

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

---

Riechtraining bei spezifischer Anosmie: Zusammenhang mit dem  
OR7D4-Genotyp

**D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Antonia Gillmeister

aus Dessau, jetzt Dessau-Roßlau

Dresden 2023

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Promotionskommission

*Für meine Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung .....	1
1.1 Fragestellungen und Hypothesen .....	1
2. Grundlagen .....	2
2.1 Anatomie der menschlichen Nase.....	2
2.1.1 Anatomie der äußeren und inneren Nase.....	2
2.2 Die Riechbahn .....	3
2.2.1 Regio olfactoria .....	3
2.2.2 Nervus olfactorius.....	4
2.2.3 Zentrale Verarbeitung der Riechinformation .....	5
2.3 Physiologie des Riechens .....	6
2.3.1 Trigeminaler Wahrnehmung von Duftstoffen.....	8
2.4 Riechrezeptoren.....	9
2.4.1 OR7D4 .....	11
2.5 Spezifische Anosmie.....	13
2.6 Neuronale Plastizität und Riechtraining.....	14
3. Material und Methoden.....	17
3.1 Studiendesign .....	17
3.2 Probandenauswahl und Einschlusskriterien .....	17
3.3 Duftauswahl und Herstellung der Geruchsproben .....	18
3.4 Untersuchungsablauf .....	20
3.4.1 Anamnese .....	20
3.4.2 Fragebögen .....	21
3.4.3 Riechtest für das Riechvermögen mit „Sniffin'-Sticks“ .....	22
3.4.4 Riechtests für die verwendeten Düfte .....	25
3.4.5 Riechtraining und Tagebuch.....	27
3.4.6 Abschlussuntersuchung.....	28
3.4.7 Langzeitverlauf .....	29
3.5 Analyse von OR7D4 .....	29
3.6 Datenauswertung.....	30
4. Ergebnisse .....	31
4.1 Übersicht über die Teilnehmenden.....	31

4.1.1 Auswertung des „Sniffin'-Sticks“- Tests .....	32
4.2 Riechschwellen, Intensität und Hedonik aller Duftstoffe .....	32
4.2.1 Androstenon .....	32
4.2.2 Benzylsalicylat .....	34
4.2.3 Bacdanol .....	35
4.2.4 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron .....	36
4.2.5 Abhängigkeit der Duftstoffwahrnehmung von weiteren Faktoren .....	36
4.2.6 Mehrfache Anosmien.....	39
4.2.7 Geruchsbeschreibung von Androstenon.....	39
4.3 Riechtraining .....	41
4.3.1 Vergleich der Riechschwellen vor/nach Training:.....	43
4.3.2 Vergleich der Intensitäten vor/nach Training:.....	45
4.3.3 Vergleich der Hedonik vor/nach Training: .....	47
4.3.4 Einfluss des Geschlechts auf das Riechtraining .....	48
4.3.5 Riechtagbuch .....	49
4.4 Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Wahrnehmung und den Riechtrainingserfolg..	53
4.5 Auswertung der Fragebögen.....	58
4.5.1 Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung .....	58
4.5.2 Fragebogen zum Wohlbefinden.....	59
4.5.3 Satisfaction with Life Scale .....	59
4.6 Einfluss der molaren Masse auf die Wahrnehmung der Duftstoffe .....	60
4.7 Nachuntersuchung Androstenon.....	63
5. Diskussion.....	66
5.1 Ergebnisse der Eingangsuntersuchung.....	66
5.1.1 Vorkommen spezifischer Anosmien.....	66
5.1.2 Einfluss der molaren Masse .....	69
5.1.3 Abhängigkeit der Ergebnisse der Duftstoffwahrnehmung von weiteren Faktoren..	70
5.1.4 Mehrfache Anosmien.....	72
5.1.5 Geruchsbeschreibung von Androstenon.....	73
5.2 Ergebnisse des Riechtrainings.....	75
5.2.1 Androstenon .....	75
5.2.2 Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P.....	82
5.2.3 Abhängigkeit der Ergebnisse des Riechtrainings vom Geschlecht.....	84
5.2.4 Riechtagbuch .....	85
5.3 Ergebnisse der Fragebögen.....	86
5.4 Einfluss des OR7D4-Genotyps .....	89
5.5 Ergebnisse der Nachuntersuchung .....	102
5.6 Fehlerbetrachtung und Methodenkritik .....	104

6. Fazit und Ausblick .....	106
7. Zusammenfassung .....	108
8. Summary .....	111
9. Literaturverzeichnis .....	113
10. Anhang.....	135
10.1 Anamnesebogen.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.2 Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.3 Fragebogen zum Wohlbefinden .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.4 Satisfaction with Life Scale .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.5 Riechtagebuch.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
11. Abbildungsverzeichnis .....	135
12. Tabellenverzeichnis.....	137
Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Anlagen.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
1 Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
2 Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3H2M4P .....	3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron
AND .....	Androstenon
ATP .....	Adenosintriphosphat
BAC .....	Bacdanol
BENZ .....	Benzylsalicylat
bp .....	Basenpaare
bzw. ....	beziehungsweise
ca. ....	circa
cAMP .....	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm .....	Zentimeter
CNG .....	Cyclic-Nukleotide-gated
CNV .....	copy number variation
DNA .....	Desoxyribonukleinsäure
Dr .....	Doktor
EOG .....	Elektroolfaktogramm
etc .....	et cetera
fMRT .....	funktionelle Magnetresonanztomographie
LOT .....	Tractus olfactorius lateralis
M .....	Mittelwert
M .....	Morbus
Mb .....	Morbus
N .....	Nervus
OBP .....	Odorant Binding Protein
OFC .....	Orbitofrontaler Cortex
OR .....	olfaktorischer Rezeptor
ORN .....	olfaktorische Rezeptorneuronen
OT .....	Riechtrainin (olfactory training)
PCR .....	Polymerase-Kettenreaktion
Prof .....	Professor
SD .....	Standardabweichung (standard deviation)
SNP .....	single nucleotide polymorphism
t .....	Zeitpunkt
VP .....	Versuchsperson
z.B. ....	zum Beispiel
Z.n. ....	Zustand nach

## 1. Einleitung

### 1.1 Fragestellungen und Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit sollte das Vorkommen spezifischer Anosmien gegenüber den Duftstoffen Androstenon, Benzylsalicylat, Bacdanol und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron ermittelt werden. Teilnehmende mit spezifischer Anosmie gegenüber Androstenon nahmen darüber hinaus an einem durchschnittlich 8-wöchigem Riechtraining mit allen Duftstoffen teil, um zu schauen, ob die Wahrnehmung von Androstenon trainiert werden kann und wie sich die Wahrnehmung der anderen Duftstoffe verändert. Da frühere Studien einen Zusammenhang zwischen Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors 7D4 und der Wahrnehmung von Androstenon nachweisen konnten (Keller et al., 2007; Li et al., 2022; Lunde et al., 2012), wurden zusätzlich Schleimhautabstriche bei Teilnehmenden sowohl mit spezifischer Anosmie als auch vorhandener Riechwahrnehmung von Androstenon durchgeführt. Ziel der vorliegenden Studie war es, nicht nur zu untersuchen, ob der Einfluss der Einzelnukleotidpolymorphismen von OR7D4 auf die Wahrnehmung von Androstenon repliziert werden kann, sondern auch festzustellen, ob diese einen Einfluss auf den Erfolg und die Ergebnisse des Riechtrainings haben. Die Analyse der Proben erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Hiroaki Matsunami vom Institut für Molekulare Genetik und Mikrobiologie der Duke University, North Carolina, USA.

Folgende Hypothesen wurden zu Beginn der Arbeit aufgestellt:

- I. Das Vorkommen spezifischer Anosmien steht in Zusammenhang mit der molaren Masse der Duftstoffe. Das Vorhandensein spezifischer Anosmien steigt mit der molaren Masse der Duftstoffe.
- II. Teilnehmende mit spezifischer Anosmie gegenüber Androstenon sind in der Lage, die Wahrnehmung durch Riechtraining zu erlernen. Auch die Wahrnehmung der anderen Duftstoffe wird durch das Training verbessert.
- III. Einzelnukleotidpolymorphismen von OR7D4 haben einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon, das Vorkommen einer spezifischen Anosmie sowie auf die Ergebnisse des Riechtrainings.

Im Vorfeld der Arbeit soll zunächst kurz mittels Literaturanalyse auf die theoretischen Grundlagen des menschlichen Riechsystems sowie die für diese Arbeit wichtigen Begriffe der spezifischen Anosmie, Riechrezeptoren und Riechtraining eingegangen werden.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Anatomie der menschlichen Nase

#### 2.1.1 Anatomie der äußeren und inneren Nase

Nach Aumüller & Wennemuth erfüllt die Nase eine Vielzahl von Funktionen im menschlichen Körper: Sie dient zum einen der Atmung, wobei die Atemluft hierbei zugleich angewärmt, angefeuchtet und von Schadstoffen gereinigt wird. Zum anderen spielt die Nase zusammen mit den Nasennebenhöhlen als Resonanzraum eine bedeutende Rolle für die Sprachbildung. Neben den bereits genannten Funktionen liegt eine der wesentlichen Aufgaben der menschlichen Nase in der Wahrnehmung von Gerüchen. (Aumüller & Wennemuth, 2017)

Die Nase mit der Nasenhöhle sowie die Nasennebenhöhlen bilden den Beginn des Respirationstraktes und sind damit Bestandteil der oberen, luftleitenden Atemwege (Aumüller & Wennemuth, 2017). Die äußere Nase setzt sich aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil zusammen: Der knöcherne Teil, die Radix nasi (Nasenzwurzel) wird medial aus dem Os nasale (Nasenbein), kranial aus dem Nasenfortsatz des Stirnbeins sowie lateral aus dem Processus frontalis (Stirnfortsatz) der Maxilla (Oberkiefer) gebildet (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Der daraus gebildeten Öffnung, der Apertura piriformis, ist der knorpelige Anteil der Nase angefügt (Aumüller & Wennemuth, 2017). Dieser setzt sich aus dem Dorsum nasi (Nasenzwischen) und den Alae nasi (Nasenflügel) zusammen: die Grundlage der Nasenflügel bildet die Cartilago alaris major (Nasenspitzenknorpel) mit dem nach innen ziehenden Crus mediale (Nasenzwischen) und einem nach außen ziehenden Crus laterale (Nasenflügel), welche zugleich die Nasenlöcher begrenzen. Im Bereich der Nasenflügel sind zudem kleinere Knorpel, die Cartilagine alares minores, eingelassen (Aumüller & Wennemuth, 2017). Zwischen den Nasenhöhlen liegt das knorpelige Septum, die Cartilago septi nasi, welches in Verbindung mit dem knöchernen Septum steht und zusammen mit den Anteilen des Os nasale für die äußere Form der Nase entscheidend ist (Aumüller & Wennemuth, 2017; Boenninghaus & Lenarz, 2007).

Der von Knorpel umschlossene Teil des Naseninneren bildet das Vestibulum nasi (Nasenvorhof) und endet am Limen nasi (inneres Nasenloch) (Boenninghaus & Lenarz, 2007).

Die sich anschließende Nasenhöhle reicht bis zu den Choanen und wird durch das Septum nasi (Nasenscheidewand) in einen rechten und einen linken Abschnitt unterteilt (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Das Septum, welches gleichzeitig die mediale Nasenwand bildet, besteht aus einem vorderen knorpeligen (Cartilago septi nasi) und einem hinteren knöchernen Anteil; der knöcherne Anteil setzt sich aus Vomer und Lamina perpendicularis des Os ethmoidale zusammen (Boenninghaus & Lenarz, 2007).

Die Anatomie der Nasenhöhle wird unter anderem von Aumüller & Wennemuth beschrieben: Das Dach der Nasenhöhle wird aus der Lamina cribrosa des Os ethmoidale, Teilen des Os

sphenoidale, dem Pars nasalis des Os frontale und dem Os nasale gebildet. Den Boden bildet der harte Gaumen, an welchem Maxilla, Os incisivum und Os palatinum beteiligt sind. Die laterale Wand setzt sich aus Teilen der Maxilla, des Os palatinum, des Os ethmoidale und Os lacrimale zusammen. An der lateralen Nasenwand befinden sich die sogenannten Nasenmuscheln (Conchae nasalis inferior, medius und superior). Die durch die Conchae nasalis gebildeten Nasengänge (Meatus nasi superior, medius und inferior) münden dorsal durch die Choanen in den Pharynx. Die Nasenhöhle steht weiterhin in Verbindung mit den Nasennebenhöhlen sowie dem Ductus nasolacrimalis (Tränengang). (Aumüller & Wennemuth, 2017)

## 2.2 Die Riechbahn

### 2.2.1 Regio olfactoria

Nach Aumüller & Wennemuth lässt sich die Nasenhöhle sowohl topographisch als auch histologisch in drei Bereiche unterteilen: Das Vestibulum nasi bildet den Eingangsbereich, dort befindet sich die Regio cutanea. Dieser Bereich ist von einer talg- und schweißdrüsenreichen Epidermis ausgekleidet, deren Verhornung in Richtung Limen nasi deutlich abnimmt. Insbesondere im vorderen Eingangsbereich befinden sich auch zahlreiche Haare (Vibrissae), die eine Filterfunktion ausüben. Die innere Nasenhöhle wird größtenteils von Schleimhaut ausgekleidet. Man unterscheidet hier zwischen der größeren Regio respiratoria und der flächenmäßig kleineren Regio olfactoria. (Aumüller & Wennemuth, 2017)

Die Riechschleimhaut erstreckt sich über mehrere Bereiche: ein Großteil befindet sich entlang der sogenannten Riechspalte, welche sich im Bereich des oberen Nasenganges befindet (Witt & Hansen, 2009). Von dort reicht die Riechschleimhaut bis zur mittleren Nasenmuschel und über das Nasendach bis zum gegenüberliegenden Nasenseptum (Leopold et al., 2000). Die Gesamtfläche der Riechschleimhaut beider Seiten umfasst etwa 5 cm<sup>2</sup> (Boenninghaus & Lenarz, 2007; Hatt, 2019). Die Riechschleimhaut besteht histologisch aus dem mehrreihigen Riechepithel und der subepithelialen Lamina propria (Witt & Hansen, 2009). Das Riechepithel selbst setzt sich wiederum aus verschiedenen Zelltypen, den primär bipolaren Sinneszellen, zylindrischen Stützzellen, kegelförmigen Basalzellen und Mikrovillizellen zusammen (Lüllmann-Rauch & Asan, 2015). Zwischen den Sinneszellen befinden sich außerdem die Glandulae olfactoriae, respektive Bowman-Drüsen, deren Sekret die Oberfläche der Riechschleimhaut benetzt (Aumüller & Wennemuth, 2017). Das durch dieses Sekret geschaffene extrazelluläre Milieu ist eine wesentliche Voraussetzung für ein funktionierendes Riechsystem (Witt & Hansen, 2009). Die Riechsinneszellen, auch olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN) genannt, besitzen an ihrem apikalen Ende zahlreiche, in den Schleim ragende, dendritische Fortsätze, von denen etwa 20 bis 30 unterschiedlich lange, unbewegliche Zilien ausgehen (Firestein, 2001). Diese Zilien enthalten in ihre Zellmembran integrierte Rezeptorproteine (Witt & Hansen, 2009). Der Mensch besitzt

mehrere Millionen solcher ORN, wobei die Schätzungen jedoch variieren und bei bis zu 30 Millionen liegen (Hatt, 2019). Die durchschnittliche Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt nur etwa einen Monat, sie können allerdings durch das Ausdifferenzieren von Basalzellen erneuert werden (Walker, 1990). Mit ihrer Fähigkeit zur mitotischen Teilung bilden diese Nervenzellen eine der wenigen Ausnahmen im adulten menschlichen Nervensystem (Hatt, 2019).

### 2.2.2 Nervus olfactorius

Die Axone der ORN verlaufen markscheidenfrei durch die Lamina propria des Os ethmoidale und bündeln sich auf jeder Seite zu circa (ca.) 20 marklosen Fila olfactoria zusammen (Leboucq et al., 2013). Nach Trepel & Dalkowski bilden diese in ihrer Gesamtheit den Nervus (N.) olfactorius, einen speziell-viszerosensiblen Nerven. Anschließend ziehen die Fila olfactoria weiter zum Bulbus olfactorius. Dort findet die erste Verschaltung statt, weshalb dieser auch als Hirnnervenkernäquivalent aufgefasst werden kann. (Trepel & Dalkowski, 2017)

Der Bulbus olfactorius enthält nach Mense, 2017, verschiedene Zelltypen und gliedert sich als Teil des Paläokortex in mehrere, histologisch abgrenzbare, Schichten: Im Stratum mitrale befinden sich die Zellkörper der Mitralzellen, den zweiten Neuronen der Geruchsbahn. Ihre Dendriten ziehen in das Stratum glomerulosum, wo sie mit den Fila olfactoria synaptische Glomeruli bilden. (Mense, 2017)

Hervorzuheben ist, dass alle Riechzellen mit denselben Riechrezeptoren in einen bestimmten Glomerulus projizieren (Ache & Young, 2005). Dadurch reduziert sich die Anzahl der Duftinformationskanäle, denn obwohl die Axone von teilweise über 1000 Riechzellen in einen Glomerulus projizieren, werden diese nur auf eine einzige Mitralzelle übertragen (Hatt, 2019). Daraus ergibt sich, dass jeder Glomerulus und die in ihm verschalteten Neurone die grundlegende Funktionseinheit der Geruchswahrnehmung bilden (Giessel & Datta, 2014). Darüber hinaus befinden sich im Bulbus olfactorius Büschelzellen sowie verschiedene Interneurone, zu denen die periglomerulären Neurone und Körnerzellen zählen (Mense, 2017). Die Interneurone üben größtenteils hemmende Funktionen aus und sind über Kollateralen mit den Mitral- und Büschelzellen vernetzt, empfangen aber auch hemmende Einflüsse aus dem Großhirn, wie zum Beispiel (z.B.) aus dem kontralateralem Nucleus olfactorius anterior (Hatt, 2019; Mense, 2017; Witt & Hansen, 2009). Dadurch ergeben sich innerhalb des Bulbus olfactorius verschiedene Schaltkreise mit negativer Rückkopplung (Mense, 2017). Eine weitere Besonderheit liegt in dem Vorkommen von reziproken (dendrodendritischen) Synapsen zwischen Mitral- und Körnerzellen (Mense, 2017). Diese können Informationen in beide Richtungen leiten und ermöglichen dadurch komplexe Regelmechanismen (Hatt, 2019; Mense, 2017). Insgesamt spielt somit das Prinzip der

lateralen Hemmung eine wesentliche Rolle bei der Kontrastierung von Riecheindrücken (Hatt, 2019; Witt & Hansen, 2009).

### 2.2.3 Zentrale Verarbeitung der Riechinformation

Die Mitral- und Büschelzellen stellen das zweite Neuron der Riechbahn dar: Ihre Axone bilden den Tractus olfactorius und leiten die olfaktorischen Impulse weiter an die nachgeschalteten olfaktorischen Strukturen im Großhirn, welche in ihrer Gesamtheit auch als olfaktorischer Kortex bezeichnet werden (Mense, 2017; Witt & Hansen, 2009).

Im Gegensatz zu anderen Sinnen werden Geruchsinformationen zunächst in die ipsilaterale Hirnhälfte projiziert, was bedeutet, dass die Geruchsinformation der linken Riechschleimhaut auch in die Kortexregionen der linken Hemisphäre weitergeleitet wird (Lundström et al., 2010). In den Verlauf des Tractus olfactorius, ist der Nucleus olfactorius anterior als mögliche Umschaltstation eingegliedert (Mense, 2017). Die dort entspringenden Axone gelangen zum Teil als hemmende Efferenzen über die Commissura anterior zurück zum kontralateralen Bulbus olfactorius (Mense, 2017). Der Hauptteil der olfaktorischen Informationen zieht über den Tractus olfactorius lateralis (LOT) zu den nachgeschalteten olfaktorischen Strukturen im Gehirn (Witt & Hansen, 2009). Die Fasern des LOT verlaufen entlang der Unterfläche des Frontallappens im Sulcus olfactorius, einer Vertiefung lateral des Gyrus rectus (Witt & Hansen, 2009). Die wichtigsten olfaktorischen Strukturen des Kortex umfassen den piriformen Kortex, den bereits beschriebenen Nucleus olfactorius anterior, Teile der Amygdala, den entorhinalen Kortex sowie das ventrale Striatum (Giessel & Datta, 2014; Witt & Hansen, 2009). Diese Regionen werden von manchen Autoren auch als primär-olfaktorischer Kortex bezeichnet (Witt & Hansen, 2009). Von dort ziehen wiederum Fasern zu den sogenannten sekundären olfaktorischen Regionen, zu denen Hippocampus, Hypothalamus, Thalamus, orbitofrontaler Kortex und das Cerebellum zählen (Patel & Pinto, 2014).

