Anmerkung der ForscherInnen war jedoch, dass respiratorische Metaplasien und olfaktorische Degenerationen auch bei normal riechenden Erwachsenen auftreten.

Ausgehend von diesen Beobachtungen diskutieren einige Studien die Abnahme der Riechfunktion als Frühindikator für neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer und hier sogar für die Stadieneinschätzung, die Differentialdiagnose und möglicherweise die Vorhersage des Therapieerfolgs (Marin et al., 2018, Fatuzzo et al., 2023).

II. Studienhintergrund, Ziele und Hypothesen

Studienhintergrund

Die Fähigkeit, sich adäquat an Umgebungsgerüche anzupassen, ist ein zentraler Aspekt der Riechfunktion, der wesentlich zur Lebensqualität und zur Erkennung von Gefahrensituationen beiträgt (Croy et al., 2014). Frühere Studien konnten mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Riechfunktion (Hummel et al., 1997) sowie eine beschleunigte Adaptation an Umgebungsgerüche (Stevens, 1989) bei Testgruppen beobachten. Eine nicht adäquate Anpassung des olfaktorischen Systems kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, da es entweder zu einer Überstimulation kommt, wodurch neu auftretende Gerüche nicht adäquat wahrgenommen werden können (Croy et al., 2014).

Um den Habituationsprozess und die Unterschiede zwischen peripheren und zentralen Prozessen zu untersuchen, unterscheiden wir zwischen bilateraler und unilateraler Habituation bei einseitiger Geruchsexposition. Diese Unterscheidung soll Aufschluss darüber geben, auf welcher Ebene, die bei älteren Personen zuvor beschriebene, schnellere Habituation stattfindet. Darüber hinaus sollen mögliche Kreuzadaptationen untersucht werden, indem die Habituation nicht nur an den exponierten Rosenduftstoff Phenylethylalkohol (PEA), sondern auch an Ananas- und Kaffeeduft untersucht wird.

Studienziele

Das Hauptziel dieser Studie ist es, mit psychophysischen Methoden zu untersuchen, inwieweit eine olfaktorische Habituation bei lateralisierter Duftexposition mit PEA stattfindet und ob diese Habituation seitendifferent ist. Zusätzlich wird die Adaptation an zwei weiteren Duftstoffen (Ananas und Kaffee) getestet. Durch die differenzierte Betrachtung einer jüngeren und einer älteren Testgruppe soll überprüft werden, ob sich ältere Personen schneller und stärker an Gerüche adaptieren als jüngere und ob dabei auch zentralnervös vermittelte Prozesse eine Rolle spielen.

Primäre Hypothese:

Die Exposition mit PEA führt zu einer Habituation, die bei älteren Testpersonen stärker ausgeprägt ist als bei jüngeren, in Form einer Reduktion der Geruchsschwelle.

Sekundäre Hypothesen:

- Die Exposition führt zu einer Abnahme der subjektiven Intensitätswahrnehmung mit einer Zunahme der hedonischen Bewertung.
- Die älteren Testpersonen zeigen nach der Exposition eine höhere Abnahme der subjektiven Intensitätsbewertung und eine Zunahme der hedonischen Bewertung des PEA-Duftstoffes im Vergleich zu jüngeren Testpersonen.
- Der Ausgangszustand der nasalen Durchgängigkeit korreliert mit dem subjektiven Intensitätsempfinden und der hedonischen Bewertung.

- Nach PEA-Exposition ist auch die Wahrnehmung von Kaffee- und Ananasgerüchen im Sinne einer Kreuzadaptation reduziert.
- Die periphere Adaptation an den exponierten Duftstoff unterscheidet sich von den zentralen Adaptationsprozessen, da letztere durch eine bilaterale, erstere durch eine unilaterale Adaptation gekennzeichnet sind und somit die Höhe der Riechschwellenadaptation ipsilateral zur Expositionsseite höher ist.
- Die nasale Durchgängigkeit nimmt bei Exposition mit einem als angenehm empfundenen Geruch wie PEA, zu.
- Eine höhere nasale Durchgängigkeit geht mit einer höheren Intensitätswahrnehmung einher.
- Die Intensitätswahrnehmung korreliert negativ mit der hedonischen Bewertung, so dass Testpersonen, die den Geruch als sehr intensiv empfinden, ihn nicht als sehr angenehm bewerten.
- Die Geruchsschwelle des PEA-Geruchs korreliert mit der Geruchserkennungsleistung und kann diesbezüglich als Indikator angesehen werden.

III. ProbandInnen, Methodik und Materialien

Ethik und Datenschutz

Dieses prospektiv klinische Forschungsvorhaben erhielt am 14.12.2021 ein uneingeschränktes positives Votum der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden (AZ: BO-EK-565122021). Alle dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen fanden von Januar bis November 2022 statt und entsprachen in allen Teilen der Deklaration von Helsinki. Alle Testpersonen wurden umfassend informiert und haben schriftlich in die Studie eingewilligt.

Die Untersuchungsdaten wurden pseudonymisiert gespeichert, indem aus dem Einschlusszeitpunkt den Inhalten des Vor- und Nachnamens ein persönlicher Code generiert wurde. Die Zuordnung von Klarnamen und ProbandInnenpseudonymen war zu jedem Zeitpunkt ausschließlich der Studienleiterin möglich.

Nach Abschluss der Messungen wurden die Rohdaten und Unterlagen gesichert und auf den Servern der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden revisionssicher archiviert.

Rekrutierung und Auswahl der Testgruppen

Zur Rekrutierung eines gesunden Personenkollektivs wurden Informationsaushänge im Klinikgebäude aufgehängt. Zusätzlich erfolgte eine Rekrutierung aus dem persönlichen Umfeld der Studienleiterin. Allen potenziellen Teilnehmenden wurde eine Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden zwischen der ersten Information über die Studie und der Teilnahme eingeräumt, um die Freiwilligkeit der Teilnahme zu gewährleisten. Die Teilnahme erfolgte unentgeltlich.

Insgesamt nahmen 80 Personen an der Studie teil, nachdem die zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft worden waren. Die Eignungsprüfung erfolgte durch ein standardisiertes Anamneseverfahren (vgl. Anhang VIII.I). Hierbei erfüllten 7 Personen nicht die Einschlusskriterien und wurden von der Studie ausgeschlossen. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Teilnehmenden umfassend über die Ziele der Studie, den erforderlichen Zeitaufwand, die Datenschutzbestimmungen und den detaillierten Untersuchungsablauf informiert. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde eingeholt. Darüber hinaus wurden alle Teilnehmenden darauf hingewiesen, dass sie ihr Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung und Veröffentlichung der Daten jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen können.

Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Einwilligungsfähigkeit und eine schriftliche, informierte Einwilligung. Die Teilnehmenden mussten über ein normales Riechvermögen verfügen und entweder zwischen 18 und 35 Jahre alt oder älter als 55 Jahre sein.

Ausschlusskriterien waren Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Schlaganfall in der Anamnese, neurologische Störungen/ Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit/Drogenkonsum,

(siehe Anhang VIII.I), Vorliegen einer malignen Erkrankung und Schwangerschaft. Der Menstruationsstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde erhoben, um Probandinnen während der Menstruation auszuschließen. Weitere Ausschlussgründe waren akute oder chronische Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen, Voroperationen im HNO-Bereich, ein akuter Asthmaanfall oder die Anwendung von Antihistaminika oder Nasensprays sowie Fieber oder andere Infektionszeichen innerhalb der letzten 14 Tage. Testpersonen, die innerhalb des letzten Jahres geraucht hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Studienablauf und Methodik

Die in dieser Arbeit präsentierte Studie wurde mit einer Kohorte von 80 gesunden Testpersonen durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten, fanden alle Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen zwischen 08:00 und 12:00 Uhr. Einflussfaktoren wie die Umgebungstemperatur und der Raumgeruch wurden dadurch kontrolliert und standardisiert gehalten werden.

Die Teilnehmenden wurden instruiert, am Tag der Untersuchung auf Koffeinkonsum, Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivitäten zu verzichten. Eine Flüssigkeitszufuhr mit Wasser bis vor Versuchsbeginn war erlaubt. Vor Untersuchungsbeginn wurde das subjektive Wohlbefinden erfasst durch das Erfragen des aktuellen Gemüts- und Gesundheitszustandes. Die Eignungsprüfung basierte auf einem Screeningbogen (siehe Anhang VIII.I) und umfasste die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine umfassende Aufklärung über die Studie. Nach Abschluss der Aufklärung wurden die ProbandInnen aufgefordert, die Einverständniserklärung zum Datenschutz und zur PatientInnenaufklärung zu unterschreiben. Anschließend erfolgte eine Auswertung des Anamnesebogens der persönlichen und gesundheitsbezogenen Daten der Teilnehmenden (vgl. Anhang VIII.I).

Vor Beginn der Untersuchung wurde eine 20-minütige Akklimatisierung der ProbandInnen an die Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum eingehalten. Der Untersuchungsraum war so konzipiert, dass standardisierte Umgebungsbedingungen gewährleistet waren und potenziell ablenkende Faktoren wie Umgebungsgeräusche minimiert wurden. Dies schloss explizit das Ausschalten von Mobiltelefonen und anderen störenden Geräten ein, um eine möglichst störungsfreie Untersuchungsumgebung zu schaffen.

Die Testpersonen blieben während der Untersuchung in sitzender Position. Eine schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs findet sich in Abbildung 6.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine Normosmie, die zu Beginn mit Riechstiften nach Hummel et al. 1997 überprüft wurde. Die Riechtests wurden seitengetreunt durchgeführt, wobei zunächst die Riechschwelle auf der geruchsexponierten Seite - im Folgenden als "Interventionsseite" bezeichnet - und anschließend auf der Kontrollseite bestimmt wurde. Während dieser Zeit waren die Testpersonen verblindet und die jeweilige Nasenseite mit einem Microfoam-Pflaster der Firma 3M in Neuss abgeklebt, um eine einseitige Duftexposition zu gewährleisten. Die Versuchsperson wurden anschließend aufgefordert an einem dargebotenen Sniffin' Stick zu riechen. Dies wurde fünfmal wiederholt, um anschließend einen Mittelwert zu berechnen. Die gleiche Prozedur wurde auf der

Kontrollseite durchgeführt. Anschließend wurden die drei Düfte Rose, Ananas und Kaffee jeweils seitengetreunt hinsichtlich ihrer subjektiv empfundenen Intensität und Hedonik bewertet. Zusätzlich wurden eine dreifache Messung der nasalen Luftdurchgängigkeit seitengetreunt mit einem Peak Flow Meter erfasst.

Als weiterer Teil zur Bestimmung der Normosmie wurde ein simultaner nasaler Identifikationstest mit 16 Alltagsdüften durchgeführt. Die dargebotenen Gerüche sollten einem von vier Begriffen zugeordnet werden. Die zu diesem Zeitpunkt erfassten Geruchsparameter werden im Folgenden als Zeitpunkt t0 bezeichnet.

Zwischen den Untersuchungen wurden Pausen von mindestens 10 Minuten eingelegt, um eine Adaptation an die Geruchsstoffe zu vermeiden. Nach den Voruntersuchungen erfolgte eine zehninütige einseitige PEA-Exposition mittels Nasenclip. Die Auswahl der geruchsexponierten Seite erfolgte alternierend, so dass bei den ProbandInnen abwechselnd die rechte und linke Nasenseite ausgewählt wurde. Die nach der 10-minütigen PEA-Duftexposition seitengetreunten erhobenen Parameter der olfaktorischen Funktionsfähigkeit werden fortan als t1 referenziert.

Anschließend wurden erneut die Geruchsschwelle, die Intensitäts- und Hedonikbewertungen sowie das inspiratorische nasale Atemvolumen, beginnend auf der geruchsexponierten Seite, gemessen. Mindestens 24 Stunden nach der ersten Sitzung wurden die ProbandInnen erneut vorgestellt und einer 2-4-stündigen PEA-Exposition unterzogen. Anschließend wurde erneut seitengetreunt die Geruchsschwelle, die subjektiv empfundene Intensität und Hedonik sowie die nasale Luftdurchgängigkeit beurteilt. Die olfaktorischen Parameter, die nach der mindestens zweistündigen Duftexposition erfasst wurden, werden im Folgenden mit t2 bezeichnet

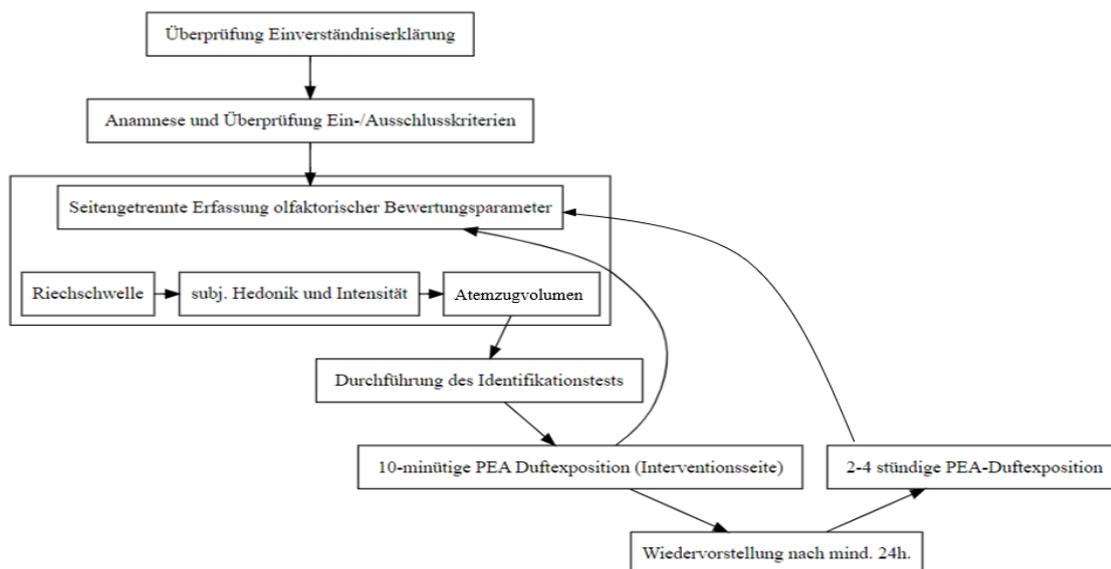


Abbildung 6 Schematische Darstellung des Versuchsablaufs zur Erfassung olfaktorischer Bewertungsparameter, beginnend mit der initialen Messung (t0) als Ausgangspunkt und dann anschließend an die 10-minütige unilaterale PEA-Exposition (t1) und an die 2-4 stündige unilaterale PEA-Exposition (t2)

Olfaktorische Testung mittels Riechstiften („Sniffin‘ Sticks“)

Sniffin‘ Sticks

Die Verwendung von Riechstiften zur Testung nasaler chemosensorischer Leistung wurde erstmals von Kobal et al. (1996) beschrieben. In Hummel et al. (1997) wurde die Verwendung von Riechstiften zur Beurteilung der Riechleistung dargestellt. Die in dieser Studie verwendeten Riechstifte wurden von der Firma Burghart Messtechnik mit Sitz in Holm hergestellt. Der Sniffin‘ Stick entspricht einem Filzstift, befüllt mit Duftstoffen (siehe Abbildung 7). Der Stift hat eine Länge von 14 cm, einen Durchmesser von ca. 1,3 cm und ist mit 4 ml eines Gemisches aus einem Lösungsmittel Propylenglykol und einem Duftstoff in einem festgelegten Verdünnungsverhältnis gefüllt (Hummel et al., 1997). Die Kappe der Sniffin‘ Sticks soll nur kurzzeitig für die Duftdemonstration entfernt werden, um eine Verfälschung der Raumluft und ein Austrocknen der Sniffin‘ Sticks zu vermeiden (Hummel, 2004).

Zur Untersuchung der Riechfunktion mittels Sniffin‘ Sticks werden die Schwellenbestimmung, die Diskriminationsfähigkeit und die Identifikationsfähigkeit der Düfte verwendet, auch TDI-Test (Threshold, Discrimination, Identification) genannt. In dieser Studie wurden die Komponenten des Schwellentests und der Identifikation ausgewertet, da diese Testkomponenten die periphere und zentrale Riechfunktion am besten zu repräsentieren scheinen (Whitcroft et al., 2017b).

Im Auswahlverfahren der Teilnehmenden wurden subjektive Normosmiker durch einen Schwellenwert von mindestens 5 Punkten und einem Identifikationswert ab 11 Punkten eingegrenzt, um ein grundlegendes Riechvermögen sicherzustellen und unerkannte Riechstörungen auszuschließen (Hummel et al., 2007b). Zudem wurden Personen mit Seitendifferenz von > 3 Differenzpunkten in der Riechschwellentestung ausgeschlossen. Aufgrund dieser Ausschlusskriterien wurden weitere 12 Testpersonen ausgeschlossen.



Abbildung 7 Sniffin‘ Stick-Set zur Schwellen- und Identifikationstestung

Bestimmung der Geruchsschwelle

Die Riechschwellenbestimmung wurde seitengetrent durch das Abkleben mit einem Microfoam Pflaster und mit den Sniffin' Sticks untersucht. Das Sniffin' Sticks-Set beinhaltete 48 Stifte, die in 16 Triplets unterteilt wurden. Jedes Triplet enthielt einen Stick mit Phenylethylalkohol (PEA, Rosenduft) und die anderen zwei Stifte waren mit einem geruchsneutralen Lösungsmittel gefüllt. Die PEA-Stifte entsprachen einer 16-reihigen Verdünnungsabstufung in einem Verdünnungsverhältnis von 1:2, startend mit der PEA-Höchstkonzentration von 4% (Hummel et. al., 1997).

Die Teilnehmenden wurden mittels einer Schlafmaske visuell verblindet, um eine Beeinflussung durch visuelle Reize sowie eine Identifizierung der PEA-Stiftreihe zu vermeiden. Ziel der Untersuchung war es, die niedrigste Konzentration von Phenylethylalkohol (PEA) zu bestimmen, bei der die Versuchspersonen den Duft wahrnehmen konnten, um seitendifferenziert Geruchsschwellen zu ermitteln und die Riechleistungen nach längerer PEA-Exposition zu vergleichen. Die Testdurchführung umfasste die Darbietung von 3 Sniffin' Sticks, hierbei war es Ziel den PEA-befüllten Stick zu erkennen. Entsprechend dem „triple-forced-choice-Verfahren“ musste die Testperson sich für einen Stift entscheiden, auch wenn kein Duft erkannt wurde. Es wurde keine Rückmeldung über die Richtigkeit der Entscheidungen gegeben. Die 3-sekündige Darbietung des Stiftes eines Triplets erfolgte in randomisierter Reihenfolge in einem Abstand von 3-5 Sekunden und mit 2cm Distanz zur Nase. Zur Vermeidung einer Desensibilisierung wurden zwischen den Triplets 20 Sekunden Pausen eingehalten (Hummel et. al., 1996b).



Abbildung 8 Lateralisierte Riechtestung einer verblindeten Testperson

Die PEA-Duftstäbchen wurde in ansteigenden Konzentrationen präsentiert, bis die Testperson zweimal den Zielduft richtig erkannte, dies wurde als erster Wendepunkt dokumentiert. Entsprechend der Abbildung 9 wurde der Testperson die nächstniedrigen Stufen dargeboten, bis nur einmal oder kein Stift richtig identifiziert wurde und den zweiten Wendepunkt festlegte. Dieser Prozess wurde bis zur genauen Bestimmung der Geruchsschwelle fortgesetzt. Der Test mit sieben Wendepunkten folgte einem standardisierten Schema, wobei der Mittelwert der letzten fünf Wendepunkte den endgültigen

Schwellenwert definierte (Hummel et. al., 1997). Insgesamt konnten die ProbandInnen je nach wahrgenommener Konzentration maximal 16 Punkte erreichen.

▲ ▼ ▲ ▼ ▲ ▼ ▲

Verd.							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11			xx		xx		
12	xx		-	xx	x-	xx	xx
13		x-		-		-	
14	-						
15							
16	-						

Abbildung 9 Bestimmung der Geruchsschwelle

Die Zahlen entsprechen den Stiftnummern 1-16, dabei entspricht 1 der höchsten und 16 der niedrigsten Konzentration. Das „x“ symbolisiert, dass der Stift eines Triplets richtig benannt wurde, das „-“ dokumentiert das Nichtwahrnehmen des Duftes. Ein umkreistes Feld entspricht einem Wendepunkt, dabei wurden die letzten 5 Wendepunkte zur Errechnung eines Schwellenwerts verwendet, Beispielformel zur Schwellenwertberechnung $(11+13+11+13+12): 5 = 12$

Identifikationstest

Die Identifizierung von Alltagsgerüchen stellte einen weiteren Aspekt der Beurteilung des Riechvermögens dar. Der Test bestand aus 16 Sniffin' Sticks mit alltagsrelevanten, überschwelligen Gerüchen. Den Teilnehmenden konnten aus vier Antwortmöglichkeiten (in Text- als auch in Bildform) nach dem Multiple-Choice-Prinzip den entsprechenden Geruch auswählen. Es konnten maximal 16 Punkte erreicht werden. Um die Validität der Testergebnisse zu gewährleisten, wurden nur Testpersonen, die mindestens 11 Düfte richtig zuordnen konnten, in die weitere Untersuchung einbezogen. Im Gegensatz zum Schwellentest, bei dem die Versuchspersonen verblindert waren, erfolgte die Darbietung der Riechstifte hier ohne Verblindung und nicht seitengetrent.

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

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen) beidseits

Abbildung 10 Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests der 16 Gerüche. Die gelb markierten Felder stellen die richtigen Duftbezeichnungen dar.

Erfassung des nasalen inspiratorischen Atemflussrate mittels Peak Nasal Inspiratory Flow

Die Durchgängigkeit der Nasenwege ist ein wichtiger Indikator für die nasale Gesundheit und beeinflusst die respiratorische Leistungsfähigkeit. In der vorliegenden Arbeit wurde der Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) als Surrogatparameter zur Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit verwendet. Der PNIF ist ein direktes Maß für den maximalen Luftstrom während der nasalen Inspiration und dient somit als objektives Maß für die nasale Obstruktion. In vorherigen klinischen Anwendungen hat diese Methode eine hohe Korrelation mit dem nasalen Atemwegwiderstand und eine hohe Reproduzierbarkeit gezeigt.

Zur Messung der PNIF wurde das In-Check PNIF-Messgerät der Firma Clement Clarke International und Aufsatzmasken von Dräger verwendet, das eine seitengetrennte Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit durch das Abkleben mit einem Microfoam Pflaster ermöglicht. Die Testpersonen wurden angewiesen, bei geschlossenem Mund kräftig durch die Nase einzusatmen. Nach einer Gewöhnungsphase wurden drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt, wobei der höchste erreichte Wert (L/Min) ausschlaggebend war.



Abbildung 11 PNIF-Messgerät und Aufsatzmaske

Subjektive Bewertung der olfaktorischen Reize mittels visueller Analogskala

Zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung von Geruchsreizen wurden in dieser Arbeit visuelle Analogskalen eingesetzt, um die individuelle Einschätzung der Intensität und der hedonischen Qualität (Annehmlichkeit) der dargebotenen Gerüche zu quantifizieren.

Die Duftreize (Rose, Ananas, Kaffee) wurden den Versuchsgruppen mit Hilfe von Riechstiften seitengetreunt nacheinander präsentiert. Zwei Sekunden nach Darbietung jedes Reizes erfragte die Versuchsleiterin die wahrgenommene Intensität und die hedonische Bewertung des Geruchs. Die Intensität des Geruchseindrucks wurde auf einer visuellen Analogskala von 0 (nicht wahrgenommen) bis 10 (sehr stark wahrgenommen) bewertet. Parallel dazu erfolgte die hedonische Bewertung auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) (siehe Abb. 12).

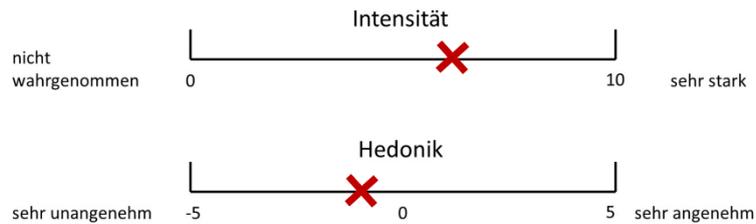


Abbildung 12 Beispielhafte Darstellung einer Visuellen Analogskala (VAS): Erfassung der subjektiven Bewertung von Geruchsreizen hinsichtlich Intensität und Hedonik. Die Markierung der ProbandInnen (hier rotes Kreuz) quantifiziert die subjektive Einschätzung von Intensität und Hedonik.

Phenylethylalkohol-Nasencclip (PEA-Nasencclip)

Ziel war es die olfaktorische Wahrnehmung und Lateralisierung von Gerüchen zu über einen längeren Zeitraum zu vergleichen. Aus diesem Grund wurde der Duft 2-Phenylethylalkohol (PEA) verwendet. Dieser Duft wird von den meisten Menschen als angenehm wahrgenommen und als rosenartig beschrieben (Scognamiglio et al., 2012).

Der Nasencclip der Firma Aspuraclip besteht aus zwei geruchslosen, auffüllbaren Stoffpads zur Einführung in das jeweilige Nasenloch (siehe Abbildung 13). In der Studie wurde eine Seite der Stoffpads mit 0,05ml der 4%igen PEA-Lösung durch eine Kanüle beimpft. Es folgte ein alternierendes Auswahlverfahren der geruchsexponierten Seite, hierbei wurde abwechselnd die rechte und linke Nasenseite ausgewählt. Die Versuchsperson wurde nicht über die Auswahl der duftexponierten Seite informiert.

Nach den Voruntersuchungen erfolgte eine zehnminütige einseitige PEA-Exposition mittels Nasencclip. Nach 10-minütiger PEA-Duftexposition wurde der Nasencclip entfernt und seitengetreunt durch das Abkleben mit einem Microfoam Pflaster die Geruchsschwelle, die Intensitäts- und Hedonikbewertungen sowie das nasale Atemzugvolumen, beginnend auf der geruchsexponierten Seite, gemessen. Nach der ersten Sitzung wurden die ProbandInnen nach 24 Stunden erneut vorstellig und wurden einer erneuten 2-4-stündigen PEA-Exposition unterzogen. Anschließend erfolgte wiederholt die seitengetreunte Bestimmung der olfaktorischen Funktionsfähigkeit anhand der Geruchsschwelle, der Intensität und Hedonik sowie die nasale Luftdurchgängigkeit.



Abbildung 13 Nasencclip mit befülltem PEA-Duft

Statistische Methodik

Im Vorfeld der Studie wurde eine Fallzahlschätzung mittels G*Power (Version 3.1.9.2) (Faul et al., 2007) durchgeführt. Ausgehend von einer angenommenen Effektgröße von 0,5, einem Alpha-Niveau von 0,01 und einer statistischen Power von 0,8 ergab sich eine erforderliche Stichprobengröße von 51 ProbandInnen. Um eine robuste Datenbasis zu gewährleisten, wurde entschieden, insgesamt 80 Testpersonen zu rekrutieren.

Die Erfassung und Aufbereitung der Daten erfolgten mit Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation). Für die statistische Auswertung und die grafische Darstellung der longitudinalen Veränderungen der Geruchsparameter wurden SPSS Version 27 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und R-Studio Version 2021.09.2 (Posit PBC, Boston, USA) verwendet.

Die erhobenen Daten wurden je nach ProbandInnenkohorte und Messzeitpunkt mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei normal verteilten Daten wurde der t-Test verwendet, bei nicht normal verteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Test. Intraindividuelle Veränderungen über die Zeit wurden mit dem Wilcoxon-Test untersucht, interindividuelle Vergleiche bei nicht normal verteilten Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Lineare Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mit dem Pearson Korrelationstest analysiert. Ein Korrelationskoeffizient von $r > 0,10$ wurde als gering, $r > 0,30$ als mittel und $r > 0,50$ als groß gedeutet.

Für sämtliche statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Angesichts der häufigen Nicht-Normalverteilung der Daten wurden die Ergebnisse standardmäßig als Medianwerte mit Interquartilbereich (IQR) dargestellt. Zur deskriptiven Datenvisualisierung wurden Box-Whisker-Plots verwendet, die den Interquartilbereich (mittlere 50% der Daten, von Q1 bis Q3) abbilden, mit dem Median (Q2) als Linie innerhalb der Box. Die 'Whisker' erstrecken sich von der Box bis zum kleinsten bzw. größten Wert innerhalb eines festgelegten Bereichs. Datenpunkte, die mehr als das 1,5-fache des IQR vom Box-Quartil entfernt liegen, werden als Ausreißer markiert und nicht dargestellt.

IV. Ergebnisse

Demographische Beschreibung der ProbandInnen

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 80 gesunden Testpersonen ausgewertet. Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation ergab einen Anteil von 73,75% weiblichen und 26,25% männlichen Teilnehmenden.

Die Studienpopulation wurde in zwei Alterskohorten unterteilt: eine jüngere Kohorte zwischen 18 und 35 Jahren (28,50 [IQR 23,25; 31,00]) und eine ältere Kohorte zwischen 55 und 70 Jahren (61,00 [IQR 57,00; 64,75]). Innerhalb dieser Kohorten entsprach die Geschlechterverteilung mit 75,0% Frauen in der jüngeren und 72,5% in der älteren Kohorte der Gesamtverteilung.

Geruchsidentifizierung

In der Gesamtpopulation erreichten die Versuchspersonen einen Medianwert von 14 richtig identifizierten Geruchsstoffen aus einem Set von 16 [13,00; 14,00]. Hierbei unterschieden sich die jüngeren ProbandInnen (14,00; [13,00-14,00]) und die älteren ProbandInnen (13,00; [12,00-14,75]) zum Zeitpunkt t0 nicht signifikant voneinander ($p = 0,104$) (siehe Abb. 14).

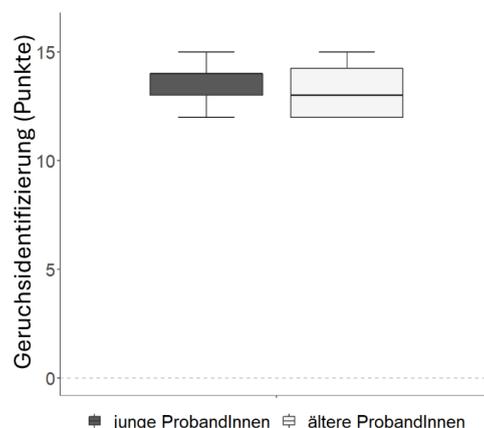


Abbildung 14 Vergleich der Geruchsstoffidentifikationsleistung für 16 ausgewählte Alltagsgerüche zwischen jüngeren ($n=40$, schwarz) und ältere ProbandInnen ($n=40$, grau). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind gekennzeichnet durch: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

Adaptation der Riechschwelle – Ausgangszustand und Änderung durch Phenylethylalkohol-Exposition

Zur Bewertung der olfaktorischen Habituation erfolgte über den Verlauf der Untersuchung zu mehreren Zeitpunkten eine Erfassung der Riechschwelle für Phenylethylalkohol (PEA) bei den ProbandInnen. Die Ausgangswerte sind als Zeitpunkt t0 und die 10-minütige Exposition als t1 und die 2-stündige Exposition als t2 dargestellt.

Die Abbildung 15 zeigt die Reduktion der Riechschwelle der Gesamtpopulation. Im Vergleich zum Ausgangsniveau (10,25; [7,50-12,94]) lag die Riechschwelle sowohl zu t1 (8,00; [5,25-11,50]; $p < 0,001$) als auch zu t2 (6,13; [3,75-8,94]; $p < 0,001$) signifikant unter dem Ausgangsniveau.

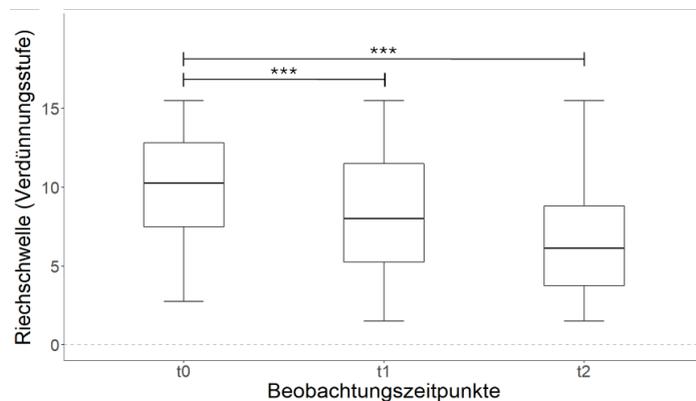


Abbildung 15 Veränderung der Riechschwelle über die Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtstichprobe (n=80). Signifikante Veränderungen sind markiert mit: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

An der Interventionsseite (Abb. 16) wurde von t0 (9,50; [7,25-13,19]) zu t1 (7,25; [4,25-11,69]; $p < 0,001$) und von t0 zu t2 (5,50; [3,06-8,00]; $p < 0,001$) eine signifikante Abnahme der Geruchsschwelle beobachtet.

An der Kontrollseite wurde analog eine signifikante Abnahme der Geruchsschwelle von t0 (10,50; [7,50-12,69]) zu t1 (8,00; [6,31-11,50]; $p < 0,001$) und von t0 zu t2 (7,13; [4,75-9,94]; $p = 0,001$) beobachtet. Die Geruchsschwelle an beiden Messseiten lag bei t2 signifikant unter dem Niveau von t1 ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt t2 war die Geruchsschwelle auf der Interventionsseite signifikant niedriger als auf der Kontrollseite ($P = 0,002$).

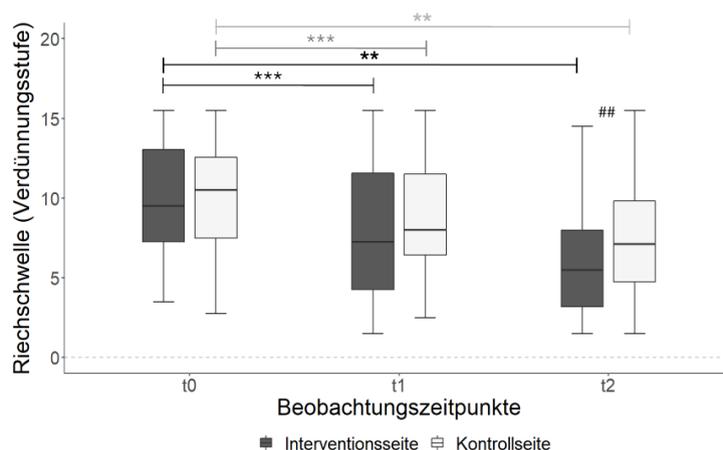


Abbildung 16 Veränderung der Riechschwelle über die Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtstichprobe (n=80), differenziert nach Interventions- und Kontrollseite (schwarz für Intervention, grau für Kontrolle). Signifikante Veränderungen sind markiert mit: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Auch bei der differenzierten Betrachtung der jüngeren und älteren Versuchsgruppen zeigte sich eine Reduktion der Riechschwellen auf der geruchsexponierten Seite (Abb. 17).

Die jüngere Gruppe zeigte eine Abnahme von t0 (9,13 [6,31; 14,19]) zu t1 (7,75 [3,88; 12,44]; $p=0,008$) und von t0 zu t2 (5,50 [3,81; 9,38]; $p<0,001$).

Die ältere Gruppe zeigte ebenfalls eine Abnahme von t0 (9,50 [7,56; 13,00]) zu t1 (7,25 [4,25; 11,31]; $p<0,001$) und von t0 zu t2 (4,88 [2,50; 7,38]; $p<0,001$). Die ältere Testgruppe zeigte im Vergleich zur jüngeren Gruppe eine tendenziell ausgeprägtere Abnahme der Geruchsschwelle zum Zeitpunkt t2 (jung 5,50 [3,81; 9,38] zu alt 4,88 [2,50; 7,38]; $p0,068$).

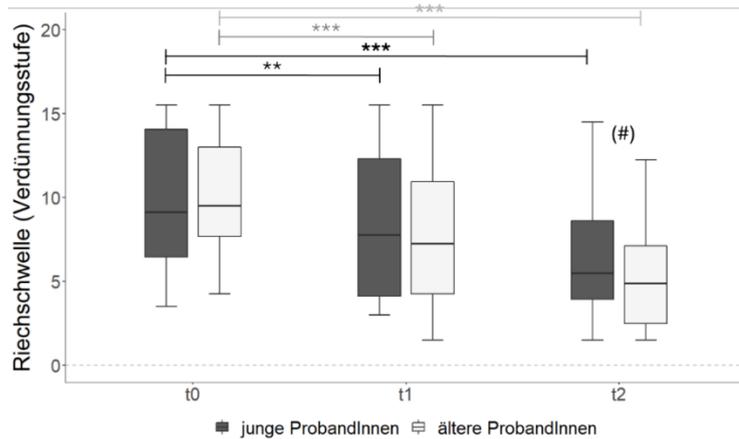


Abbildung 17 Veränderung der Riechschwelle auf der duftexponierten Seite über die Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtstichprobe ($n=80$) im Vergleich zwischen jüngeren (schwarz; $n=40$) und älteren Testpersonen (grau; $n=40$). Signifikante Veränderungen sind mit gekennzeichnet: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Auf der Kontrollseite (Abb. 18) zeigte sich bei den jüngeren Teilnehmenden eine Abnahme von t0 (11,13 [8,00; 14,63]) zu t1 (8,38 [6,50; 12,69]; $p=0,006$) und von t0 zu t2 (7,38 [5,25; 9,94]; $p<0,001$).

Die ältere Versuchsgruppe zeigte ebenfalls eine Abnahme von t0 (9,63 [7,31; 11,19]) zu t1 (7,50 [5,81; 11,44]; $p=0,010$) und von t0 zu t2 (6,38 [3,75; 10,25]; $p<0,001$).

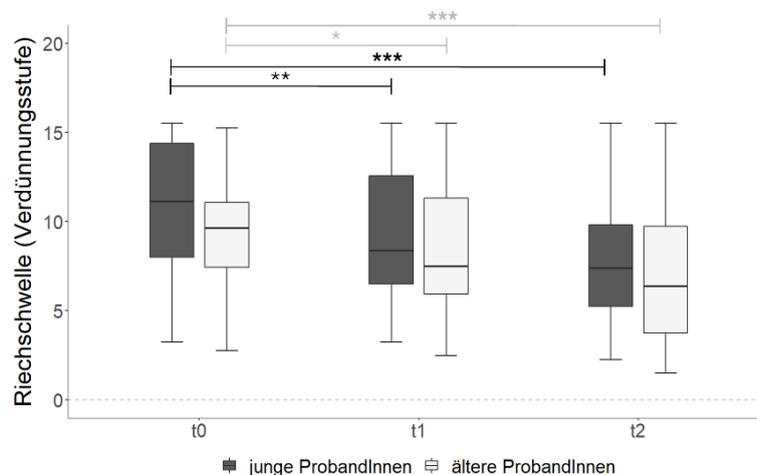


Abbildung 18 Veränderung der Riechschwelle auf der Kontrollseite über die Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtstichprobe ($n=80$) im Vergleich zwischen jüngeren (schwarz; $n=40$) und älteren Testpersonen (grau; $n=40$). Signifikante Veränderungen sind mit gekennzeichnet: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Wahrgenommene Geruchsintensität

Die gesammelten Daten zur empfundenen Intensität des Rosen-/Ananas-/Kaffeegeruchs auf der geruchsexponierten Seite zu mehreren Zeitpunkten sind in Abbildung 20 dargestellt.

Die empfundene Intensität des Rosenduftes wurde von den ProbandInnen vom Ausgangszeitpunkt t0 (8,00 [6,00; 9,75]) zu t2 (7,00 [5,00; 9,00]; $p=0,040$) signifikant geringer wahrgenommen. Bei den Duftstoffen Ananas und Kaffee bestand keine Veränderung.

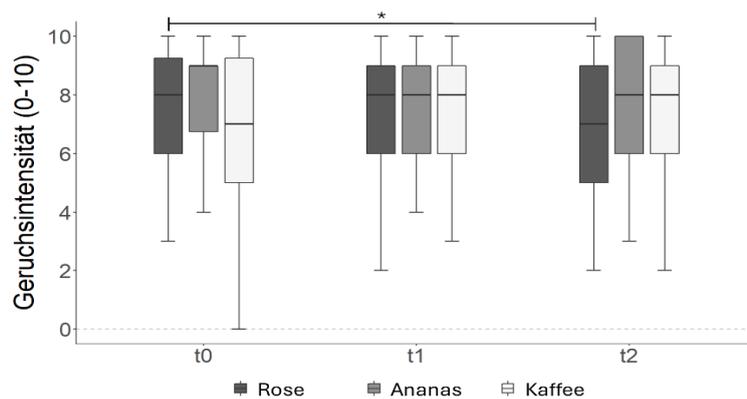


Abbildung 19 Bewertung der Geruchsintensität zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (schwarz), Ananasgeruch (dunkelgrau) und Kaffeegeruch (hellgrau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von 0 bis 10. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten.

In Abbildung 20 zeigt sich erneut die bereits in den vorherigen Abbildungen erkennbare Reduktion der wahrgenommenen Geruchsintensität des Duftstoffes Rose, die sowohl auf der Interventionsseite (8,00 [7,00; 9,75]; $p=0,040$) als auch auf der Kontrollseite von t0 zu t2 (7,00 [5,25; 9,00]; $p=0,004$) vorhanden ist. Bei den Geruchsstoffen Ananas und Kaffee gab es keine signifikanten Veränderungen an der Interventions- oder Kontrollseite.

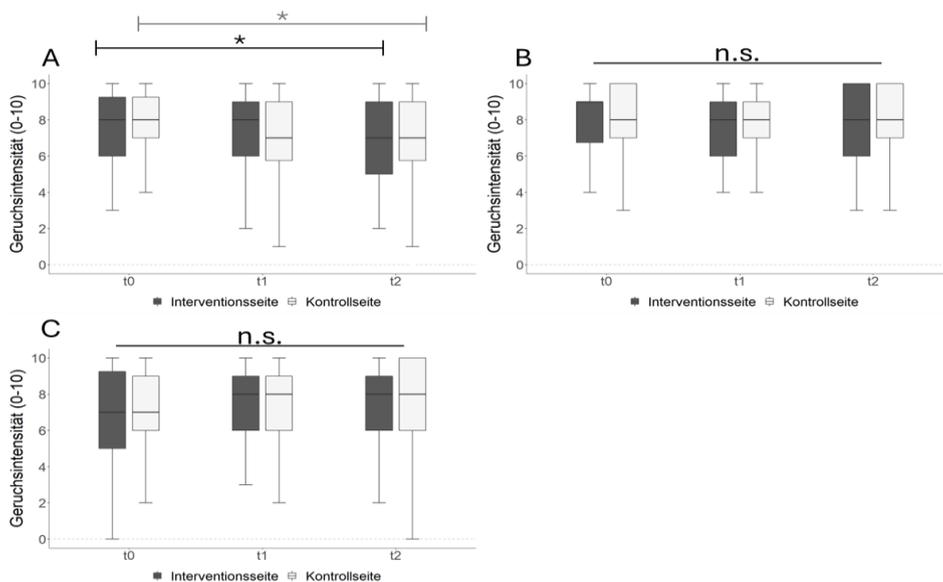


Abbildung 20 Bewertung der Geruchsintensität zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (A), Ananasgeruch (B) und Kaffeegeruch (C) auf der Eingriffsseite (schwarz) und der Kontrollseite (grau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von 0 bis 10. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten.

Bei der differenzierten Betrachtung der Interventionsseite zwischen jüngeren und älteren Testpersonen zeigten sich keine Veränderungen in der wahrgenommenen Geruchsintensität der Duftstoffe Rose und Kaffee. Allerdings zeigte sich bei den jüngeren Versuchspersonen eine Abnahme der wahrgenommenen Duftintensität des Ananasduftes von t0 (9,00 [7,00; 10,00]) zu t2 (8,00 [6,00; 10,00]; $p=0,021$), während bei den älteren Versuchspersonen die wahrgenommene Duftintensität des Ananasduftes von t0 (8,00 [6,00; 9,00]) zu t2 (9,00 [6,25; 10,00]; $p=0,049$) anstieg (Abb. 21).

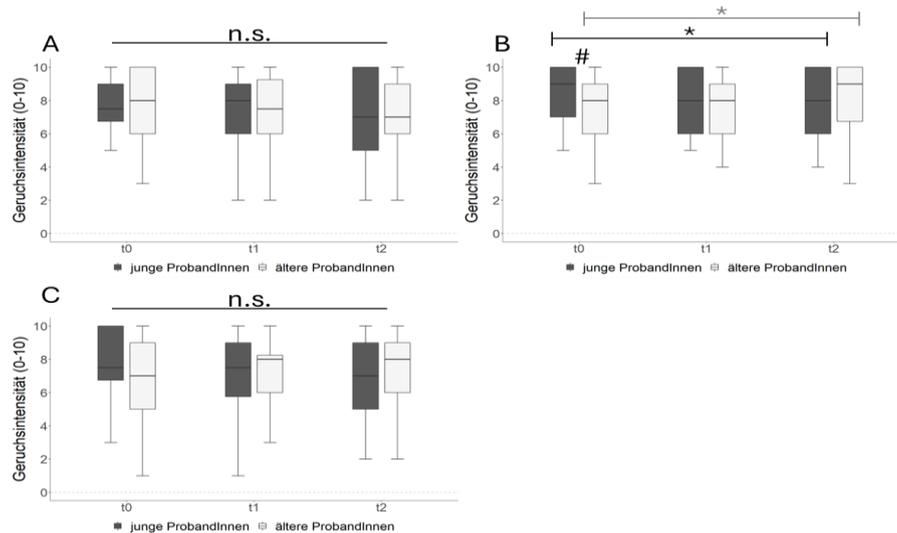


Abbildung 21 Bewertung der Geruchsintensität zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (A), Ananasgeruch (B) und Kaffeegeruch (C) auf der duftexponierten Seite bei jüngeren (schwarz) und älteren ProbandInnen (grau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von 0 bis 10. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten.

Hedonische Bewertung von Geruchsreizen

Die erhobenen Daten zur hedonischen Valenz der Düfte "Rose, Ananas und Kaffee" an der duftexponierten Seite sind zu verschiedenen Zeitpunkten in Abbildung 22 dargestellt. Für den Rosengeruchsstoff zeigt sich von t0 (2,00 [0,00; 4,00]) zu t2 (2,00 [-0,75; 3,00]) an der Interventionsseite eine signifikante Reduktion der hedonischen Bewertung ($p=0,012$).

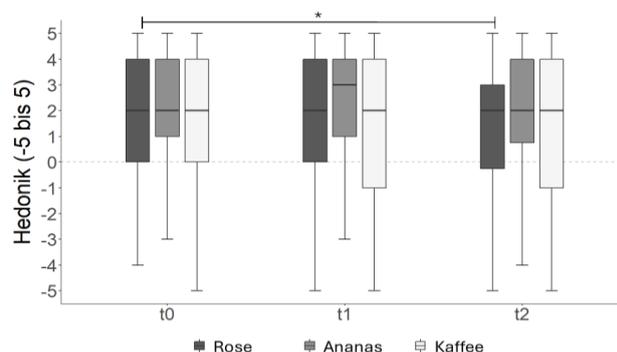


Abbildung 22 Bewertung der Hedonik zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (schwarz), Ananasgeruch (dunkelgrau) und Kaffeegeruch (hellgrau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von (-5) bis 5. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten.

In Abbildung 23 zum Zeitpunkt t0 unterschied sich signifikant die Bewertung des Duftstoffes Rose zwischen der Interventionsseite (2,00 [0,00; 4,00]) und der Kontrollseite (2,00 [0,00; 3,00]; $p=0,004$). Bei den Ananas- und Kaffeeduftstoffen gab es keine signifikanten Veränderungen an der Interventions- oder Kontrollseite.

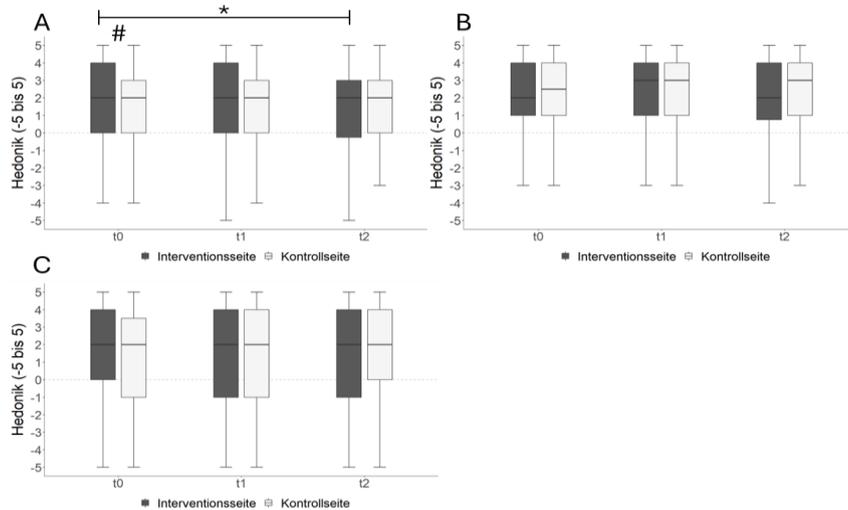


Abbildung 23 Bewertung der Hedonik zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (A), Ananasgeruch (B) und Kaffeegeruch (C) der Exposition an der Interventionsseite (schwarz) und Kontrollseite (grau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von (-5) bis 5. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten. # $<0,05$ kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsseiten. # kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten.

Bei der differenzierten Betrachtung der Interventionsseite zwischen jüngeren und älteren Testpersonen zeigten sich keine Veränderungen in der hedonischen Bewertung des Rosenduftes und des Kaffeeduftes. Allerdings zeigte sich bei der jüngeren Gruppe eine Abnahme der hedonischen Bewertung des Ananasduftes von t0 (2,00 [0,25; 4,00]) zu t2 (1,50 [0,00; 4,00]; $p=0,020$), während bei der älteren Gruppe keine Veränderung von t0 (2,50 [2,00; 4,00]) zu t2 (2,00 [1,00; 4,00]; $p=0,895$) vorlag (Abb.24).

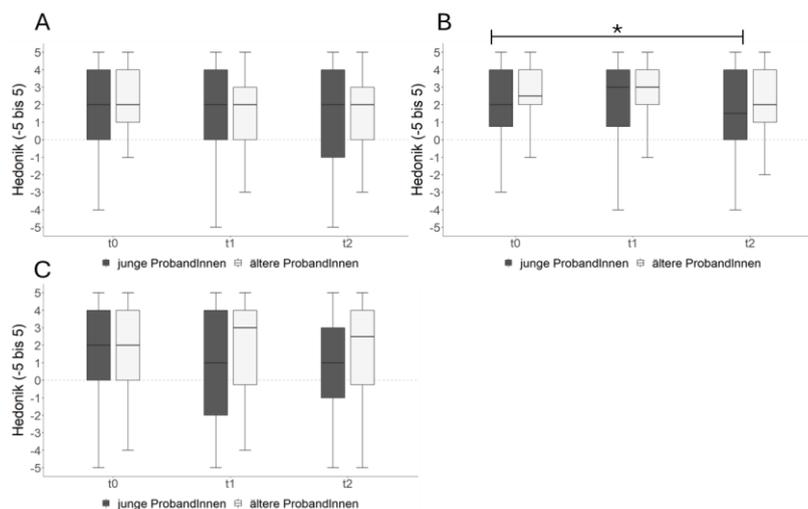


Abbildung 24 Bewertung der Hedonik zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für Rosengeruch (A), Ananasgeruch (B) und Kaffeegeruch (C) bei jungen (schwarz) und älteren ProbandInnen (grau). Bewertung der Intensität auf einer Skala von (-5) bis 5. * $p<0,05$ kennzeichnet signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten. # $<0,05$ kennzeichnet signifikante Unterschiede zwischen den Testgruppen.