Der LOT führt die olfaktorischen Impulse in die sogenannte primäre Riechrinde, welche unter anderem den piriformen und präpiriformen Kortex umfasst (López-Elizalde et al., 2018). Der piriforme Kortex befindet sich an der Übergangszone von Frontal- zu Temporallappen und ist eines der Hauptzielgebiete der olfaktorischen Projektionen (Shipley & Ennis, 1996; Witt & Hansen, 2009). Entwicklungsgeschichtlich gehört er, wie die meisten anderen olfaktorischen Kortexgebiete zum dreischichtigen Allokokortex (Witt & Hansen, 2009). Zu seinen Funktionen zählt die Bewertung von Gerüchen (Zelano et al., 2007). Darüber hinaus spielt er eine Rolle bei Aufmerksamkeitsprozessen (Zelano et al., 2005) sowie olfaktorischem Lernen und Erinnern (Dade et al., 2002). Die primäre Riechrinde steht wiederum über die entorhinale Rinde mit dem Hippocampus in Verbindung (López-Elizalde et al., 2018). Dieser spielt eine Rolle bei der Erinnerung an Gerüche (Martínez et al., 2017). Auch in die Amygdala werden Impulse weitergeleitet, welche an der emotionalen Verarbeitung von Gerüchen beteiligt ist

(Mense, 2017; Witt & Hansen, 2009). Über diese Stationen erreichen die olfaktorischen Impulse auch den Hypothalamus, welche eine Rolle bei der affektiven Verarbeitung von Gerüchen spielen könnte (Zatorre et al., 2000). Der flächenmäßig größte Projektionsort sekundärer olfaktorischer Fasern ist der orbitofrontale Kortex (OFC) (Witt & Hansen, 2009). Dieser übernimmt eine Vielzahl komplexer Geruchsfunktionen, wie die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen, zielgerichtetes Lernen und Verhalten (Gottfried, 2006; Mense, 2017), Bewertung der Intensität (Zatorre et al., 2000) und Hedonik (Royet et al., 2001) von Gerüchen. Bei einer Beschädigung oder nach operativer Entfernung des OFC, können Gerüche zwar noch wahrgenommen werden, jedoch kommt es zu Defiziten bei der Identifikation von Gerüchen (Jones-Gotman & Zatorre, 1988). Auch die Insula stellt einen Projektionsort olfaktorischer Impulse dar und ist als eine Art Integrationszentrum an der Verknüpfung der Geruchsinformationen mit anderen Modalitäten, wie Schmecken oder trigeminaler Informationen, beteiligt (Witt & Hansen, 2009). Des Weiteren gelangen einige olfaktorische Informationen zur Septumregion, welche sich direkt rostral des dritten Hirnventrikels befindet (Mense, 2017). Die von hier abgehenden Verbindungen zu Teilen der *Formatio reticularis* und dem Hippocampus können eine Rolle bei der Weckreaktion aufgrund starker Gerüche sowie der Erinnerung an besonders ekelerregende Gerüche spielen (Mense, 2017). Die Verarbeitung der Geruchsinformationen lässt eine weitere Besonderheit erkennen. Im Gegensatz zu anderen Sinnesmodalitäten, werden die meisten olfaktorischen Fasern nicht im Thalamus verschaltet und gefiltert, sondern ziehen direkt zum Kortex (Bisdas et al., 2009). Dennoch scheint der Thalamus eine modulierende Rolle bei der Verarbeitung von Gerüchen zu spielen: In fMRT Studien zeigte sich eine Aktivierung des mediodorsalen Anteil des Thalamus bei Aufmerksamkeitsprozessen (Plailly et al., 2008).

### 2.3 Physiologie des Riechens

Bei der Inspiration strömt Luft in die Nase ein (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Die eingeatmete Luft enthält wasserlösliche Riechstoffe in gas- oder staubförmigem Zustand, die durch die Nase zur *Regio olfactoria* gelangen (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Diese Art der Duftwahrnehmung wird auch als orthonasales Riechen bezeichnet (Blankenship et al., 2019). Doch auch bei der Expiration über den Rachen, wie z.B. beim Schlucken gelangt Luft und somit Duftmoleküle zur Riechschleimhaut, dies wird als gustatorisches oder auch retronasales Riechen bezeichnet (Blankenship et al., 2019; Boenninghaus & Lenarz, 2007). Zur Wahrnehmung der Duftstoffe ist es nötig, dass sich die Riechmoleküle zunächst im Riechschleim lösen (Andres, 1975). Das Sekret der Bowman-Drüsen bewirkt eine Aufrechterhaltung der Ionenbalance und eine pH-Regulation, was maßgeblich zu einem funktionierenden Riechsinn beiträgt (Witt & Hansen, 2009). In diesem Riechschleim befinden sich Proteine, die „Odorant Binding Proteins“ (OBP): Sie sind an der reversiblen Bindung und am Transport der Duftmoleküle zu den Riechrezeptoren beteiligt und ermöglichen so auch

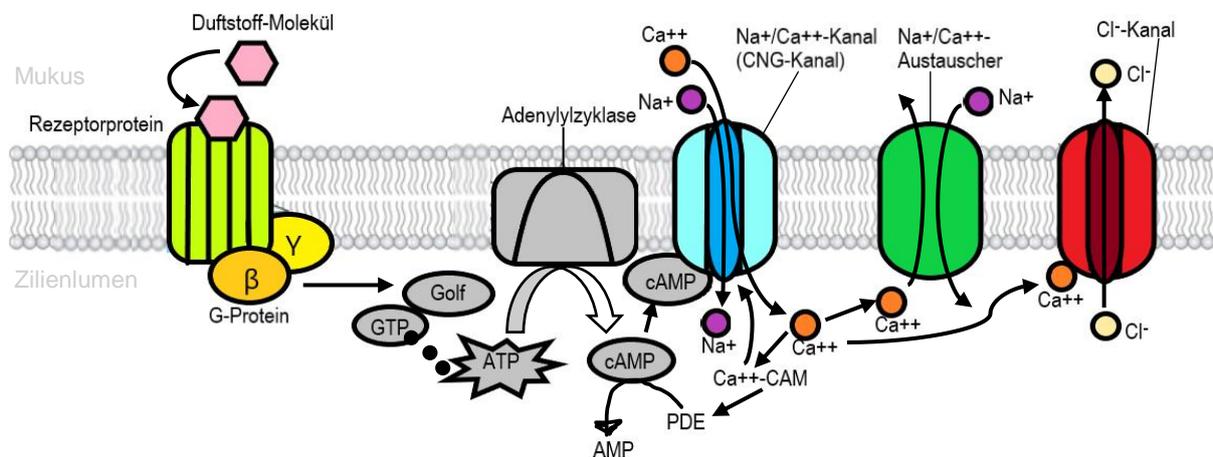
die Wahrnehmung von hydrophoben Geruchsstoffen im sonst wässrigen Milieu (Lüllmann-Rauch & Asan, 2015; Pelosi, 1994). Die Duftmoleküle gelangen durch den Riechschleim zu den Zilien der ORN. In der Zellmembran dieser Zilien befinden sich die olfaktorischen Rezeptorproteine (Buck, 1996).

Trifft ein Duftstoff auf einen olfaktorischen Rezeptor (OR) wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt (Waldeck & Frings, 2005). Zunächst wird ein olfaktorisches G- Protein aktiviert, durch welches wiederum das Enzym Adenylylzyklase III aktiviert wird (Waldeck & Frings, 2005). Nach Hatt findet daraufhin folgender Prozess statt: Die Adenylylzyklase III katalysiert die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Durch cAMP werden Ionenkanäle für die Kationen Natrium und Kalzium in den geöffneten Zustand versetzt. Diese Kanäle heißen auch „Cyclic-Nucleotide-gated Channels (CNG), da sie durch zyklische Nukleotide aktiviert werden. Der dadurch ermöglichte Einstrom dieser positiv geladenen Ionen ruft eine Depolarisation der Sinneszelle hervor. Die Kalzium-Ionen aktivieren wiederum spezielle Chlorid-Kanäle. Durch den Ausstrom den Ausstrom negativ geladener Chlorid-Ionen wird die Depolarisation noch verstärkt. (Hatt, 2019)

Sobald ein bestimmter Schwellenwert überschritten wird, kommt es zur Entstehung eines Aktionspotentials, welches dann von den Riechsinneszellen in der Regio olfactoria über den Nervus olfactorius bis in das Großhirn weitergeleitet (Boeninghaus & Lenarz, 2007). Die Aktivierung eines einzigen Riechrezeptors durch ein Duftmolekül führt zur Herstellung von 1000 bis 2000 cAMP-Molekülen, durch welche wiederum entsprechend viele Ionenkanäle geöffnet werden (Hatt, 2019). Dies ist eine mögliche Erklärung für die niedrigen Schwellenwerte bestimmter Duftstoffe (Hatt, 2019).

Nach Witt und Hansen lässt die Reizantwort nach einer bestimmten Zeit nach: Dieser Vorgang der Adaptation wird durch die Interaktion des einströmenden Kalziums mit Calmodulin ausgelöst. Es bildet sich ein Komplex, welcher an die CNG-Kanäle bindet und deren Empfindlichkeit gegen cAMP reduziert. Dies führt schlussendlich dazu, dass die Kanäle wieder in den geschlossenen Zugang übergehen. Obwohl noch Duftmoleküle an die OR binden können, ist die Depolarisation durch die geschlossenen Kanäle erschwert, was zu einer Abnahme der Aktionspotentiale führt. (Witt & Hansen, 2009)

Sowohl kurze (wenige Sekunden) als auch langanhaltende (Minuten) Adaptation wurde beobachtet (Dougherty et al., 2005). Das Phänomen der Adaptation liefert somit eine mögliche Erklärung, weshalb z.B. Düfte in einer Parfümerie nach einer bestimmten Zeit an Intensität verlieren (Witt & Hansen, 2009).



**Abbildung 1: Signaltransduktion in der Zellmembran der ORN-Zilien** (modifiziert gezeichnet nach Witt & Hansen, 2009, Abb. 2.4., S. 19) GTP= Guanosintriphosphat, Golf= olfaktorisches G-Protein, ATP= Adenosintriphosphat, cAMP= zyklisches Adenosinmonophosphat, AMP= Adenosinmonophosphat, PDE= Phosphodiesterase, CAM= Calmodulin, CNG-Kanal= Cyclic-Nucleotide-gated-Kanal, Ca<sup>2+</sup>= Kalzium, Na<sup>+</sup>= Natrium, Cl<sup>-</sup>= Chlorid

### 2.3.1 Trigemurale Wahrnehmung von Duftstoffen

Fast alle Gerüche stimulieren, zumindest in hohen Konzentrationen, zusätzlich zum olfaktorischen System auch das trigeminale System (Doty et al., 1978). Außerdem gibt es Substanzen, die einzig und allein das trigeminale System aktivieren und keine olfaktorische Komponente besitzen, z.B. CO<sub>2</sub> (Chevy & Klingler, 2014; Heiser et al., 2015). Der N. trigeminus ist der fünfte Hirnnerv und unter anderem für die Sensibilität und Schmerzwahrnehmung im Gesicht und auch der Nasenschleimhaut verantwortlich (Bisdas et al., 2009; Trepel & Dalkowski, 2017). In seinem Verlauf teilt sich der N. trigeminus in drei Äste auf: N. ophthalmicus, N. maxillaris und N. mandibularis, wobei die Schleimhäute der Nase von Fasern des N. ophthalmicus und des N. maxillaris innerviert werden (Hummel & Frasnelli, 2019; Trepel & Dalkowski, 2017). Rezeptoren auf diesen feinen Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut können durch Duftstoffe und andere Substanzen wie CO<sub>2</sub> aktiviert werden (Doty et al., 1978; Friedland & Harteneck, 2017; Jürgens et al., 2013). Die meisten dieser Rezeptoren gehören zur Familie der TRP-Rezeptoren und reagieren bei bestimmten Temperaturbereichen oder auf bestimmte Chemikalien (Hummel & Frasnelli, 2019). Über das intranasale trigeminale System werden so Empfindungen wie Brennen, Stechen, Kitzeln oder Frische wahrgenommen werden (Doty et al., 1978; Hummel & Frasnelli, 2019; Laska et al., 1997). Auch die Wahrnehmung des Luftzugs ist über trigeminale Fasern möglich (Eccles & Jones, 1983; Zhao et al., 2014). Die Aktivierung trigeminaler Fasern führt zu einem anderen Aktivierungsmuster im Gehirn als olfaktorische Stimuli (Iannilli et al., 2013). Außerdem sind Teile der trigeminalen Nervenfasern im Gegensatz zu den olfaktorischen Fasern myelinisiert, was in einer schnelleren Fortleitung der trigeminalen Reize resultiert (Croy et al., 2014; Iannilli et al., 2013). Da also olfaktorische und trigeminale Reize durch

verschiedene Rezeptoren zum Gehirn geleitet werden, ist es möglich, dass bestimmte Duftstoffe, welche trigeminale Rezeptoren aktivieren können, auch bei spezifischer Anosmie (siehe 2.5) noch zu einer Art Wahrnehmung führen können (Croy et al., 2016).

## 2.4 Riechrezeptoren

Buck & Axel entdeckten 1991, dass spezifische Rezeptoren für die Erkennung von Duftstoffen verantwortlich sind. Diese olfaktorischen Rezeptorproteine sind transmembranöse Strukturen mit insgesamt sieben Transmembrandomänen, wobei die N-terminale Region extrazellulär und der C-Terminus intrazellulär lokalisiert ist (Buck & Axel, 1991). Die Bindungsstelle der Duftstoffe befindet sich nach Witt & Hansen, 2009, wahrscheinlich im Bereich der hochvariablen Domänen drei bis fünf. In der Genfamilie, der an dem Transduktionsprozess beteiligten G-Protein gekoppelten Rezeptorproteine, befinden sich ca. 350 funktionelle Gene zur Kodierung der OR (Witt & Hansen, 2009). Hinzu kommt eine noch größere Anzahl von Pseudogenen (Witt & Hansen, 2009).

Die Hohe Menge an Pseudogenen weist auf eine Abnahme der Bedeutung des Geruchssinnes beim Menschen für das Überleben im Laufe der Evolution hin (Olender et al., 2008; Zozulya et al., 2001). Die funktionellen Gene sind in Clustern auf fast allen menschlichen Chromosomen verteilt (Ben-Arie et al., 1994; Hatt, 2019). Nur die Chromosomen 20 und Y sind davon ausgenommen (Hatt, 2019). Damit stellt diese Genfamilie, mit einem Anteil von 1-5% des Genoms, die Größte des Menschen dar (Buck, 2005; Glusman et al., 2001; Hatt, 2019). Jedes funktionelle Gen kodiert für einen bestimmten OR (Witt & Hansen, 2009). Die einzelnen Riechsinneszellen exprimieren jeweils nur einen oder wenige solcher Rezeptorproteine (Hatt, 2019; Witt & Hansen, 2009). Ein einziger olfaktorischer Rezeptor kann durch verschiedene Duftstoffe aktiviert werden, was wahrscheinlich in einer gemeinsamen Struktureinheit der entsprechenden Düfte begründet ist (Malnic et al., 1999). Aber auch umgekehrt kann ein einzelner Duftstoff an verschiedene Rezeptoren binden (Malnic et al., 1999). Durch die unterschiedliche Affinität der Duftstoffe zu den Rezeptoren scheint jeder Duft jedoch nur eine spezifische Kombination verschiedener Riechrezeptoren zu aktivieren und so ein spezifisches Aktivierungsmuster auf Ebene der Glomeruli im Bulbus olfactorius zu erzeugen (Buck, 2005; Malnic et al., 1999). Zudem projizieren ORN mit demselben Rezeptortyp auf symmetrisch angeordnete Glomeruli, was eine Art glomeruläre „Landkarte“ im Bulbus olfactorius entstehen lässt (Bisdas et al., 2009). Nach Malnic et al., 1999 werden manche Duftstoffe zum Teil konzentrationsabhängig unterschiedlich wahrgenommen. Es wird vermutet, dass manche Duftstoffe, je nach Konzentration, unterschiedliche Aktivierungsmuster der OR hervorrufen können (Malnic et al., 1999). Somit könnten Änderungen der Konzentration eines Duftstoffes zu Änderungen des Rezeptor-Codes führen und dies wiederum zu einer Veränderung in der Wahrnehmung der Geruchsqualität (Malnic et al., 1999).

Die olfaktorischen Rezeptorproteine können aufgrund ihrer Gensequenzen in 172 Unterfamilien unterteilt werden (Buck & Axel, 1991). Mitglieder einer Unterfamilie haben verwandte Gensequenzen und erkennen wahrscheinlich strukturell verwandte Duftstoffe (Kajiya et al., 2001; Malnic et al., 1999). Das lässt vermuten, dass jede Unterfamilie für die Wahrnehmung einer bestimmten Duftstoffklasse zuständig ist (Malnic et al., 2004).

In einer Studie von 2004 konnten Malnic et al. 636 OR-Gene, davon 339 intakte Gene beim Menschen identifizieren. Des Weiteren bestimmten sie die chromosomale Position der intakten OR- Gene und der Pseudogenen. Insgesamt konnten 51 verschiedene Genloki gefunden werden. 13 dieser Genloki kodieren einzig für Pseudogene, die anderen 38 Loci weisen mindestens einen, teilweise auch mehrere intakte OR-Gene auf. Die Mehrheit der 172 Unterfamilien wird von Genen auf einem einzigen chromosomalen Locus kodiert. 94 der 172 OR- Unterfamilien bestehen aus nur einem einzelnen OR. Weitere 73 aus zwei bis sechs ORs und 5 Unterfamilien aus acht bis neun ORs. (Malnic et al., 2004)

Die kodierenden Regionen der einzelnen ORs bestehen aus einem offenen Leserahmen, der ca. 1000 Basenpaare (bp) umfasst und keine Introns beinhaltet (Ben-Arie et al., 1994; Buck & Axel, 1991; Malnic et al., 2004; Sosinsky et al., 2000).

Nun stellt sich die Frage, weshalb manche Gerüche von unterschiedlichen Personen unterschiedlich wahrgenommen werden können. Die Erklärung der phänotypischen Vielfalt der menschlichen Geruchswahrnehmung kann teilweise auf genetische Variationen der OR-Gene zurückgeführt werden (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Eine Studie von Menashe et al. legt nahe, dass aufgrund eines einzigartigen genomischen Musters, jedes Individuum ein eigenes, einmaliges OR-Repertoire besitzt, welches durch die individuelle Kombination aus intakten und inaktiven OR-Allelen entsteht (Menashe et al., 2003). Unterschiedliche Untergruppen des OR-Genrepertoires in verschiedenen Individuen könnten zur unterschiedlichen Wahrnehmung von Geruchsstoffen führen (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Welche Mechanismen führen nun zu solchen interindividuellen Unterschieden? Zum einen wurde in verschiedenen Spezies, so auch in Menschen, bei denen die Bedeutung des Geruchssinns im Laufe der Evolution abgenommen hat, eine Anhäufung pseudogenisierender Mutationen beobachtet (Gilad et al., 2003, 2005; Niimura & Nei, 2007). Diese Mutationen führten zur Entstehung von in-frame Stopp-Codons sowie zu Leserasterverschiebungen durch Deletionen und Insertionen (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Zwei weitere Arten genomischer Variationen können zur OR-Inaktivierung beitragen: Trennung durch Pseudogene (Menashe et al., 2003; Savas et al., 2006) und Variationen in der Anzahl der Genkopien (copy number variation, CNV) (Korbel et al., 2008). Solche Variationen können zum individuellen, natürlichen Knockout bestimmter ORs führen, was möglicherweise zu interindividuellen Unterschieden in der Geruchswahrnehmung beiträgt (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Z.B. entstehen segregierende Pseudogene aufgrund von

bestimmten Arten von Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP), was zur Inaktivierung von Genen führen kann (Hasin-Brumshtein et al., 2009; Menashe et al., 2006). Eine weitere Ursache genetischer Variationen sind CNVs, welche beispielsweise durch Insertionen, Duplikation oder Deletionen entstehen (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Genomweite Studien weisen darauf hin, dass CNVs für die Mehrheit variabler Basenpaare in Individuen verantwortlich sind und somit einen Hauptgrund für phänotypische Unterschiede, auch in der Geruchswahrnehmung, darstellen (Hasin-Brumshtein et al., 2009; McCarroll, 2008). Unter den verschiedenen CNVs, scheinen vor allem Deletions-Allele, welche sich auf einen oder mehrere aufeinanderfolgende, intakte ORs innerhalb eines Clusters auswirken, ursächlich für die unterschiedlichen, nachweisbaren Phänotypen zu sein (Hasin et al., 2008). Insgesamt wurden mehrerer solche Allele, die mehrere intakte ORs beeinflussen und 5 Pseudogene identifiziert (Hasin et al., 2008; Young et al., 2008). Auch Fusionen durch Deletionen von Genen sind möglich, so z. B. beobachtet auf Chromosom 11: Der dortige Locus kodiert für zwei ORs, OR8U8 und OR8U9, welche durch eine Deletion fusioniert sind, das Ereignis kann zur Bildung von neuen Allelen, mit einem dritten, intakten OR führen, in diesem Fall OR8U1 (Hasin et al., 2008; Hasin-Brumshtein et al., 2009; Young et al., 2008). So ist es möglich, dass manche Personen ein Allel haben, welches ein OR enthält, während andere ein Allel mit zwei Genen haben (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Dies kann zu unterschiedlichen Geruchswahrnehmungen führen (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Die Folgen dieser evolutionären Diversifizierungs-mechanismen werden unter anderem durch die Beobachtung gewonnen, dass es bei Menschen teilweise starke Unterschiede in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Gerüchen und der Wahrnehmung von Duftqualitäten gibt (Hasin-Brumshtein et al., 2009). Diese Variabilität umfasst Unterschiede in der allgemeinen „Schärfe“ des Geruchssinnes sowie in der Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (Hasin-Brumshtein et al., 2009).

Die Nomenklatur der ORs folgt laut Kuklan, 2014, einem bestimmten Grundprinzip: nach Nennung des Hauptsymbols OR (olfactory receptor) folgt die Nummer der OR-Familie, gefolgt von einem Buchstaben für die Unterfamilie und einer weiteren Zahl für den spezifischen Rezeptor. So steht z.B. OR7D4 für den Riechrezeptor Nummer 4, der Unterfamilie D der Familie 7. (Kuklan, 2014)

#### 2.4.1 OR7D4

OR7D4 ist ein auf Chromosom 19 lokalisierter Riechrezeptor, der selektiv im menschlichen Nasenepithel exprimiert wird (Sookoian et al., 2011; Zhang et al., 2007). Keller et al. prüften 2007 in einer Studie die Hypothese, dass Polymorphismen von Riechrezeptoren zur Variabilität des menschlichen Geruchssinns beitragen (Keller et al., 2007). Der Fokus dieser Studie lag auf den riechbaren Steroiden, Androstenon und Androstadienon, da deren Wahrnehmung außergewöhnlich variabel ist (Bremner et al., 2003; Stevens & O'Connell,

1995). In der Studie von Keller et al., 2007, zeigte OR7D4 von allen getesteten Riechrezeptoren in vitro die stärkste Aktivierung durch Androstenon. Zwar wurden auch andere Riechrezeptoren durch Androstenon in vitro aktiviert, jedoch schwächer, sodass zunächst auf eine weitere Untersuchung dieser verzichtet wurde. Es wäre jedoch möglich, dass diese Rezeptoren auch eine Rolle bei der Wahrnehmung von Androstenon in vivo spielen. Insgesamt wurden 13 nicht-synonyme SNPs in OR7D4 identifiziert, vier davon mit einer Häufigkeit von mehr als 1%. Zwei häufige dieser nicht-synonymen Polymorphismen befinden sich im vollständigen Kopplungsungleichgewicht und führen zur Veränderung zweier Aminosäuren: R88W und T133M. RT ist das häufigste Allel von OR7D4. Das andere häufige Allel, welches die beiden nicht-synonymen SNPs enthält, wird als WM bezeichnet. Probanden mit dem RT/RT Genotyp weisen eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber Androstenon und Androstadienon auf und empfinden Androstenon sowohl signifikant intensiver als auch unangenehmer als Probanden mit dem RT/WM oder WM/WM Genotyp. Dies ist auf die gepaarten SNPs in der WM-Variante zurückzuführen, welche die Aminosäuren R88W und T133M in der extrazellulären und intrazellulären Schleife 2 verändern, was die Funktion insgesamt stark beeinträchtigt. OR7D4 R88W und OR7D4 T133M zeigten hingegen ein mittleres Funktionsniveau. Die beiden anderen SNPs mit einer Häufigkeit von mehr als 1% führen zu den Aminosäureveränderungen P79L und S84N. Während die Funktion von P79L in vitro stark eingeschränkt war, zeigt S84N eine hohe Empfindlichkeit gegenüber beiden Steroiden, was möglicherweise auf eine erhöhte Oberflächenexpression dieser Variante zurückzuführen ist. Insgesamt erklärt der OR7D4 Genotyp, laut der Studie von Keller, 39% der Varianz in der Intensitätsbewertung von Androstenon und Androstadienon sowie 19% der Varianz in der Hedonik. Somit wurde OR7D4 als signifikant vererbbarer Einflussfaktor auf die Wahrnehmung von Androstenon und Androstadienon identifiziert. Gleichzeitig weist Keller jedoch darauf hin, dass die Polymorphismen in der OR7D4 Protein-Kodierungssequenz nicht allein für die spezifische Anosmie gegenüber Androstenon verantwortlich sein können. (Keller et al., 2007)

Die erwähnten Aminosäureveränderungen führen zum Austausch von Arginin zu Tryptophan (R88W) und von Threonin zu Methionin (T133M) (Sookoian et al., 2011).

Die Ergebnisse der Studie von Keller et al., 2007, werden von Lunde et al., 2012, gestützt, in deren Studie der OR7D4 Genotyp 40% der Varianz in der Intensitätsbewertung erklärt. Die anderen 60% der unterschiedlichen Wahrnehmung von Androstenon könnten durch weitere genetische Faktoren sowie nicht genetische Einflüsse wie z.B. kulturelle Unterschiede und Lernverhalten erklärt werden (Lunde et al., 2012). Auch Trimmer et al., 2019, fanden mehrere signifikante Einflussfaktoren, die zu den unterschiedlichen Phänotypen der Geruchswahrnehmung beitragen: OR-Genotyp, Alter, Geschlecht und die genetische Abstammung (Trimmer et al., 2019).

Der Zusammenhang zwischen OR7D4 und der Wahrnehmung von Androstenon in Primaten wurde auch von Zhuang et al., 2009, nachgewiesen, die Autoren vermuten jedoch die Existenz weiterer funktionierender ORs für Androstenon (Zhuang et al., 2009). Entgegen den Ergebnissen von Keller gibt es jedoch auch eine Studie von Hornung et al., 2018, in welcher kein Zusammenhang zwischen dem OR7D4 Genotyp und der Androstadienon-Wahrnehmung nachgewiesen wurde. In dieser Studie haben homozygote Träger des RT-Allels Androstadienon weder als intensiver noch als unangenehmer als Träger der RT/WM Variante wahrgenommen. Auch die Riechschwelle zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Träger der WM/WM Variante haben Androstadienon sogar intensiver wahrgenommen als RT/RT-Träger. (Hornung et al., 2018)

## 2.5 Spezifische Anosmie

„Spezifische Anosmie bezeichnet das merkwürdige Phänomen, dass ein bestimmter Geruch nicht wahrgenommen werden kann, obwohl die allgemeine Riechverarbeitung völlig intakt ist“ (Croy et al., 2016). Der Unterschied zur Anosmie besteht also darin, dass bei dieser ein kompletter Verlust der Riechfunktion besteht, z.B. hervorgerufen durch Infektionen des oberen Respirationstrakts, Traumata oder sinunasale Erkrankungen (Boesveldt et al., 2017). Spezifische Anosmie, auch als „Geruchs-Blindheit“ bezeichnet (Amoore, 1967) steht seit vielen Jahren im Interesse der Forschung und hat keinen Krankheitswert (Croy et al., 2016). Amoore beschreibt 1977 spezifische Anosmie als Zustand, in welchem eine Person einen bestimmten Duft in einer Konzentration, bei welcher andere Menschen den Duft deutlich erkennen, nicht wahrnehmen kann (Amoore, 1977). Herberhold hat 1975 das Kriterium für spezifische Anosmie „als das Unvermögen, einen Geruch wahrzunehmen, der im Vergleich zur normalen Riechwahrnehmung 100-mal stärker konzentriert ist“ (Croy et al., 2016), vorgeschlagen (Herberhold, 1975). Solche spezifischen Anosmien stellen jedoch keine Ausnahme dar, sondern sind ein Prinzip der olfaktorisch-peripheren Verarbeitung und somit eher die Regel, als die Ausnahme (Croy et al., 2016). Laut Croy et al., 2016, existieren verschiedene Erklärungen für die Entstehung dieses Phänomens: Zum einen spielt die Durchgängigkeit der Duftstoffmoleküle durch den Riechschleim eine Rolle. Insbesondere für schwere Moleküle sei diese Durchgängigkeit erschwert, was die höhere Rate an spezifischen Anosmien für schwere Duftmoleküle erklären könnte. Zum anderen hat die Expression der OR einen Einfluss. Da längst nicht alle Rezeptorgene exprimiert werden, kann das Fehlen bestimmter Rezeptoren zur verminderten Wahrnehmung der durch diesen Rezeptor kodierten Gerüche führen. Da Duftstoffe jedoch meist mehrere OR aktivieren, würde der Verlust eines bestimmten OR nicht automatisch zum nicht-Erkennen dieser Düfte führen. Zusätzlich kann es, vor allem bei hohen Konzentrationen des Duftstoffes, zur Aktivierung des trigeminalen Systems kommen. Somit wäre auch bei spezifischer Anosmie eine Art Reaktion oder Wahrnehmung, jedoch nur eingeschränkt, möglich. (Croy et al., 2016)

Eine bekannte und vielfach untersuchte spezifische Anosmie ist die für Androstenon. Die Prävalenz variiert hier zwischen 1,8 und 75%, je nach gewähltem Kriterium und Untersuchungsmethode (Croy et al., 2016; Triller et al., 2008). Weitere Duftstoffe, für die spezifische Anosmien bekannt sind, sind z.B. Bacdanol, 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron und Benzylsalicylat (Croy et al., 2015).

## 2.6 Neuronale Plastizität und Riechtraining

Verschiedene Ursachen wie z.B. sinunasale Erkrankungen, Traumata und andere Krankheiten wie Infektionen mit SARS-CoV-2 oder das Parkinson-Syndrom können zu einem herabgesetzten (Hyposmie) oder gar zum vollständigen Verlust (Anosmie) des Riechvermögens führen (Bocksberger et al., 2020; Boesveldt et al., 2017; Ponsen et al., 2004). Eine mögliche Therapie zur Verbesserung des Riechvermögens besteht in der Durchführung eines Riechtrainings, also der kontinuierlichen Stimulation des Geruchssinnes: Viele Studien haben gezeigt, dass Riechtraining sowohl bei Patienten mit Geruchsstörungen (Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2015) als auch bei Gesunden (Mori et al., 2015; Tempere et al., 2012) zu einer Verbesserung des Geruchssinnes führt. Für gewöhnlich soll dafür über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten zweimal täglich an vier verschiedenen Geruchsstoffen gerochen werden, wobei die verwendeten Duftstoffe jeweils einer Kategorie - fruchtig, blumig, würzig und harzig - entsprechen (Sorokowska et al., 2017). Der mögliche Erfolg dieser Behandlungsmethode beruht auf der neuronalen Plastizität des Riechsystems (Sorokowska et al., 2017). Allgemein gesprochen ist Neuroplastizität die Fähigkeit des Nervensystems auf extrinsische oder intrinsische Reize durch Reorganisation von Struktur, Funktion und Verbindungen zu reagieren (Cramer et al., 2011). Diese Plastizität kann auf verschiedenen Ebenen auftreten. So unterscheidet man z.B. neuronale/ gliale Plastizität, synaptische Plastizität und Plastizität von Nervengewebe etc. (von Bernhardt et al., 2017). Laut Wilson et al., 2004, ist die neurale Plastizität im Riechsystem fast allgegenwärtig: von den ORN bis hin zum olfaktorischen Kortex. Sie umfasst unterschiedliche Mechanismen, von der Änderung der Membranerregbarkeit über synaptische Veränderungen bis hin zu Neurogenese und Apoptose (Wilson et al., 2004). Doch welche Veränderungen werden nun durch die kontinuierliche Stimulation des Geruchssinnes hervorgerufen? In einer Studie von Konstantinidis et al., 2016, wurde bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust der Effekt eines Kurzzeitriechtrainings (16 Wochen) mit dem eines Langzeitriechtrainings (56 Wochen) sowie mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass schon das kurze Training von 16 Wochen zu einer, über die Trainingsdauer hinaus, anhaltenden Verbesserung des Geruchssinnes von bis zu 56 Wochen führte. Das zeigt, dass das Training zu einer dauerhaften Modulation des Riechsystems geführt hat. (Konstantinidis et al., 2016)

Man unterscheidet hierbei zentrale und periphere Veränderungen/Plastizität (Mainland et al., 2002; L. Wang et al., 2004; Yee & Wysocki, 2001). Verschiedene Studien haben hirmorphologische Veränderungen nach olfaktorischem Training nachgewiesen: So kann Riechtraining zu einer Zunahme der kortikalen Dicke im rechten Gyrus frontalis inferior, im bilateralen Gyrus fusiformis und im rechten entorhinalen Kortex führen (Al Ain et al., 2019). F-MRT Studien haben gezeigt, dass Riechtraining, durch die Abnahme von neuronalen Verbindungen zwischen dem piriformen Kortex und nicht-olfaktorischen Regionen, zu neuronalen Reorganisationsprozessen führen kann (Kollndorfer et al., 2014). Die zentralen Effekte würden insbesondere die Verbesserungen von Identifikation und Diskrimination, welche höhere kognitive Funktionen darstellen, durch Riechtraining erklären (Konstantinidis et al., 2016), wohingegen Veränderungen der Riechschwelle eher mit peripheren Veränderungen in Verbindung gebracht werden (Altundag et al., 2015; Hedner et al., 2010; Lötsch et al., 2008). Periphere Veränderungen umfassen z.B. die gesteigerte Expression von ORN (L. Wang et al., 2004; Youngentob & Kent, 1995). Ermöglicht wird dies, da die neuronalen Stammzellen - die Basalzellen - im Riechepithel die Fähigkeit zur lebenslangen Neurogenese besitzen (Graziadei & Graziadei, 1979). So werden die Riechsinneszellen nach einiger Zeit durch Ausdifferenzierung der Basalzellen ersetzt (Beites et al., 2005). Dies ist die Voraussetzung für die Fähigkeit zur Regeneration des Riechsystems nach viralen Infekten (Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Witt & Hansen, 2009). Die periphere Plastizität liefert somit eine mögliche Erklärung, weshalb trotz spezifischer Anosmie für einen Duftstoff eine Sensibilisierung für eben jenen mittels Riechtraining möglich ist (L. Wang et al., 2004). So vermuten Wysocki et al., 1989, dass ein Teil der Menschen mit spezifischer Anosmie für Androstenon bereits wenige, spezifische ORN für Androstenon besitzen. Durch andauernde Stimulation mit Androstenon würden diese Rezeptoren durch Differenzierung von Basalzellen eine klonale Expansion oder Selektion durchlaufen, was letztendlich zu mehr Rezeptoren oder Rezeptoren mit höherer Affinität gegenüber Androstenon führen würde (Wysocki et al., 1989). Wang et al., 2004, berichten außerdem von einer Zunahme der EOG-Amplitude nach Training mit Androstenon. Dies basiert auf einer gesteigerten Aktivität der ORN, entweder durch die gesteigerte Expression Androstenon-sensitiver Rezeptoren auf bereits vorhandenen ORN oder durch zusätzliche ORN, welche aus den Basalzellen geformt werden (L. Wang et al., 2004). Doch auch die zentrale Plastizität scheint laut einer Studie von Mainland et al., 2002, eine Rolle beim Erlernen der Wahrnehmung von Androstenon zu spielen. In der Studie wurde während des Riechtrainings den Proband:innen mit spezifischer Anosmie ein Nasenloch verdeckt. Nach Ende des Trainings konnten die Teilnehmenden Androstenon über beide Nasenlöcher wahrnehmen, obwohl die Riechepithelien beider Seiten peripher nicht miteinander verbunden sind. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Lernen über einen zentralen Mechanismus im Gehirn stattfindet, welcher die

Informationen von beiden Nasenlöchern teilt und verknüpft. Dennoch schließen die Autoren auch hier einen peripheren Effekt nicht aus: als Reaktion auf ein zentrales Signal könnte die Bildung von Rezeptoren im abgedeckten Nasenloch induziert werden. (Mainland et al., 2002)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Riechtraining zu einer Verbesserung des Geruchssinnes führen kann, sowohl durch periphere Veränderungen des Riechepithels als auch durch zentrale hirmorphologische sowie funktionelle Veränderungen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Die durchgeführte Studie mit prospektiv-klinischem Design untersucht den Effekt von „Riechtraining“ bei spezifischer Anosmie für Androstenon in Assoziation mit dem OR7D4-Genotyp sowie den Effekt der olfaktorischen Gewöhnung bei Duftstoffen mit unterschiedlicher Molekülgröße. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden genehmigt (Bezeichnung: „Riechtraining“ bei spezifischer Anosmie, Aktenzeichen EK 67022018). Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt (The World Medical Association, 2018). Die Teilnehmenden wurden, vor Beginn der Untersuchungen, ausführlich schriftlich und mündlich über den Ablauf und das Ziel der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme sowie Risiken, Widerrufsrecht und individuellen Nutzen aufgeklärt. Alle Testpersonen erteilten schriftlich und mündlich ihr Einverständnis. Die Teilnahme wurde finanziell vergütet. Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte über Mundpropaganda, Flyer im Raum der Technischen Universität Dresden, Supermärkten, Fitnessstudios et cetera (etc.) sowie online (z.B. über das Studieninformationsportal der Hochschulmedizin Dresden).

#### 3.2 Probandenauswahl und Einschlusskriterien

Für die Studie meldeten sich insgesamt 345 Teilnehmende. Die Rekrutierung und Testung erfolgte über den Zeitraum Mai 2019 bis Januar 2021. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine Normosmie. Diese wurde in der Eingangsuntersuchung mit Hilfe des „Sniffin‘-Sticks“-Identifikationstestes sichergestellt (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996; Rumeau et al., 2016). Nur Testpersonen mit initial spezifischer Anosmie für Androstenon wurden in das Riechtraining eingeschlossen und zu einer zweiten Abschlussuntersuchung nach dem Training eingeladen. Insgesamt beendeten 77 Teilnehmende das Riechtraining.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Beginn der Eingangsuntersuchung abgefragt und anhand von Fragebögen erfasst:

- Einschlusskriterien:
  - Alter über 18 Jahre
  - freiwillige Teilnahme
- Ausschlusskriterien:
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - Rauchen (>5 Zigaretten/ Woche)
  - wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Mb. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können

- akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen

Von den ursprünglich 345 getesteten Testpersonen wurden nachträglich 9 Proband:innen aufgrund Ihres Nikotinkonsums (>5 Zigaretten/Woche) ausgeschlossen. Eine Probandin wurde im Abstand von ca. einem Jahr wiederholt getestet. Insgesamt konnten so die Daten von 335 Proband:innen in die Auswertung einbezogen werden.

### 3.3 Duftauswahl und Herstellung der Geruchsproben

In der vorliegenden Studie wurden die Duftstoffe Androstenon, Bacdanol, Benzylsalicylat (Salicylsäure-benzylester) und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron verwendet. Für diese Duftstoffe ist bekannt, dass sie nicht von allen Menschen wahrgenommen werden können, also spezifische Anosmien vorliegen können (Croy et al., 2015; Wysocki et al., 1989; Zou et al., 2020). Des Weiteren wurde bei der Duftauswahl darauf geachtet, dass sich die Duftstoffe hinsichtlich Ihrer molaren Masse unterscheiden. Für Androstenon wurde außerdem in früheren Studien ein Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und der individuellen Wahrnehmung nachgewiesen, was wiederum als Grundlage für die vorliegende Studie genutzt wurde. Die Duftstoffe sowie die Herstellung der für diese Studie verwendeten Verdünnungsreihen sollen im Folgenden jeweils kurz näher beschrieben werden.