Nasale Durchgängigkeit

Die nasale Atemflussrate, gemessen an dem maximalen nasalen Inspirationsfluss ("Peak Nasal Inspiratory Flow"), wurde zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung gemessen und ist in Abbildung 25 für die Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt.

Die nasale Atemflussrate nahm von t0 (70,00 l/min [40,00; 90,00]) bis t2 (72,50 l/min [41,25; 100,00]; $p < 0,001$) zu. Die nasale Atemflussrate der exponierten Seite war zum Zeitpunkt t2 (72,50 l/min [41,25; 100,00]) signifikant höher als auf der nicht exponierten Seite (67,50 l/min [40,00; 90,00]; $p = 0,030$).

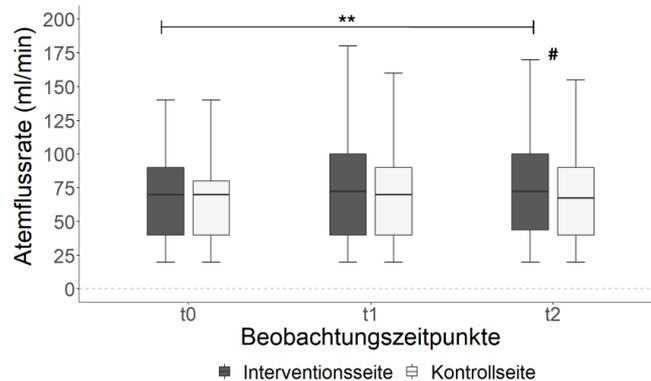


Abbildung 25 Veränderung der nasale Atemflussrate über die Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtstichprobe ($n=80$), differenziert nach Interventions- und Kontrollseite (schwarz für Intervention, grau für Kontrolle). Signifikante Veränderungen sind markiert mit: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.# markiert signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsseiten.

Bei der differenzierten Betrachtung von jüngeren und älteren Testpersonen auf der Interventionsseite zeigte sich nur bei den jüngeren Testpersonen eine Reduktion von t0 (75,00 l/min [50,00; 100,00]) zu t2 (85,00 l/min [50,00; 100,00]; $p = 0,021$).

Zum Zeitpunkt t0 unterschied sich die nasale Atemflussrate signifikant zwischen den jüngeren (75,00 l/min [50,00; 100,00]) und den älteren ProbandInnen (50,00 l/min [40,00; 83,75]; $p = 0,048$). Zum Zeitpunkt t2 unterschied sich die nasale Atemflussrate signifikant zwischen den jüngeren (85,00 l/min [50,00; 100,00]) und den älteren ProbandInnen (65,00 l/min [40,00; 93,75]; $p = 0,028$).

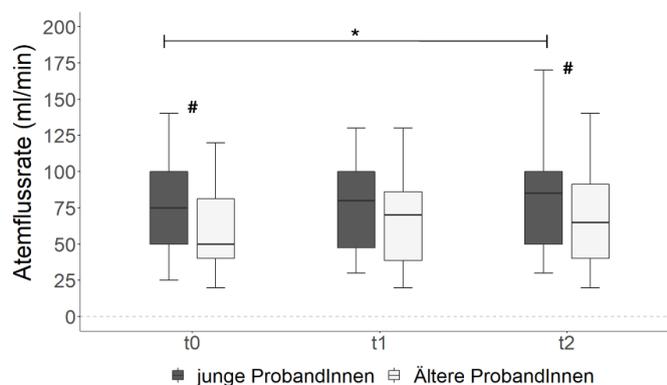


Abbildung 26 Veränderung der nasale Atemflussrate über die Untersuchungszeitpunkte an der Interventionsseite, vergleichend zwischen jüngeren (schwarz; $n=40$) und älteren (grau; $n=40$) ProbandInnen. Signifikante Veränderungen sind markiert mit: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.# markiert signifikante Unterschiede zwischen den Kohortengruppen.

Bedeutung des nasalen Atemflussrate und weiterer Parameter im Zusammenhang der Geruchswahrnehmung – Korrelationsanalysen

Um den Effekt der nasalen Atemflussrate auf die subjektiv empfundene Intensität und die hedonische Bewertung verschiedener Gerüche zu untersuchen, wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse zur Darstellung linearer Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern durchgeführt. Betrachtet wurden die Intensitäts- und Hedonikbewertungen der Gerüche Rose, Ananas und Kaffee. Zusätzlich wurden die Geruchsschwelle und die Leistung bei der Geruchsidentifikation im Vergleich zur nasalen Atemflussrate analysiert. Die ausgewerteten linearen Korrelationen nach Pearson mit Korrelationskoeffizient, p-Wert und 95%-Konfidenzintervall sind in Tabelle 1 für die Vergleiche mit der nasalen Atemflussrate und in Tabelle 2 für die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Untersuchung dargestellt.

Subjektive Bewertung der Geruchsintensität

Zum Zeitpunkt t2 zeigte sich eine geringe negative Korrelation zwischen der nasalen Atemflussrate und der wahrgenommenen Intensität des Rosengeruchs ($r = -0,246$, $p = 0,028$, $CI = [-0,442, -0,028]$). Eine niedrige Intensitätsbewertung ging hier mit einer hohen Atemflussrate einher.

Zwischen der Atemflussrate und der wahrgenommenen Intensität des Ananasgeruchs bestand über die Messzeitpunkte konstant eine signifikante negative Korrelation, wobei die mittlere Korrelation zu t2 am signifikantesten war ($r = -0,319$, $p = 0,004$, $CI = [-0,504, -0,107]$). Somit ging auch beim Ananasgeruch eine niedrige Intensitätsbewertung hier mit einer hohen Atemflussrate einher.

Zwischen der Atemflussrate und der wahrgenommenen Intensität des Kaffeegeruchs bestand über die Messzeitpunkte t1 und t2 eine signifikant negative Korrelation. Am signifikantesten war die gering ausfallende Korrelation zu t2 ($r = -0,262$, $p = 0,019$, $CI = [-0,456, -0,045]$). Somit ging auch beim Kaffeegeruch eine niedrige Intensitätsbewertung hier mit einer hohen Atemflussrate einher.

Zwischen der Änderung der Atemflussrate über die Messzeitpunkte und der Änderung der wahrgenommenen Geruchsintensität bestand kein linearer Zusammenhang.

Hedonische Bewertung der Geruchsstoffe

Zwischen der Atemflussrate und der hedonischen Bewertung des Rosenduftes zu t2 bestand eine geringe positive Korrelation ($r = 0,222$, $p = 0,048$, $CI = [0,002, 0,421]$). Eine hohe Atemflussrate ging hier mit einer höheren hedonischen Bewertung des Rosengeruchs einher.

Zwischen der Änderung der Atemflussrate über den Verlauf der Messzeitpunkten und der Änderung der hedonischen Geruchsbewertung bestand kein linearer Zusammenhang.

Veränderung der wahrgenommenen Geruchsintensität und der hedonischen Bewertung

Eine mittlere negative Korrelation zwischen der Veränderung der wahrgenommenen Geruchsintensität von t2 zu t0 und der Veränderung der hedonischen Bewertung von t2 zu t0 bestand für den Rosenduft ($r = -0,3833$, $p < 0,001$; CI = [-0,556, -0,179]). Eine Zunahme der wahrgenommenen Geruchsintensität ging hier mit einer Abnahme der hedonischen Bewertung einher.

Eine geringe negative Korrelation zwischen der Veränderung der wahrgenommenen Geruchsintensität von t2 zu t0 und der Veränderung der hedonischen Bewertung von t2 zu t0 zeigte sich auch für den Ananasgeruch ($r = -0,221$, $p = 0,049$, CI = [-0,421, -0,002]). Eine Zunahme der wahrgenommenen Geruchsintensität ging also auch hier mit einer Abnahme der hedonischen Bewertung einher.

Geruchsschwelle und Geruchserkennung

Die Untersuchung der Geruchsschwelle und der Geruchserkennungsleistung auf einen linearen Zusammenhang mit der Atemflussrate ergab keine signifikante Korrelation. Auch die Änderung der Geruchsschwelle von t2 zu t0 unterschied sich nicht signifikant von der Änderung der Atemflussrate von t2 zu t0. Die Änderung der Atemflussrate ging also in dieser Untersuchung also nicht mit einer Änderung der Geruchserkennung oder -identifikation einher.

Geruchsschwelle und subjektive Bewertung von Intensität und Hedonik

Bei der Untersuchung der Geruchsschwelle und der Intensitätsbewertung zeigte sich nur zum Zeitpunkt t0 eine gering positive Korrelation für den Ananasgeruchsstoff ($r=0,228$, $p=0,042$, CI= [0,009, 0,427]). Eine höhere Geruchsschwelle ging also mit einer höheren Intensitätsbewertung des Ananasgeruchsstoffes einher.

Bei den anderen Geruchsstoffen lag keine signifikante Korrelation zwischen der Geruchsschwelle und der Intensitätsbewertung vor.

Bei der Untersuchung der Geruchsschwelle und der hedonischen Bewertung ergab sich zum Zeitpunkt t0 ebenfalls eine gering positive Korrelation für den Ananasgeruchsstoff ($r=0,225$, $p=0,045$, CI= [0,005, 0,423]). Für die anderen Geruchsstoffe ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Geruchsschwelle und hedonischer Bewertung.

V. Diskussion

V.I. Diskussion

In der vorliegenden Monografie wurde die Auswirkung einer Rosenduftexposition auf die Geruchswahrnehmung in zwei Altersgruppen untersucht. Die jüngere Versuchsgruppe bestand aus 40 Personen im Alter von 18 bis 35 Jahren und die ältere Versuchsgruppe aus 40 Personen im Alter von über 55 Jahren. Das Ziel der Untersuchung bestand in der Erlangung eines besseren Verständnisses der Geruchswahrnehmung bei Personen mit altersbedingt eingeschränkter, jedoch noch normosmaler Riechfunktion. Die einseitige Geruchsexposition ermöglichte eine Differenzierung zwischen zentralen und peripheren Adaptationsmechanismen sowohl hinsichtlich allgemeiner Adaptationsprozesse als auch spezifischer Kreuzadaptationen.

Die jüngeren Testpersonen wiesen im Vergleich zu den älteren Testpersonen zum Ausgangszustand eine höhere nasale Durchlässigkeit auf und bewerteten den Ananasgeruch intensiver, jedoch mit einer geringeren hedonischen Bewertung. Hinsichtlich der Wahrnehmung des Rosenduftes sowie des Kaffeegeruches konnten zu Beginn der Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen festgestellt werden.

Nach einer zehnminütigen Exposition gegenüber Rosenduft nahm die Geruchsschwelle sowohl bei den exponierten als auch bei den kontralateralen Seiten bei beiden Altersgruppen ab. Es sei darauf verwiesen, dass die jüngeren Personen eine Abnahme der wahrgenommenen Intensität des Ananasgeruchs aufwiesen, während die Intensität bei den älteren Testpersonen zunahm. Des Weiteren wurde eine Abnahme der hedonischen Bewertung des Ananasduftes bei den jüngeren Menschen beobachtet.

Nach mehrstündiger Exposition gegenüber Rosenduft trat eine Reduzierung der Geruchsschwellen in beiden Gruppen auf, wobei die Reduzierung in der älteren Kohorte ausgeprägter ausfiel. Des Weiteren korrelierte die nasale Permeabilität negativ mit der Intensitätsbewertung aller getesteten Düfte. Dies bedeutet, dass eine höhere Permeabilität mit einer geringeren Intensitätswahrnehmung einherging. Zwischen der hedonischen Bewertung des Rosenduftes und dem Atemvolumen konnte eine positive Korrelation festgestellt werden. Die Zunahme der wahrgenommenen Geruchsintensität bei Rose und Ananas war negativ mit der hedonischen Bewertung assoziiert, was auf eine Abnahme der hedonischen Bewertung bei stärkerer Geruchswahrnehmung hinweist.

Altersunabhängige Geruchsidentifikation – klinische und demographische Relevanz

Die Erfassung der Riechleistung erfolgte in der vorliegenden Untersuchung in der Identifikation von 16 Alltagsdüften mittels des „Sniffin' Sticks“-Tests nach Hummel et al. (1997). Die Auswahl der Alltagsdüfte erfolgte durch Hummel et al. anhand ihrer Vertrautheit und hedonischen Bewertung.

Die zuvor aufgestellte Hypothese, dass es zwischen den Altersgruppen signifikante Unterschiede in der Duftidentifikation geben würde, konnte nicht bestätigt werden. In einer multizentrischen Studie zur Validierung der „Sniffin' Sticks“ konnten keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede in der Geruchsidentifikationsleistung beobachtet werden (Kobal et al., 2000), was unsere Beobachtungen bestätigt. Kobal et al. ermittelten bei den über 55-jährigen ProbandInnen eine durchschnittliche Identifikationsleistung von 14 Gerüchen, während in der älteren Kohortengruppe unserer Studie eine durchschnittliche Leistung von 13 Gerüchen beobachtet wurde.

Die klinische Relevanz der Geruchsidentifikation wurde in einer groß angelegten US-amerikanischen Bevölkerungsstudie bei über 3000 Teilnehmenden im Alter von 57 bis 85 Jahren untersucht. In diesem Kontext konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Riechstörungen und einer erhöhten Fünf-Jahres-Mortalität nachgewiesen werden (Pinto et al., 2014). Die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation wurde mithilfe eines von Müller et al. entwickelten Protokolls erfasst (Mueller and Renner, 2006). Bei älteren Erwachsenen, die vier bis fünf der präsentierten Düfte nicht richtig identifizieren konnten, konnte ein signifikant erhöhtes Sterberisiko in den folgenden fünf Jahren festgestellt werden. Der Zusammenhang blieb auch nach Bereinigung um demografische und gesundheitliche Faktoren bestehen. Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Geruchserkennung und kognitiven Funktionen festgestellt werden, insbesondere zwischen der Geruchserkennung und exekutiven Funktionen sowie dem semantischen Gedächtnis (Hedner et al., 2010).

Die beschriebene klinische Relevanz bezieht sich zwar lediglich auf Assoziationen und beweist keine Kausalitäten, lässt jedoch Raum für Spekulationen. In diesem Zusammenhang kann beispielsweise postuliert werden, dass eine gute Riechidentifikationsleistung mit einer guten kognitiven Funktion sowie einer reduzierten Fünf-Jahres-Mortalität assoziiert ist.

Veränderung der olfaktorischen Sensitivität

Die olfaktorische Wahrnehmung umfasst mehrere Ebenen. Neben der Erfassung der Geruchsschwelle (Hummel et al., 1997), untersuchen wir auch die Geruchsintensität und Hedonik im Rahmen von Habituation durch PEA-Exposition sowie Kreuzadaptation für Kaffee- und Ananasduft.

Anpassung der Geruchsschwelle bei kurz- und langfristiger Duftexposition

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte eine Veränderung der olfaktorischen Sensitivität durch die Bestimmung der Geruchsschwelle nach Hummel et al. festgestellt werden. Im Ausgangszustand der Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geruchsschwelle zwischen den beiden Altersgruppen festgestellt werden. Die unilaterale Exposition mit Rosenduft führte bereits nach 10 Minuten zu einer bilateralen Senkung der Geruchsschwelle. Nach einer mehrstündigen Duftexposition am zweiten Untersuchungstag konnte eine signifikant stärkere Senkung der Geruchsschwelle auf der Interventionsseite im Vergleich zur Kontrollseite festgestellt werden. Trotz der signifikanten Herabsetzung der Geruchsschwelle beider Gruppen, konnte eine niedrigere Geruchsschwelle nach 2- stündiger Exposition vernommen werden. Die von uns beschriebene Abnahme der Geruchsschwelle bestätigt das von Thompson und Spencer beschriebene Prinzip der abnehmenden Reaktion auf wiederholte Reize sowie die Zunahme der Gewöhnungsreaktion mit zunehmender Reizdauer (Thompson and Spencer, 1966). Die unmittelbar einsetzende Adaptation, die bereits nach dem ersten Atemzug erfolgt, wurde in einer weiteren Studie durch elektrophysiologische Nachweise von Amplitudenanpassungen im EEG bestätigt, die auf eine Adaptation hindeuten (Li et al., 2023).

Sowohl in Tierversuchen (Wilson, 1998) als auch bei Menschen (Sobel et al., 2000) zeigten kurze olfaktorische Reize vor allem Aktivierungen im piriformen Kortex und in der Amygdala, während längere Reize über 60 Sekunden zu variablen Reaktionen in verschiedenen Hirnregionen führten, die nach einem kurzen phasischen Anstieg zu einem Abfall der Aktivität im primären olfaktorischen Kortex, im Hippocampus und in der anterioren Insel auf ein niedrigeres Ausgangsniveau führten (Poellinger et al., 2001). Die Dominanz der zentralen Adaptationsprozesse wird durch fMRT-Untersuchungen bestätigt, in denen eine Übereinstimmung zwischen subjektiv wahrgenommener Abnahme der Reizintensität und Aktivitätsmessungen auf Basis voxelbasierter Morphometrie gefunden wurde (Seubert et al., 2012). Eine Differenzierung zwischen der peripheren und zentralen Ebene der olfaktorischen Adaptation wurde bereits durch Pryor et al. beschrieben (Pryor et al., 1970). Die durchgeführten psychophysischen Messungen ergaben Differenzen in der Erholung der Geruchsschwelle im Vergleich zur Intensitätsbewertung nach Duftexposition. In späteren Arbeiten wurden die Mechanismen der Adaptation weiter untersucht, wodurch sich die Erkenntnis ableitete, dass die Verhaltensanpassungen auf habituelle Gedächtnisprozesse und die Anpassungen der piriformen kortikalen Neurone basieren, welche eine hohe Geruchsspezifität aufweisen. Die genannten Anpassungsprozesse werden hauptsächlich durch synaptische Anpassungen zwischen den Ausgangssignalen des Bulbus olfactorius und den Pyramidenzellen des piriformen Kortex vermittelt (Pellegrino et al., 2017a) (Wilson, 1998). Diese Befunde decken sich mit den in der vorliegenden Studie beobachteten Veränderungen der Geruchsschwelle während der Rosenduftexposition. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die vor der zehnmütigen PEA-Exposition durchgeführte Untersuchungen bereits zu Veränderungen der Geruchsschwelle geführt hat. Untersuchungen von Keith und Smith et al. demonstrierten, dass bereits unterschwellige Duftstoffkonzentrationen unterhalb der ursprünglichen Geruchsschwelle bei gesunden Testpersonen eine Reduzierung der Geruchsschwelle hervorrufen (Keith and Smith, 2012). Um etwaige Modulationen auszuschließen, wurde auf eine Riechschwellenbestimmung vor der zweistündigen PEA-

Duftexposition am zweiten Untersuchungstag verzichtet. Dies ist insbesondere bei älteren Menschen mit bereits eingeschränkter Riechfunktion von Relevanz.

Das Ausmaß der Abnahme und der zeitliche Verlauf der Gewöhnung sind ebenso wie die Erholung der Riechfunktion abhängig von der Konzentration des Geruchsstoffes und der Dauer der Exposition (Dalton, 2000). Bei Untersuchungen der olfaktorischen Erholung nach Adaptation zeigten sich diese bereits nach 2 Minuten. Sowohl die Adaptation als auch die anschließende Erholung fiel bei höherer Geruchsstoffkonzentration prolongierter aus. Die Abwesenheit eines Reizes führt zu einer teilweisen oder vollständigen Erholung der ursprünglichen Geruchsempfindlichkeit (Steinmetz et al., 1970).

Bilaterale Effekte unilateraler Duftexposition: zentrale und periphere Prozesse

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine bilaterale Erfassung olfaktorischer Adaptationsprozesse bei unilateraler Duftexposition durchgeführt, um eine Differenzierung zwischen zentralen und peripheren Prozessen zu ermöglichen. Die unilaterale Duftstoffexposition erfolgte mittels eines Nasenclips. Es bleibt jedoch zu diskutieren, ob eine retronasale Olfaktion auf der kontralateralen Seite ausgeschlossen werden kann und inwiefern eine unilaterale Duftstoffexposition eine alltagsnahe Situation darstellt (Xiao et al., 2021). Die hier vorgestellte Studie belegt bereits nach zehn Minuten eine signifikante Abnahme der Geruchsschwelle auf bilateraler Ebene. Nach einer zweistündigen Exposition konnte eine signifikante Senkung der Geruchsschwelle auf der Seite der Intervention im Vergleich zur Kontrollseite festgestellt werden. Die Reduzierung der Intensitätsbewertung des Rosenduftes war nach einer zweistündigen Exposition bilateral zu beobachten, während die Abnahme der hedonischen Bewertung ausschließlich die Interventionsseite betraf. Eine bilaterale olfaktorische Adaptation wurde auch von Cain et al. bei der einseitigen Exposition mit N-Butylalkohol beobachtet (1977). Die kontralaterale Adaptation ist jedoch häufig kürzer und schwächer als auf der ipsilateralen Seite, was auf eine zentrale oder bulbäre Struktur des Adaptationsprozesses hindeutet (Dalton, 2000). Diese Studienergebnisse decken sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Studie, sodass die Präsenz zentraler und bulbärer neuronaler Strukturveränderungen als Teil des Adaptationsprozesses als wahrscheinlich angenommen werden kann.

Bei Mäusen führte eine einseitige Duftexposition zu geruchsabhängigen Reaktionen auf beiden Seiten, da in Untersuchungen der synaptischen Verbindungen beider Kortexe die Neurone in beiden Barrel-Cortexen das neue Geruchssignal kodierten. Dies resultierte in einer verstärkten Axonprojektion und Synapsenbildung vom aktivierten Barrel-Cortex zum kontralateralen Cortex. Des Weiteren konnte eine Zunahme der glutamatergen und eine Abnahme der GABAergen synaptischen Übertragung als Zeichen einer erhöhten neuronalen Aktivität der veränderten Informationsverarbeitung beobachtet werden (Gao et al., 2016).

In Studien konnte bei 15 bis 25 % der Menschen eine Seitenunterschiedlichkeit in der Riechleistung sowie im Bulbusvolumen festgestellt werden (Welge-Luessen et al., 2001, Hummel et al., 2013). Als Ursachen werden einseitige Traumata, Tumoren, Sinusitiden oder Septumdeviationen diskutiert. Trotz der Prävalenz einer lateralisierten Riechfunktion zeigten longitudinale Studien über einen Zeitraum von fünf Jahren, dass PatientInnen mit Normosmie und lateralisierter Riechfunktion eine verminderte Riechleistung im Vergleich zur

Kontrollgruppe aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass eine lateralisierte Riechfunktion als Frühindikator für zukünftige Riechstörungen dienen kann und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines bilateralen Riechverlustes in den folgenden Jahren anzeigt (Gudziol et al., 2010). Die Ausprägung der Seitendifferenz nimmt mit zunehmendem Alter zu, obwohl die Differenz des Bulbusvolumens eher abnimmt und eine subjektive Wahrnehmung dieser Unterschiede oft ausbleibt. Auch bei einer physiologische Lateralisation des olfaktorischen Systems, die unter anderem durch die periodische leichte Schwellung der Nasenmuscheln bedingt ist und durch die Nasenscheidewand eine direkte Kommunikation zwischen linkem und rechtem Riechepithel verhindert, kommt es durch zentrale Verschaltungen zu einer einheitlichen Geruchswahrnehmung. Die bilaterale Senkung der Riechschwelle ist in der Regel spezifisch, sodass die neuronale Adaptation nicht nur auf eine globale Reduktion der neuronalen Erregbarkeit oder auf eine Erhöhung der phasischen repetitiven Hemmung zurückzuführen ist (Dalal et al., 2020).

Ob insgesamt eine Dominanz der Riechleistung der rechten Nasenseite vorliegt, wird in anderen Studien häufig diskutiert (Zatorre and Jones-Gotman, 1990) (Savic and Berglund, 2000) (Savic et al., 2000). Dies ist unter anderem auf die Dominanz der linken Hemisphäre bei der Verarbeitung semantischer und hedonischer Inhalte von Gerüchen zurückzuführen. Demgegenüber ist die rechte Hemisphäre stärker an der Geruchserkennung beteiligt, was zu einer höheren Duftidentifikationsleistung in dieser Hemisphäre führt, wie Savic und Berglund berichteten. Frasnelli et al. konnten nachweisen, dass die Riechleistungen gesunder Menschen signifikant mit dem Volumen des rechten orbitofrontalen Kortex korreliert (Frasnelli et al., 2010). Hummel et al. stellten fest, dass die olfaktorische Funktion häufig mit der Händigkeit der PatientInnen korreliert und bei rechtshändigen Personen eine verbesserte Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen über das rechte Nasenloch vorliegt (Hummel et al., 1998). Daher ist eine lateralisierte Testung zur Beurteilung des allgemeinen Riechvermögens erforderlich, da binasale Messungen primär die olfaktorische Leistung des dominanteren Nasenlochs widerspiegeln (Welge-Luessen et al., 2001, Hornung et al., 1990). Folglich sollten zukünftige Studien seitengesetzte Erhebungen der olfaktorischen Wahrnehmung fortgeführt werden, um mögliche Beeinflussungen durch die Wahl der Interventionsseite zu quantifizieren.