Für die Herstellung der Verdünnungsreihen mit den oben genannten Duftstoffen wurde das farblose und geruchsneutrale Lösungsmittel 1,2-Propanediol bzw. Dipropylen Glykol verwendet.

Die Herstellung der ersten drei Verdünnungsstufen von Androstenon erfolgte durch die Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums C.G. Carus. Die höchste Konzentration von Androstenon in Propylenglykol betrug 50 µg/g, die zweithöchste 5 µg/g und die dritthöchste 0,5 µg/g. Es wurden ca. 20g der Lösung in der höchsten Konzentration (50µg/g) in eine braune Glasflasche mit einem Öffnungsdurchmesser von ca. 1,2cm und schwarzem Schraubdeckel gefüllt. Von der Lösung in der zweit- und dritthöchsten Konzentration wurden jeweils ca. 10g in solche Flaschen gefüllt. Ausgehend von der dritten Verdünnungsstufe (0,5 µg/g) wurden drei weitere Verdünnungsstufen angefertigt, jeweils eine Verdünnung Duftstoff: Lösungsmittel von 1:10, sodass insgesamt 6 Verdünnungsstufen von Androstenon zu Verfügung standen. Für die Herstellung der Verdünnungsstufen 4, 5 und 6 wurden verschließbare 50ml-Schraubgläschen aus Braunglas der Firma neoLab (neoLab Migge GmbH, Heidelberg, Deutschland) mit einem Öffnungsdurchmesser von ca. 3,3cm verwendet. Es wurden jeweils ca. 10ml pro Verdünnungsstufe in jede Flasche gefüllt. Bis Versuchsperson (VP) 147 wurden aufgrund eines Fehlers bei der Anfertigung nur 5 Verdünnungsstufen von Androstenon verwendet, danach wurde die Anzahl auf 6 erhöht, um eine vergleichbare Anzahl an Verdünnungsstufen aller Duftstoffe zu gewährleisten. Die spätere statistische Auswertung erfolgte für alle Probanden gemeinsam.

Für die Verdünnungsreihen der anderen Duftstoffe – Bacdanol, Benzylsalicylat und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron – wurden ebenfalls die 50ml-Schraubgläschen verwendet. Für Bacdanol wurde ausgehend von der Ausgangskonzentration (Bacdanol 1,0%) eine Verdünnungsreihe im Verhältnis Duftstoff: Lösungsmittel von 1:10<sup>2</sup> bis 1:10<sup>7</sup> hergestellt. Für Benzylsalicylat (99%) und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron jeweils von 1:10<sup>2</sup> bis 1:10<sup>8</sup>. Für die Herstellung der ersten Verdünnungsstufe von 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron wurden 0,1g des Feststoffes (purum, ≥98%) mit 9,9g des Lösungsmittels gemischt. Die entstandene Lösung wurde in 1:10er Schritten weiter verdünnt. Somit ergaben sich für Androstenon und Bacdanol 6 Verdünnungsstufen und für Benzylsalicylat und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron 7. Entsprechend der Verdünnungsreihe von Androstenon wurden alle Fläschchen mit jeweils 10ml jeder Lösungsstufe befüllt. Für die Schwellentestung wurden außerdem einige Fläschchen mit ca. 10ml des puren Lösungsmittels befüllt. Die Verdünnungsreihe der Klinik-Apotheke wurde einmalig neu angefertigt. Die restlichen Verdünnungen wurden etwa alle 2-3 Monate neu angemischt, um ein Nachlassen der Duftintensität zu verhindern und Kontamination durch äußere Ereignisse, wie z.B. ein versehentliches Berühren der Flaschen mit der Probandennase, zu verringern. Die Verdünnungsreihen wurden vor Beginn der Studie bei 10 Personen grob getestet, um sicherzustellen, dass der abgedeckte Wahrnehmungsbereich groß genug ist.

### **Androstenon**

Androstenon ist ein Steroid mit einer molaren Masse von 272,43 g/mol (Zeng et al., 1996; Zou et al., 2020). Beim Menschen ist Androstenon unter anderem im Speichel (Bird & Gower, 1983), im Achselweiß und im Urin (Araneda & Firestein, 2004; Bird & Gower, 1981) zu finden. Die individuelle Wahrnehmung von Androstenon variiert. Das Spektrum der Geruchsbeschreibungen reicht von urinartig, schweißig, moschusartig, Sandelholz und geruchsneutral (Bartoshuk & Beauchamp, 1994) bis hin zu angenehm süß und floral (Araneda & Firestein, 2004). Zusätzlich kann Androstenon eine trigeminale Aktivierung bewirken (Boyle et al., 2006). Bereits in mehreren Studien konnte das Auftreten einer spezifischen Anosmie gegenüber Androstenon nachgewiesen werden (Bremner et al., 2003; Dorries et al., 1989; Wysocki et al., 1989; Wysocki & Beauchamp, 1984).

In der vorliegenden Studie wurde 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one verwendet, es wird der Einfachheit halber von Androstenon gesprochen.

### **Bacdanol**

Der Geruch von Bacdanol wird als Sandelholz-artig beschrieben (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020). Die molare Masse von Bacdanol beträgt 216,41 g/mol (Croy et al., 2015). Eine spezifische Anosmie für Bacdanol wurde bereits in früheren Studien mit Erwachsenen und Kindern beschrieben (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020).

## **Benzylsalicylat**

Benzylsalicylat hat eine molare Masse von 228,25 g/mol (Croy et al., 2015). Der Duftstoff findet aufgrund seines süßlichen, balsamischen Geruches seit Jahrzehnten Verwendung in der Parfum-, Seifen-, und Waschmittelindustrie (Kohrman et al., 1983).

## **3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron**

Die molare Masse von 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron (3H2M4P) liegt bei 126,11 g/mol (Zou et al., 2020). 3H2M4P hat einen malzigen, süßlichen Geruch. Frühere Studien haben gezeigt, dass spezifische Anosmien für diesen Duft vorliegen können (Zou et al., 2020).

### **3.4 Untersuchungsablauf**

Die Erhebung der Daten aller Teilnehmenden erfolgte in einer Eingangsuntersuchung von etwa 30 Minuten Dauer. Alle Proband:innen mit spezifischer Anosmie für Androstenon wurden im Anschluss über den Ablauf des Riechtrainings informiert und bei Bereitschaft in dieses eingeschlossen. Der zweite Termin zur Abschlussuntersuchung nach dem Riechtraining wurde mit den Testpersonen individuell vereinbart und lag im Abstand von ca. acht Wochen zum ersten Termin. Um möglichst unverfälschte Ergebnisse der Riechuntersuchungen zu gewährleisten, wurden die Teilnehmenden gebeten, vor Untersuchungsbeginn für mindestens 30 Minuten keine Speisen oder Getränke, außer Wasser, zu sich zu nehmen und selbst kein stark riechendes Parfum oder Deodorant zu tragen.

#### **3.4.1 Anamnese**

Zunächst wurden die Testpersonen ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie und Ihre Rechte aufgeklärt. Danach wurde die Anamnese erhoben (siehe Anamnesebogen im Anhang). Hierbei wurde unter anderem nach Alter, Geschlecht, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Vorerkrankungen, Medikamenten und Schwangerschaft/ Stillzeit gefragt. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien vorlag, konnten die Teilnehmenden die erforderlichen Dokumente unterzeichnen und damit in die Studie aufgenommen werden. Im Anschluss wurden die Testpersonen gebeten, selbst ihr Riech- und Schmeckvermögen einzuschätzen. Dafür wurde ihnen folgende Auswahl gegeben:

Gar nicht – sehr schlecht – schlecht – normal – gut – sehr gut

Dieser Auswahl wurden Punktwerte zugeordnet, wobei 0 Punkte für die Antwort „gar nicht“ und 5 Punkte für „sehr gut“ vergeben wurden.

Beim zweiten Termin nach dem Riechtraining erfolgte die Anamnese in verkürzter Form. Dabei wurde nach wesentlichen Veränderungen in der Anamnese im Vergleich zum ersten Mal gefragt. Die Teilnehmenden wurden erneut gebeten, ihr Riech- und Schmeckvermögen einzuschätzen.

### 3.4.2 Fragebögen

Nach der Anamnese wurden die Teilnehmenden gebeten, die im Folgenden beschriebenen Fragebögen auszufüllen. Die verwendeten Tests und Fragebögen dienen der Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen. Erhoben wurden die Bedeutung des Geruchssinns, Wohlbefinden und Lebensqualität.

#### 3.4.2.1 Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Dieser Fragebogen (siehe Anhang) von Croy et al., 2009, beinhaltet 20 Aussagen zur Bedeutung des Riechvermögens im Alltag. Dabei sollen die Testpersonen bei jeder Aussage entscheiden, ob diese vollkommen zutrifft (3 Punkte), überwiegend zutrifft (2 Punkte), überwiegend nicht zutrifft (1 Punkt) oder gar nicht zutrifft (0 Punkte). Der Fragebogen wird in 3 Skalen unterteilt: Assoziationsskala, Anwendungsskala und Konsequenzskala. Jeder Skala können 6 Aussagen zugeordnet werden. Insgesamt können so maximal 54 Punkte (3x18) erreicht werden. Die beiden verbleibenden zwei Aussagen gehören zur Lügenskala, hier können maximal 6 Punkte erreicht werden.

**Assoziationsskala:** Diese Skala gibt an, wie stark die unterbewusste Bedeutung von Gerüchen ist. Dies zeigt sich in Emotionen, Erinnerungen und Bewertungsprozessen. Z.B.: „Bestimmte Gerüche lösen bei mir sofort eine Menge von Erinnerungen aus.“

**Anwendungsskala:** Diese Skala bestimmt, wie stark eine Person ihren Geruchssinn im Alltag gebraucht. Z.B.: „Ich schnuppere an Speisen, ehe ich sie esse.“

**Konsequenzskala:** Hier wird gemessen, wie stark der Geruchssinn das Handeln einer Person beeinflusst. Z.B.: „Wenn der Geruch eines Shampoos mir nicht gefällt, kaufe ich es nicht.“

**Lügenskala:** Diese Skala, bestehend aus 2 Fragen, gibt die Aggravationstendenz an. Dadurch werden Teilnehmende erfasst, die dazu tendieren, die Bedeutung Ihres Geruchssinns zu überschätzen. Die Fragebögen von Probanden mit einer Punktzahl >4 auf der Lügenskala wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die interne Konsistenz des Fragebogen beträgt  $\alpha=.77$ . (Croy et al., 2009)

#### 3.4.2.2 Fragebogen zum Wohlbefinden

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde zum ersten Mal von der WHO im Jahr 1998 publiziert (Topp et al., 2015; *Wellbeing Measures in Primary Health Care*, 1998). Er beinhaltet fünf Fragen zum allgemeinen Wohlbefinden. Z.B.: „In den letzten zwei Wochen war ich froh und guter Laune“. Die Teilnehmenden werden gebeten, bei jeder Aussage die Rubrik zu markieren, die ihrer Meinung nach am besten ihr Befinden der letzten 2 Wochen beschreibt. Folgende Rubriken stehen dabei zur Auswahl: Die ganze Zeit (5 Punkte) – Meistens (4 Punkte) – Etwas mehr als die Hälfte der Zeit (3 Punkte) – Etwas weniger als die Hälfte der Zeit (2 Punkte) – Ab und zu (1 Punkt) – Zu keinem Zeitpunkt (0 Punkte). Der Rohwert wird berechnet, indem die Antworten aller fünf Fragen zu einem Gesamtwert addiert werden. Der

niedrigste Wert beträgt 0 Punkte, der höchste erzielbare Wert 25 Punkte, wobei 0 Punkte für das niedrigste Wohlbefinden und 25 Punkte für das höchste Wohlbefinden stehen. Dieser Rohwert wird im Anschluss mit vier multipliziert, um eine standardisierte prozentuale Bewertung im Bereich von 0 bis 100 zu erreichen. Auch hier steht ein standardisierter Wert von 0 für das schlechteste Wohlbefinden und ein standardisierter Wert von 100 für das bestmögliche Wohlbefinden. (*Wellbeing Measures in Primary Health Care*, 1998)

Interpretation: Ein Rohwert unter 13 Punkten weist auf ein schlechtes Wohlbefinden hin und indiziert eine Prüfung auf Depressionen nach ICD-10. Um mögliche Veränderungen des Wohlbefindens zu beobachten, wird der standardisierte prozentuale Wert verwendet. Dabei zeigt ein Unterschied von 10% eine signifikante Veränderung an. (*Wellbeing Measures in Primary Health Care*, 1998)

#### 3.4.2.3 Satisfaction with Life Scale

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde 1985 entwickelt und stellt den am meisten genutzten Test zur Messung der Lebenszufriedenheit dar (Glaesmer et al., 2011). Er beinhaltet fünf Aussagen, z.B.: „In den meisten Bereichen entspricht mein Leben meinen Idealvorstellungen.“ Die Teilnehmenden sollen entscheiden, wie stark sie den einzelnen Aussagen zustimmen. Hierfür stehen folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: stimmt überhaupt nicht – stimmt nicht – stimmt eher nicht – weder/noch – stimmt eher – stimmt – stimmt genau. Jeder Aussage wird eine Punktzahl von 1 (stimmt überhaupt nicht) bis 7 (stimmt genau) zugeordnet. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 35, die niedrigste erreichbare Punktzahl ist fünf. Je höher die erreichte Punktzahl, desto höher ist die Lebenszufriedenheit. Der Fragebogen weist eine starke interne Konsistenz ( $\alpha=0.87$ ) und eine moderate zeitliche Stabilität auf. Der 2-Monate Test-Wiederholungstest Stabilitätskoeffizient beträgt  $\alpha=0.82$  (Diener et al., 1985; Pavot & Diener, 1993).

Interpretation: 5-9 Punkte: sehr unzufrieden; 10-14 Punkte: unzufrieden; 15 bis 19 Punkte: etwas unzufrieden; 20 Punkte: neutral; 21-25 Punkte: etwas zufrieden; 26-30 Punkte: zufrieden; 31-35 Punkte: sehr zufrieden (Pavot & Diener, 1993).

#### 3.4.3 Riechtest für das Riechvermögen mit „Sniffin‘-Sticks“

Die Testung des Riechvermögens erfolgte zu Beginn der Erst- und Abschlussuntersuchung mit Hilfe des „Sniffin‘-Stick“-Testes. Nur Teilnehmende mit Normosmie wurden in die Studie eingeschlossen. Die „Sniffin‘-Sticks“ (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) wurden 1996 entwickelt und stellen heute eine standardisierte Methode zur Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens dar (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996; Rumeau et al., 2016). Das Testverfahren zählt zu den psychophysischen Verfahren zur Einschätzung des Geruchssinns und gehört zu den subjektiven Riechtests, da es die Mitarbeit der zu untersuchenden Person erfordert.

Beim Sniffin' Sticks-Verfahren werden mit Geruchsstoffen beschickte Filzstifte benutzt, die jeweils kurz geöffnet und der Untersuchungsperson zum Riechen dargeboten werden. Die Stifte haben eine Länge von 14 cm und einen inneren Durchmesser von ca. 1,3 cm. Sie enthalten im Inneren vier Milliliter einer Duftflüssigkeit, pur oder in einem definierten Verdünnungsverhältnis mit dem Lösungsmittel Propylenglykol (Kobal et al., 1996). Nach Entfernung der Verschlusskappe, erfolgt die Freisetzung des jeweiligen Duftes. Die Dauer der Duftdarbietung betrug etwa drei Sekunden, um eine Geruchsbelastung des Raumes und das Austrocknen der Riechstifte zu vermeiden. Die Spitze des zu testenden Duftstiftes wurde ca. zwei Zentimeter unter die Nase der Testperson gehalten. Des Weiteren wurde bei der Testdurchführung auf eine ruhige und geruchsarme Umgebung geachtet, um Ablenkungen durch Lärm oder andere Düfte zu vermeiden. Die testleitende Person trug für die Dauer der Untersuchung Handschuhe (Rumeau et al., 2016). Der komplette „Sniffin'-Stick“-Test besteht aus drei unterschiedlichen Testbatterien, welche die verschiedenen Riechfunktionen testen: Geruchsschwelle, Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation. In jedem Einzeltest können 16 Punkte erreicht werden und somit insgesamt maximal 48 Punkte. Je nach Ergebnis und Altersgruppe erfolgt eine Unterteilung in funktionelle Anosmie, Hyposmie und Normosmie (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Rumeau et al., 2016). In dieser Studie wurde zur Überprüfung der Normosmie ein verkürzter Identifikationstest, anstelle aller drei Testbatterien, durchgeführt.

### **Identifikation**

Mit Hilfe des Identifikationstests wird, durch korrektes Benennen eines Duftstoffes, die zentrale Verarbeitung von Gerüchen untersucht. Der Identifikationstest besteht aus 16 verschiedenen Riechstiften mit Gerüchen in deutlich wahrnehmbarer Konzentration. Die Riechsubstanzen entsprechen dabei Alltagsgerüchen (z.B. Orange) (Hummel et al., 1997) . In dieser Studie wurde der Identifikationstest verkürzt durchgeführt, indem den Testpersonen drei überschwellige Düfte angeboten wurden. Bei den Duftstoffen handelt es sich um Banane, Zimt und Fisch, welche von den Teilnehmenden korrekt identifiziert werden sollten. Dafür wurden die Duftstoffe nacheinander den Testpersonen präsentiert. Bei Bedarf wurde die Geruchsdarbietung einmalig wiederholt. Zu jedem Riechstift wurden vier vorgefertigte Antwortmöglichkeiten in schriftlicher und bildlicher Form zur Auswahl gegeben. Aus den vier Auswahlmöglichkeiten sollte die getestete Person nach dem „multiple-forced-choice“-Prinzip jeweils diejenige auswählen, welche ihrer Meinung nach dem Duft des dargebotenen Riechstiftes am ehesten entsprach (Hummel et al., 2001) . Die Teilnehmenden mussten sich zwingend für eine Antwort entscheiden und es wurde keine Hilfestellung geleistet. Wenn alle drei Düfte korrekt erkannt wurden, konnte von einem normalen Riechvermögen ausgegangen werden und die entsprechende Testperson wurde in die Studie eingeschlossen (Lötsch et al., 2016). Die Sensitivität des „3er-Identifikationstests“ zur

Feststellung einer Normosmie liegt bei 80.4%, die Spezifität bei 84.3% und der negativ prädiktive Wert bei 91.3%. Ein positives Testergebnis bestätigt somit zuverlässig ein normales Riechvermögen der Testperson (Lötsch et al., 2016). Bei einem oder mehreren Fehlern in der Erkennung der drei „Sniffin‘-Sticks“, wurde der vollständige Identifikationstest durchgeführt. Dieser beinhaltet insgesamt 16 Duftstifte und wird nach dem gleichen Verfahren durchgeführt. Nur wenn hier mindestens 12 von 16 Düften (75%) richtig benannt wurden, wurde von einem normalen Riechvermögen ausgegangen und die Testperson in die Studie aufgenommen (Hummel et al., 1997) . Wurden weniger als 12 Düfte richtig erkannt, erfolgte die Testung mit der gesamten „Sniffin‘-Sticks“-Testbatterie (Schwelle, Diskrimination und Identifikation). Dies war bei einer Person der Fall.



**Abbildung 2: „Sniffin‘-Sticks“ 3er-Identifikation mit dem zugehörigen „Multiple choice“-Katalog**

### **Schwellentest**

Der Schwellentest prüft, ab welcher Konzentration die Testperson einen Duft, in diesem Fall Phenylethylalkohol (Rosenduft), wahrnimmt. Dafür werden 16 Triplets, also insgesamt 48 Riechstifte verwendet. Jedes Tripletts besteht aus zwei Stiften, welche mit dem geruchlosen Lösungsmittel Propylenglykol gefüllt sind und einem Stift, welcher Phenylethylalkohol in einer bestimmten Konzentration enthält. Insgesamt beinhaltet der Schwellentest so 16 verschiedene Verdünnungsstufen des Phenylethylalkohols. Die Verdünnungsreihe beginnt mit der höchsten Phenylethylalkohol-Konzentration von 4% und nimmt in einem Verhältnis von 1:2 ab. Für die Untersuchung wurden die Testpersonen zunächst mit dem Rosenduft bekannt gemacht und anschließend aufgefordert, die Augen mit einer Maske zu bedecken. Beginnend mit der niedrigsten Verdünnungsstufe wurden der Testperson nun die drei Riechstifte eines Triplets in zufälliger Reihenfolge angeboten. Die Stifte wurden für etwa zwei bis drei Sekunden bilateral im Abstand von etwa zwei Zentimetern zur Nase unter beide Nasenlöcher gehalten. Nach Darbietung eines Triplets musste die Testperson nach dem

„triple-forced-choice“-Verfahren entscheiden, welcher der drei Stifte den Duft (Phenylethylalkohol) enthielt. Das bedeutet, die Teilnehmenden mussten sich für einen Stift entscheiden, auch wenn ihrer Meinung nach alle drei Stifte gleich oder gar nicht gerochen haben. Die Darbietung der Triplets wurde in aufsteigender Reihenfolge so lange wiederholt, bis die Wahl zutraf. In diesem Fall wurde das Triplet erneut dargeboten. Gab die Testperson erneut die richtige Antwort entsprach die Konzentration des entsprechenden Triplets der Überschreitung der Geruchsschwelle und somit dem ersten Wendepunkt. Nun wurde, in absteigender Reihenfolge, das Triplet der nächstniedrigeren Konzentration präsentiert, solange bis die Testperson falsch oder nur einmal richtig lag. Dies markierte den zweiten Wendepunkt. Darauf erfolgte die erneute schrittweise Erhöhung der Konzentration bis zum nächsten Wendepunkt. Nach diesem Verfahren wurden insgesamt sieben Wendepunkte bestimmt. Die Riechschwelle errechnet sich im Anschluss aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte. (Hummel et al., 1997; Lötsch et al., 2004)

### **Diskriminationstest**

Der Diskriminationstest besteht ebenfalls aus 16 Triplets mit überschwellig konzentrierten Düften. Jedes Triplet enthält zwei identisch riechende Stifte und einen anders riechenden Stift. Aufgabe der Testperson ist es, den anders riechenden Stift korrekt zu erkennen. Die Darbietung der Riechstifte erfolgte analog dem Schwellentest in zufälliger Reihenfolge. Auch bei diesem Teilttest wurden die Teilnehmenden gebeten eine Augenmaske aufzusetzen, um eine optische Identifikation des korrekten Stiftes zu verhindern. Wieder mussten sich die Testpersonen nach dem „forced-choice“ Verfahren bei jedem Triplet für einen Stift entscheiden. Für jede korrekte Wahl wurde ein Punkt vergeben. (Kobal et al., 2000)

#### **3.4.4 Riechtests für die verwendeten Düfte**

Nach Bestätigung eines normalen Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin‘-Sticks“ erfolgte die Riechschwellentestung für die vier in dieser Studie verwendeten Duftstoffe. Nacheinander wurde zunächst die Empfindlichkeit für Androstenon, Bacdanol, Benzylsalicylat und zuletzt für 3H2M4P getestet. Diese Testung lief für alle vier Duftstoffe nach der gleichen Methodik ab, welche sich an der „Sniffin‘-Sticks“-Schwellentestung (siehe 3.4.3) orientiert. Zunächst wurden die Teilnehmenden gebeten, ihre Augen mit einer Maske zu bedecken. Beginnend mit der niedrigsten Konzentration wurden der Testperson nun drei Glasfläschchen präsentiert. Zwei dieser Flaschen enthielten das Lösungsmittel, eine Flasche den gerade zu testenden Duftstoff. Die Testpersonen wurden aufgefordert, nach akustischer Ankündigung der Flasche durch die Testleiterin, zu riechen. Nachdem alle drei Flaschen in zufälliger Reihenfolge präsentiert wurden, sollten die Teilnehmenden nach dem „forced-choice“ Verfahren entscheiden, welche der drei Flaschen den Duftstoff enthielt. War die Antwort falsch, erfolgte die Testung mit der nächst-höheren Konzentrationsstufe. Sobald die Benennung der gesuchten Flasche korrekt erfolgte, wurde die Testung mit der gleichen

Konzentration wiederholt. Konnte die Flasche mit dem Duftstoff erneut richtig identifiziert werden, stellte diese Konzentrationsstufe den ersten Wendepunkt dar. Nun wurde, analog der Schwellentestung mittels „Sniffin“-Sticks“, das Triplett der nächstniedrigeren Konzentration präsentiert, solange bis die Testperson falsch oder nur einmal richtig lag. Dies markierte den zweiten Wendepunkt. Darauf erfolgte die erneute schrittweise Erhöhung der Konzentration bis zum dritten Wendepunkt. Die Schwellentestung für die in dieser Studie verwendeten Duftstoffe wurde aus Zeitgründen nach drei Wendepunkten beendet und die Riechschwelle als Mittelwert des zweiten und dritten Wendepunktes berechnet. Zwischen der Präsentation der einzelnen Duftflaschen lag ein zeitlicher Abschnitt von mehreren Sekunden und zur Vermeidung einer schnellen Adaptation wurde jeweils mit der niedrigsten Konzentration begonnen.

Nach der Schwellentestung eines Duftstoffes wurden die Teilnehmenden jeweils aufgefordert zunächst die Intensität und danach das Empfinden (Hedonik) des jeweiligen Geruchstoffes zu bewerten, bevor die Schwellentestung des nächsten Duftes erfolgte. Hierfür wurden die Testpersonen gebeten, die Augenbedeckung abzunehmen und jeweils an der höchsten Konzentration des jeweiligen Duftstoffes zu schnuppern. Nun sollte zunächst die Intensität des jeweiligen Geruches auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 10 (sehr intensiv) bewertet werden. Im Anschluss erfolgte die Bewertung der Hedonik auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm). Für Androstenon wurden die Testpersonen zusätzlich gefragt, ob sie den Duftstoff bereits kennen und dann gebeten den Geruch zunächst mit eigenen Worten zu beschreiben. Diese individuellen Beschreibungen wurden notiert. Im Anschluss wurden die Teilnehmenden aufgefordert, passende Beschreibungen für Androstenon aus einer Wortauswahl (siehe Anhang) anzukreuzen. Diese Wortauswahl umfasste folgende Auswahlmöglichkeiten: Schweiß, gutriechend, Urin, Moschus, Fleisch, bitter, Wildschwein, Abfall, fäkalienartig, Ammoniak, unangenehm stechend, herb/beißend, tierartig, sauer, neutral, salzig, ekelhaft.

Insgesamt sah der Testablauf wie folgt aus:

1. Riechschwelle Androstenon
2. Intensität, Hedonik und Geruchsbeschreibung von Androstenon
3. Riechschwelle Bacdanol
4. Intensität und Hedonik Bacdanol
5. Riechschwelle Benzylsalicylat
6. Intensität und Hedonik Benzylsalicylat
7. Riechschwelle 3H2M4P
8. Intensität und Hedonik 3H2M4P.

### 3.4.5 Riechtraining und Tagebuch

Alle Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon wurden, bei Bereitschaft, in das Riechtraining eingeschlossen. Zunächst wurden die geeigneten Probanden\*innen ausführlich über den Ablauf des Trainings informiert und mit der Trainingssituation sowie der Dokumentationsweise vertraut gemacht. Das Riechtraining sollte über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen durchgeführt werden. Alle Teilnehmenden erhielten von jedem Duftstoff – Androstenon, Bacdanol, Benzylsalicylat und 3H2M4P – eine Probe für das Riechtraining. Dafür wurden verschließbare 50ml-Schraubgläser aus Braunglas der Firma neoLab (neoLab Migge GmbH, Heidelberg, Deutschland) mit einem Öffnungsdurchmesser von ca. 3,3cm verwendet. In jeder Flasche befand sich als Trägermedium ein, mit dem entsprechenden Duftstoff getränkter, Baumwolltupfer, welcher durch Oberflächenvergrößerung eine gleichmäßigere Freigabe des Duftstoffes ermöglichte. Die für das Riechtraining verwendete Konzentration der Duftstoffe entsprach für alle vier Düfte der höchsten Konzentration, welche auch für die Schwellenmessung genutzt wurde. Bei den Trainingsfläschchen für Androstenon und 3H2M4P wurde der Baumwolltupfer mit jeweils einem Milliliter der Duftflüssigkeit getränkt. Die Trainingsfläschchen für Bacdanol und Benzylsalicylat enthielten anfänglich jeweils einen Milliliter des Duftstoffes, später wurde, aufgrund der schnell nachlassenden Duftintensität, auf drei Milliliter erhöht. Das Riechtraining erfolgte zuhause oder auch gegebenenfalls im Urlaub etc. Die Teilnehmenden trainierten zweimal täglich – morgens und abends.

Ein Trainingsdurchlauf beinhaltete folgende Schritte

- Öffnen eines Riechfläschchens
- 20 Sekunden Schnuppern des Geruchs
- Schließen des Fläschchens

und wurde mit jedem Riechfläschchen ausgeführt. Diese Prozedur sollte noch einmal wiederholt werden, so dass ein ganzer Trainingsdurchgang das zweimalige Riechen jedes Duftes einschloss und etwa drei Minuten in Anspruch nahm.

Um den Verlauf des Riechtrainings im Nachhinein besser rekonstruieren zu können, wurde allen Teilnehmenden ein Riechtagebuch (siehe Anhang) ausgehändigt. Einmal wöchentlich sollte die Intensität jedes Geruches mithilfe der bereits in der Eingangssitzung verwendeten Skala von 0 bis 10 dokumentiert werden. 0 bedeutet „keine Wahrnehmung“ und 10 eine „extrem intensive Riechempfindung“ des jeweiligen Geruches. Die Dokumentationsbögen boten außerdem eine Rubrik „Besonderes“, in welche besonderen Ereignisse und Beobachtungen wie z.B. Veränderungen der Duftwahrnehmungen, Erkrankungen oder Trainingsunregelmäßigkeiten eingetragen werden konnten. Um die Riechfläschchen unterscheiden zu können, wurden diese mit farbigen Punkten markiert. Die entsprechende Zuordnung der Farben wurde auf dem Riechtagebuch vermerkt. Fünf Teilnehmende, mit

spezifischer Anosmie für Androstenon, trainierten anstelle aller vier Düfte nur mit Bacdanol, Benzylsalicylat und 3H2M4P. Ziel dieses abgewandelten Trainings war es herauszufinden, ob ein alleiniges Riechtraining mit den anderen Duftstoffen und die damit einhergehende, mögliche Verbesserung des Geruchssinnes zur Veränderung der Wahrnehmung von Androstenon führen würde oder ob, zum Erlernen des Riechens von Androstenon, dieses im Riechtraining enthalten sein muss.

Bei einigen, wenigen Teilnehmenden mussten einzelne Trainingsfläschchen im Laufe des Trainings aufgrund von Verlust oder Beschädigung etc. der Flaschen ausgetauscht werden.



**Abbildung 3: Riechtrainings-Fläschchen mit farblicher Zuordnung:** rot: Androstenon; blau: Benzylsalicylat; grün: Bacdanol; gelb: 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron, Baumwolltupfer und Schraubdeckel

### 3.4.6 Abschlussuntersuchung

Nach dem Riechtraining erfolgte eine Abschlussuntersuchung. Dabei wurden die Riechtests und teilweise das Ausfüllen der Fragebogen wiederholt. Nach Rückgabe der Riechproben und des Riechtagebuches wurden die Teilnehmenden zunächst nach dem individuellen Verlauf des Riechtrainings befragt. Danach erfolgte eine verkürzte Anamnese, in der nach wesentlichen Veränderungen im Vergleich zur Eingangsuntersuchung gefragt wurde. Die Teilnehmenden wurden erneut gebeten, ihr Riech- und Schmeckvermögen einzuschätzen und alle Fragebögen auszufüllen. Auch der Sniffin'-Sticks-Test zur Identifikation wurde wiederholt. Im Anschluss wurden, analog zur Eingangsuntersuchung, die Riechschwellen für alle vier Duftstoffe gemessen und die Probanden nach jedem Duftstoff gebeten, diesen in Intensität und Qualität zu beurteilen. Die Schwellenmessung erfolgte nach den gleichen

Methoden wie in der Erstuntersuchung. Die Teilnehmenden wurden zudem gebeten, den Geruch von Androstenon zunächst mit eigenen Worten sowie im Anschluss mit Hilfe der Wortauswahl (siehe 3.4.4) zu beschreiben. Abschließend wurde erneut ein Abstrich der Mundschleimhaut entnommen. Dieser dient der Kontrolle des Ergebnisses der ersten Untersuchung.

#### 3.4.7 Langzeitverlauf

Zur Untersuchung des Langzeitverlaufes nach dem Riechtraining wurden zehn Teilnehmende etwa 1,5 Jahren nach dem Riechtraining im Frühjahr 2021 erneut für eine Nachuntersuchung kontaktiert. Ziel dieser Nachuntersuchung war es, herauszufinden, ob die Riechtraining- induzierten Effekte der Wahrnehmung von Androstenon von Dauer sind. Ausgewählt wurden nur Testpersonen, welche eine initiale spezifische Anosmie für Androstenon gezeigt haben und nach dem Riechtraining Androstenon laut Riechschwellentestung wahrnehmen konnten. Durch die Nachuntersuchung sollte geschaut werden, ob diese Testpersonen Androstenon auch 1,5 Jahre nach dem Riechtraining noch wahrnehmen konnten. Der Ablauf der Nachuntersuchung beinhaltete erneut die gleiche Anamnese wie zu Beginn des Trainings sowie die anschließende Riechschwellenmessung von Androstenon. Danach wurden die Teilnehmenden gebeten, die Intensität und Hedonik von Androstenon zu bewerten. Abschließend sollte Androstenon zunächst mit eigenen Worten beschrieben werden und im Anschluss passende Beschreibungen aus der Wortauswahl angekreuzt werden. Alle Messungen wurden nach der gleichen Methodik wie in der Eingangsuntersuchung durchgeführt.

#### 3.5 Analyse von OR7D4

Für die Untersuchung der SNPs zur Bestimmung des OR7D4 Genotyps wurde ein Abstrich von der Mundschleimhaut, und somit bukkale Zellen, von der Mundschleimhaut entnommen und tiefgefroren. Die Analyse der verschlüsselten Proben wurde unter Leitung von Prof. Dr. Hiroaki Matsunami am Department of Molecular Genetics, Duke University Medical Center, 27710 Durham, North Carolina, USA, durchgeführt. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Testpersonen wurde von der überwiegenden Anzahl der Proband:innen mit spezifischer Anosmie für Androstenon sowohl vor als auch nach dem Riechtraining ein Abstrich von der Wangenschleimhaut durchgeführt. Der zweite Abstrich nach dem Riechtraining diente dabei zur Kontrolle der Ergebnisse aus dem ersten Abstrich. Des Weiteren wurde von einigen Teilnehmenden ohne spezifische Anosmie für Androstenon einmalig ein Abstrich der Wangenschleimhaut entnommen. Dafür wurden stets steril verpackte Wattestäbchen der Firma ‚deltalab‘ verwendet. Während des Abstrichs wurden Handschuhe getragen. Nach dem Abstrich wurde der Kontakt des Wattestäbchens mit anderen Oberflächen vermieden, um eine Kontamination zu verhindern. Jeder Abstrich

wurde mit dem entsprechenden verschlüsselten Probandencode versehen, sodass eine Zuordnung von Abstrich und Testperson einzig den Testleitern möglich ist. Die Abstriche wurden bis zum Verschicken über einen Zeitraum von mehreren Wochen gesammelt und währenddessen bei Minustemperaturen gelagert. Das Versenden der Proben erfolgte mittels Trockeneis und via FedEx-Transport in die USA zu Prof. Dr. Matsunami. Dort erfolgte die Analyse der einzelnen Proben. Die Ergebnisse wurden den Testleitern im Anschluss mitgeteilt. Die Untersuchung des OR7D4 Genotyps umfasste folgende Schritte: Extraktion der Desoxyribonukleinsäure (DNA), Amplifizierung der DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), teilweise Aufreinigung und anschließende Sequenzierung der DNA mit Hilfe der Sanger-Methode.

### 3.6 Datenauswertung

Für die statistische Auswertung wurde Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, USA, Version 2109 Build 16.0.14430.20154) sowie IBM SPSS Statistics Standard (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet.

Bei der statistischen Analyse der Mittelwerte (Mittelwertvergleich) wurde zunächst untersucht, ob eine abhängige oder unabhängige Stichprobe vorlag und ob ein paarweiser Vergleich möglich ist. Anschließend wurde auf Normalverteilung der abhängigen Variable getestet. Sofern eine Normalverteilung vorlag und die abhängige Variable metrisch skaliert war, wurde je nachdem, ob die Stichprobe abhängig oder unabhängig war, ein entsprechender T-Test bei 2 Gruppen oder bei >2 Gruppen eine entsprechende ANOVA durchgeführt. Im Falle einer nicht metrischen und/oder nicht normalverteilten Variable wurde bei abhängigen Stichproben der Vorzeichentest/Wilcoxon-Test bzw. Friedman-Test bei >2 Gruppen und bei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zur statistischen Analyse von Häufigkeiten wurde der Chi<sup>2</sup>-Test bzw. bei n<5 der exakte Test nach Fisher angewendet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die im Folgenden angegebenen nicht-signifikanten p-Werte auf 2 Nachkommastellen gerundet, bei Signifikanz ( $p < 0,005$ ) wurden 3 Nachkommastellen angegeben.

*\*Anmerkung: Im Folgenden werden die Begriffe „Osmie“, „osmisch“ als Gegenstück zur spezifischen Anosmie verwendet, bezeichnen also die Fähigkeit zur Wahrnehmung der Duftstoffe.*

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 335 Teilnehmenden in die statistische Auswertung eingeschlossen. 77 Probanden haben am Riechtraining teilgenommen und dieses beendet.

### 4.1 Übersicht über die Teilnehmenden

Von den 345 ursprünglich getesteten Personen konnten die Daten von 335 Teilnehmenden in die Auswertung einbezogen werden. Davon waren 129 männlich (38,5%) und 206 weiblich (61,5%). Das Altersmaximum betrug 52 Jahre, das Altersminimum 18 Jahre und der Altersdurchschnitt 27,1 Jahre (M: Männer 26,7; Frauen 27,4), SD: 7,14. Der durchschnittliche BMI betrug 22,6 (Maximum 45, Minimum 15), SD: 4,15.

Übersicht	n	Prozent (%)
Gesamt	335	100
Männlich	129	38,5
Weiblich	206	61,5
Muttersprache deutsch	288	86
Raucher ( $\leq 5$ /Woche; früher)	23	6,9
Alkohol regelmäßig	13	3,9
Krankheitsanamnese		
Keine Vorerkrankungen	257	76,7
Früheres SHT	17	5,1
Asthmatische Beschwerden	17	5,1
Hypertonus	9	2,7
(Z.n.) Nasenpolypen	11	3,3
Depression	6	1,8
OP im Mund-Nasen-Bereich	22	6,6
Schwangerschaft/ Stillzeit	2	0,6
Medikamentenanamnese		
Keine	224	66,9
Hormonelle Verhütung	60	17,9
Andere	52	15,5

**Tabelle 1: Übersicht über alle 335 Teilnehmenden** Dargestellt wurde die Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung,  $n=335$ .

Folgende Angaben wurden von den Teilnehmenden bezüglich ihrer Selbsteinschätzung zur Riechwahrnehmung und zum Schmecken gemacht (0: gar nicht, 1: sehr schlecht, 2: schlecht, 3: normal, 4: gut, 5: sehr gut). Die Werte 0 und 1 wurden von keinem Teilnehmenden angekreuzt.

Subjektives Riechempfinden	n	Prozent	Subjektives Schmeckvermögen	n	Prozent
2	5	1,5	2	2	0,6
3	158	47,2	3	176	52,5
4	133	39,7	4	130	38,8
5	39	11,6	5	27	8,1

**Tabelle 2: Selbsteinschätzung des subjektiven Riechempfindens und Schmeckvermögens in der Eingangsuntersuchung** Dargestellt sind die Häufigkeiten der Angaben sowie die prozentuale Verteilung, n=335.

#### 4.1.1 Auswertung des „Sniffin‘-Sticks“- Tests

Wie bereits beschrieben wurde zu Beginn der Studie bei allen Teilnehmenden ein kurzer Identifikationstest bestehend aus 3 „Sniffin‘-Sticks“ durchgeführt. Dieser diente zum Screening auf Normosmie, welche Voraussetzung zur Studienteilnahme war. Von 310 (92,5%) Proband:innen wurden diese 3 Duftstifte korrekt identifiziert, sodass diese im Anschluss in die Studie eingeschlossen werden konnten. 25 Teilnehmende hatten einen oder mehr Fehler beim Identifizieren der Stifte, sodass im Anschluss der vollständige Identifikationstest durchgeführt wurde. Hier erzielten 24 Versuchspersonen einen Wert  $\geq 12$  Punkte, sodass wiederum von einer Normosmie ausgegangen werden konnte. Bei einem Probanden wurde der vollständige „Sniffin‘-Sticks“-Test durchgeführt und eine Gesamtpunktzahl von 31 Punkten erreicht, sodass auch hier ein normales Riechvermögen vorlag und der Proband in die Studie eingeschlossen werden konnte. Ein SDI-Gesamtwert von unter 31 Punkten wurde nur bei einem Probanden ermittelt, welcher somit nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte.