Dynamik der Duftbewertung: Intensität und Hedonik

Eine signifikante Abnahme der Intensitätsbewertung des Rosenduftes ließ sich nach zweistündiger Duftexposition lediglich in der Gesamtbetrachtung aller Teilnehmenden feststellen. Diese Abnahme war sowohl auf der Interventions- als auch auf der Kontrollseite signifikant, ohne Unterschied zwischen den Nasenlochseiten. Eine altersgruppenspezifische Analyse hingegen ergab keine signifikanten Veränderungen über die Dauer der Duftexposition. Die hedonische Bewertung des Rosenduftes zeigte nach einer zweistündigen Exposition bei allen ProbandInnen auf der Interventionsseite eine Abnahme, während auf der Kontrollseite kein vergleichbarer Effekt beobachtet wurde. Eine altersgruppenspezifische Analyse hingegen ergab keine signifikanten Veränderungen über die Dauer der Duftexposition. Unsere Beobachtung einer bilateralen Reduktion der Intensitätsbewertung und der hedonischen Bewertung des Rosenduftes nach zweistündiger Exposition entspricht den Überlegungen anderer Studien, die dies als Argument für zentrale

Adaptationsmechanismen werten. Bereits 1970 konnten Pryor et al. nachweisen, dass die olfaktorische Adaptation sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen umfasst. Die durchgeführten psychophysischen Messungen ergaben, dass die Empfindlichkeit der subjektiven Intensität und der Geruchsschwelle mit zunehmender Adaptationsdauer abnimmt und die subjektive Intensität schwächer wahrgenommen wird. Die Erholungsphase wies bei der Intensitätswahrnehmung eine schnellere Rückkehr zur ursprünglichen Empfindlichkeit auf als bei der Geruchsschwelle (Pryor et al., 1970).

Die Geruchshabituation ist dabei durch eine spezifische Aktivierung von Rezeptoren bis hin zur Aktivierung spezifischer Neuronensembles gekennzeichnet, welche die Identität eines Geruchs kodieren (Bolding and Franks, 2017). Eine Manipulation der Geruchskonzentration und der Expositionsdauer führte zu signifikanten Veränderungen der Antwortprofile von Mitral- und Büschelzellen (Sirotin et al., 2015). Die zeitlichen Profile wiesen sowohl eine Abhängigkeit von der Konzentration als auch von den Adaptationsprozessen auf. Die AutorInnen der Studie postulieren, dass diese Veränderungen als interne Repräsentation der Geruchsintensität dienen. Die neuronalen Muster korrelierten qualitativ mit psychophysischen Daten zur Geruchsintensität beim Menschen. Die Geruchsintensität wird demnach im piriformen Kortex durch die zeitlichen Eigenschaften der neuronalen Antwort kodiert. Diese umfassen initial schnelle, konzentrationsunabhängige Antworten, gefolgt von einer systematischen Reduktion der Antwortlatenz bei höheren Konzentrationen, was zu einer erhöhten Synchronizität der neuronalen Aktivität führt. Zusätzlich moduliert die intrakortikale Hemmung diese Dynamik und verfeinert die zeitlichen Antwortmuster (Bolding and Franks, 2017). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Abnahme der Intensität bestätigt frühere Beobachtungen und lässt auf die Beteiligung zentraler Verarbeitungsprozesse schließen.

Bei der Habituation spielt jedoch auch die hedonische Bewertung eine Rolle, da angenehme Gerüche langsamer habituierten und größere Wahrnehmungsunterschiede bei verschiedenen Konzentrationen als unangenehm empfundene Gerüche bewirken. Strukturelle Faktoren, welche die Habituation vermindern, sind eine trigeminale Stimulation, ein hoher Dampfdruck, ein niedriges Molekulargewicht sowie eine geringe Anzahl von Doppelbindungen (Pellegrino et al., 2017a). Die Studien von Brauchli et al. und Bolding et al. legen nahe, dass unangenehme Gerüche zu einer veränderten kortikalen Aktivität führen können, was auf eine intensivere interne Verarbeitung hindeutet (Brauchli et al., 1995, Bolding and Franks, 2017). In EEG-Studien konnten von Brauchli et al. nachgewiesen werden, dass Valeriansäure, der typischerweise als unangenehm empfunden wird, da er mit dem Geruch von alterndem Schweiß und verdorbenem Essen assoziiert wird, einen signifikanten Anstieg der Alpha-2-Wellen-Intensität induziert. Diese Veränderung der Gehirnaktivität lässt sich möglicherweise auf erhöhte interne Verarbeitungsprozesse oder Stressreaktionen während der Exposition zurückführen. Demgegenüber konnte bei der Exposition gegenüber Phenylethylalkohol (PEA), einem als angenehm empfundenen Duftstoff, keine vergleichbaren Veränderungen im EEG festgestellt werden. Die Forschungsergebnisse legen nahe, dass unangenehme Gerüche zu einer kortikalen Deaktivierung führen können, was eine spezifische neurologische Reaktion auf sensorische Aversionen darstellen würde. So fiel insbesondere der angenehm bewertete Rosenduft im Vergleich zu Schwefelwasserstoff (H₂S) mit einer langsameren Habituation aus (Croy et al.,

2013). Die Untersuchung der chemosensorisch evozierten Potenziale mittels EEG bei 42 Testpersonen ergab, dass unangenehme Gerüche anfänglich eine höhere Aufmerksamkeit erregen, jedoch bei wiederholter Exposition ihre emotionale Bedeutung verlieren und zu einer reduzierten neuronalen Aktivität führen.

Die einseitige Änderung der hedonischen Bewertung des Rosenduftes wird durch diese Studienerkenntnisse nicht erklärt und bleibt überraschend, da sie sich von sonst bilateral betrachteten Veränderungen unterscheidet. Ein unilateraler hedonischer Lernprozess wurde jedoch bei Ratten beobachtet, indem eine olfaktorische Aversion durch einseitiges Anbieten eines Duftes zusammen mit einem leichten Fußschock eine einseitige Konditionierung bewirkte (Kucharski et al., 1995). In Anbetracht der geringen Effektstärke der Abnahme der hedonischen Bewertung kann dieses Ergebnis jedoch auch lediglich zufällig sein.

Kreuzadaptation

Um ein realistischeres Bild alltäglicher Geruchserlebnisse darzustellen, wurde neben der spezifischen Habituation an Rosenduft auch die Intensitäts- und Hedonikbewertung von Ananas- und Kaffeegerüchen untersucht. Diese Vorgehensweise ermöglichte es in der vorliegenden Arbeit, kreuzadaptive Prozesse zu erforschen und deren Einfluss auf die Geruchswahrnehmung zu quantifizieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass die zum Ausgangszustand in Intensität und Hedonik nicht unterschiedlich bewerteten Duftstoffe nach einer zweistündigen Exposition gegenüber Rosenduft variierende Effekte auf die Intensitätsbewertung des Ananasgeruchs zwischen den Altersgruppen aufwiesen. Bei jüngeren Versuchspersonen konnte eine Abnahme der wahrgenommenen Intensität festgestellt werden, während bei älteren Testpersonen eine Zunahme zu verzeichnen war. Bezüglich des Kaffeegeruchs konnten keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Intensität oder Hedonik festgestellt werden. Die hedonische Bewertung des Ananasgeruchs zeigte bei der jüngeren Gruppe eine Verringerung, während sie bei der älteren Gruppe unverändert blieb. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung weisen keine signifikante Änderung der olfaktorischen Wahrnehmung von Kaffee- und Ananasgerüchen auf, was gegen die Hypothese einer adaptiven Kreuzadaptation spricht.

Die Vorhersage olfaktorischer Kreuzadaptation ist schwierig, da die zugrunde liegenden Prozesse nicht vollständig verstanden sind. So lässt sich beispielsweise aus der strukturellen Ähnlichkeit nicht zwangsläufig ableiten, ob eine Kreuzadaptation stattfinden wird oder nicht. Die Bedeutung der strukturellen und sensorischen Ähnlichkeit ist weiterhin Forschungsschwerpunkt einiger Arbeiten. Pierce et al. beobachteten im Jahr 1996 asymmetrische Kreuzadaptation bei Substanzen mit unterschiedlicher Struktur und Wahrnehmung, einschließlich geruchloser Substanzen (Pierce et al., 1996). Engen und Lindstrom berichteten, dass keine Korrelation zwischen der chemischen Struktur und Kreuzadaptation bei einer homologen Reihe aliphatischer Alkohole besteht. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die olfaktorische Transduktion nicht allein durch das Schlüssel-Schloss-Modell der Kreuzadaptation zu erklären (Engen, 1963).

Die Untersuchung der neuronalen Aktivität im Riechkolben nach Exposition mit Duftstoffen zeigt, dass eine nachfolgende Exposition mit einem anderen Duft zu einer abweichenden Anzahl an Aktionspotentialen führt, wobei sich das Muster der Aktionspotentiale im Vergleich zum nicht-adaptierten Zustand jedoch nicht verändert. Einige Neurone wiesen in der Kreuzadaptation eine erhöhte, andere eine verringerte Erregbarkeit auf. Neurone, die eine unterdrückende Selbstanpassung aufwiesen, zeigten keine förderliche Kreuzanpassung, während Neurone mit einer förderlichen Selbstanpassung keine unterdrückende Kreuzanpassung aufwiesen. Des Weiteren konnten asymmetrische Kreuzadaptationen beobachtet werden, bei denen zwei Duftstoffe die spätere Empfindlichkeit gegenüber dem jeweils anderen in unterschiedlichem Maße beeinflussten (Mair, 1982).

Die divergierenden Bewertungen der Intensität des Ananasgeruchs sowie die abnehmende hedonische Bewertung in unserer jüngeren Testgruppe lassen sich nicht durch kreuzadaptive Prozesse erklären. Stattdessen treten altersspezifische Unterschiede in der Vertrautheit und Identifikation von Gerüchen in den Vordergrund. Die Fähigkeit zur Erkennung und Identifikation von Gerüchen nimmt bekanntermaßen mit dem Alter ab (Larsson et al., 2000), und die subjektive Bewertung von Geruchsintensität und -hedonik wird stark durch die Vertrautheit mit dem Geruch beeinflusst (Distel and Hudson, 2001). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Gerüche dann als intensiver und angenehmer empfunden werden, wenn ProbandInnen die Geruchsquelle identifizieren können oder wenn der korrekte Name des Geruchs genannt wird und mit der eigenen Wahrnehmung übereinstimmt (Distel and Hudson, 2001). Weitere Forschungsarbeiten konnten die Korrelation zwischen olfaktorischer Erfahrung und Unterscheidungsfähigkeit beleuchten (Stevenson et al., 2007). Von besonderem Interesse wäre eine Analyse der Geruchserfahrung über das Leben hinweg, um zu verstehen, wie Alter und Vertrautheit die Geruchswahrnehmung beeinflussen. Bei der Bewertung von kreuzadaptiven Prozessen sollte daher in künftigen Studien eine derartige Erhebung erfolgen, um diese Einflussfaktoren zu quantifizieren.

Einfluss des Alters auf olfaktorische Adaptationsprozesse

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie zeigten einen Unterschied in der Geruchswahrnehmung zwischen der jüngeren und der älteren Testgruppe. In beiden Gruppen konnte eine Senkung der Geruchsschwelle bei PEA-Exposition festgestellt werden, jedoch ließ sich eine ausgeprägtere Herabsetzung der Geruchsschwelle in der älteren Personengruppe nach längerer PEA-Exposition vernehmen. Es konnte keine Differenz in der Geruchserkennungsleistung der beiden Gruppen festgestellt werden. Die altersspezifische Auswertung der hedonischen und Intensitätsbewertungen des Rosenduftes ergab keinen Adaptationseffekt. Der Ananasgeruch wurde von den jüngeren Teilnehmenden zu Beginn als intensiver wahrgenommen, zeigte jedoch im weiteren Verlauf eine Abnahme der Intensität bei der jüngeren Gruppe und eine Zunahme der Intensität bei der älteren Gruppe. Des Weiteren konnte eine Abnahme der hedonischen Bewertung des Ananasgeruchs bei den jüngeren Personen beobachtet werden. Diese Resultate bestätigen unsere primäre Hypothese, die eine stärkere olfaktorische Adaptation bei älteren Menschen postulierte.

In dieser Studie wurden Testpersonen über 55 Jahre mit Normosmie untersucht. Epidemiologische Daten zeigen, dass etwa 13 % der allgemeinen Bevölkerung an Hyposmie und etwa 5 % an Anosmie leiden. Die kürzere Dauer der olfaktorischen Adaptation bei PatientInnen mit olfaktorischen Defiziten führt in einigen Studien zu einer längeren Dauer bis zur Festlegung der Riechschwelle. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass mehrere Versuchsdurchgänge ausreichend für eine schnelle Adaptation scheinen (Chen et al., 2020). Dabei nimmt die Riechfähigkeit ab dem 50. Lebensjahr signifikant ab (Hüttenbrink et al., 2013, Brämerson et al., 2004, Mullol et al., 2012). In weiterführenden Querschnittsstudien konnte belegt werden, dass bis zu 50 % der über 65-Jährigen und bis zu 80 % der über 80-Jährigen eine verminderte Riechfunktion aufweisen (Murphy et al., 2002, Landis et al., 2003, Welge-Luessen et al., 2001, Bhatia-Dey and Heinbockel, 2021, Patel et al., 2022). Die Analyse der Verteilung von Erkrankungen wie Adipositas, Depression, Migräne oder Schilddrüsenerkrankungen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

In einer Studie von Stevens et al. konnte beobachtet werden, dass ältere Personen eine höhere Tendenz zu olfaktorischer Adaptation und eine langsamere Erholung als jüngere Individuen aufwiesen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit bei älteren Menschen nach einer Adaptationsphase geringer war, während jüngere Personen eine signifikant schnellere und effektivere Erholung zeigten, was zu einer verbesserten Diskriminationsfähigkeit führte (Stevens, 1989). Im Rahmen einer chinesischen Studie wurden olfaktorische Funktionen untersucht. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass TeilnehmerInnen über 35 Jahre sowohl bei der Erfassung der Riechfunktion mittels Sniffin'-Sticks als auch bei anderen Testverfahren signifikant schlechtere Werte aufweisen als jüngere TeilnehmerInnen unter 35 Jahren. In weiteren elektrophysiologischen Untersuchungen konnten bei den älteren ProbandInnen längere Latenzen bei den Messungen olfaktorisch evozierter Potentiale festgestellt werden, was auf eine verzögerte sensorische Verarbeitung hindeutet (Yang et al., 2010).

In der Forschung wird eine reduzierte olfaktorische Wahrnehmung im Alter beobachtet, was sich auch in elektrophysiologischen und bildgebenden Korrelaten widerspiegelt. Die altersbedingten Verluste des Geruchssinns, welche häufig durch eine verminderte Fähigkeit zur Identifizierung, Wahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen gekennzeichnet sind, manifestieren sich in elektrophysiologischen Untersuchungen zusätzlich in geringeren Amplituden der elektrischen Hirnaktivität mit verlängerten Latenzzeiten im Vergleich zu jüngeren Menschen (Pellegrino et al., 2017a) und damit mit einer verzögerten sensorischen Verarbeitung. Im Rahmen von Untersuchungen der Gehirnreaktion auf Geruchsreize mittels funktioneller Magnetresonanztomographie konnte bei jüngeren Personen eine höhere Anzahl aktivierter Voxel in bestimmten Hirnregionen festgestellt werden, insbesondere im Frontallappen, in den perisylvischen Regionen und in den cingulären Gyri (Yousem et al., 1999). In der jüngeren Gruppe konnte zudem ein größeres Volumen in diesen Bereichen festgestellt werden. Insbesondere die rechte anteriore und rechte perisylvische Region sowie das rechte und linke Cingulum wiesen die höchste Anzahl an Aktivierungen auf.

In histologischen Untersuchungen von Schleimhautbiopsien konnte eine Abnahme der Dicke des Riechepithels mit zunehmendem Alter festgestellt werden (Paik et al., 1992). Des Weiteren konnte eine Verdrängung des Riechepithels durch Atemepithel beobachtet werden.

Das Riechepithel weist daher unregelmäßige Grenzen und vereinzelte Flecken von respiratorischem Epithel auf, was die AutorInnen auf regelmäßige Einflüsse durch Infektionen, Toxine, Kopfverletzungen und altersbedingte Veränderungen zurückführen. Die dadurch resultierende verringerte Anzahl von olfaktorischen Rezeptorneuronen, führt zu einer schnelleren Sättigung der Rezeptoren und damit zu einer rascheren Adaptation. Die Ergebnisse jüngerer Untersuchungen zur Funktion der olfaktorischen Stammzellen legen nahe, dass die basalen Progenitorzellen, welche für die Regeneration des Riechepithels verantwortlich sind, altersbedingt an Funktionsfähigkeit verlieren (Fitzek et al., 2022). Die durchgeführten Autopsien ergaben eine Abnahme der Fläche des Riechepithels, insbesondere im hinteren dorsalen Bereich, sowie eine Abnahme der Neuronendichte im Epithel und der Innervation des Bulbus olfactorius. Die Neuronendichte korrelierte mit der Synapsendichte im Bulbus. Bei älteren Menschen wurden darüber hinaus respiratorische Metaplasien, submuköse Zysten und aneuronales Epithel festgestellt, wobei gleichzeitig eine Reduktion der Basalzellen zu beobachten war. Fitzek et al. postulierten, dass die altersbedingte Abnahme der Riechfunktion im Wesentlichen auf pathologische Veränderungen der Oberfläche, Struktur und Zusammensetzung des Riechepithels zurückzuführen ist. Sie weisen jedoch darauf hin, dass derartige degenerative Veränderungen auch bei Erwachsenen ohne Riechstörung auftreten können.

Untersuchungen zum Bulbusvolumen und zur Riechleistung haben ergeben, dass das Bulbusvolumen unabhängig vom Alter der untersuchten Personen signifikant mit der Riechleistung korreliert (Buschhüter et al., 2008). Allerdings wurde ebenfalls festgestellt, dass das Volumen des Bulbus olfactorius mit zunehmendem Alter generell abnimmt. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Bulbusvolumen als anatomischer Indikator für die Riechfunktion von Bedeutung ist. Zudem lässt sich ableiten, dass eine altersbedingte Volumenabnahme die Geruchswahrnehmung beeinträchtigen kann. In diesem Kontext wurden zahlreiche Faktoren diskutiert. Einerseits weisen die olfaktorischen Rezeptoren und Neurone eine exponierte Position auf, die sie anfällig für toxische Einflüsse und virale Infektionen macht (Doty and Kamath, 2014, Schwob, 2002, Oboti et al., 2011). Mit zunehmendem Alter reagieren Rezeptoren auf eine größere Vielfalt von Duftmolekülen, was zu weniger präzisen Duftmustern führt, und die Spezifität der olfaktorischen Wahrnehmung reduziert (Rawson et al., 2012). Die Verarbeitung von Geruchsinformationen verlangsamt sich, erkennbar an längeren Latenzzeiten der kognitiven Komponente P3 (Murphy et al., 1998). Die Identifikationsleistung verschlechtert sich signifikant bei Personen über 65 Jahren, wobei die Riechschwelle stärker beeinträchtigt ist als die Fähigkeit, stärkere Gerüche zu erkennen (Doty, 1986, Hummel et al., 2007). Mittels in situ Hybridisierung konnte eine Abnahme der Expressionsmuster von Geruchsrezeptorgenen und olfaktorischer sensorischer Neurone mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden (Lee et al., 2009). Mittels Patch-Clamp-Messungen konnte von Lee et al. gezeigt werden, dass trotz einer Abnahme der Zelldichte einzelne olfaktorisch sensorische Neurone ihre Sensitivität beibehalten können.

Untersuchungen zu olfaktorischen Dysfunktionen ergaben, dass anosmische PatientInnen im Vergleich zu normosmischen Personen eine dreifach höhere Sterblichkeitsrate über fünf Jahre aufweisen. Dieser Befund war unabhängig von Faktoren wie Ernährung, kognitiver und psychischer Gesundheit, Rauchen und Alkoholkonsum (Pinto et al., 2014). Die altersbedingte Abnahme der Riechfunktion wird von einigen AutorInnen als Ursache der physiologischen

Anorexie bei älteren Menschen vermutet, da auch die retronasale Olfaktion beeinträchtigt ist. Dies führt zu einer verminderten Freude am Essen, weniger Abwechslung in der Ernährung und als Resultat zu Veränderungen des Körpergewichts und einem erhöhten Risiko chronischer Erkrankungen. Eine signifikante Korrelation zwischen der Riechfunktion und Depression konnte sogar nachgewiesen werden (Croy et al., 2014). Beim Morbus Parkinson treten Einschränkungen der Riechfunktion bereits früh auf, so dass Riechtests mit Banane, Ananas, Benzin und Rauch als diagnostische Marker eingesetzt werden (Haehner et al., 2009). In diesem Kontext postulieren einige Studien, dass die Riechfunktion eine wichtige Rolle bei der Erkennung neurologischer Erkrankungen spielt (Thompson et al., 1998, Sobhani et al., 2017) und sogar als Prädiktor für Mortalität dienen könnte. Dies lässt sich damit begründen, dass sie möglicherweise Indikatoren für verlangsamte Zellregeneration oder kumulative toxische Umweltbelastungen darstellt und somit eine wesentliche Rolle im Alterungsprozess einnimmt.

Atemfunktionsparameter

In der vorliegenden Studie wurde die nasale Luftdurchgängigkeit erfasst, gemessen am maximalen inspiratorischen nasalen Volumen (PNIF) (Tsounis et al., 2014). Bei den von uns untersuchten jüngeren Personen konnte eine Zunahme des inspiratorischen nasalen Volumens auf der Interventionsseite über die Expositionsdauer hinweg festgestellt werden. Neben den altersspezifischen Unterschieden, bei denen jüngere Personen eine höhere PNIF als ältere Personen aufwiesen, konnten auch geschlechterspezifische Unterschiede festgestellt werden. Demnach wiesen Probanden im Durchschnitt höhere PNIF-Werte auf als Probandinnen. Die klinische Relevanz dieser PNIF-Werte lässt sich aus den Beobachtungen von Tsounis et al. ableiten. In deren Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen PNIF und Symptomen nasaler Obstruktion nachgewiesen werden (Tsounis et al., 2014). Der PNIF hat sich seitdem als Indikator für die tatsächliche Menge, der das Riechepithel erreichenden Duftstoffe etabliert. Untersuchungen belegen signifikante Einflüsse von Geschlecht, Alter und Körpergröße auf die PNIF-Werte, wobei jedoch erhebliche individuelle Unterschiede zu verzeichnen sind (Ottaviano et al., 2008, Bouzgarou et al., 2011). Diese Ergebnisse decken sich mit den in unseren Untersuchungen festgestellten niedrigeren Werten bei älteren und weiblichen Personen. Somit lässt sich ableiten, dass eine Verringerung des Atemzugvolumens eine Reduktion der Duftstoffmenge zur Folge hat, welche das Riechepithel erreicht. In diesem Kontext diskutierten Warren et al., dass das Atemzugvolumen mit zunehmender Geruchsintensität abnimmt und als Indikator für eine trigeminale Irritation dienen kann (Warren et al., 1994). In den durchgeführten Untersuchungen konnte bei der Exposition mit Essigsäure im Vergleich zu PEA eine Verminderung des Atemzugvolumens bzw. eine starke nasale Reizung beobachtet werden.

In diesem Kontext sei darauf verwiesen, dass auch einige Studien vorliegen, welche die Bedeutung des PNIF im Hinblick auf die Geruchsempfindung relativieren. Obwohl der PNIF nach aerobem Training ansteigt, bleibt der olfaktorische Schwellenwert unverändert, was darauf hinweist, dass eine Erhöhung des nasalen Luftstroms nicht unbedingt eine Steigerung der Geruchsempfindlichkeit zur Folge hat (Marioni et al., 2010). Marioni et al. diskutierten,

dass die durch körperliche Aktivität induzierte Vasokonstriktion der Nasenschleimhaut, zu einer Verringerung des Blutflusses zum Riechepithel führt und möglicherweise durch eine erhöhte Konzentration olfaktorischer Moleküle in der Riechschleimhaut kompensiert wird.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung wiesen einen signifikanten Anstieg des PNIF bei den jüngeren Personen während der Untersuchungen und somit der Duftexposition auf. Die beobachtete Zunahme des PNIF des nach mehrstündiger Duftexposition im Vergleich zum Ausgangswert des ersten Untersuchungstages könnte daher auf einer initialen trigeminalen Reizung durch die Riechschwellenbestimmung begründet sein. Insbesondere bei jüngeren Personen ist die trigeminale Sensitivität höher (Frasnelli and Hummel, 2003). Allerdings lässt sich die höhere PNIF nach zweistündiger Exposition an der Interventionsseite im Vergleich zur Kontrollseite nicht auf Basis dieses Erklärungsansatzes begründen.

In einer Studie zur Modulation der nasalen Durchgängigkeit von Chao et al. wurde unter anderem der PNIF bei der Exposition gegenüber verschiedenen Düften, einschließlich PEA, sowohl bei normosmischen als auch bei olfaktorisch eingeschränkten Teilnehmenden untersucht (Chao et al., 2022). Die PNIF-Messung, die lediglich bei einem Teil der Personen durchgeführt wurde, wies jedoch keine signifikante Veränderung nach PEA-Exposition auf, was nicht unseren Beobachtungen entspricht. Im Gegensatz zu der von Chao et al. durchgeführten Studie, bei denen verschiedene Duftstoffe in randomisierter Reihenfolge mit einem Aspuraclip für zwei Minuten verabreicht wurden, erfolgte in unserer Studie die zehnmütige bzw. zweistündige Duftexposition ausschließlich mittels einem PEA-befüllten Aspuraclip. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine kurze Exposition von wenigen Minuten nicht ausreichend ist, sondern erst eine mehrstündige Exposition zu signifikanten Veränderungen führt. Die von uns gewählte PNIF-Messung erlaubt lediglich die Erfassung von Momentaufnahmen, sodass kurzfristige Änderungen des Atemvolumens nicht erfasst werden. Kurzfristige Änderungen der Duftstoffkonzentration bewirken über die Kontrastverstärkung der neuronalen Schaltkreise im Bulbus olfactorius erhebliche Auswirkungen auf die Geruchswahrnehmung (Parabucki et al., 2019). Zur Standardisierung der Duftstoffkonzentration wird von einigen AutorInnen die Verwendung hochgenauer Olfaktometer diskutiert.