#### 4.2 Riechschwellen, Intensität und Hedonik aller Duftstoffe

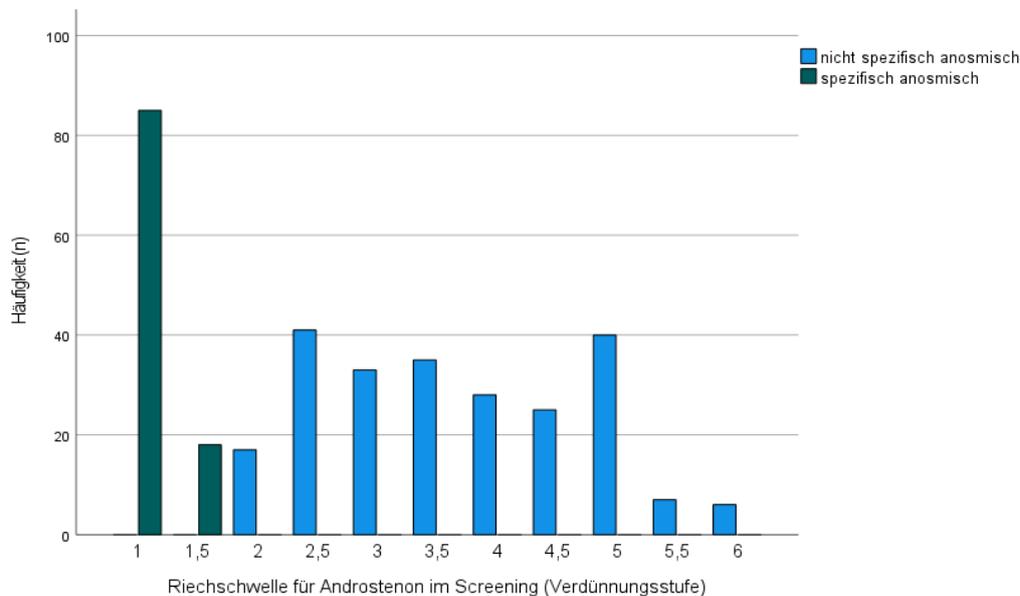
Die Ermittlung der Riechschwelle der verwendeten Duftstoffe diente dem Auffinden von spezifischen Anosmien. Alle spezifischen AnosmikerInnen für Androstenon konnten im Anschluss an dem Riechtraining teilnehmen. Es wurden, je nach Duftstoff, entweder 6 oder 7 Verdünnungsstufen verwendet. Die stärkste/höchste Konzentration wurde als „1“ bezeichnet, die schwächste/niedrigste Konzentration als Stufe „6“ bzw. „7“. Teilnehmende mit einer Schwelle von 1 oder 1,5 wurden als anosmisch bezüglich der Duftstoffe gewertet. Nach Bestimmung der Riechschwelle wurden die Teilnehmenden gebeten, die Intensität der Duftstoffe auf einer Skala von 0 bis 10 zu beurteilen. Abschließend sollte die Hedonik jedes Duftstoffes auf einer Skala von -5 bis +5 bewertet werden.

##### 4.2.1 Androstenon

###### **Riechschwelle**

Es wurden 5 bzw. später 6 Verdünnungsstufen verwendet. Die Auswertung erfolgte gemeinsam. Der Mittelwert der Androstenon-Riechschwelle aller 335 Testpersonen betrug 2,89 bei einer Standardabweichung (SD) von 1,5. 103 der 335 VP (30,75%) waren

gegenüber Androstenon anosmisch. Hiervon waren 46 Männer (44,7%) und 57 Frauen (55,3%).



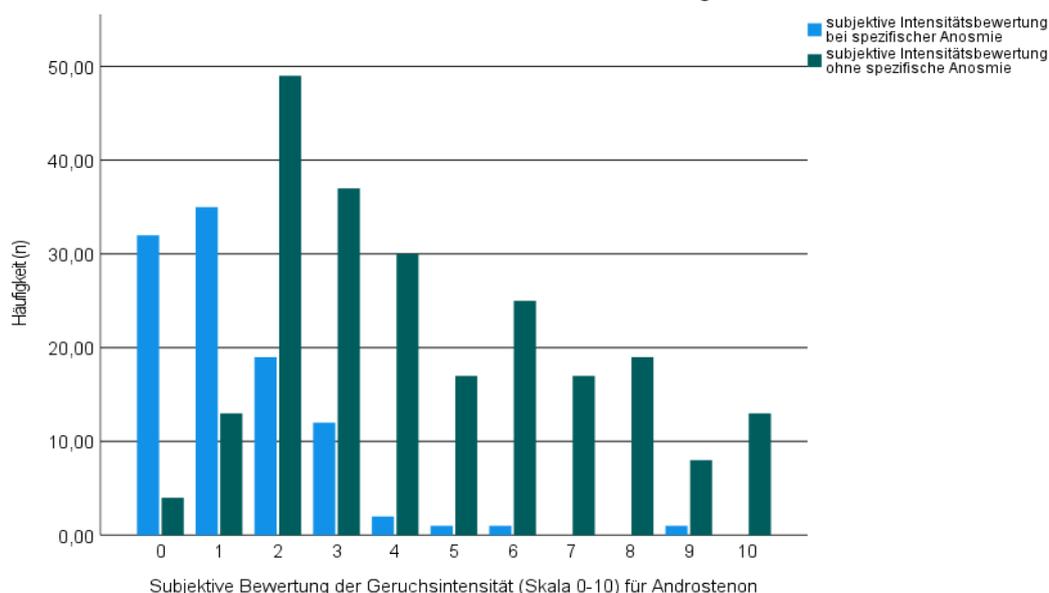
**Abbildung 4: Verteilung der Riechschwellen von Androstenon im Screening** Dargestellt ist die Häufigkeit der Androstenon-Riechschwellen (Verdünnungsstufen) bei 335 Teilnehmenden.

#### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Der Riechschwellenmittelwert der 103 VP mit spezifischer Anosmie für Androstenon lag bei 1,09, die SD bei 0,19. Der Riechschwellenmittelwert für die Gruppe der 232 VP, welche Androstenon wahrnehmen konnten, lag bei 3,69 mit einer SD von 1,07. Die Riechschwelle der beiden Gruppen war statistisch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

#### Intensität

Der Mittelwert für die Intensität von Androstenon betrug 3,54; SD: 2,75.



**Abbildung 5: Verteilung der Intensität von Androstenon im Screening** Dargestellt ist die Häufigkeit der angegebenen Intensität von Androstenon von 0 bis 10 getrennt nach dem Vorhandensein spezifischer Anosmie ( $n=335$ ).

### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

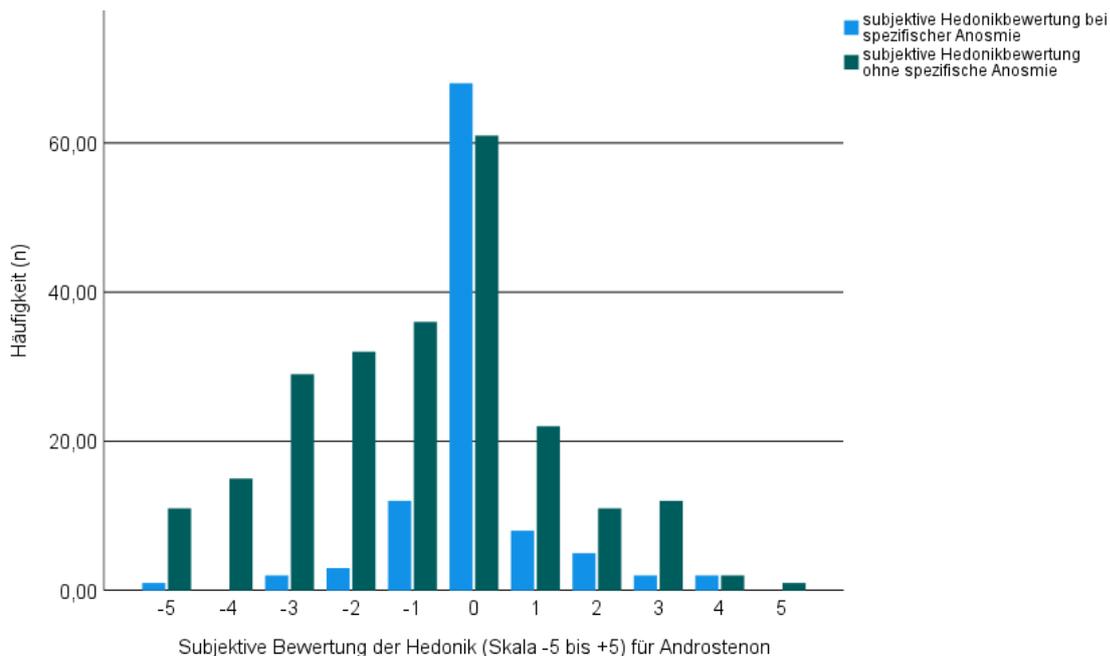
Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 1,33 SD: 1,43

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 4,53 SD: 2,62

Die durchschnittliche Intensitätsangabe der beiden Gruppen unterschied sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### Hedonik

Der Mittelwert der Hedonik-Bewertung aller Teilnehmenden betrug -0,61, die SD 1,89.



**Abbildung 6: Verteilung der Hedonik von Androstenon im Screening** Dargestellt ist die Häufigkeit der angegebenen Hedonik von Androstenon von -5 bis +5 getrennt nach dem Vorhandensein spezifischer Anosmie ( $n=335$ ).

### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 0,03 SD: 1,19

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: -0,90 SD: 2,06

Auch die Wahrnehmung der mittleren Androstenon-Hedonik unterschied sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) zwischen den VP mit bzw. ohne spezifische Anosmie.

### 4.2.2 Benzylsalicylat

#### Schwelle

Für die Schwelle von Benzylsalicylat wurden 7 Verdünnungsstufen verwendet. Der Mittelwert lag hier bei einer Schwelle von 4,71 bei einer SD von 2,03. Insgesamt 46 VP wiesen eine spezifische Anosmie für Benzylsalicylat auf (13,73%), davon waren 20 Männer (43,5%) und 26 Frauen (56,5%).

### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 1,14 SD: 0,23

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 5,28 SD: 1,55

Die Riechschwellen unterschieden sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### **Intensität**

Die Intensität von Benzylsalicylat wurde im Mittel mit 4,02 bewertet, SD: 2,32.

#### **Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie**

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 2,43 SD: 2,05

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 4,28 SD: 2,25

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Wahrnehmung der Intensität ( $p < 0,001$ ).

### **Hedonik**

Die Hedonik wurde im Durchschnitt mit 1,29 bewertet, SD: 1,92.

#### **Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie**

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 0,43 SD: 2,09

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 1,42 SD: 1,85

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Wahrnehmung der Hedonik ( $p < 0,003$ ).

## 4.2.3 Bacdanol

### **Schwelle**

Die Schwelle für Bacdanol lag im Durchschnitt bei 3,99, SD: 1,64. Es wurden 6 Verdünnungsstufen verwendet. 40 Teilnehmende wiesen eine spezifische Anosmie auf (11,94%), hiervon 20 Männer und 20 Frauen.

#### **Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie**

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 1,2 SD: 0,24

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 4,36 SD: 1,36

Es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Riechschwelle vor ( $p < 0,001$ ).

### **Intensität**

Die Intensität von Bacdanol wurde im Durchschnitt mit 4,72 bewertet, SD: 2,24.

#### **Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie**

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 3,43 SD: 2,05

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 4,89 SD: 2,20

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Wahrnehmung der Intensität ( $p < 0,001$ ).

### **Hedonik**

Die Hedonik von Bacdanol wurde durchschnittlich mit 2,06 bewertet, SD: 1,86.

#### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 1,65 SD: 1,81

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 2,12 SD: 1,86

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Wahrnehmung der Hedonik ( $p=0,11$ ).

#### 4.2.4 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron

##### **Schwelle**

Die Schwelle für 3H2M4P lag im Durchschnitt bei 5,48 und die SD bei 1,56. Insgesamt wurden 7 Verdünnungsstufen verwendet. 11 VP wiesen eine spezifische Anosmie für 3H2M4P auf (3,28%). Hiervon waren 4 Männer (36,4%) und 7 Frauen (63,6%).

#### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 1,09 SD: 0,19

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 5,63 SD: 1,36

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VP mit Riechwahrnehmung und spezifisch anosmischen VP bei der Riechschwelle ( $p<0,001$ ).

##### **Intensität**

Die Intensität wurde durchschnittlich mit 6,79 bewertet, SD: 2,33.

#### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 4,55 SD: 3,20

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 6,87 SD: 2,25

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Intensitätswahrnehmung ( $p=0,013$ ).

##### **Hedonik**

Der Mittelwert der Hedonik lag bei 2,87 und die SD bei 1,95.

#### Vergleich mit/ ohne spezifische Anosmie

Mittelwert bei spezifischer Anosmie: 0,91 SD: 2,07

Mittelwert ohne spezifische Anosmie: 2,94 SD: 1,91

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Hedonik ( $p=0,002$ ).

#### 4.2.5 Abhängigkeit der Duftstoffwahrnehmung von weiteren Faktoren

##### **Einfluss des Geschlechts auf die Duftstoffwahrnehmung**

Unter den insgesamt 335 StudienteilnehmerInnen waren 129 Männer und 206 Frauen. Das Geschlecht schien in dieser Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss auf die im Screening gemessenen Riechschwellen für die verwendeten Duftstoffe zu haben. Zwar wiesen die weiblichen VP für alle verwendeten Duftstoffe eine niedrigere Riechschwelle als die männlichen VP auf, jedoch konnten diese Unterschiede nicht als statistisch signifikant

nachgewiesen werden. Auch auf die Bewertung der Intensität der Duftstoffe war kein signifikanter Einfluss des Geschlechts feststellbar. Jedoch bewerteten Männer die Hedonik von Androstenon insgesamt als signifikant weniger unangenehm als die Studienteilnehmerinnen ( $p=0,002$ ). Ein solch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht bei der Hedonik-Bewertung der anderen 3 Duftstoffe.

	Geschlecht M (n=129) W (n=206)	Mittelwert (SD)	Signifikanz (p-Wert)
Riechschwelle AND	M	2,77 (1,51)	0,219
	W	2,97 (1,49)	
Riechschwelle BENZ	M	4,49 (2,09)	0,125
	W	4,85 (1,98)	
Riechschwelle BAC	M	3,88 (1,68)	0,326
	W	4,05 (1,61)	
Riechschwelle 3H2M4P	M	5,41 (1,53)	0,416
	W	5,52 (1,58)	
Intensität AND	M	3,31 (2,66)	0,212
	W	3,69 (2,79)	
Intensität BENZ	M	3,81 (2,09)	0,266
	W	4,16 (2,43)	
Intensität BAC	M	4,88 (2,35)	0,324
	W	4,62 (2,15)	
Intensität 3H2M4P	M	6,71 (2,45)	0,831
	W	6,84 (2,24)	
Hedonik AND	M	-0,24 (1,96)	0,002*
	W	-0,85 (1,80)	
Hedonik BENZ	M	1,40 (1,86)	0,352
	W	1,21 (1,95)	
Hedonik BAC	M	2,19 (1,83)	0,347
	W	1,98 (1,88)	
Hedonik 3H2M4P	M	3,01 (1,59)	0,988
	W	2,79 (2,15)	

**Tabelle 3: Einfluss des Geschlechts auf die Wahrnehmung der Duftstoffe** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwelle, Intensität und Hedonik je Duftstoff für männliche und weibliche VP sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertung. \*  $p<0,05$

### Anosmie und Geschlecht

Für keinen der verwendeten Duftstoffe schien das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie zu haben. Hierfür wurde jeweils der Chi-Quadrat-Test angewendet (Androstenon  $p=0,12$ ,  $\chi^2(1) = 2,38$ ; Benzylsalicylat  $p= 0,46$ ,  $\chi^2(1) = 0,56$ ; Bacdanol  $p= 0,11$ ,  $\chi^2(1) = 2,54$ ). Auch bei 3H2M4P zeigte sich kein signifikanter Einfluss, hier wurde der exakte Test nach Fisher verwendet ( $p=1,0$ ). Von allen männlichen Teilnehmern wiesen 35,7% eine spezifische Anosmie für Androstenon auf, von den weiblichen VP waren es 27,7%. Für Benzylsalicylat lag eine spezifische Anosmie bei 15,5% bzw. 12,6% vor, bei Bacdanol 15,5% und 9,7% und bei 3H2M4P 3,1% bzw. 3,4%.

Duftstoff	Wahrnehmung	Männlich (n)	Weiblich (n)
Androstenon	Osmisch (n=232)	83 (36%)	149 (64%)
	Anosmisch (n=103)	46 (45%)	57 (55%)
Benzylsalicylat	Osmisch (n=289)	109 (38%)	180 (62%)
	Anosmisch (n=46)	20 (44%)	26 (57%)
Bacdanol	Osmisch (n=295)	109 (37%)	186 (63%)
	Anosmisch (n=40)	20 (50%)	20 (50%)
3H2M4P	Osmisch (n=324)	125 (39%)	199 (61%)
	Anosmisch (n=11)	4 (36%)	7 (64%)

**Tabelle 4: Vergleich des Vorkommens von spezifischen Anosmien bei Männern und Frauen** Dargestellt sind die Häufigkeit von spezifischen Anosmien bei AND; BENZ, BAC und 3H2M4P je nach Geschlecht (n=335) sowie die gerundete prozentuale Verteilung der Häufigkeiten.

### Anosmie und Alter

Das Durchschnittsalter aller 335 Proband:innen betrug 27,1 Jahre (SD: 7,14, Maximum 52, Minimum 18). Dabei waren die Männer insgesamt etwas jünger (M: 26,7 SD: 6,35) als die Frauen (M: 27,4, SD: 7,58). Insgesamt sind alle identifizierten AnosmikerInnen (n=156) mit einem Durchschnittsalter von 26,9 (SD: 7,02) etwas jünger als die OsmikerInnen (n=179, M: 27,3, SD: 7,23). Dieser Altersunterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,66$ ) und verdeutlicht somit, dass in der durchgeführten Studie das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie hatte. Betrachtet man nun den Einfluss des Alters auf die Wahrnehmung (Anosmie/Osmie) für die einzelnen Duftstoffe, so zeigt sich, dass das Durchschnittsalter bei AnosmikerInnen für Androstenon (M: 27,0, SD: 7,08) und Benzylsalicylat (M: 26,0, SD: 6,85) im Durchschnitt etwas geringer als bei den OsmikerInnen war (Androstenon M: 27,2, SD: 7,17; Benzylsalicylat M: 27,3, SD: 7,17). Hingegen war das durchschnittliche Alter bei Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Bacdanol (M: 27,2, SD: 7,12) oder 3H2M4P (M: 28,4, SD: 7,01) etwas höher gewesen als bei OsmikerInnen (Bacdanol M: 27,1, SD: 7,14; 3H2M4P M: 27,1, SD: 7,14).

Jedoch zeigte sich auch hier für keinen der verwendeten Duftstoffe ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie (AND:  $p=0,81$ ; BENZ:  $p=0,16$ ; BAC:  $p=0,79$ ; 3H2M4P:  $p=0,39$ ).

#### 4.2.6 Mehrfache Anosmien

Einige VP wiesen gleichzeitig mehrere Anosmien für die verwendeten Geruchsstoffe auf.

Mehrfache Anosmien	n	Mehrfache Anosmien	n
Androstenon/ Benzylsalicylat	13	Androstenon/ Benzylsalicylat/Bacdanol	4
Androstenon/ Bacdanol	7	Androstenon/ Benzylsalicylat/3H2M4P	0
Androstenon/ 3H2M4P	1	Androstenon/ Bacdanol/3H2M4P	2
Benzylsalicylat/ Bacdanol	8	Benzylsalicylat/ Bacdanol/3H2M4P	1
Benzylsalicylat/ 3H2M4P	1	Androstenon/Benzylsalicylat/ Bacdanol/3H2M4P	0
Bacdanol/ 3H2M4P	0		

**Tabelle 5: Vorkommen mehrfacher Anosmien** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit spezifischer Anosmien gegenüber mehreren der verwendeten Duftstoffe ( $n=335$ ).