Neben der hohen Praktikabilität haben wir uns jedoch aus Gründen der Realitätsnähe für unsere Methode entschieden, da sie die alltäglichen Bedingungen der Geruchswahrnehmung widerspiegelt. Im Alltag sind die ProbandInnen einer Vielzahl an Geruchskonzentrationen ausgesetzt, die durch den individuellen Atemrhythmus sowie externe Faktoren wie die Umgebung beeinflusst werden. Des Weiteren erachteten wir diese Methode als weniger invasiv und potenziell weniger irritierend, wodurch das natürliche Atemverhalten der ProbandInnen weniger beeinträchtigt wird.

Studiendesign und Methodenkritik

Die Erfassung der olfaktorischen Funktion erfolgte in unserer Studie nach dem etablierten Schema von Hummel et al., welches auf der Messung der Riechleistung mittels Sniffin' Sticks und PNIF-Messgerät basiert (Hummel et al., 1997). Die psychophysikalische Methode umfasst die Bestimmung der Geruchsschwelle, der Geruchsbewertung, der Geruchsidentifikation und der nasalen Atemfunktion an zwei Untersuchungstagen. Im Rahmen der Studie wurde zunächst die Riechschwelle, die Geruchsbewertung, die Geruchsidentifikation und die nasale inspiratorische Atemflussrate zum Ausgangsniveau bestimmt. Anschließend erfolgte eine zehnmünütige Exposition gegenüber dem PEA-Duftstoff, gefolgt von einer erneuten Bestimmung der Geruchsschwelle, der Geruchsbewertung und der nasalen Durchgängigkeit. Im Anschluss an die zweistündige PEA-Duftstoffexposition am zweiten Untersuchungstag wurde eine erneute Bestimmung der Geruchsschwelle, der Geruchsbewertung sowie der nasalen Atemflussrate durchgeführt. Die nicht-mechanische Methode der Geruchsexposition mittels Riechstiften statt einem Olfaktometer dient der Vermeidung taktiler Empfindungen und wird durch das kurze Halten des geöffneten Riechstiftes unter die Nase für etwa zwei Sekunden ermöglicht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Untersuchungen stets bilateral durchgeführt, um etwaige Unterschiede in der olfaktorischen Sensitivität zwischen den Seiten zu erfassen. Bereits Hummel et al. konnten eine Lateralisation in Form höherer olfaktorischer Diskriminationswerte bei Exposition des rechten Nasenlochs nachweisen (Hummel et al., 1997). Eine einseitig reduzierte olfaktorische Sensitivität kann ansonsten durch die bilaterale Nasenfunktion kompensiert werden (Betchen and Doty, 1998, Frasnelli et al., 2002).

Duftstoffwahl

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Riechschwellenbestimmung sowie die Adaptation an den Geruchsstoff PEA durchgeführt, da dieser neben seiner hohen hedonischen Bewertung vermutlich nur den Nervus olfactorius stimuliert und daher den Trigeminalsnerv nicht inkludiert (Jacquot et al., 2004, Doty, 1986, Brauchli et al., 1995). Auch die Stimulation des trigeminalen Systems in der Nasenhöhle und die Anzahl der rekrutierten Rezeptoren führten zu einer Modulation der Adaptationsgeschwindigkeit (Yoder et al., 2014).

Darüber hinaus hat sich PEA in weiteren Anwendungsbereichen etabliert, beispielsweise in elektrophysiologischen Studien zur Untersuchung olfaktorisch induzierter EEG-Veränderungen und deren Korrelation zur Konzentration flüchtiger organischer Verbindungen in der Atemluft (Invitto and Mazzatenta, 2019).

Die Entscheidung, Phenylethylalkohol als Duftstoff zu verwenden, führte zu einigen Einschränkungen. PEA wird in hedonischen Bewertungen positiv bewertet (Brauchli et al., 1995), was laut Pellegrino mit einer langsameren Adaptation einhergeht (Pellegrino et al., 2017a). Dabei wird der zentrale Adaptationsprozess auch durch Faktoren wie die Erwartungshaltung gegenüber einem Duftstoff beeinflusst. Eine negative Erwartungshaltung ging hier mit einer verringerten Adaptationsgeschwindigkeit einher (Dalton, 2000). PEA zeigt zudem eine Abhängigkeit in dem subjektivem Geruchsempfinden von der Körperposition, sodass niedrigere Geruchsschwellen im Stehen als im Liegen vorlagen (Lundström et al.,

2006). Des Weiteren können Verzerrungen in der Adaptationsmessung durch die exklusive Verwendung von PEA und die initiale Exposition der ProbandInnen durch die Riechschwellenbestimmung auftreten. Um die Adaptationsprozesse präziser zu erfassen, ist es empfehlenswert, in zukünftigen Studien eine breitere Palette von Duftstoffen einzusetzen und die vorherige Exposition zu minimieren. Am zweiten Untersuchungstag unserer Studie wurden keine Voruntersuchungen durchgeführt. Die hier beschriebene Vorgehensweise minimiert zwar potenzielle Beeinflussungen der Riechschwellenmessung nach der zweistündigen Duftexposition durch vorhergehende Messungen, allerdings bleibt unklar, inwiefern dann interindividuelle Varianzen am zweiten Tag im Vergleich zum ersten Tag bestanden.

Bedeutung sozioökonomischer Aspekte der ProbandInnenauswahl

In der vorliegenden Studie wurden sozioökonomische Faktoren nicht erhoben. Die Relevanz dieser Faktoren für die olfaktorische Funktion wurde in anderen Studien untersucht und unterschiedlich bewertet.

In einer Studie von Fornazieri et al. mit mehr als 1.500 brasilianischen Teilnehmenden konnte ein höheres Bildungsniveau und ein höheres Einkommen als signifikante und positive Prädiktoren für eine bessere Leistung im University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) identifiziert werden (Fornazieri et al., 2019). Insbesondere Personen aus niedrigeren sozioökonomischen Schichten schnitten signifikant schlechter ab, was die Relevanz dieser Faktoren für die Geruchswahrnehmung unterstreicht. Eine Studie über den Einfluss des sozialen Lebens auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit, an der mehr als 3.000 Erwachsene im Alter von 57 bis 85 Jahren teilnahmen, konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des sozialen Netzwerks und der olfaktorischen Leistungsfähigkeit nachweisen (Boesveldt et al., 2017). Allerdings konnte dieser Zusammenhang zwischen der Größe des sozialen Netzwerks und der Riechleistung lediglich bei den Frauen in der geschlechtsspezifischen Analyse als signifikant positiv nachgewiesen werden. In einem Review von James et al. konnte anhand der Analyse von insgesamt 57 Studien ein signifikant häufigeres Auftreten von Riechstörungen bei Personen mit niedrigerem sozioökonomischem Status, bei Exposition gegenüber Umweltgiften und Schadstoffen am Arbeitsplatz sowie bei Minderheiten nachgewiesen werden (James et al., 2021). Der Einfluss des Bildungsniveaus sowie des Lebensstils (Rauchen und Alkoholkonsum) konnten hingegen auf die Riechfunktion nicht eindeutig nachgewiesen werden. Aufgrund des klaren Zusammenhangs zwischen diesen sozialen Determinanten und der Riechfunktion empfehlen die AutorInnen, diese Faktoren in Beobachtungsstudien zu Riechbefunden zu berücksichtigen.

Als limitierenden Aspekt der von uns durchgeführten Studie ist die Vernachlässigung sozioökonomischer Faktoren in der Anamnese zu nennen, wodurch deren potenzieller Einfluss auf die Riechleistung nicht quantifiziert werden kann. Diese Einschränkungen könnten die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken, insbesondere im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit auf eine sozial und ökonomisch heterogene Bevölkerung. Die Erhebung sozioökonomischer Faktoren könnte dazu beitragen, diese Beeinflussung zu quantifizieren und somit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern.

Bedeutung soziokultureller Aspekte der ProbandInnenauswahl

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden keine ethnischen oder soziokulturellen Variablen erhoben. Andere Studien belegen, dass kulturelles und semantisches Wissen einen signifikanten Einfluss auf die Geruchswahrnehmung haben können.

In einer Studie von Ferdenzi et al. konnte nachgewiesen werden, dass sowohl kulturspezifisches Wissen als auch das Vorhandensein oder Fehlen von Geruchsamen die hedonische Bewertung, Vertrautheit und Intensität von Gerüchen beeinflussen können (Ferdenzi et al., 2016). Im Rahmen der Studie wurden französischsprachige Personen aus Frankreich und Kanada miteinander verglichen. In einer weiteren Untersuchung der Intensitätswahrnehmung konnte festgestellt werden, dass SchweizerInnen, die sich mit der schweizerischen Identität identifizieren, den Geruch von Schokolade intensiver wahrnehmen als Nicht-SchweizerInnen und SchweizerInnen ohne diese Identifikation (Coppin et al., 2016). Dies unterstreicht die Relevanz der sozialen Identität und deren Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung.

Einige Studien, die die genetische Komponente der Geruchswahrnehmung untersuchten, weisen sogar darauf hin, dass jeder Mensch eine spezifische und einzigartige Kombination von Geruchsrezeptor-Genen besitzt (Secundo et al., 2015). Secundo et al. beschreiben, wie bei über 80 ProbandInnen durch die Expression einer einzigartigen Auswahl von etwa 400 verschiedenen Geruchsrezeptor-Subtypen ein individueller „olfaktorischer Fingerabdruck“ entsteht, der mit Hilfe von Matrizen der wahrgenommenen Geruchsähnlichkeit und deren Beschreibung erfasst werden kann. In der Folge konnten Secundo et al. Personen allein durch die Zuordnung der entsprechenden Beschreibungen identifizieren.

In der vorliegenden Studie wurde die Erhebung sozioökonomischer und soziokultureller Faktoren nicht einbezogen, was eine detaillierte Diskussion der Struktur der Studienpopulation sowie eine Interpretation der Ergebnisse im spezifischen sozialen und kulturellen Kontext verhindert. Folglich ist es empfehlenswert, dass zukünftige Studien diese Variablen berücksichtigen, um das Verständnis der erfassten olfaktorischen Funktionswerte zu vertiefen.

Bewertung der Stichprobengröße

Die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe, die sich aus 40 jüngeren und 40 älteren TeilnehmerInnen zusammensetzt, basiert auf einer zuvor durchgeführten Poweranalyse. Alle ProbandInnen mussten über ein normales Riechvermögen verfügen und entweder zwischen 18 und 35 Jahren oder älter als 55 Jahre alt sein.

In anderen Studien zur Definition von alterstypischen Vergleichswerten bei Riechfunktionstests mit Sniffin' Sticks wurden alterssortierte Gruppen von 23 bis 380 Personen verwendet (Kobal et al., 2000). Kobal et al. ermittelten in vier Alterskategorien von Jugendlichen bis Senioren TDI-Messwerte, die im Median zwischen 29,5 und 36,0 lagen und eine Spannweite zwischen dem 10. und 90. Perzentil von maximal 11,2 aufwiesen. Die vergleichbare Größe unserer Stichprobe zu der von Kobal et al. bestätigt die von uns mittels Poweranalyse ermittelte Stichprobengröße, da auch Studien mit geringeren Personenzahlen zuverlässige Ergebnisse lieferten.

Die von uns gewählten Altersgrenzen entsprechen teilweise denen anderer Studien. Mignot et al. differenzierten zwischen einer jüngeren Gruppe unter 35 Jahren und einer älteren Gruppe über 50 Jahren, um langfristige Adaptationen des Geruchssinns zu untersuchen (Mignot et al., 2021). Hummel konnte bei ProbandInnen über 65 Jahren eine signifikante Abnahme der Riechleistung feststellen (Hummel et al., 1997). Rawson konnte bei Personen über 60 Jahren im Vergleich zu jüngeren Personen unter 45 Jahren eine verminderte Spezifität olfaktorischer sensorischer Neuronen beobachten (Rawson et al., 2012).

Bedeutung der Geschlechterverteilung

In der durchgeführten Studie war das Geschlechterverhältnis mit 73,75 % weiblichen und 26,25 % männlichen Menschen unausgewogen.

In verschiedenen Studien, darunter bereits 1986 von Doty et al. durchgeführt, wurde eine sensitivere Geruchsschwelle bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt (Doty, 1986). In einer weiteren Studie zur Bestimmung altersspezifischer Riechfunktionswerte unter Verwendung von Sniffin' Sticks konnten Kobal et al. zeigen, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere Sensibilität bei der Identifizierung von Alltagsgerüchen aufweisen (Kobal et al., 2000). Auch andere Studien, wie die von Richman et al., zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Geruchsidentifikationsleistung, die bereits bei Schulkindern signifikant sind (Richman et al., 1995). Eine Studie, in der genetische und Umwelteinflüsse auf die Geruchsidentifikation und -wahrnehmung bei Zwillingen untersucht wurden, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in der PEA-Schwellenbestimmung zwischen Frauen und Männern (Segal et al., 1995). Allerdings waren die meisten Studienteilnehmenden weibliche Zwillinge, wobei lediglich elf der 83 untersuchten Zwillingspaare zweieiige und gemischtgeschlechtliche Zwillinge waren.

Obwohl in unserer Studie der Frauenanteil sowohl in der jüngeren als auch in der älteren Vergleichsgruppe mit 75,0 % bzw. 72,5 % relativ gleich blieb, könnte dieser Unterschied dennoch die Beurteilung der olfaktorischen Adaptation beeinflussen. In künftigen Studien sollte daher eine ausgewogenere Geschlechterverteilung angestrebt werden.

Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Die Untersuchung der Geruchswahrnehmung gibt nicht nur Aufschluss über spezifische sensorische Fähigkeiten, sondern spiegelt auch weitergehende kognitive Funktionen wider, die einen wesentlichen Teil der Lebensqualität beeinflussen. Zudem haben Studien zu den Auswirkungen einer isolierten kongenitalen Anosmie eine größere soziale Unsicherheit, ein höheres Risiko für depressive Symptome und eine höhere Unfallrate im Haushalt festgestellt (Croy et al., 2012). Epidemiologische Studien zeigten, dass der Verlust des Geruchssinns sowohl in der allgemeinen als auch in der klinischen Bevölkerung weit verbreitet ist. Dysosmie, ein Zustand veränderter Geruchswahrnehmung, ist in der Allgemeinbevölkerung seltener, in der klinischen Bevölkerung jedoch häufiger. Die häufigsten Ursachen sind Infektionen der oberen Atemwege, Erkrankungen der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie Schädel-Hirn-Traumata (Nordin and Brämerson, 2008).

In der vorliegenden Studie konnte eine ausgeprägtere olfaktorische Habituation der normosmischen älteren Untersuchungsgruppe im Vergleich zur jüngeren Untersuchungsgruppe nach längerer Duftexposition festgestellt werden. Die Relevanz der olfaktorischen Adaptation und ihrer pathologischen Veränderungen wird deutlich, wenn beispielsweise potenzielle Gefahren nicht mehr adäquat eingeschätzt werden können. Einige AutorInnen spekulieren, dass Veränderungen der Riechfunktion ein Indikator für das Altern des Gehirns sein könnten, da in altersspezifischen Analysen von Veränderungen der Geruchswahrnehmung diese eng mit Veränderungen der kognitiven Funktion korrelieren (Dulay and Murphy, 2002). So zeigte eine Untersuchung der Riechfunktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit, dass bei PatientInnen mit schwerer Hyposmie eine signifikante Korrelation mit schlechteren kognitiven Leistungen, insbesondere im Gedächtnis, besteht (Makizako et al., 2014). Diese Korrelation deutet darauf hin, dass der Geruchssinn nicht nur eng mit allgemeinen kognitiven Beeinträchtigungen zusammenhängt, sondern auch spezifisch mit Gedächtnisverlusten bei älteren Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen.

Auch bei der Ätiologie der physiologischen Anorexie bei älteren Menschen steht die altersbedingte Abnahme der Riechfunktion im Vordergrund, da eine reduzierte retronasale Riechfunktion auch die Freude am Essen mindert und in einer geringeren Abwechslung der Ernährung sowie Veränderungen des Körpergewichts resultiert, was wiederum das Risiko chronischer Erkrankungen erhöht. Darüber hinaus lag eine Korrelation zwischen Riechfunktion und Depression bei älteren PatientInnen vor (Croy et al., 2014). Toussaint et al. (2015) ermittelten eine Prävalenz der Mangelernährung von 60 % bei geriatrischen PatientInnen und 11 % bei vitalen SeniorInnen, während Anosmie bei 2 % der vitalen SeniorInnen und 46 % der geriatrischen Menschen auftrat.

Darüber hinaus berichten Betroffene häufiger über Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten, was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose von Riechstörungen durch Primärversorger unterstreicht. Eine frühzeitige Intervention könnte entscheidend dazu beitragen, die funktionelle Unabhängigkeit im Alter zu erhalten und die Lebensqualität deutlich zu verbessern (Gopinath et al., 2012).

Perricone et al. und Ortega-Hernandez et al. diskutieren daher den Stellenwert von Riechstörungen als Frühindikator für neuropsychologische Erkrankungen. Beim

systemischen Lupus erythematoses (SLE) zeigten sich Riechstörungen als neuropsychiatrische Manifestation der Erkrankung, was später auch bei Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, der Polydermatomyositis, dem rezidivierenden Spontanabort und dem hereditären Angioödem beobachtet wurde (Perricone et al., 2013). Perricone et al. vermuten hier einen funktionellen Zusammenhang mit der Nähe der Gencluster für Geruchsrezeptoren und den Hauptloci für die Haupthistokompatibilitätskomplexe. Auch Alzheimer zeigte in Untersuchungen einen frühen Riechverlust, was Ortega-Hernandez ebenfalls auf die Nähe der Geruchsrezeptorgene zum HLA-Locus auf Chromosom 6 zurückführt (Ortega-Hernandez et al., 2009).

Die olfaktorische Dysfunktion ist ein Indikator für degenerative Prozesse, wie die Korrelation zwischen der olfaktorischen Dysfunktion bei Personen mit Anosmie und der 5-Jahres-Mortalität zeigt. Die Mortalitätsrate bei Personen mit Anosmie war dreimal höher als bei normosmischen Personen. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrektur für Störfaktoren wie Ernährung, kognitive und psychische Gesundheit, Rauchen und Alkoholkonsum signifikant. Die AutorInnen diskutierten die Bedeutung der Riechfunktion als Indikator für eine verlangsamte Zellregeneration oder als Marker für eine kumulative toxische Umweltexposition (Pinto et al., 2014).

Durch den Riechverlust entstehen strukturelle Veränderungen im Gehirn, die über den Bulbus olfactorius hinausgehen, jedoch konnte durch ein erfolgreiches Riechtraining und anschließender Wiedererlangung des Riechvermögens eine Volumenzunahme des Bulbus olfactorius beobachtet werden (Reichert and Schöpf, 2018). Vor diesem Hintergrund gewinnt das Riechtraining zunehmend an Bedeutung und ist Gegenstand zahlreicher Studien (Altundag et al., 2015). Das Riechtraining wird nicht nur mit einer Verbesserung der globalen Kognition in Verbindung gebracht, sondern auch mit einer Steigerung der Sprechflüssigkeit und des verbalen Lernens bzw. Gedächtnisses. Darüber hinaus wurde in diesen Studien eine Zunahme des Volumens bzw. der Größe olfaktorischer Hirnregionen, einschließlich des Bulbus olfactorius und des Hippocampus, sowie eine Veränderung der funktionellen Konnektivität beobachtet. Diese Effekte sind nicht auf PatientInnen mit Riechverlust beschränkt. Auch bei normosmischen ProbandInnen konnte ein Nutzen beobachtet werden (Vance et al., 2024).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die Unterschiede in der olfaktorischen Funktion und Habituation zwischen älteren und jüngeren Gruppen zeigen, stellen eine Erweiterung des aktuellen Forschungsstandes zur Rolle des Geruchssinns dar und unterstützen weitere Studien, die das Riechen als Indikator für degenerative Prozesse betrachten.

Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Monografie werden neue Erkenntnisse zur olfaktorischen Habituation bei normosmischen älteren und jüngeren Personen vorgestellt. Unsere Daten deuten darauf hin, dass bei gesunden älteren Personen eine ausgeprägtere Adaptation nach längerer Duftexposition im Vergleich zu jüngeren Personen eintritt und somit von einer geringeren Riechleistung in der älteren Kohorte ausgegangen werden kann. Die vorliegende Studie trägt somit zu einem vertieften Verständnis der Anwendung der Riechfunktionsmessung als diagnostischer Parameter sowohl bei nicht-normosmischen als auch bei normosmischen PatientInnen bei.

Gleichzeitig wird die Notwendigkeit deutlich, in Zukunft interindividuelle, kognitive und soziokulturelle Variabilität stärker zu berücksichtigen. Weiterführende Untersuchungen sollten eine größere und vielfältigere Testgruppen einbeziehen, um die Grenzen zwischen olfaktorischen und kognitiven Beeinträchtigungen genauer bestimmen zu können.

Das Ausbleiben kreuzadaptiver Prozesse in der vorliegenden Studie unterstreicht unser begrenztes Verständnis dieses Phänomens und die Notwendigkeit, zukünftige Untersuchungen unter realitätsnahen Bedingungen durchzuführen, um die Alltagsrealität der PatientInnen besser abbilden zu können.

Die untersuchten normosmischen Älteren bieten interessante Einblicke in dem Erhalt neuroplastischer Fähigkeiten im Alter, der sich von den jüngeren Menschen zu unterscheiden scheint. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Riechfunktion und ihre Abnahme wertvolle Indikatoren für degenerative Prozesse sind, und unterstreichen die Stellung des Riechsystems als unmittelbar der Umwelt ausgesetzter Sinn.

VI. Literaturverzeichnis

- ALTUNDAG, A., CAYONU, M., KAYABASOGLU, G., SALIHOGLU, M., TEKELI, H., SAGLAM, O. & HUMMEL, T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 125, 1763-6.
- ALTUNDAG, A., SALIHOGLU, M., TEKELI, H., SAGLAM, M., CAYONU, M. & HUMMEL, T. 2014. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25, 359-362.
- BEKKERS, J. M. & SUZUKI, N. 2013. Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex. *Trends in Neurosciences*, 36, 429-438.
- BENARROCH, E. E. 2010. Olfactory system. *Neurology*, 75, 1104-1109.
- BERGLUND, B., BERGLUND, U. & LINDVALL, T. 1978. Olfactory self- and cross-adaptation: effects of time of adaptation on perceived odor intensity. *Sensory processes*, 2 3, 191-7.
- BETCHEN, S. A. & DOTY, R. L. 1998. Bilateral detection thresholds in dextrals and sinistrals reflect the more sensitive side of the nose, which is not lateralized. *Chemical senses*, 23, 453-457.
- BHATIA-DEY, N. & HEINBOCKEL, T. 2021. The olfactory system as marker of neurodegeneration in aging, neurological and neuropsychiatric disorders. *International journal of environmental research and public health*, 18, 6976.
- BOESVELDT, S., YEE, J. R., MCCLINTOCK, M. K. & LUNDSTRÖM, J. N. 2017. Olfactory function and the social lives of older adults: a matter of sex. *Scientific Reports*, 7.
- BOJANOWSKI, V. & HUMMEL, T. 2012. Retronasal perception of odors. *Physiology & Behavior*, 107, 484-487.
- BOLDING, K. A. & FRANKS, K. M. 2017. Complementary codes for odor identity and intensity in olfactory cortex. *Elife*, 6, e22630.
- BOUZGAROU, M. D., SAAD, H. B., CHOUCANE, A., CHEIKH, I. B., ZBIDI, A., DESSANGES, J. F. & TABKA, Z. 2011. North African reference equation for peak nasal inspiratory flow. *The Journal of Laryngology & Otology*, 125, 595 - 602.
- BRÄMERSON, A., JOHANSSON, L., EK, L., NORDIN, S. & BENDE, M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114, 733-737.
- BRAND, G., MILLOT, J.-L. & HENQUELL, D. 2001. Complexity of olfactory lateralization processes revealed by functional imaging: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25, 159-166.
- BRAND, G., MILLOT, J., SAFFAUX, M. & MORAND-VILLENEUVE, N. 2002. Lateralization in human nasal chemoreception: differences in bilateral electrodermal responses related to olfactory and trigeminal stimuli. *Behavioural brain research*, 133, 205-210.
- BRAUCHLI, P., RUEGG, P. B., ETZWEILER, F. & ZEIER, H. 1995. Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor. *Chem Senses*, 20, 505-15.
- BUCHANAN, T. W., TRANEL, D. & ADOLPHS, R. 2003. A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learning & memory*, 10 5, 319-25.
- BUCK, L. & AXEL, R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65, 175-187.
- BUSCHHÜTER, D., SMITKA, M., PUSCHMANN, S., GERBER, J. C., WITT, M., ABOLMAALI, N. & HUMMEL, T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42, 498-502.
- CAIN, W. S. 1977. Bilateral interaction in olfaction. *Nature*, 268, 50-2.
- CAIN, W. S. & POLAK, E. H. 1992. Olfactory adaptation as an aspect of odor similarity. *Chemical Senses*, 17, 481-491.
- CHAO, Y.-T., NAKOV, A., HAEHNER, A., POLETTI, S. & HUMMEL, T. 2022. Olfactory stimulation may modulate the sensation of nasal patency. *Rhinology journal*, 61.
- CHEN, B., HAEHNER, A., MAHMUT, M. K. & HUMMEL, T. 2020. Faster olfactory adaptation in patients with olfactory deficits: an analysis of results from odor threshold testing. *Rhinology*, 58, 489-494.
- CHEN, T. Y. & YAU, K.-W. 1994. Direct modulation by Ca(2+)-calmodulin of cyclic nucleotide-activated channel of rat olfactory receptor neurons. *Nature*, 368 6471, 545-8.

- COLBERT, H. A. & BARGMANN, C. I. 1995. Odorant-specific adaptation pathways generate olfactory plasticity in *C. elegans*. *Neuron*, 14, 803-812.
- COPPIN, G., POOL, E. R., DELPLANQUE, S., OUD, B., MARGOT, C., SANDER, D. & VAN BAVEL, J. J. 2016. Swiss identity smells like chocolate: Social identity shapes olfactory judgments. *Scientific Reports*, 6.
- COSTANZO, R. M. Regeneration of olfactory receptor cells. Ciba Foundation Symposium 160-Regeneration of Vertebrate Sensory Receptor Cells: Regeneration of Vertebrate Sensory Receptor Cells: Ciba Foundation Symposium 160, 2007. Wiley Online Library, 233-248.
- CRESPO, C., LIBERIA, T., BLASCO-IBÁÑEZ, J. M., NÁCHER, J. & VAREA, E. 2019. Cranial Pair I: The olfactory nerve. *The Anatomical Record*, 302, 405-427.
- CROSS, D. J., MINOSHIMA, S., ANZAI, Y., FLEXMAN, J. A., LEUNG, B. P. K., KIM, Y. & MARAVILLA, K. R. 2004. Statistical mapping of functional olfactory connections of the rat brain in vivo. *NeuroImage*, 23, 1326-1335.
- CROY, I., MABOSHE, W. & HUMMEL, T. 2013. Habituation effects of pleasant and unpleasant odors. *International Journal of Psychophysiology*, 88, 104-108.
- CROY, I., NEGOIAS, S., NOVAKOVA, L., LANDIS, B. N. & HUMMEL, T. 2012. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS one*, 7, e33365.
- CROY, I., NORDIN, S. & HUMMEL, T. 2014. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*, 39, 185-94.
- CROY, I., OLGUN, S., MUELLER, L., SCHMIDT, A., MUENCH, M., HUMMEL, C., GISSELMANN, G., HATT, H. & HUMMEL, T. 2015. Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73, 180-187.
- DALAL, T., GUPTA, N. & HADDAD, R. 2020. Bilateral and unilateral odor processing and odor perception. *Commun Biol*, 3, 150.
- DALTON, P. 2000. Psychophysical and behavioral characteristics of olfactory adaptation. *Chem Senses*, 25, 487-92.
- DE LA CRUZ, O., BLEKHMANN, R., ZHANG, X., NICOLAE, D., FIRESTEIN, S. & GILAD, Y. 2009. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Molecular biology and evolution*, 26, 491-494.
- DESIATO, V. M., LEVY, D. A., BYUN, Y. J., NGUYEN, S. A., SOLER, Z. M. & SCHLOSSER, R. J. 2021. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 35, 195-205.
- DISTEL, H. & HUDSON, R. 2001. Judgement of odor intensity is influenced by subjects' knowledge of the odor source. *Chemical Senses*, 26, 247-251.
- DOTY, R. L., GREGOR, T. P., & SETTLE, R. G. 1986. Influence of intertrial interval and sniff-bottle volume on phenyl ethyl alcohol odor detection thresholds. *Chemical Senses*.
- DOTY, R. L. & KAMATH, V. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology*, 5.
- DUAN, D., ZHANG, H., YUE, X., FAN, Y., XUE, Y., SHAO, J., DING, G., CHEN, D., LI, S. & CHENG, H. 2020. Sensory glia detect repulsive odorants and drive olfactory adaptation. *Neuron*, 108, 707-721. e8.
- DULAY, M. F. & MURPHY, C. 2002. Olfactory acuity and cognitive function converge in older adulthood: Support for the common cause hypothesis. *Psychology and Aging*, 17, 392-404.
- ECHEVARRIA-COOPER, S. L., ZHOU, G., ZELANO, C. M., PESTILLI, F., PARRISH, T. B. & KAHNT, T. 2021. Mapping the Microstructure and Striae of the Human Olfactory Tract with Diffusion MRI. *The Journal of Neuroscience*, 42, 58 - 68.
- EGGER, V., SVOBODA, K. & MAINEN, Z. F. 2003. Mechanisms of Lateral Inhibition in the Olfactory Bulb: Efficiency and Modulation of Spike-Evoked Calcium Influx into Granule Cells. *The Journal of Neuroscience*, 23, 7551 - 7558.
- ENGEN, T. 1963. Cross-adaptation to the aliphatic alcohols. *The American Journal of Psychology*, 76, 96-102.
- ETTER, S. Characterizing molecular recognition principles of specific odorant molecule interactions with an olfactory receptor and a nuclear hormone receptor. 2007.

- EVEN-TZUR, N., KLOOG, Y., WOLF, M. & ELAD, D. 2008. Mucus Secretion and Cytoskeletal Modifications in Cultured Nasal Epithelial Cells Exposed to Wall Shear Stresses. *Biophysical Journal*, 95, 2998-3008.
- FATUZZO, I., NICCOLINI, G. F., ZOCCALI, F., CAVALCANTI, L., BELLIZZI, M. G., RICCARDI, G., DE VINCENTIIS, M., FIORE, M., PETRELLA, C., MINNI, A. & BARBATO, C. 2023. Neurons, Nose, and Neurodegenerative Diseases: Olfactory Function and Cognitive Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24.
- FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A.-G. & BUCHNER, A. 2007. G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39, 175-191.
- FERDENZI, C., JOUSSAIN, P., DIGARD, B. G., LUNEAU, L., DJORDJEVIC, J. & BENSAFI, M. 2016. Individual Differences in Verbal and Non-Verbal Affective Responses to Smells: Influence of Odor Label Across Cultures. *Chemical Senses*, 42, 37-46.
- FIRESTEIN, S., DARROW, B. & SHEPHERD, G. M. 1991. Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system. *Neuron*, 6, 825-835.
- FITZEK, M., PATEL, P. K., SOLOMON, P. D., LIN, B., HUMMEL, T., SCHWOB, J. E. & HOLBROOK, E. H. 2022. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 530, 2154-2175.
- FORNAZIERI, M. A., DOTY, R. L., BEZERRA, T. F. P., DE REZENDE PINNA, F., COSTA, F. D. O., VOEGELS, R. L. & SILVEIRA-MORIYAMA, L. 2019. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiology & Behavior*, 198, 84-89.
- FRASNELLI, J. & HUMMEL, T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Research*, 987, 201-206.
- FRASNELLI, J., LIVERMORE, A., SOIFFER, A. & HUMMEL, T. 2002. Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology*, 40, 129-134.
- FRASNELLI, J., LUNDSTRÖM, J. N., BOYLE, J. A., DJORDJEVIC, J., ZATORRE, R. J. & JONES-GOTMAN, M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental brain research*, 201, 1-11.
- FRAZIER, L. L. & BRUNJES, P. C. 1988. Unilateral odor deprivation: Early postnatal changes in olfactory bulb cell density and number. *Journal of Comparative Neurology*, 269.
- FRINGS, S. 2001. Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 58, 510-519.
- FYRMPAS, G., TSALIGHOPOULOS, M. G. & CONSTANTINIDIS, J. 2012. Lateralized olfactory difference in patients with a nasal septal deviation before and after septoplasty*. *Hippokratia*, 16 2, 166-9.
- GAO, Z., CHEN, L., FAN, R., LU, W., WANG, D., CUI, S., HUANG, L., ZHAO, S.-D., GUAN, S., ZHU, Y. & WANG, J.-H. 2016. Associations of Unilateral Whisker and Olfactory Signals Induce Synapse Formation and Memory Cell Recruitment in Bilateral Barrel Cortices: Cellular Mechanism for Unilateral Training Toward Bilateral Memory. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10.
- GASSER, H. S. 1956. OLFACTORY NERVE FIBERS. *The Journal of General Physiology*, 39, 473 - 496.
- GOPINATH, B., ANSTEY, K. J., KIFLEY, A. & MITCHELL, P. 2012. Olfactory impairment is associated with functional disability and reduced independence among older adults. *Maturitas*, 72 1, 50-5.
- GOTTFRIED, J. A. 2010. Central mechanisms of odour object perception. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 628-641.
- GOURÉVITCH, B., KAY, L. M. & MARTIN, C. 2010. Directional coupling from the olfactory bulb to the hippocampus during a go/no-go odor discrimination task. *Journal of neurophysiology*, 103, 2633-2641.
- GUDZIOL, V., PAECH, I. & HUMMEL, T. 2010. Unilateral reduced sense of smell is an early indicator for global olfactory loss. *Journal of neurology*, 257, 959-963.
- GUÉGUEN, N. & PETR, C. 2006. Odors and consumer behavior in a restaurant. *International Journal of Hospitality Management*, 25, 335-339.

- HAEHNER, A., HUMMEL, T. & REICHMANN, H. 2009. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 9, 1773-9.
- HAINER, R. M. 1964. SOME SUGGESTED CRITICAL EXPERIMENTS IN OLFACTORY THEORY. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 116.
- HARKEMA, J. R., CAREY, S. A. & WAGNER, J. G. 2006. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicologic Pathology*, 34, 252-269.
- HARRISON, G. 1981. The cranial nerves of the teleost *Trichurus lepturus*. *Journal of Morphology*, 167.
- 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, 1062-1067.
- HEIMER, L. & LARSSON, K. 1967. Mating behavior of male rats after olfactory bulb lesions. *Physiology & Behavior*, 2, 207-209.
- HORGUE, L. F., ASSENS, A., FODOULIAN, L., MARCONI, L., TUBEROSA, J., HAIDER, A., BOILLAT, M., CARLETON, A. & RODRIGUEZ, I. 2022. Transcriptional adaptation of olfactory sensory neurons to GPCR identity and activity. *Nature communications*, 13, 2929.
- HORNUNG, D. E., LEOPOLD, D. A., MOZELL, M. M., SHEEHE, P. R. & YOUNGENTOB, S. L. 1990. Impact of left and right nostril olfactory abilities on binasal olfactory performance. *Chemical senses*, 15, 233-237.
- HOWES, D. THE SENSES: Polysensoriality. 2011.
- HUMMEL, T., HAEHNER, A., HUMMEL, C., CROY, I. & IANNILLI, E. 2013. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237, 51-55.
- 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, 237-243.
- HUMMEL, T., MOHAMMADIAN, P. & KOBAL, G. 1998. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chemical senses*, 23 5, 541-4.
- 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, 39-52.
- HÜTTENBRINK, K.-B., HUMMEL, T., BERG, D., GASSER, T. & HÄHNER, A. 2013. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, 1.
- IMAMURA, F. & HASEGAWA-ISHII, S. 2016. Environmental Toxicants-Induced Immune Responses in the Olfactory Mucosa. *Frontiers in Immunology*, 7.
- INVITTO, S. & MAZZATENTA, A. 2019. Olfactory event-related potentials and exhaled organic volatile compounds: the slow link between olfactory perception and breath metabolic response. A pilot study on phenylethyl alcohol and vaseline oil. *Brain Sciences*, 9, 84.
- JACQUOT, L., MONNIN, J. & BRAND, G. 2004. Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity. *C R Biol*, 327, 305-11.
- JAMES, J., TSVIK, A. M., CHUNG, S. Y., USSEGLIO, J., GUDIS, D. A. & OVERDEVEST, J. B. 2021. Association between social determinants of health and olfactory function: a scoping review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11, 1472 - 1493.
- KEITH, R. R. & SMITH, D. W. 2012. Rapid Olfactory Adaptation Induced by Perithreshold Odorant Concentrations in Human Observers. *Chemosensory Perception*, 5, 172-178.
- KJELVIK, G., EVENSMOEN, H. R., BREZOVA, V. & HÅBERG, A. K. 2012. The human brain representation of odor identification. *Journal of neurophysiology*, 108 2, 645-57.
- KNIGHT, D. A. & HOLGATE, S. T. 2003. The airway epithelium: Structural and functional properties in health and disease. *Respirology*, 8.

- KOBAL, G., KLIMEK, L., WOLFENSBERGER, M., GUDZIOL, H., TEMMEL, A., OWEN, C., SEEBER, H., PAULI, E. & HUMMEL, T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 257, 205-211.
- 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.
- KRAEMER, S. & APFELBACH, R. 2004. Olfactory sensitivity, learning and cognition in young adult and aged male Wistar rats. *Physiology & Behavior*, 81, 435-442.
- KUCHARSKI, D., ARNOLD, H. M. & HALL, W. G. 1995. Unilateral conditioning of an odor aversion in 6-day-old rat pups. *Behavioral Neuroscience*, 109, 563-566.
- LANDIS, B. N., HUMMEL, T., HUGENTOBLER, M., GIGER, R. & LACROIX, J. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chemical senses*, 28, 691-694.
- LARSSON, M., FINKEL, D. & PEDERSEN, N. L. 2000. Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 55 5, P304-10.
- LEE, A. C., TIAN, H., GROSMAITRE, X. & MA, M. 2009. Expression patterns of odorant receptors and response properties of olfactory sensory neurons in aged mice. *Chemical senses*, 34, 695-703.
- LI, Z., SALLOUM, R. & HUMMEL, T. 2023. Patients with olfactory loss exhibit pronounced adaptation to chemosensory stimuli: an electrophysiological study. *Rhinology*, 61, 449-455.
- LICHTENTHALER, F. W. 1995. 100 years "Schlüssel-Schloss-Prinzip": what made Emil Fischer use this analogy? *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33, 2364-2374.
- LOWE, G. Olfactory Bulb: Synaptic Organisation. 2013.
- LUNDSTRÖM, J. N., BOYLE, J. A. & JONES-GOTMAN, M. 2006. Sit up and smell the roses better: olfactory sensitivity to phenyl ethyl alcohol is dependent on body position. *Chemical senses*, 31, 249-252.
- MACKAY-SIM, A., JOHNSTON, A. N. B., OWEN, C. M. & BURNE, T. H. J. 2006a. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chemical senses*, 31 8, 763-71.
- MACKAY-SIM, A., ROYET, J.-P. & UNIVERSITYBRISBANE, G. 2006b. The olfactory system. *Olfaction and the brain: window to the mind*, 3-27.
- MAINLAND, J. D., BREMNER, E. A., YOUNG, N., JOHNSON, B. N., KHAN, R. M., BENSAFI, M. & SOBEL, N. 2002. One nostril knows what the other learns. *Nature*, 419, 802-802.
- 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, 443-454.
- MAIR, R. G. 1982. Adaptation of rat olfactory bulb neurones. *The Journal of Physiology*, 326.
- MAKIZAKO, M., MAKIZAKO, H., DOI, T., UEMURA, K., TSUTSUMIMOTO, K., MIYAGUCHI, H. & SHIMADA, H. 2014. Olfactory identification and cognitive performance in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *Chemical senses*, 39 1, 39-46.
- MALNIC, B., HIRONO, J., SATO, T. & BUCK, L. B. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96, 713-723.
- 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, 1-19.
- MARIONI, G., OTTAVIANO, G., STAFFIERI, A., ZACCARIA, M., LUND, V., TOGNAZZA, E., COLES, S., PAVAN, P., BRUGIN, E. & ERMOLAO, A. 2010. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow. *Rhinology*, 48, 277.
- MCDONALD, D. G., JOHNSON, L. C. & HORD, D. J. 1964. HABITUATION OF THK ORIENTING RESPONSE IN ALERT AND DROWSY SUBJECTS. *Psychophysiology*, 1, 163-173.
- MIGNOT, C., NAHRATH, P., SINDING, C. & HUMMEL, T. 2021. Older and young adults experience similar long-term olfactory habituation. *Chemical Senses*, 46, bjaa080.
- MONTEIRO-RIVIERE, N. A. & POPP, J. A. 1984. Ultrastructural characterization of the nasal respiratory epithelium in the rat. *American Journal of Anatomy*, 169, 31-43.

- MORI, K., NAGAO, H. & YOSHIHARA, Y. 1999. The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information. *Science*, 286, 711-715.
- MORRISON, E. E. & COSTANZO, R. M. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology*, 297, 1-13.
- MORRISON, E. E. & COSTANZO, R. M. 1992. Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microscopy research and technique*, 23, 49-61.
- MUELLER, C. & RENNER, B. 2006. A new Procedure for the Short Screening of Olfactory Function Using Five Items from the "Sniffin' Sticks" Identification Test Kit. *American Journal of Rhinology*, 20, 113-116.
- MULLOL, J., ALOBID, I., MARIÑO-SÁNCHEZ, F., QUINTÓ, L., DE HARO, J., BERNAL-SPREKELSEN, M., VALERO, A., PICADO, C. & MARIN, C. 2012. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ open*, 2, e001256.
- MURPHY, C., SCHUBERT, C. R., CRUICKSHANKS, K. J., KLEIN, B. E., KLEIN, R. & NONDAHL, D. M. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama*, 288, 2307-2312.
- MURTHY, V. N., ALBEANU, D. F., SOUCY, E. R. & MEISTER, M. 2009. How Big is the Gap between Detection and Recognition of Aliphatic Aldehydes. *Chemical Senses*, 34.
- NAKASHIMA, T., TANAKA, M., INAMITSU, M. & UEMURA, T. 1991. Immunohistopathology of variations of human olfactory mucosa. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 248, 370-375.
- NEGOIAS, S., ASZMANN, O., CROY, I. & HUMMEL, T. 2013. Localization of odors can be learned. *Chemical Senses*, 38, 553-562.
- NOÉ, J., TAREILUS, E., BOEKHOFF, I. & BREER, H. 1997. Sodium/calcium exchanger in rat olfactory neurons. *Neurochemistry international*, 30, 523-531.
- NORDIN, S. & BRÄMERSON, A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8, 10-15.
- OBOTI, L., PERETTO, P., DE MARCHIS, S. & FASOLO, A. 2011. From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *European journal of histochemistry: EJH*, 55.
- ORTEGA-HERNANDEZ, O.-D., KIVITY, S. & SHOENFELD, Y. 2009. Olfaction, psychiatric disorders and autoimmunity: is there a common genetic association? *Autoimmunity*, 42, 80-88.
- ORTH, U. R. & BOURRAIN, A. 2008. The influence of nostalgic memories on consumer exploratory tendencies: Echoes from scents past. *Journal of Retailing and Consumer Services*, 15, 277-287.
- OTTAVIANO, G., LUND, V. J., COLES, S., STAFFIERI, A. & SCADDING, G. K. 2008. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? *Rhinology*, 46 3, 200-3.
- ÖZKIRIS, M., GENCER, Z. K., AYDIN, R., AÇIKGÖZ, M. & SAYDAM, L. 2017. Olfactory bulb volume changes in patients with nasal septal deviation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28, e203-e207.
- PAIK, S. I., LEHMAN, M. N., SEIDEN, A. M., DUNCAN, H. J. & SMITH, D. V. 1992. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118, 731-8.
- PARABUCKI, A., BIZER, A., MORRIS, G., MUNOZ, A. E., BALA, A. D. S., SMEAR, M. C. & SHUSTERMAN, R. 2019. Odor Concentration Change Coding in the Olfactory Bulb. *eNeuro*, 6.
- PATEL, Z. M., HOLBROOK, E. H., TURNER, J. H., ADAPPA, N. D., ALBERS, M. W., ALTUNDAG, A., APPENZELLER, S., COSTANZO, R. M., CROY, I. & DAVIS, G. E. International consensus statement on allergy and rhinology: olfaction. *International forum of allergy & rhinology*, 2022. Wiley Online Library, 327-680.
- PELLEGRINO, R., SINDING, C., DE WIJK, R. A. & HUMMEL, T. 2017a. Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiol Behav*, 177, 13-19.
- PELLEGRINO, R., WALLICZEK-DWORSCHAK, U., WINTER, G., HULL, D. & HUMMEL, T. 2017b. Investigation of chemosensitivity during and after an acute cold. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7, 185 - 191.
- PELZER, P. A Paleocortico-Thalamo-Cortical Circuit Operating Giant Synapses. 2016.
- PERRICONE, C., SHOENFELD, N., AGMON-LEVIN, N., DE CAROLIS, C., PERRICONE, R. & SHOENFELD, Y. 2013. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45, 87-96.

- PIERCE, J. D., JR., WYSOCKI, C. J., ARONOV, E. V., WEBB, J. B. & BODEN, R. M. 1996. The role of perceptual and structural similarity in cross-adaptation. *Chem Senses*, 21, 223-37.
- PIERCE, J. D., JR., ZENG, X. N., ARONOV, E. V., PRETI, G. & WYSOCKI, C. J. 1995. Cross-adaptation of sweaty-smelling 3-methyl-2-hexenoic acid by a structurally-similar, pleasant-smelling odorant. *Chem Senses*, 20, 401-11.
- PINTO, J. M., WROBLEWSKI, K., KERN, D. W., SCHUMM, L. P., MCCLINTOCK, M. K. & HUMMEL, T. 2014. Olfactory Dysfunction Predicts 5-Year Mortality in Older Adults. *PLoS ONE*, 9.
- POELLINGER, A., THOMAS, R., LIO, P., LEE, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. R. & KWONG, K. K. 2001. Activation and habituation in olfaction—an fMRI study. *Neuroimage*, 13, 547-560.
- PRYOR, G. T., STEINMETZ, G. & STONE, H. 1970. Changes in absolute detection threshold and in subjective intensity of suprathreshold stimuli during olfactory adaptation and recovery. *Perception & Psychophysics*, 8, 331-335.
- RANDEBROCK, R. 1968. Molecular Theory of Odour. *Nature*, 219, 503-505.
- RANKIN, C. H., ABRAMS, T., BARRY, R. J., BHATNAGAR, S., CLAYTON, D. F., COLOMBO, J., COPPOLA, G., GEYER, M. A., GLANZMAN, D. L. & MARSLAND, S. 2009. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of learning and memory*, 92, 135-138.
- RAWSON, N. E., GOMEZ, G., COWART, B. J., KRIETE, A. & RESTREPO, D. 2012. Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiology of Aging*, 33, 1913-1919.
- REICHERT, J. L. & SCHÖPF, V. 2018. Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *The Neuroscientist*, 24, 22-35.
- RICHMAN, R., WALLACE, K. & SHEEHE, P. 1995. Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics. *Acta Paediatrica*, 84, 434-437.
- SALAZAR, I., SANCHEZ-QUINTEIRO, P., BARRIOS, A. W., AMADO, M. L. & VEGA, J. A. 2019. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handbook of clinical neurology*, 164, 47-65.
- SAVIC, I. 2005. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Chemical Senses*, 30, i222-i223.
- SAVIC, I. & BERGLUND, H. 2000. Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chemical senses*, 25, 517-523.
- SAVIC, I., GULYÁS, B., LARSSON, M. & ROLAND, P. E. 2000. Olfactory Functions Are Mediated by Parallel and Hierarchical Processing. *Neuron*, 26, 735-745.
- SCHMID, S., WILSON, D. A. & RANKIN, C. H. 2015. Habituation mechanisms and their importance for cognitive function. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8.
- SCHWOB, J. E. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 269, 33-49.
- SECUNDO, L., SNITZ, K., WEISSLER, K., PINCHOVER, L., SHOENFELD, Y., LOEWENTHAL, R., AGMON-LEVIN, N., FRUMIN, I., BAR-ZVI, D., SHUSHAN, S. & SOBEL, N. 2015. Individual olfactory perception reveals meaningful nonolfactory genetic information. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, 8750 - 8755.
- SEGAL, N. L., TOPOLSKI, T. D., WILSON, S. M., BROWN, K. W. & ARAKI, L. 1995. Twin analysis of odor identification and perception. *Physiology & behavior*, 57, 605-609.
- SEGURA, B., BAGGIO, H. C., SOLANA, E., PALACIOS, E. M., VENDRELL, P., BARGALLÓ, N. & JUNQUÉ, C. 2013. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behavioural Brain Research*, 246, 148-153.
- SEO, H. S. & HUMMEL, T. 2011. Auditory-olfactory integration: congruent or pleasant sounds amplify odor pleasantness. *Chem Senses*, 36, 301-9.
- SEUBERT, J., FREIHERR, J., FRASNELLI, J., HUMMEL, T. & LUNDSTRÖM, J. N. 2012. Orbitofrontal Cortex and Olfactory Bulb Volume Predict Distinct Aspects of Olfactory Performance in Healthy Subjects. *Cerebral Cortex*, 23, 2448-2456.
- SIROTIN, Y. B., SHUSTERMAN, R. & RINBERG, D. 2015. Neural coding of perceived odor intensity. *ENeuro*, 2.