Im nächsten Schritt wurde geschaut, ob eine Anosmie gegenüber einem der Duftstoffe einen signifikanten Einfluss darauf hat, ob auch eine Anosmie gegenüber einem der anderen Duftstoffe vorliegt. Dabei schien das Vorliegen einer Anosmie für Androstenon keinen statistisch signifikanten Einfluss darauf zu haben, ob auch eine Anosmie gegenüber einem der anderen 3 Duftstoffe vorlag (AND/BENZ  $p=0,33$ ; AND/BAC  $p=0,80$ ; AND/3H2M4P  $p=1,0$ ). Auch zwischen BAC/3H2M4P ( $p=0,13$ ) und BENZ/3H2M4P ( $p=0,65$ ) war kein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen. Jedoch schienen Teilnehmende mit einer spezifischen Anosmie gegenüber Benzylsalicylat signifikant häufiger zugleich eine Anosmie gegenüber Bacdanol aufzuweisen ( $p<0,001$ ).

#### 4.2.7 Geruchsbeschreibung von Androstenon

##### Geruchsbeschreibung bei Osmie

Von den Teilnehmenden, die Androstenon wahrnehmen konnten ( $n=232$ ), empfand ein Großteil den Duftstoff laut Hedonikbewertung eher als unangenehm ( $n=123$ ), ein Teil als neutral ( $n=61$ ) und die Minderheit als angenehm ( $n=48$ ). Die durchschnittliche Wahrnehmung der Hedonik lag bei  $-0,90$  (SD:  $2,06$ ). Im Folgenden ist eine Übersicht der am häufigsten verwendeten Duftbeschreibungen gegeben. Dabei sind „Schweiß“, „herb“, „unangenehm stechend“ und „beißend“ mit einem Anteil von jeweils mehr als 20% die meistverwendeten Begriffe. Ein großer Anteil der Teilnehmenden beschrieb Androstenon mit „anderen“ als den hier angegebenen Begriffen. Aufgrund der großen Vielfalt der dahingehenden Geruchsbeschreibungen wurden diese jedoch nicht weiter dargestellt.

Beschreibung	N (%)	Beschreibung	N (%)	Beschreibung	N (%)
Herb	79 (34)	Ammoniak	30 (13)	Unangenehm	15 (7)
Schweiß	68 (29)	Urin	27 (12)	Gutriechend	14 (6)
Beißend	60 (26)	Salzig	27 (12)	Desinfektionsmittel	8 (3)
Unangenehm stechend	53 (23)	Neutral	26 (11)	Putzmittel/Reiniger	8 (3)
Chemisch	45 (19)	Moschus	25 (11)	Vanille	6 (3)
Tierartig	42 (18)	Abfall	20 (9)	Fäkalienartig	5 (2)
Ekelhaft	40 (17)	Wildschwein	18 (8)	Honig	4 (2)
Süß	39 (17)	Erdig/waldig	18 (8)	Fleisch	1 (0,4)
Bitter	37 (16)	Floral/Blumig	16 (7)		
Sauer	33 (14)	Alkoholisch	15 (7)	Andere	114 (49)

**Tabelle 6: Geruchsbeschreibungen für Androstenon von OsmikerInnen** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der am häufigsten verwendeten Geruchsbeschreibungen für Androstenon bei Osmie sowie die gerundeten prozentualen Werte (n=232).

#### Einfluss der Riechschwelle auf die Wahrnehmung von Androstenon

Teilnehmende, die Androstenon als eher unangenehm (-5 bis -1) einstufen, wiesen durchschnittlich eine etwas niedrigere Riechschwelle (M: 3,80, SD: 1,01, n=123) auf im Vergleich zu Proband:innen, welche Androstenon als neutral (0) (M: 3,56, SD: 1,18, n=61) oder angenehm (1 bis 5) (M: 3,58, SD: 1,04, n=48) bewerteten.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test wurde geschaut, ob die Riechschwelle einen signifikanten Einfluss auf die Wahrnehmung der Hedonik von Androstenon-OsmikerInnen hat. Hierzu wurden zwei Gruppen und deren mittleren Schwellenwerte verglichen (Gruppe 1: unangenehm, Gruppe 2: neutral/angenehm). Das Ergebnis war, dass die Riechschwelle keinen signifikanten Einfluss auf die Bewertung der Hedonik zu haben schien ( $p=0,07$ ).

#### Geruchsbeschreibung bei Anosmie (n=103)

Der Großteil der Androstenon-AnosmikerInnen bewertete die Hedonik mit „0“ (n=68). 18 Teilnehmende empfanden den Duftstoff als eher unangenehm und 17 als eher angenehm. Bei der Geruchsbeschreibung wurden am häufigsten die Begriffe „neutral“, „floral/blumig“, „süß“ und „chemisch“ mit einem Anteil von jeweils über 10% verwendet. Die meisten AnosmikerInnen konnten keine Geruchsbeschreibung für Androstenon angeben. Jedoch ist auch hier der Anteil „anderer“ Beschreibungen mit fast 40% hoch.

Im Durchschnitt bewerteten die Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon die Hedonik des Duftstoffes mit 0,03 (SD: 1,19). Somit unterscheidet sich die Wahrnehmung der Hedonik von AnosmikerInnen signifikant von der der OsmikerInnen ( $p<0,001$ ).

Beschreibung	N (%)	Beschreibung	N (%)	Beschreibung	N (%)
Neutral	19 (18)	Gutriechend	6 (6)	Moschus	1 (1)
Süß	15 (15)	Bitter	5 (5)	Alkoholisch	1 (1)
Floral/Blumig	13 (13)	Salzig	5 (5)	Wildschwein	1 (1)
Chemisch	11 (11)	Urin	4 (4)	Abfall	1 (1)
Herb	10 (10)	Vanille	4 (4)	Fäkalienartig	1 (1)
Beißend	9 (9)	Unangenehm	4 (4)	Ekelhaft	0
Unangenehm stechend	7 (7)	Honig	4 (4)	Fleisch	0
Ammoniak	6 (6)	Erdig/waldig	3 (3)	Putzmittel/Reiniger	0
Sauer	6 (6)	Desinfektionsmittel	2 (2)		
Schweiß	6 (6)	Tierartig	2 (2)	Andere	41 (40)

**Tabelle 7: Geruchsbeschreibungen für Androstenon von AnosmikerInnen** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der am häufigsten verwendeten Geruchsbeschreibungen für Androstenon bei Anosmie sowie die gerundeten prozentualen Werte (n=103).

#### 4.3 Riechtraining

Probanden, welche eine spezifische Anosmie für Androstenon aufwiesen, konnten am Riechtraining teilnehmen. Für das Riechtraining erhielten die Teilnehmenden von jedem Duftstoff, also von insgesamt 4 Düften, eine Probe mit nach Hause. Ziel war es, zu schauen, ob das Erlernen der Wahrnehmung von Androstenon und die Verbesserung der Wahrnehmung der anderen Duftstoffe möglich ist. Insgesamt wiesen 103 der 335 Teilnehmenden eine spezifische Anosmie für Androstenon auf. Da jedoch nicht alle VP das Training begonnen bzw. beendet haben, konnten am Ende die Daten von 68 Personen für das Riechtraining mit allen 4 Düften erhoben werden. Des Weiteren trainierten 5 VP mit spezifischer Anosmie für Androstenon nur mit 3 Duftstoffen (Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P) und nicht mit Androstenon, um zu schauen, ob der Trainingseffekt für Androstenon unabhängig von dem Training mit den anderen Duftstoffen war. Unter diesen 5 Personen waren 3 Männer (60%) und 2 Frauen (40%).

4 weitere Teilnehmende gaben bei der Riechtestung mit Androstenon an, keinen Geruch wahrzunehmen, lagen mit ihrer Schwelle jedoch im osmischen Bereich (2 bzw. 2,5). Auch diese 4 VP (3 Frauen, 1 Mann) nahmen am Riechtraining mit allen 4 Duftstoffen teil, um zu schauen, wie sich die subjektive Wahrnehmung von Androstenon dadurch verändert.

Somit haben insgesamt 77 Personen aus 3 „Trainingsgruppen“ das Riechtraining durchgeführt und beendet.

### Riechtraining mit allen Duftstoffen bei spezifischer Anosmie für Androstenon (n=68)

Der Altersdurchschnitt der 68 Teilnehmenden lag bei 26,5 Jahren, SD: 6,77 (Minimum 18, Maximum 51, ØAlter Männer: 26,1, SD: 5,21; ØAlter Frauen: 26,9, SD: 7,87). Der durchschnittliche BMI lag bei 23,1 (Minimum 18, Maximum 45).

Übersicht	n	Prozent (%)
Gesamt	68	100
Männlich	32	47,1
Weiblich	36	52,9
Muttersprache deutsch	65	95,6
Raucher (≤5/Woche; früher)	7	10,3
Alkohol regelmäßig	5	7,4
Krankheitsanamnese		
Keine Vorerkrankungen	43	63,2
Früheres SHT	7	10,3
Asthmatische Beschwerden	4	5,9
Hypertonus	1	1,5
Nasenpolypen	6	8,8
Depression	3	4,4
OP im Mund-Nasen-Bereich	6	8,8
Medikamentenanamnese		
Keine	43	63,2
Hormonelle Verhütung	15	22,1
Andere	11	16,2

**Tabelle 8: Übersicht der Riechtrainingsprobanden mit spezifischer Anosmie für Androstenon** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=68.

Das Riechtraining wurde durchschnittlich über einen Zeitraum von 60,6 Tagen durchgeführt (Minimum 43, Maximum 99), SD: 8,9.

### Riechtraining ohne Androstenon bei spezifischer Anosmie für Androstenon (n=5):

Der Altersdurchschnitt der 5 Teilnehmenden lag bei 24,8 Jahren, SD: 4,12 (Minimum 18, Maximum 31, ØAlter Männer: 25, SD: 0; ØAlter Frauen: 24,5, SD: 6,5). Der durchschnittliche BMI lag bei 23,6 (Minimum 19, Maximum 29).

Übersicht	n	Prozent (%)
Gesamt	5	100
Männlich	3	60
Weiblich	2	40

Muttersprache deutsch	3	60
Krankheitsanamnese		
Keine Vorerkrankungen	5	100
Medikamentenanamnese		
Keine	5	100

**Tabelle 9: Riechtraining ohne Androstenon bei spezifischer Anosmie für Androstenon** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=5.

Das Riechtraining innerhalb dieser Gruppe wurde im Durchschnitt 67,2 Tage durchgeführt (Minimum 55, Maximum 91, SD: 12,91).

#### Riechtraining mit Androstenon ohne spezifische Anosmie für Androstenon (n=4):

Der Altersdurchschnitt der 4 Teilnehmenden lag bei 36 Jahren, SD: 9,22 (Minimum 25, Maximum 47, ØAlter Männer: 29, SD: 0; ØAlter Frauen: 38,3, SD: 9,57). Der durchschnittliche BMI lag bei 25,8 (Minimum 20, Maximum 32).

Übersicht	n	Prozent (%)
Gesamt	4	100
Männlich	1	25
Weiblich	3	75
Muttersprache deutsch	2	50
Krankheitsanamnese		
Keine Vorerkrankungen	3	75
PolypenOP	1	25
Medikamentenanamnese		
Keine	3	75
Hormonelle Verhütung	1	25

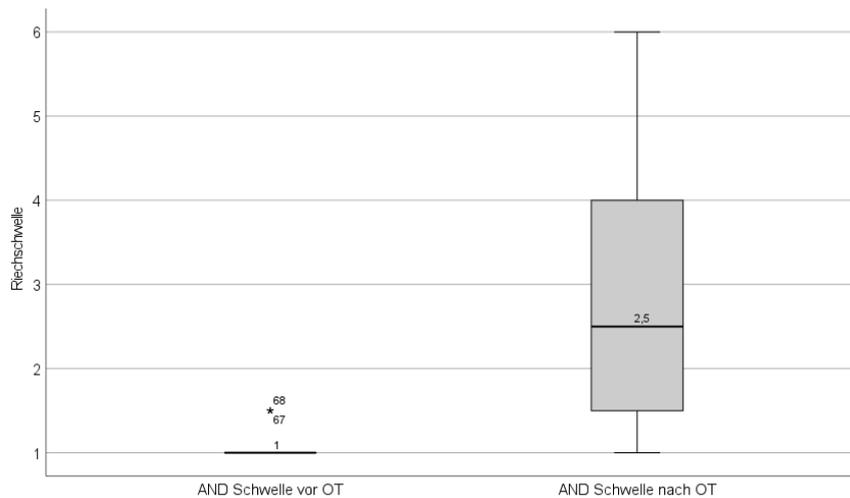
**Tabelle 10: Riechtraining mit Androstenon ohne spezifische Anosmie für Androstenon** Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=4.

Das Riechtraining innerhalb dieser Gruppe wurde im Durchschnitt 55,3 Tage durchgeführt (Minimum 44, Maximum 62, SD: 6,83).

#### 4.3.1 Vergleich der Riechschwellen vor/nach Training:

Die Veränderung der Riechschwelle von Androstenon durch das Riechtraining wurde für alle drei Trainingsgruppen getrennt ausgewertet. Von den 68 Teilnehmenden in Gruppe 1 konnten 49 Androstenon nach dem Riechtraining wahrnehmen (Verbesserung der Riechschwelle von „1“ bzw. „1,5“ auf „2“ bis „6“). Die restlichen 19 VP zeigten keine Verbesserung der Androstenon-Wahrnehmung laut Riechschwelle. Insgesamt lag der durchschnittliche Riechschwellenwert vor dem Training bei 1,01 (SD: 0,08) und nach dem Training bei 2,86 (SD: 1,44). Dieser Unterschied wurde als statistisch signifikant

nachgewiesen ( $p < 0,001$ ). Bei keinem der 5 Teilnehmenden aus Gruppe 2 verbesserte sich die Riechschwelle für Androstenon durch das Training in den osmischen Bereich, sodass hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durchschnittsschwellenwert vor (M: 1, SD:0) und nach (M: 1,10, SD: 0,2) dem Riechtraining besteht ( $p=0,32$ ). Auch in Gruppe 3 ( $n=4$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Riechschwellenwerten vor (M: 2,25, SD: 0,25) bzw. nach (M: 3,38, SD: 1,19) dem Training gezeigt werden ( $p=0,18$ ).

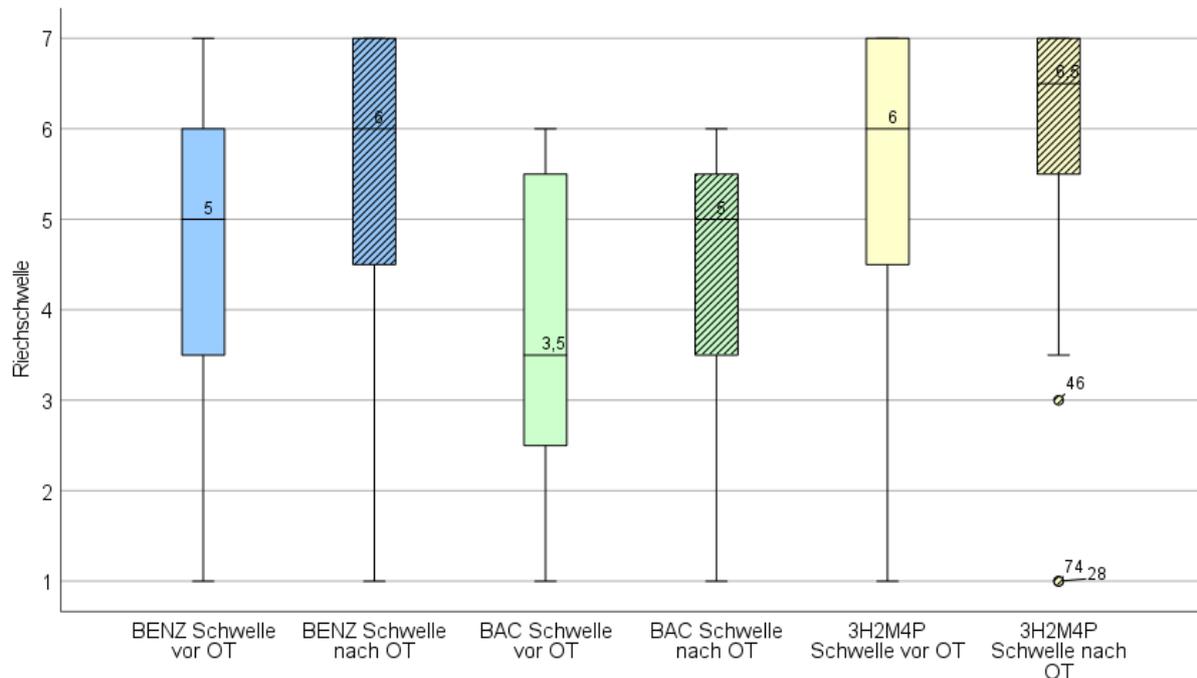


**Abbildung 7: Androstenon Schwelle vor und nach dem Riechtraining, Trainingsgruppe 1** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte ( $n=68$ ).

Die Riechschwellen der anderen 3 Duftstoffe wurden jeweils für alle 3 Gruppen gemeinsam ausgewertet. Die durchschnittliche Riechschwelle für Benzylsalicylat nach dem OT ist signifikant niedriger als die durchschnittliche Schwelle vor dem OT ( $p < 0,001$ ). Auch für Bacdanol hat sich die Riechschwelle durch das Training signifikant verbessert ( $p=0,004$ ). Das Gleiche gilt für 3H2M4P ( $p=0,036$ ).

Duftstoff	Ø Riechschwelle vor Training	Ø Riechschwelle nach Training
Benzylsalicylat ( $n=77$ )	4,60 (SD: 2,0)	5,42 (SD: 1,72)
Bacdanol ( $n=77$ )	3,73 (SD: 1,60)	4,46 (SD: 1,50)
3H2M4P ( $n=77$ )	5,55 (SD: 1,64)	6,03 (SD: 1,34)

**Tabelle 11: Vergleich der Riechschwellen von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwellen vor und nach dem OT ( $n=77$ ).



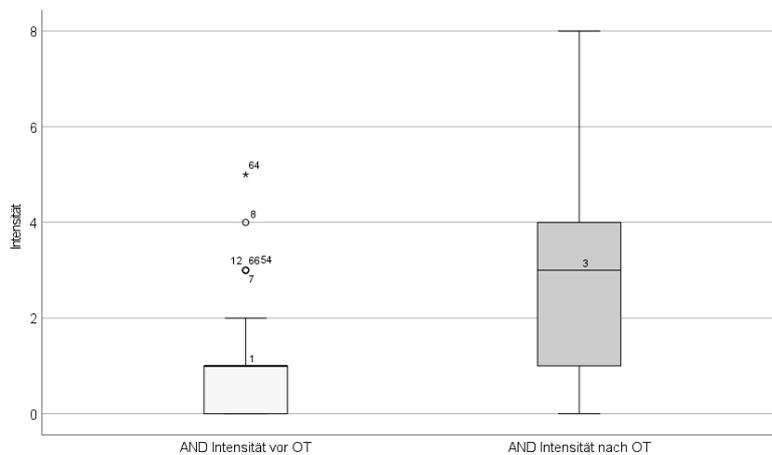
**Abbildung 8: Riechschwellen von BENZ, BAC und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=77).

Für die Aufnahme der VP in das Riechtraining war nur das Vorhandensein einer spezifischen Anosmie für Androstenon ausschlaggebend. Dementsprechend waren die Riechschwellen der Teilnehmenden für die anderen 3 Duftstoffe schon zu Beginn des Trainings sehr unterschiedlich. Einige der Teilnehmenden wiesen jedoch nicht nur eine spezifische Anosmie für Androstenon auf, sondern auch für einen oder mehrere weitere Duftstoffe. Insgesamt wiesen so von den 77 Trainingsteilnehmer\*innen 12 zusätzlich eine spezifische Anosmie für Benzylsalicylat, 11 für Bacdanol und 3 für 3H2M4P auf. Für Benzylsalicylat verringerte sich die durchschnittliche Riechschwelle der anosmischen VP durch das Training signifikant ( $p=0,005$ ) von M: 1,13, SD: 0,22 vor dem Training auf M: 4,04, SD: 2,15 nach dem Training. Auch bei Bacdanol ist die im Durchschnitt erreichte Riechschwelle nach dem Training (M: 4,27, SD: 1,64) signifikant niedriger als zuvor (M: 1,23, SD: 0,25), ( $p=0,005$ ). Bei 3H2M4P wurde aufgrund der geringen Anzahl an AnosmikerInnen ( $n=3$ ) keine statistische Auswertung durchgeführt. Deskriptiv lässt sich auch hier eine Verbesserung der durchschnittlichen Riechschwelle (M: 1,00, SD: 0 vor OT zu M: 4,83, SD: 2,72 nach OT) nachweisen.