- SMITH, J. J. B., SHIONOYA, K., SULLIVAN, R. M. & WILSON, D. A. 2009. Auditory Stimulation Dishabituates Olfactory Responses via Noradrenergic Cortical Modulation. *Neural Plasticity*, 2009.
- SOBEL, N., PRABHAKARAN, V., ZHAO, Z., DESMOND, J. E., GLOVER, G. H., SULLIVAN, E. V. & GABRIELI, J. D. 2000. Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83, 537-551.
- SOBHANI, S., RAHMANI, F., AARABI, M. H. & SADR, A. V. 2017. Exploring white matter microstructure and olfaction dysfunction in early parkinson disease: diffusion MRI reveals new insight. *Brain Imaging and Behavior*, 13, 210 - 219.
- STEINMETZ, G., PRYOR, G. T. & STONE, H. 1970. Olfactory adaptation and recovery in man as measured by two psychophysical techniques. *Perception & Psychophysics*, 8, 327-330.
- STEVENS, J. C., CAIN, W. S., SCHIET, F. T., & OATLEY, M. W. 1989. Olfactory adaptation and recovery in old age. *Perception*, . *Perception* 18(2), 265-276.
- STEVENSON, R. J. 2010. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses*, 35, 3-20.
- STEVENSON, R. J., SUNDQVIST, N. & MAHMUT, M. K. 2007. Age-related changes in discrimination of unfamiliar odors. *Perception & Psychophysics*, 69, 185-192.
- STORACE, D. A. & COHEN, L. B. 2021. The Mammalian Olfactory Bulb Contributes to the Adaptation of Odor Responses: A Second Perceptual Computation Carried Out by the Bulb. *eNeuro*, 8.
- STUCK, B. A., FADEL, V., HUMMEL, T. & SOMMER, J. U. 2014. Subjective olfactory desensitization and recovery in humans. *Chemical senses*, 39, 151-157.
- SULLIVAN, R. M., WILSON, D. A., RAVEL, N. & MOULY, A.-M. 2015. Olfactory memory networks: from emotional learning to social behaviors. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
- SUZUKI, N. & BEKKERS, J. M. 2011. Two Layers of Synaptic Processing by Principal Neurons in Piriform Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 31, 2156 - 2166.
- TAN, Y., HORI, N. & CARPENTER, D. O. 2006. Electrophysiological Effects of Three Groups of Glutamate Metabotropic Receptors in Rat Piriform Cortex. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26, 913-922.
- TANDLER, B., EDELSTEIN, D. R. & ERLANDSON, R. A. 2000. Ultrastructure of submucosal glands in human anterior middle nasal turbinates. *The Journal of Anatomy*, 197, 229-237.
- THOMPSON, M. D., KNEE, K. & GOLDEN, C. J. 1998. Olfaction in Persons with Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review*, 8, 11-23.
- THOMPSON, R. F. & SPENCER, W. A. 1966. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*, 73, 16.
- TOUSSAINT, N., DE ROON, M., VAN CAMPEN, J., KREMER, S. & BOESVELDT, S. 2015. Loss of olfactory function and nutritional status in vital older adults and geriatric patients. *Chemical senses*, 40 3, 197-203.
- TSOUNIS, M., SWART, K. M., GEORGALAS, C., MARKOU, K. & MENDER, D. J. 2014. The clinical value of peak nasal inspiratory flow, peak oral inspiratory flow, and the nasal patency index. *Laryngoscope*, 124, 2665-9.
- VANCE, D. E., DEL BENE, V. A., KAMATH, V., FRANK, J. S., BILLINGS, R., CHO, D.-Y., BYUN, J. Y., JACOB, A., ANDERSON, J. N. & VISSCHER, K. 2024. Does olfactory training improve brain function and cognition? A systematic review. *Neuropsychology Review*, 34, 155-191.
- VAREILLE, M., KIENINGER, E., EDWARDS MICHAEL, R. & REGAMEY, N. 2011. The Airway Epithelium: Soldier in the Fight against Respiratory Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 24, 210-229.
- WALKER, J. C., HALL, S. B., WALKER, D. B., KENDAL-REED, M., HOOD, A. & NIU, X.-F. 2003. Human odor detectability: new methodology used to determine threshold and variation. *Chemical senses*, 28 9, 817-26.
- WARREN, D. W., WALKER, J. C., DRAKE, A. F. & LUTZ, R. W. 1994. Effects of odorants and irritants on respiratory behavior. *The Laryngoscope*, 104, 623-626.
- WELGE-LUESSEN, A., TEMMEL, A., QUINT, C., MOLL, B., WOLF, S. & HUMMEL, T. 2001. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70, 218-221.

- WILSON, D. A. 1998. Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex. *Journal of neurophysiology*, 79, 1425-1440.
- WILSON, D. A. & LINSTER, C. 2008. Neurobiology of a simple memory. *Journal of neurophysiology*, 100, 2-7.
- WOLF, S., GELIS, L. G., DOERRICH, S., HATT, H. & KRAFT, P. 2017. Evidence for a shape-based recognition of odorants in vivo in the human nose from an analysis of the molecular mechanism of lily-of-the-valley odorants detection in the Liliaceae and Bourgeonaceae family using the C/Si/Ge/Sn switch strategy. *PLoS ONE*, 12.
- XIAO, W., SUN, Z., YAN, X., GAO, X., LV, Q. & WEI, Y. 2021. Differences in olfactory habituation between orthonasal and retronasal pathways. *The Journal of Physiological Sciences*, 71, 36.
- YAN, C., ZHAO, A. Z., BENTLEY, J. K., LOUGHNEY, K., FERGUSON, K. & BEAVO, J. A. 1995. Molecular cloning and characterization of a calmodulin-dependent phosphodiesterase enriched in olfactory sensory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92 21, 9677-81.
- YANG, L., WEI, Y., YU, D., ZHANG, J. & LIU, Y. 2010. Olfactory and gustatory function in healthy adult Chinese subjects. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 143, 554 - 560.
- YANG, X., RENKEN, R. J., HYDER, F., SIDDEEK, M., GREER, C. A., SHEPHERD, G. M. & SHULMAN, R. G. 1998. Dynamic mapping at the laminar level of odor-elicited responses in rat olfactory bulb by functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95 13, 7715-20.
- YODER, W. M., LARUE, A. K., ROSEN, J. M., AGGARWAL, S., SHUKLA, R. M., MONIR, J. & SMITH, D. W. 2014. Evidence of rapid recovery from perceptual odor adaptation using a new stimulus paradigm. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 76, 1093-1105.
- YOSHIHARA, Y. & MORI, K. 1997. Basic principles and molecular mechanisms of olfactory axon pathfinding. *Cell and Tissue Research*, 290, 457-463.
- YOUSEM, D. M., MALDJIAN, J. A., HUMMEL, T., ALSOP, D. C., GECKLE, R. J., KRAUT, M. A. & DOTY, R. L. 1999. The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20, 600-8.
- ZALD, D. H. & PARDO, J. V. 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94 8, 4119-24.
- ZATORRE, R. J. & JONES-GOTMAN, M. 1990. Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Perception & Psychophysics*, 47, 526-531.
- ZHAO, Y., BHUTANI, S. & KAHNT, T. 2023. Appetite-regulating hormones modulate odor perception and odor-evoked activity in hypothalamus and olfactory cortices. *Chemical senses*.

VII. Anhang

VIII.I Anamnesebogen

<h1>Anamnese</h1>	Nr.
-------------------	-----

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder** ?

nein

ja, folgende

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Unfall mit Kopfbeteiligung ? | <input type="checkbox"/> häufige Erkältungen / Grippe / Schnupfen? |
| <input type="checkbox"/> häufige Nasennebenhöhlenentzündungen ? | <input type="checkbox"/> Nasenpolypen ? |
| <input type="checkbox"/> Heuschnupfen ? | <input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung ? |
| <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen ? | <input type="checkbox"/> Nasenlaufen ? |
| <input type="checkbox"/> verschleimter Rachen ? | <input type="checkbox"/> Schnarchen ? |
| <input type="checkbox"/> Nerven- / Hirnerkrankung ? | <input type="checkbox"/> Gelbsucht / Leberentzündung (Hepatitis) ? |
| <input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ? | <input type="checkbox"/> Nierenerkrankung ? |
| <input type="checkbox"/> Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ? | <input type="checkbox"/> Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)? |
| <input type="checkbox"/> Andere | (welche) |

Sind Sie bereits im **Kopfbereich operiert** worden ?

nein

ja, an

- | | |
|---|--------|
| <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenmuscheln | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Gaumenmandeln | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Rachenmandel ("Polypen") | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links | wann ? |
| <input type="checkbox"/> größere Zahnoperation | wann ? |
| <input type="checkbox"/> andere Operationen | |

Trinken Sie **Alkohol** ?

nein

ja gelegentlich regelmäßig

Rauchen Sie ?

- nein, noch nie
- nein, nicht mehr seit Jahren
- ja seit Jahren

Sind Sie Chemikalien / Stäuben / Gasen besonders ausgesetzt bzw. ausgesetzt gewesen ?

- nein, noch nie ja, gegenüber was ?

Riechen

Wie beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen** im Vergleich zu anderen ?

- sehr gut
- deutlich besser
- etwas besser
- Normal
- etwas schlechter
- deutlich schlechter
- sehr schlecht
- keine Riechwahrnehmung

Parosmie: ja/nein

Phantosmie: ja/nein

Worauf führen Sie zurück, daß Sie nicht normal riechen können?

Schmecken

Wie beurteilen Sie Ihr **Schmeckvermögen** im Vergleich zu anderen ?

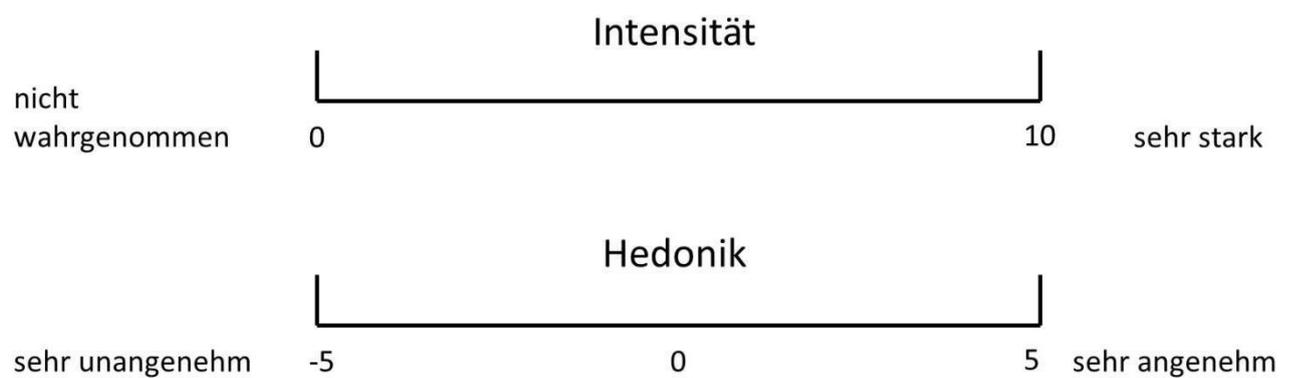
- sehr gut —
- deutlich besser —
- etwas besser —
- normal —
- etwas schlechter —
- deutlich schlechter —
- sehr schlecht —
- keine Schmeckwahrnehmung —

VIII.II Analogskala der Intensität und Hedonik

Diese Form der visuellen Analogskala diente der Erfassung der subjektiv empfundenen Intensität und Hedonik der dargebotenen Gerüche. Die ProbandInnen konnten hiermit ihr subjektives Empfinden quantifizieren.

Intensitäts- und Hedonikbeurteilungen

Duft Nr. X ; Interventionsseite/Kontrollseite



VIII.III Dokumentationsbogen Riechtest

Datum:
ProbandIn Nr:

Uhrzeit:
Alter:

Subjektives Riechvermögen (0-10):

Nasendurchgängigkeit (0-10):

Subjektives Schmeckvermögen (sss: 0-10):

trigeminale Sensitivität (0-10):

beidseitige Testung

Verd.																			
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
15																			
16																			

Ergebnis

beidseits

beidseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen*)

beidseits

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummib	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin

9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren
10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen)

beidseits

Detaillierte Korrelationsvergleiche zur Atemflussrate und der Geruchswahrnehmung – Bildbeilage

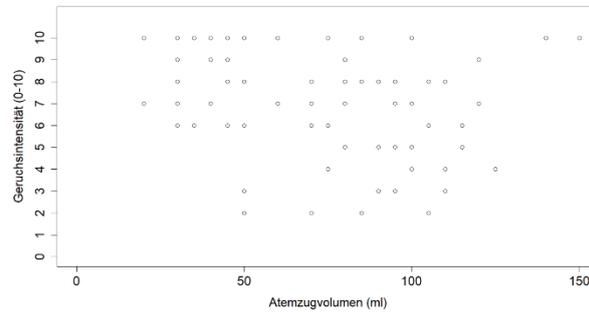


Abbildung 27 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der subjektiv empfundenen Intensität des Rosengeruchs zum Messzeitpunkt t2 ($p=0,028$).

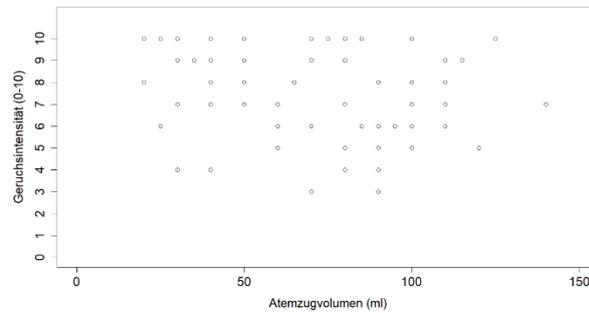


Abbildung 28 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der subjektiv empfundenen Intensität des Ananasgeruchs zum Messzeitpunkt t0 ($p=0,024$).

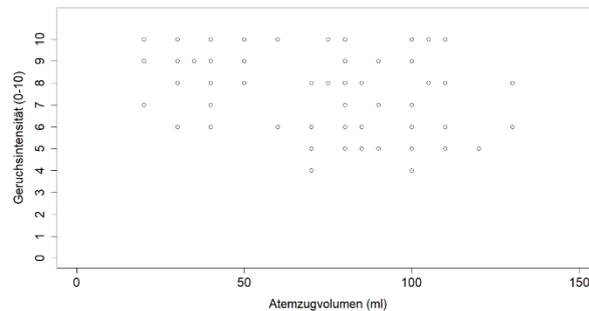


Abbildung 29 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der subjektiv empfundenen Intensität des Ananasgeruchs zum Messzeitpunkt t1 ($p=0,029$).

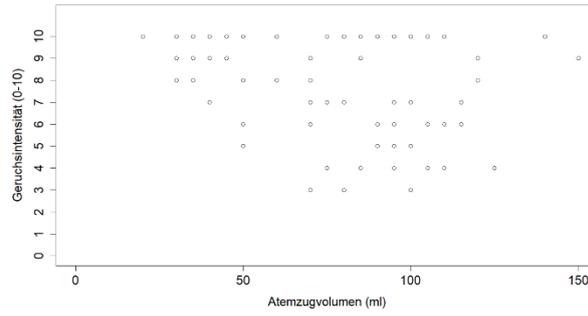


Abbildung 30 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der subjektiv empfundenen Intensität des Ananasgeruchs zum Messzeitpunkt t2 ($p=0,004$).

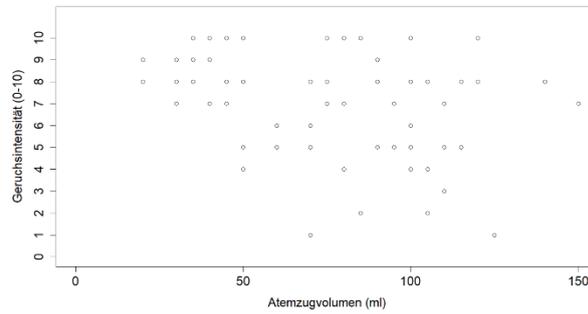


Abbildung 31 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der subjektiv empfundenen Intensität des Kaffeegeruchs zum Messzeitpunkt t2 ($p=0,0187$).

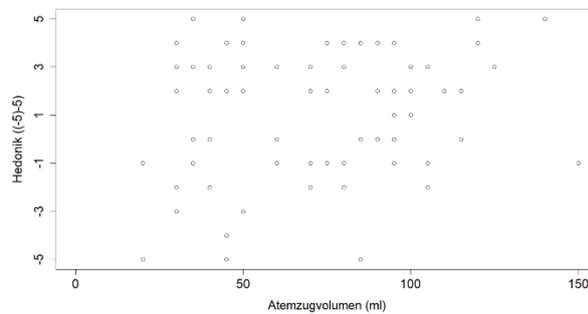


Abbildung 32 Korrelationsanalyse zwischen der Atemflussrate und der hedonischen Bewertung des Rosengeruchs zum Messzeitpunkt t2 ($p=0,048$).

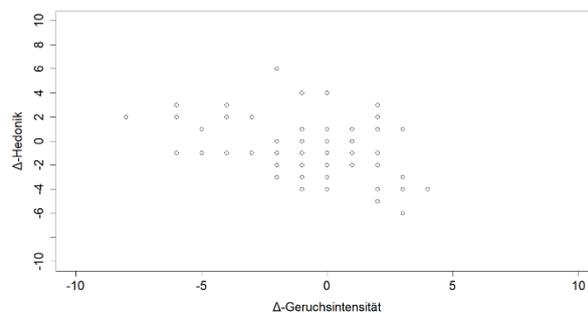


Abbildung 33 Korrelationsanalyse zwischen der Änderung des Atemflussrate von t2 zu t1 zur Änderung der hedonischen Bewertung des Rosengeruchs ($p=0,0004$).

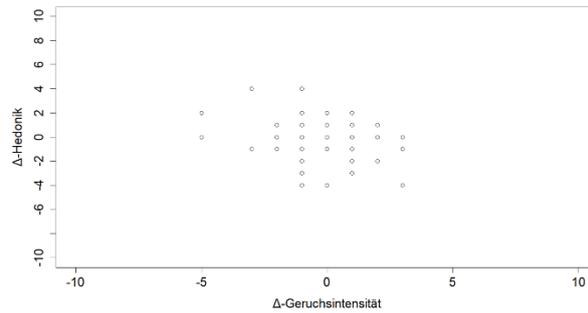


Abbildung 34 Änderung Atemflussrate zu Änderung der hedonischen Bewertung von Ananas t_1 $p=0,04866$

Tabellendarstellung zur Atemflussrate und der Geruchswahrnehmung

Tabelle 1 Korrelationen zwischen Atemflussrate zu drei Zeitpunkten (t_0 , t_1 , t_2) und olfaktorischen Parametern für Rosen-, Ananas-, Kaffeegeruch, sowie Geruchsschwelle und -identifikation. Zu jedem Vergleich sind Korrelationskoeffizient nach Pearson, p -Wert und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Vergleich	Korrelation	p-Wert	95% CI
Atemflussrate t_0 & Intensität Rose t_0	-0.094	0.4066	(-0.307, 0.128)
Atemflussrate t_1 & Intensität Rose t_1	-0.149	0.1884	(-0.357, 0.074)
Atemflussrate t_2 & Intensität Rose t_2	-0,2464	0,0276	(-0.4422, -0.0282)
Atemflussrate t_0 & Intensität Ananas t_0	-0.252	0.0241	(-0.447, -0.034)
Atemflussrate t_1 & Intensität Ananas t_1	-0.245	0.0287	(-0.441, -0.026)
Atemflussrate t_2 & Intensität Ananas t_2	-0.319	0.0039	(-0.504, -0.107)
Atemflussrate t_0 & Intensität Kaffee t_0	-0.176	0.1177	(-0.381, 0.045)
Atemflussrate t_1 & Intensität Kaffee t_1	-0.251	0.0249	(-0.446, -0.033)
Atemflussrate t_2 & Intensität Kaffee t_2	-0.262	0.0187	(-0.456, -0.045)
Atemflussrate t_0 & Hedonik Rose t_0	0.069	0.545	(-0.153, 0.284)
Atemflussrate t_1 & Hedonik Rose t_1	0.209	0.0624	(-0.011, 0.410)
Atemflussrate t_2 & Hedonik Rose t_2	0.222	0.048	(0.002, 0.421)
Atemflussrate t_0 & Hedonik Ananas t_0	-0.0775	0.4946	(-0.2922, 0.1447)
Atemflussrate t_1 & Hedonik Ananas t_1	0.0755	0.5057	(-0.1466, 0.2904)
Atemflussrate t_2 & Hedonik Ananas t_2	0.0176	0.8767	(-0.2029, 0.2364)
Atemflussrate t_0 & Hedonik Kaffee t_0	-0.0528	0.6420	(-0.2694, 0.1689)
Atemflussrate t_1 & Hedonik Kaffee t_1	0.0466	0.6813	(-0.1749, 0.2636)
Atemflussrate t_2 & Hedonik Kaffee t_2	-0.0018	0.9875	(-0.2214, 0.2180)

Atemflussrate t0 & Geruchsschwelle t0	-0.110	0.3336	(-0.322, 0.113)
Atemflussrate t1 & Geruchsschwelle t1	-0.016	0.8877	(-0.235, 0.204)
Atemflussrate t2 & Geruchsschwelle t2	0.062	0.5846	(-0.160, 0.278)
Atemflussrate t0 & Geruchsidentifikation t0	0.143	0.205	(-0.079, 0.352)

Tabelle 2 Korrelationen zwischen den Veränderungen von Atemflussrate, Geruchsschwelle, Intensitätsbewertung und hedonischen Bewertungen von den Duftstoffen Rose, Ananas, Kaffee über zwei Zeitintervalle (t1-t0 und t2-t0). Zu jedem Vergleich sind Korrelationskoeffizient, p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Vergleich	Korrelation	p-Wert	95% CI
Δ -Atemflussrate (t1-t0) & Δ -Geruchsschwelle (t1-t0)	-0.001	0.992	(-0.221, 0.219)
Δ -Atemflussrate (t2-t0) & Δ -Geruchsschwelle (t2-t0)	-0.094	0.406	(-0.308, 0.122)
Δ -Intensität Rose (t1-t0) & Δ -Hedonik Rose (t1-t0)	-0.203	0.071	(-0.405, 0.018)
Δ -Intensität Rose (t2-t0) & Δ -Hedonik Rose (t2-t0)	-0.383	0.000	(-0.556,-0.179)
Δ -Intensität Ananas (t1-t0) & Δ -Hedonik Ananas (t1-t0)	-0.221	0.049	(-0.421,-0.002)
Δ -Intensität Ananas (t2-t0) & Δ -Hedonik Ananas (t2-t0)	-0.114	0.313	(-0.326, 0.108)
Δ -Intensität Kaffee (t1-t0) & Δ -Hedonik Kaffee (t1-t0)	0.212	0.059	(-0.008, 0.412)
Δ -Intensität Kaffee (t2-t0) & Δ -Hedonik Kaffee (t2-t0)	0.202	0.073	(-0.019, 0.403)

Tabelle 3 Korrelationen zwischen Geruchsschwelle zu drei Zeitpunkten (t0, t1, t2) und olfaktorischen Parametern für Rosen-, Ananas-, Kaffeeeruch. Zu jedem Vergleich sind Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Vergleich	Korrelation	p-Wert	95% CI
Geruchsschwelle t0 und Intensität Rose t0	0.093	0.410	(-0.129, 0.307)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Rose t1	0.195	0.084	(-0.026, 0.397)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Rose t2	0.072	0.524	(-0.150, 0.288)
Geruchsschwelle t0 und Intensität Ananas t0	0.228	0.042	(0.009, 0.427)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Ananas t1	0.149	0.187	(-0.073, 0.357)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Ananas t2	0.142	0.209	(-0.080, 0.351)
Geruchsschwelle t0 und Intensität Kaffee t0	0.151	0.180	(-0.071, 0.359)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Kaffee t1	0.128	0.257	(-0.094, 0.338)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Kaffee t2	0.167	0.138	(-0.055, 0.373)
Geruchsschwelle t0 und Hedonik Rose t0	-0.087	0.443	(-0.301, 0.135)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Rose t1	-0.052	0.646	(-0.269, 0.170)
Geruchsschwelle t2 und Hedonik Rose t2	-0.066	0.558	(-0.282, 0.155)

Geruchsschwelle t0 und Hedonik Ananas t0	0.225	0.045	(0.005, 0.423)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Ananas t1	0.139	0.218	(-0.083, 0.348)
Geruchsschwelle t2 und Hedonik Ananas t2	-0.060	0.599	(-0.276, 0.162)
Geruchsschwelle t0 und Hedonik Kaffee t0	0.004	0.975	(-0.216, 0.223)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Kaffee t1	-0.017	0.884	(-0.235, 0.204)
Geruchsschwelle t2 und Hedonik Kaffee t2	0.060	0.597	(-0.162, 0.276)

Signifikanztabellen

I. PNIF-Atemvolumen

Überprüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk

P<0,05 widerlegt Normalverteilung

Beobachtungszeitpunkte	Demographische Gruppe	Signifikanz
PNIF t0 Int	Jung	0,248
	Alt	0,033
	Gesamt	0,009
PNIF t1 Int	Jung	0,013
	Alt	0,013
	Gesamt	0,001
PNIF t2 Int	Jung	0,170
	Alt	0,016
	Gesamt	0,008
PNIF t0 Kont	Jung	0,212
	Alt	0,000
	Gesamt	0,001
PNIF t1 Kont	Jung	0,588
	Alt	0,021
	Gesamt	0,019
PNIF t2 Kont	Jung	0,200
	Alt	0,012
	Gesamt	0,004

Medianwerte des Atemvolumens der 80 ProbandInnen, aus je 40 jungen und 40 älteren TeilnehmerInnen, auf der Interventions- und Kontrollseite im Verlauf der Messzeitpunkte

Zeitfenster	PNIF_Int ges	PNIF_Int jung	PNIF_Int alt	PNIF_Kont ges	PNIF_Kont jung	PNIF_Kont alt
T0	70,00 [40,00; 90,00]	75,00 [50,00; 100,00]	50,00 [40,00; 83,75]	70,00 [40,00; 80,00]	70,00 [60,00; 88,75]	52,50 [30,00; 78,75]
T1	72,50 [40,00; 100,00]	80,00 [42,50; 100,00]	70,00 [36,25; 88,75]	70,00 [40,00; 90,00]	75,00 [56,25; 100,00]	52,50 [30,00; 80,00]
T2	72,50 [41,25; 100,00]	85,00 [50,00; 100,00]	65,00 [40,00; 93,75]	67,50 [40,00; 90,00]	77,50 [52,50; 100,00]	55,00 [31,25; 77,50]

PNIF-Atemvolumen

Vergleich der Mediane	Wilcox. Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Interventionsseite	
T1 - T0	0,171
T2 - T0	0,001*
T2 - T1	0,141
Kontrollseite	
T1 - T0	0,345
T2 - T0	0,090
T2 - T1	0,447
Intraindividuelle Vergleiche	
T0 - T0	0,535
T1 - T1	0,117
T2 - T2	0,030*
Vergleich zu Ausgangsniveau	
T0x - T0x (Ausgangsniveau- Ausgangsniveau)	1,000
T1x - T1x	0,534
T2x - T2x	0,195

*Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind mit einem Sternchen markiert.

Vergleich der Mediane Jung	Wilcox. Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Interventionsseite	
T1 - T0	0,432
T2 - T0	0,002*
T2 - T1	0,052
Kontrollseite	
T1 - T0	0,072
T2 - T0	0,039*
T2 - T1	0,662
Intraindividuell	
T0 - T0	0,908
T1 - T1	0,749
T2 - T2	0,234

*Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind mit einem Sternchen markiert.

Vergleich der Mediane Jung	Gepaarter t-test Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
T2_Int - T0_Int	0,021*
T1_Kont - T0_Kont	0,051
T2_Kont - T0_Kont	0,169
T2_Kont - T1_Kont	0,933
Intraindividuell	
T0_Kont - T0_Int	0,699
T1_Kont - T1_Int	0,975
T2_Kont - T2_Int	0,295

*Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind mit einem Sternchen markiert.

Vergleich der Mediane Alt	Wilcox. Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Interventionsseite	
T1 - T0	0,227
T2 - T0	0,084
T2 - T1	0,992
Kontrollseite	

T1 - T0	0,460
T2 - T0	0,729
T2 - T1	0,407
Intraindividuelle Vergleiche	
T0 - T0	0,435
T1 - T1	0,057
T2 - T2	0,064

*Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind mit einem Sternchen markiert.

Vergleich der Mediane jung vs alt	Mann-Whitney-U-Test
Interindividuell	
Interventionsseite	
T0 IntL	0,048*
T1 IntL	0,081
T2 IntL	0,028*
T0 KontR	0,020*
T1 KontR	0,006*
T2 KontR	0,011*
Int_tx0	1,000
Int_tx1	0,901
Int_tx2	0,208
Kont_tx0	1,000
Kont_tx1	0,095
Kont_tx2	0,178

II. Identifikationstests

Tests	Demographische Gruppe	Signifikanz
Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests	Jung	<0,001
	Alt	<0,001
	Gesamt	<0,001

Gruppenvergleich Mann-Whitney- U-Test	Jung vs alt	0,104
Median [IQR]	jung	14,00 [13,00; 14,00]
	Alt	13,00 [12,00; 14,75]
	Alle ProbandInnen	14,00 [13,00; 14,00]

III. Geruchsschwelle

Normalverteilung

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	0,016
	Interventionsseite	Jung	0,157
	Interventionsseite	Älter	0,094
	Kontrollseite	Jung	0,200
	Kontrollseite	Alt	0,200
T1	Gepoolt	Gepoolt	<0,001
	Interventionsseite	Jung	0,049
	Interventionsseite	Älter	0,200
	Kontrollseite	Jung	0,046
	Kontrollseite	Alt	0,042
T2	Gepoolt	Gepoolt	<0,001
	Interventionsseite	Jung	0,068
	Interventionsseite	Älter	0,061
	Kontrollseite	Jung	0,001
	Kontrollseite	Alt	0,163

Gepoolte Analyse (int&kont, jung&alt), Friedmann $p < 0,001$

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
T0-T1	<0,001
T0-T2	<0,001
T1-T2	<0,001

Mediane und IQR

Beobachtungszeitpunkte	T0	T1	T2
gepoolt	10,25 [7,50; 12,94]	8,00 [5,25; 11,50]	6,13 [3,75; 8,94]
Int	9,50 [7,25; 13,19]	7,25 [4,25; 11,69]	5,50 [3,06; 8,00]
Kont	10,50 [7,50; 12,69]	8,00 [6,31; 11,50]	7,13 [4,75; 9,94]
Int Jung	9,13 [6,31; 14,19]	7,75 [3,88; 12,44]	5,50 [3,81; 9,38]
Int Alt	9,50 [7,56; 13,00]	7,25 [4,25; 11,31]	4,88 [2,50; 7,38]
Kont Jung	11,13 [8,00; 14,63]	8,38 [6,50; 12,69]	7,38 [5,25; 9,94]
Kont Alt	9,63 [7,31; 11,19]	7,50 [5,81; 11,44]	6,38 [3,75; 10,25]

Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	T test
Gepoolt alles		
T0-T1	<0,001	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	<0,001	
Int gepoolt		
T0-T1	<0,001	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	<0,001	
Int Jung		
T0-T1	0,008	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	0,001	
Int Alt		
T0-T1	<0,001	<0,001
T0-T2	<0,001	<0,001
T1-T2	<0,001	<0,001
Kont gepoolt		
T0-T1	<0,001	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	0,001	

Kont Jung		
T0-T1	0,006	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	0,042	
Kont Alt		
T0-T1	0,010	
T0-T2	<0,001	
T1-T2	0,018	

Vergleich zwischen Gruppen zu Beobachtungszeitpunkte	Mann-Whitney- U-Test
Gepoolt int vs kont	
T0	0,707
T1	0,133
T2	0,002
Int jung vs alt	
T0	0,806
T1	0,654
T2	0,100
Kont jung vs alt	
T0	0,033
T1	0,187
T2	0,220

IV. Intensität

Mediane und IQR-Geruch 1

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
gepoolt			
Int	8,00 [6,00; 9,75]	8,00 [6,00; 9,00]	7,00 [5,00; 9,00]
Kont	8,00 [7,00; 9,75]	7,00 [5,25; 9,00]	7,00 [5,25; 9,00]
Int Jung	7,50 [6,25; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]	7,00 [5,00; 10,00]
Int Alt	8,00 [6,00; 10,00]	7,50 [6,00; 9,75]	7,00 [6,00; 9,00]
Kont Jung	8,00 [7,00; 10,00]	7,00 [5,00; 9,75]	7,00 [4,25; 9,00]

Kont Alt	7,00 [6,00; 9,00]	7,00 [6,00; 8,00]	8,00 [7,00; 9,00]
----------	-------------------	-------------------	-------------------

Mediane und IQR-Geruch 2

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
gepoolt			
Int	9,00 [6,25; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]	8,00 [6,00; 10,00]
Kont	8,00 [7,00; 10,00]	8,00 [7,00; 9,00]	8,00 [7,00; 10,00]
Int Jung	9,00 [7,00; 10,00]	8,00 [6,00; 10,00]	8,00 [6,00; 10,00]
Int Alt	8,00 [6,00; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]	9,00 [6,25; 10,00]
Kont Jung	8,50 [8,00; 10,00]	8,50 [7,00; 9,00]	8,00 [7,00; 10,00]
Kont Alt	7,50 [5,25; 9,00]	8,00 [7,00; 9,00]	8,00 [7,00; 10,00]

Mediane und IQR-Geruch 3

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
gepoolt			
Int	7,00 [5,00; 9,75]	8,00 [6,00; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]
Kont	7,00 [6,00; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]	8,00 [6,00; 10,00]
Int Jung	7,50 [6,25; 10,00]	7,50 [5,25; 9,00]	7,00 [5,00; 9,00]
Int Alt	7,00 [5,00; 9,00]	8,00 [6,00; 8,75]	8,00 [6,00; 9,00]
Kont Jung	8,00 [7,00; 9,00]	8,00 [6,00; 10,00]	8,00 [6,00; 10,00]
Kont Alt	7,00 [5,00; 9,00]	7,50 [5,25; 8,00]	8,00 [7,00; 10,00]

Normalverteilung Geruch 1

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,048
	Interventionsseite	Älter	0,002
	Kontrollseite	Jung	0,021
	Kontrollseite	Alt	0,026
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	<0,001

	Interventionsseite	Älter	0,003
	Kontrollseite	Jung	0,028
	Kontrollseite	Alt	0,010
T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,019
	Interventionsseite	Älter	0,070
	Kontrollseite	Jung	0,052
	Kontrollseite	Alt	<0,001

Normalverteilung Geruch 2

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	<0,001
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,001
	Kontrollseite	Alt	0,041
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,002
	Interventionsseite	Älter	0,038
	Kontrollseite	Jung	<0,001
	Kontrollseite	Alt	<0,001
T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,007
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,021
	Kontrollseite	Alt	0,004

Normalverteilung Geruch 3

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,002
	Interventionsseite	Älter	0,003
	Kontrollseite	Jung	0,002
	Kontrollseite	Alt	0,106
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,025
	Interventionsseite	Älter	0,006
	Kontrollseite	Jung	0,010
	Kontrollseite	Alt	0,002
T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,058
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,014
	Kontrollseite	Alt	0,002

Geruch 1 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,870
T0-T2	0,040
T1-T2	0,021
Int Jung	
T0-T1	0,991
T0-T2	0,125
T1-T2	0,153
Int Alt	
T0-T1	0,881

T0-T2	0,159
T1-T2	0,065
Kont gepoolt	
T0-T1	0,002
T0-T2	0,004
T1-T2	0,548
Kont Jung	
T0-T1	0,002
T0-T2	<0,001
T1-T2	0,024
Kont Alt	
T0-T1	0,191
T0-T2	0,975
T1-T2	0,240

Geruch 2 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,686
T0-T2	0,831
T1-T2	0,439
Int Jung	
T0-T1	0,073
T0-T2	0,021
T1-T2	0,357
Int Alt	
T0-T1	0,193
T0-T2	0,049
T1-T2	0,066
Kont gepoolt	
T0-T1	0,907

T0-T2	0,770
T1-T2	0,720
Kont Jung	
T0-T1	0,115
T0-T2	0,027
T1-T2	0,133
Kont Alt	
T0-T1	0,093
T0-T2	0,032
T1-T2	0,277

Geruch 3 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,877
T0-T2	0,939
T1-T2	0,952
Int Jung	
T0-T1	0,117
T0-T2	0,118
T1-T2	0,546
Int Alt	
T0-T1	0,203
T0-T2	0,182
T1-T2	0,543
Kont gepoolt	
T0-T1	0,935
T0-T2	0,249
T1-T2	0,310
Kont Jung	
T0-T1	0,320

T0-T2	0,090
T1-T2	0,225
Kont Alt	
T0-T1	0,305
T0-T2	0,006
T1-T2	0,024

Geruch 1 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,298	
T1	0,116	
T2	0,848	
Int jung vs alt		
T0	0,445	
T1	0,834	
T2	0,834	

Geruch 2 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,879	
T1	0,201	
T2	1,000	
Int jung vs alt		
T0	0,024	
T1	0,311	
T2	0,658	

Geruch 3 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,759	
T1	0,529	
T2	0,249	
Int jung vs alt		
T0	0,201	
T1	0,973	
T2	0,270	

V. Hedonik

Mediane und IQR-Geruch 1

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
gepoolt			
Int	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [-0,75; 3,00]
Kont	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 3,00]
Int Jung	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]
Int Alt	2,00 [1,00; 4,00]	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 3,00]
Kont Jung	1,50 [-0,75; 3,75]	2,00 [-1,00; 4,00]	2,00 [-0,75; 4,00]
Kont Alt	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 3,00]

Mediane und IQR-Geruch 2

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
Int	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	2,00 [0,25; 4,00]
Kont	2,50 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]
Int Jung	2,00 [0,25; 4,00]	3,00 [0,25; 4,00]	1,50 [0,00; 4,00]
Int Alt	2,50 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 4,00]
Kont Jung	2,00 [0,25; 4,00]	2,50 [-1,00; 3,75]	2,00 [0,00; 3,75]
Kont Alt	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 5,00]
Int	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	2,00 [0,25; 4,00]

Mediane und IQR-Geruch 3

Beobachtungsperspektive	Median [IQR] t0	T1	T2
Int	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]
Kont	2,00 [-1,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]	2,00 [0,00; 4,00]
Int Jung	2,00 [0,00; 4,00]	1,00 [-2,00; 4,00]	1,00 [-1,00; 3,00]
Int Alt	2,00 [0,00; 4,00]	3,00 [-0,75; 4,00]	2,50 [-0,75; 4,00]
Kont Jung	2,00 [-1,00; 4,00]	1,50 [-1,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]
Kont Alt	2,00 [-2,00; 3,00]	2,50 [-1,75; 4,00]	3,00 [0,00; 4,00]
Int	2,00 [0,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]	2,00 [-1,00; 4,00]

Normalverteilung Geruch 1

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,017
	Interventionsseite	Älter	0,056
	Kontrollseite	Jung	0,200
	Kontrollseite	Alt	0,005
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,014
	Interventionsseite	Älter	0,001
	Kontrollseite	Jung	<0,001
	Kontrollseite	Alt	0,012
T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,016
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,027
	Kontrollseite	Alt	<0,001

Normalverteilung Geruch 2

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,050
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,018
	Kontrollseite	Alt	0,010
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,002
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	<0,001
	Kontrollseite	Alt	0,021
T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,113
	Interventionsseite	Älter	0,003
	Kontrollseite	Jung	0,003
	Kontrollseite	Alt	0,008

Normalverteilung Geruch 3

Beobachtungszeitpunkte	Interventionsseite	Demographische Gruppe	Signifikanz (Kolmogorov-Smirnov)
T0	gepoolt	gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,046
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,012
	Kontrollseite	Alt	0,005
T1	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	0,006
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,005
	Kontrollseite	Alt	<0,001

T2	Gepoolt	Gepoolt	
	Interventionsseite	Jung	<0,001
	Interventionsseite	Älter	<0,001
	Kontrollseite	Jung	0,005
	Kontrollseite	Alt	0,002

Geruch 1 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,155
T0-T2	0,012
T1-T2	0,192
Int Jung	
T0-T1	0,458
T0-T2	0,063
T1-T2	0,074
Int Alt	
T0-T1	0,207
T0-T2	0,097
T1-T2	0,914
Kont gepoolt	
T0-T1	0,791
T0-T2	0,997
T1-T2	0,160
Kont Jung	
T0-T1	0,784
T0-T2	0,662
T1-T2	0,107
Kont Alt	
T0-T1	0,520
T0-T2	0,711
T1-T2	0,393

Geruch 2 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,977
T0-T2	0,122
T1-T2	0,059
Int Jung	
T0-T1	0,660
T0-T2	0,020
T1-T2	0,020
Int Alt	
T0-T1	0,608
T0-T2	0,895
T1-T2	0,822
Kont gepoolt	
T0-T1	0,557
T0-T2	0,958
T1-T2	0,210
Kont Jung	
T0-T1	0,106
T0-T2	0,232
T1-T2	0,706
Kont Alt	
T0-T1	0,345
T0-T2	0,157
T1-T2	0,134

Geruch 3 Verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon
Int gepoolt	
T0-T1	0,398

T0-T2	0,163
T1-T2	0,436
Int Jung	
T0-T1	0,109
T0-T2	0,113
T1-T2	0,847
Int Alt	
T0-T1	0,565
T0-T2	0,707
T1-T2	0,223
Kont gepoolt	
T0-T1	0,995
T0-T2	0,918
T1-T2	0,785
Kont Jung	
T0-T1	0,434
T0-T2	0,042
T1-T2	0,279
Kont Alt	
T0-T1	0,401
T0-T2	0,114
T1-T2	0,177

Geruch 1 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,004	
T1	0,775	
T2	0,960	
Int jung vs alt		
T0	0,651	
T1	0,712	

T2	0,880	
----	-------	--

Geruch 2 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,879	
T1	0,201	
T2	1,000	
Int jung vs alt		
T0	0,608	
T1	0,542	
T2	0,067	

Geruch 3 Unverbundene und verbundene Stichprobenanalyse

Vergleich der Beobachtungszeitpunkte	Wilcoxon	Mann-Whitney- U-Test
Int vs Kont		
T0	0,388	
T1	0,707	
T2	0,240	
Int jung vs alt		
T0	0,592	
T1	0,275	
T2	0,442	

Korrelationsanalysen

Atemzugvolumen und Geruchsintensität

Variablen	Zeitpunkt	Korrelation (r)	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Atemzugvolumen t0 und Rose Intensität t0	t0	-0.0941	0.4066	(-0.3074, 0.1283)
Atemzugvolumen t1 und Rose Intensität t1	t1	-0.1486	0.1884	(-0.3567, 0.0735)
Atemzugvolumen t2 und Rose Intensität t2	t2	-0.2464	0.0276	(-0.4422, -0.0282)
Atemzugvolumen t0 und Ananas Intensität t0	t0	-0.2520	0.0241	(-0.4470, -0.0342)
Atemzugvolumen t1 und Ananas Intensität t1	t1	-0.2447	0.0287	(-0.4407, -0.0264)
Atemzugvolumen t2 und Ananas Intensität t2	t2	-0.3194	0.0039	(-0.5038, -0.1073)
Atemzugvolumen t0 und Kaffee Intensität t0	t0	-0.1763	0.1177	(-0.3812, 0.0452)
Atemzugvolumen t1 und Kaffee Intensität t1	t1	-0.2507	0.0249	(-0.4458, -0.0328)
Atemzugvolumen t2 und Kaffee Intensität t2	t2	-0.2624	0.0187	(-0.4558, -0.0453)
Diff Atemzugvolumen t1 und Diff Intensität Rose t1	t1	-0.0081	0.9432	(-0.2274, 0.2120)
Diff Atemzugvolumen t2 und Diff Intensität Rose t2	t2	0.0631	0.5779	(-0.1588, 0.2790)
Diff Atemzugvolumen t1 und Diff Intensität Ananas t1	t1	-0.0461	0.6849	(-0.2631, 0.1754)
Diff Atemzugvolumen t2 und Diff Intensität Ananas t2	t2	0.0252	0.8244	(-0.1956, 0.2436)
Diff Atemzugvolumen t1 und Diff Intensität Kaffee t1	t1	-0.1262	0.2645	(-0.3366, 0.0962)
Diff Atemzugvolumen t2 und Diff Intensität Kaffee t2	t2	-0.0562	0.6206	(-0.2725, 0.1656)

Atemzugvolumen und Hedonik

Variablen	Zeitpunkt	Korrelation (r)	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Atemzugvolumen t0 und Hedonik Rose t0	t0	0.0687	0.545	(-0.1534, 0.2841)
Atemzugvolumen t1 und Hedonik Rose t1	t1	0.2093	0.0624	(-0.0109, 0.4102)
Atemzugvolumen t2 und Hedonik Rose t2	t2	0.2218	0.0480	(0.0022, 0.4210)
Atemzugvolumen t0 und Hedonik Ananas t0	t0	-0.0775	0.4946	(-0.2922, 0.1447)
Atemzugvolumen t1 und Hedonik Ananas t1	t1	0.0755	0.5057	(-0.1466, 0.2904)
Atemzugvolumen t2 und Hedonik Ananas t2	t2	0.0176	0.8767	(-0.2029, 0.2364)
Atemzugvolumen t0 und Hedonik Kaffee t0	t0	-0.0528	0.6420	(-0.2694, 0.1689)
Atemzugvolumen t1 und Hedonik Kaffee t1	t1	0.0466	0.6813	(-0.1749, 0.2636)
Atemzugvolumen t2 und Hedonik Kaffee t2	t2	-0.0018	0.9875	(-0.2214, 0.2180)
Diff Atemzugvolumen t1 und Diff Hedonik Rose t1	t1	0.0958	0.3979	(-0.1266, 0.3090)
Diff Atemzugvolumen t2 und Diff Hedonik Rose t2	t2	0.0597	0.5986	(-0.1621, 0.2758)
Diff Atemzugvolumen t1 und Diff Hedonik Ananas t1	t1	-0.0102	0.9286	(-0.2294, 0.2100)
Diff Atemzugvolumen t2 & Diff Hedonik Ananas t2	t2	-0.0126	0.9115	(-0.2317, 0.2077)
Diff Atemzugvolumen t1 & Diff Hedonik Kaffee t1	t1	0.1170	0.3014	(-0.1054, 0.3283)
Diff Atemzugvolumen t2 & Diff Hedonik Kaffee t2	t2	-0.0223	0.844	(-0.2409, 0.1983)

**Differenz der Intensität zu Differenz der Hedonik, Atemzugvolumen zu Geruchsschwelle/
Identifikation**

Variables	Time Point	Correlation (r)	p-Value	95% CI Lower	95% CI Upper
Diff Intensität Rose t1 & Diff Hedonik Rose t1	t1	-0.2029	0.07101	-0.4046	0.0176
Diff Intensität Rose t2 & Diff Hedonik Rose t2	t2	-0.3833	0.000448	-0.5562	-0.1787
Diff Intensität Ananas t1 & Diff Hedonik Ananas t1	t1	-0.2212	0.04866	-0.4205	-0.0015
Diff Intensität Ananas t2 & Diff Hedonik Ananas t2	t2	-0.1143	0.3129	-0.3258	0.1082
Diff Intensität Kaffee t1 & Diff Hedonik Kaffee t1	t1	0.2118	0.05925	-0.0083	0.4124
Diff Intensität Kaffee t2 & Diff Hedonik Kaffee t2	t2	0.2015	0.0731	-0.0191	0.4033
Atemzugvolumen t0 & Geruchsschwelle t0	t0	-0.1095	0.3336	-0.3215	0.1129
Atemzugvolumen t1 & Geruchsschwelle t1	t1	-0.0160	0.8877	-0.2349	0.2044
Atemzugvolumen t2 & Geruchsschwelle t2	t2	0.0620	0.5846	-0.1599	0.2780
Atemzugvolumen t0 & Identifikation	t0	0.1432	0.205	-0.0790	0.3519
Diff Atemzugvolumen t1 & Diff Geruchsschwelle t1	t1	-0.0012	0.9915	-0.2209	0.2186
Diff Atemzugvolumen t2 & Diff Geruchsschwelle t2	t2	-0.0943	0.4056	-0.3076	0.1281

Geruchsschwelle und Geruchsintensität

Variablen	Zeitpunkt	Korrelation (r)	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Geruchsschwelle t0 und Intensität Rose t0	t0	0.093	0.41	(-0.129, 0.307)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Rose t1	t1	0.195	0.0835	(-0.026, 0.397)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Rose t2	t2	0.072	0.5236	(-0.150, 0.288)

Geruchsschwelle t0 und Intensität Ananas t0	t0	0.228	0.04158	(0.0091, 0.427)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Ananas t1	t1	0.149	0.1867	(-0.073, 0.357)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Ananas t2	t2	0.142	0.2093	(-0.080, 0.351)
Geruchsschwelle t0 und Intensität Kaffee t0	t0	0.151	0.1803	(-0.071, 0.359)
Geruchsschwelle t1 und Intensität Kaffee t1	t1	0.128	0.2574	(-0.094, 0.338)
Geruchsschwelle t2 und Intensität Kaffee t2	t2	0.167	0.1382	(-0.055, 0.373)
Diff Geruchsschwelle t1 und Diff Intensität Rose t1	t1	0.100	0.3781	(-0.123, 0.313)
Diff Geruchsschwelle t2 und Diff Intensität Rose t2	t2	0.010	0.9276	(-0.210, 0.230)
Diff Geruchsschwelle t1 und Diff Intensität Ananas t1	t1	0.096	0.3961	(-0.126, 0.309)
Diff Geruchsschwelle t2 & Diff Intensität Ananas t2	t2	-0.023	0.84	(-0.241, 0.198)
Diff Geruchsschwelle t1 & Diff Intensität Kaffee t1	t1	-0.136	0.2277	(-0.346, 0.086)
Diff Geruchsschwelle t2 & Diff Intensität Kaffee t2	t2	-0.090	0.4291	(-0.303, 0.133)

Geruchsschwelle und Hedonik

Variablen	Zeitpunkt	Korrelation (r)	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Geruchsschwelle t0 und Hedonik Rose t0	t0	-0.087	0.4427	(-0.301, 0.135)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Rose t1	t1	-0.052	0.6464	(-0.269, 0.170)
Geruchsschwelle t2 und Hedonik Rose t2	t2	-0.066	0.5579	(-0.282, 0.155)
Geruchsschwelle t0 und Hedonik Ananas t0	t0	0.225	0.04522	(0.0051, 0.423)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Ananas t1	t1	0.139	0.2177	(-0.083, 0.348)

Geruchsschwelle t2 und Hedonik Ananas t2	t2	-0.060	0.5987	(-0.276, 0.162)
Geruchsschwelle t0 und Hedonik Kaffee t0	t0	0.004	0.9747	(-0.216, 0.223)
Geruchsschwelle t1 und Hedonik Kaffee t1	t1	-0.017	0.8838	(-0.235, 0.204)
Geruchsschwelle t2 und Hedonik Kaffee t2	t2	0.060	0.5965	(-0.162, 0.276)
Diff Geruchsschwelle t1 und Diff Hedonik Rose t1	t1	0.087	0.4452	(-0.136, 0.301)
Diff Geruchsschwelle t2 und Diff Hedonik Rose t2	t2	-0.059	0.6007	(-0.276, 0.162)
Diff Geruchsschwelle t1 und Diff Hedonik Ananas t1	t1	-0.077	0.4945	(-0.292, 0.145)
Diff Geruchsschwelle t2 & Diff Hedonik Ananas t2	t2	-0.083	0.465	(-0.297, 0.139)
Diff Geruchsschwelle t1 & Diff Hedonik Kaffee t1	t1	-0.079	0.4882	(-0.293, 0.144)
Diff Geruchsschwelle t2 & Diff Hedonik Kaffee t2	t2	-0.236	0.03488	(-0.433, -0.017)