#### 4.3.2 Vergleich der Intensitäten vor/nach Training:

Teilnehmende der Trainingsgruppe 1 bewerteten die Intensität von Androstenon nach dem OT (M: 2,97, SD: 2,02) signifikant höher als vor dem Training (M: 0,99, SD: 1,06) ( $p<0,001$ ). Bei den VP der Gruppe 2 (vor OT M: 2,4, SD: 1,02, nach OT M: 2,8, SD: 2,4) und Gruppe 3 (vor OT M: 0,25, SD: 0,43, nach OT M: 4,0, SD: 0,71) konnte hingegen kein statistisch

signifikanter Unterschied (Gruppe 2:  $p=0,71$ ; Gruppe 3:  $p=0,06$ ) bei der Intensitätswahrnehmung von Androstenon nachgewiesen werden.

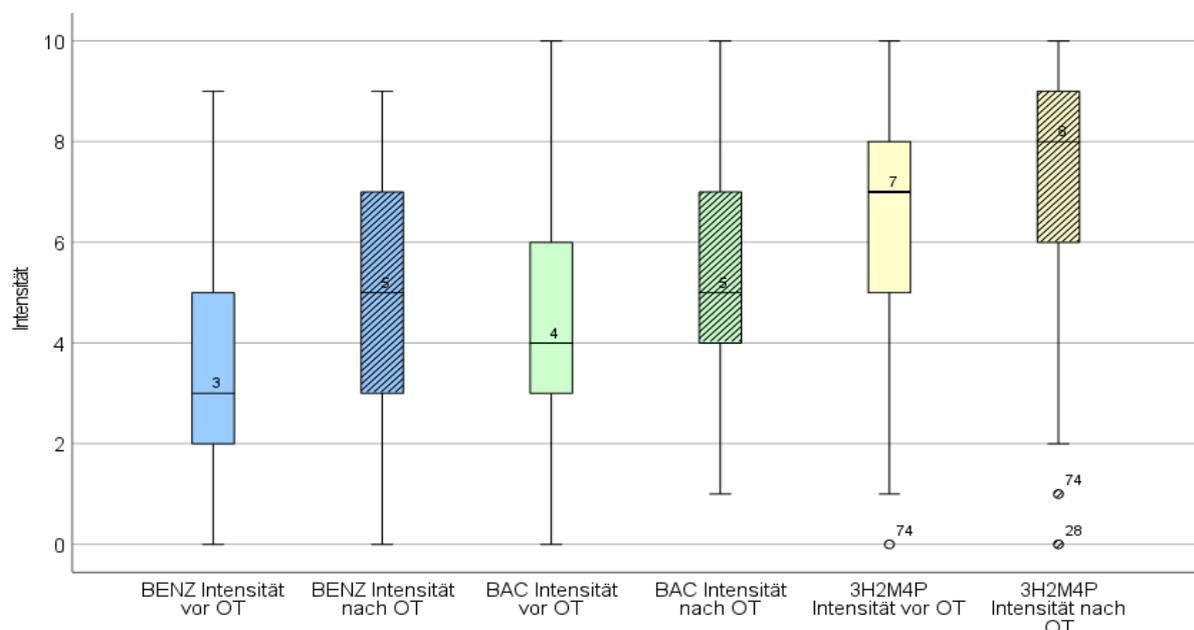


**Abbildung 9: Intensität von Androstenon vor und nach dem Riechtraining, Trainingsgruppe 1** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte ( $n=68$ ).

Auch für Benzylsalicylat ( $p<0,001$ ) und 3H2M4P ( $p=0,008$ ) wurde die Intensität der Duftstoffe nach dem Training signifikant höher bewertet als vor dem Training. Für Bacdanol ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,11$ ), dennoch wurde die durchschnittliche Intensität auch für diesen Duftstoff nach dem Training etwas höher bewertet.

Duftstoff	Ø Intensität vor Training	Ø Intensität nach Training
Benzylsalicylat (n=77)	3,74 (SD: 2,22)	4,65 (SD: 2,28)
Bacdanol (n=77)	4,74 (SD: 2,18)	5,19 (SD: 2,27)
3H2M4P (n=77)	6,53 (SD: 2,49)	7,12 (SD: 2,17)

**Tabelle 12: Vergleich der Intensitäten von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Intensitätswahrnehmung vor und nach OT ( $n=77$ ).



**Abbildung 10: Intensität von BENZ, BAC und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining** Box-Plot: Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte ( $n=77$ ).

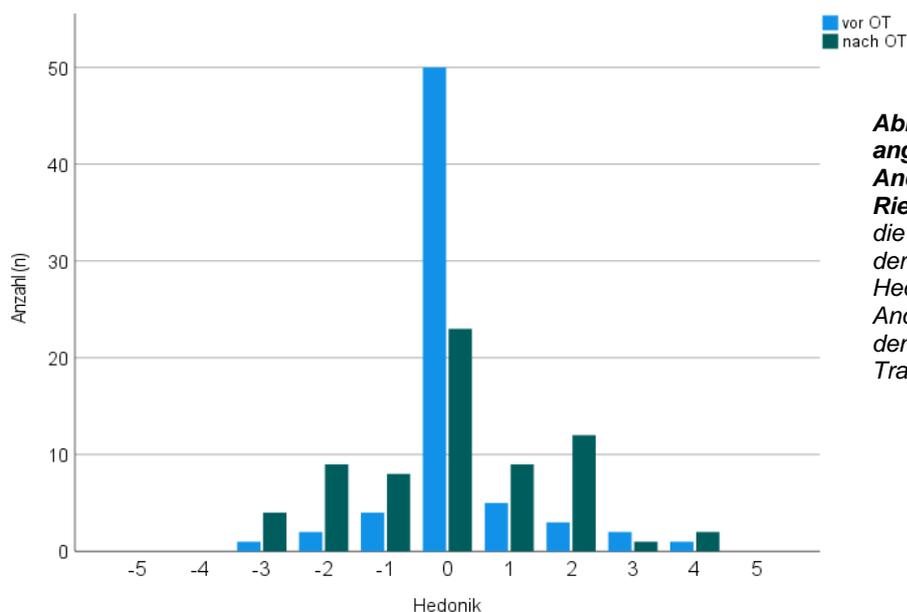
#### 4.3.3 Vergleich der Hedonik vor/nach Training:

Die Hedonik von Androstenon wurde von VP der Trainingsgruppen 1 und 2 nach dem Riechtraining als weniger angenehm bewertet als vor dem Training. Gruppe 3 hingegen bewertete Androstenon nach dem Training etwas angenehmer als zuvor. Jedoch war dieser Unterschied für keine der 3 Trainingsgruppen statistisch signifikant (Gruppe 1:  $p=0,63$ ; Gruppe 2:  $p=0,18$ ; Gruppe 3:  $p=1,0$ ).

Androstenon	Ø Hedonik vor Training	Ø Hedonik nach Training
Gruppe 1 (n=68)	0,15 (SD: 1,02)	0,09 (SD: 1,62)
Gruppe 2 (n=5)	0 (SD: 0,63)	-0,8 (SD: 0,98)
Gruppe 3 (n=4)	0 (SD: 0)	0,25 (SD: 1,64)

**Tabelle 13: Vergleich der Hedonik von Androstenon vor und nach dem Riechtraining** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hedonik vor und nach OT für alle drei Gruppen.

In Gruppe 1 bewerteten 7 Teilnehmende Androstenon vor dem Riechtraining als eher unangenehm (-1 bis -3), 50 als neutral (0) und 11 als eher angenehm (1 bis 4). Nach dem Training bewerteten 21 VP Androstenon als eher unangenehm (-1 bis -3), 23 als neutral (0) und 24 als eher angenehm (1 bis 4). In Gruppe 2 bewerteten 3 VP Androstenon vor dem Training als neutral (0), eine VP als eher angenehm (1) und eine VP als eher unangenehm (-1). Nach dem Training erfolgte dreimal die Bewertung neutral (0) und zweimal eher unangenehm (-2). In Gruppe 3 bewerteten alle Teilnehmenden Androstenon vor dem Training als neutral (0) und nach dem Training einmal als neutral (0), zweimal als eher unangenehm (-1) und einmal als eher angenehm (3).



**Abbildung 11: Häufigkeitsangaben Hedonik von Androstenon vor und nach Riechtraining** Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Werte in der Hedonik-Beurteilung von Androstenon vor und nach dem Riechtraining in der Trainingsgruppe 1 (n=68).

Auch für die anderen verwendeten Duftstoffe änderte sich die Wahrnehmung der Hedonik durch das Riechtraining nicht signifikant (BENZ ( $p=0,08$ ); BAC ( $p=0,13$ ); 3H2M4P ( $p=0,44$ )). Durchschnittlich wurden Benzylsalicylat und 3H2M4P nach dem Riechtraining als etwas

angenehmer empfunden als vor dem Training, während Bacdanol als etwas unangenehmer bewertet wurde.

Duftstoff	Ø Hedonik vor Training	Ø Hedonik nach Training
Benzylsalicylat (n=77)	1,09 (SD: 1,78)	1,49 (SD: 1,83)
Bacdanol (n=77)	2,22 (SD: 1,82)	1,78 (SD: 2,07)
3H2M4P (n=77)	2,84 (SD: 1,85)	2,99 (SD: 1,58)

**Tabelle 14: Vergleich der Hedonik von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hedonik vor und nach OT (n=77).

#### 4.3.4 Einfluss des Geschlechts auf das Riechtraining

Im Folgenden soll der Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse des Riechtrainings betrachtet werden. Der Vergleich der Schwellenwerte vor dem Riechtraining ließ bei Androstenon, Benzylsalicylat und 3H2M4P keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennen. Für Bacdanol hatten die Teilnehmer vor dem Riechtraining eine signifikant höhere Riechschwelle als die Teilnehmerinnen (p=0,042). Auch auf die durchschnittlichen Riechschwellenwerte von Androstenon, Bacdanol und 3H2M4P nach dem Training schien das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss zu haben. Jedoch hatten in der Studienpopulation Teilnehmer nach dem Riechtraining eine signifikant niedrigere Riechschwelle für Benzylsalicylat als die Teilnehmerinnen (p=0,013).

Duftstoff	Geschlecht	Ø Schwelle vor OT (SD)	Signifikanz (p-Wert)	Ø Schwelle nach OT (SD)	Signifikanz (p-Wert)
Androstenon (n=68)	M (n=32)	1,02 (0,09)	0,93	3,03 (1,58)	0,52
	W (n=36)	1,01 (0,08)		2,71 (1,30)	
Benzylsalicylat (n=77)	M (n=36)	4,58 (2,07)	0,98	5,97 (1,23)	0,013*
	W (n=41)	4,62 (1,92)		4,93 (1,93)	
Bacdanol (n=77)	M (n=36)	3,32 (1,66)	0,042*	4,56 (1,43)	0,79
	W (n=41)	4,09 (1,46)		4,40 (1,58)	
3H2M4P (n=77)	M (n=36)	5,36 (1,68)	0,29	6,21 (0,97)	0,69
	W (n=41)	5,71 (1,59)		5,87 (1,58)	

**Tabelle 15: Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse des Riechtrainings** Dargestellt sind die durchschnittlichen Riechschwellen der Duftstoffe vor und nach dem OT getrennt nach Geschlecht sowie die Standardabweichung und die statistischen Ergebnisse. \*p<0,05

Bei der Betrachtung des Trainingseffektes wiesen Männer für alle Duftstoffe eine größere Steigerung der Riechwahrnehmung auf als Frauen. Der Trainingseffekt stellt dabei den Mittelwert der Differenz zwischen dem Durchschnittswert der Riechschwelle vor dem Riechtraining und nach dem Training aller Teilnehmenden dar, also um wie viele Verdünnungsstufen sich die Wahrnehmung durchschnittlich durch das Training verändert

hat. Diese Differenz konnte für Benzylsalicylat und Bacdanol als signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden ( $p=0,043$ ;  $p=0,047$ ).

Duftstoff	Geschlecht	Trainingseffekt	Signifikanz (p-Wert)
Androstenon (n=68)	M (n=32)	2,03 (1,58)	0,53
	W (n=36)	1,71 (1,30)	
Benzylsalicylat (n=77)	M (n=36)	1,39 (2,26)	0,043*
	W (n=41)	0,30 (1,86)	
Bacdanol (n=77)	M (n=36)	1,24 (2,22)	0,047*
	W (n=41)	0,32 (1,92)	
3H2M4P (n=77)	M (n=36)	0,85 (2,06)	0,13
	W (n=41)	0,16 (1,55)	

**Tabelle 16: Vergleich des Trainingseffektes anhand des Geschlechts für alle Duftstoffe** Dargestellt ist der Mittelwert des Trainingseffekts der einzelnen Duftstoffe je nach Geschlecht sowie die Standardabweichung und die statistischen Ergebnisse. \* $p<0,05$

#### Hedonik vor und nach Riechtraining

Im Folgenden wird der Einfluss des Geschlechts auf die Wahrnehmung der Hedonik von Androstenon und die Veränderung dieser durch das Riechtraining bei Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon dargestellt (Trainingsgruppe 1, n=68). Prozentual empfanden die Teilnehmer Androstenon sowohl vor als auch nach dem Training im Gegensatz zu den Teilnehmerinnen häufiger als „eher angenehm“ und seltener als „eher unangenehm“. Die durchschnittliche Hedonik-Bewertung der Teilnehmer lag bei 0,09 (SD: 1,57) und damit etwas höher als die der weiblichen VP mit 0,08 (SD: 1,66). Statistisch war beim Vergleich der männlichen und weiblichen VP kein signifikanter Unterschied in der Hedonik-Bewertung nach dem Riechtraining nachzuweisen ( $p=0,89$ ).

Geschlecht	„eher unangenehm“	„neutral“	„eher angenehm“
M vor OT (n=32)	2 (6%)	23 (72%)	7 (22%)
M nach OT (n=32)	9 (28%)	11 (34%)	12 (38%)
W vor OT (n=36)	5 (14%)	27 (75%)	4 (11%)
W nach OT (n=36)	12 (33%)	12 (33%)	12 (33%)

**Tabelle 17: Hedonik-Bewertung von Androstenon vor und nach OT getrennt nach Geschlecht** Dargestellt ist die Anzahl an männlichen (M) und weiblichen (W) Teilnehmenden, welche Androstenon vor bzw. nach dem Training als „eher unangenehm“ (-1 bis -5), „neutral“ (0) oder „eher angenehm“ (1 bis 5) bewerteten sowie die prozentuale Verteilung.

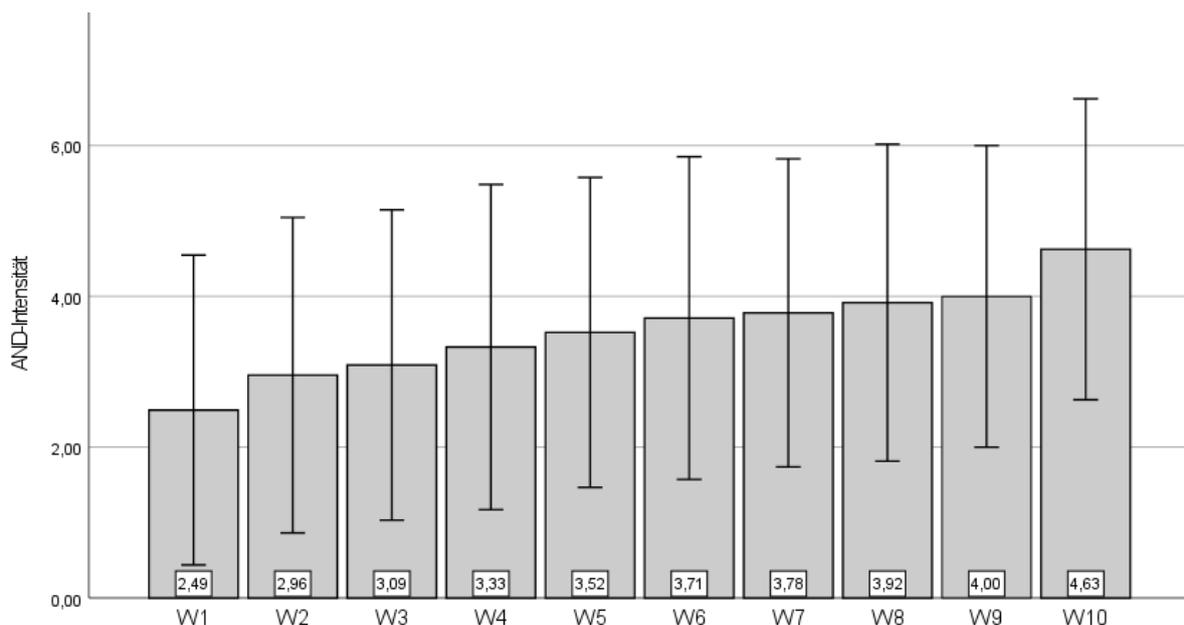
#### 4.3.5 Riechtagebuch

Während des Riechtrainings protokollierten die Teilnehmenden jeweils einmal pro Woche, möglichst am gleichen Tag, die Intensität (auf einer Skala von 0 bis 10) aller Duftstoffe in einem Riechtagebuch. Somit konnte abschließend die Wahrnehmungsentwicklung besser nachvollzogen werden. Von einem Probanden konnte das Riechtagebuch nicht ausgewertet

werden. Insgesamt liegen so 76 Riechtagebücher vor. Da nur 68 Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon mit Androstenon trainiert haben, wurden für die Auswertung nur die insgesamt 67 Tagebücher dieser VP herangezogen. Für die anderen Duftstoffe wurden alle 76 Tagebücher verwendet.

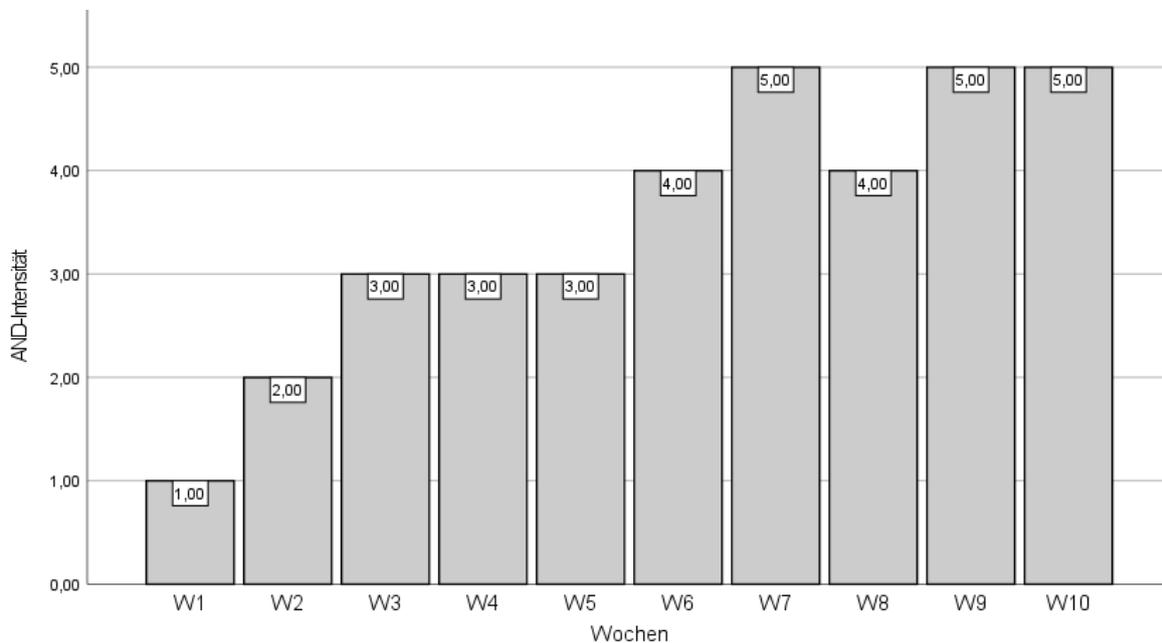
Da die durchschnittliche Trainingsdauer ca. 8 Wochen betrug, jedoch nicht alle Teilnehmenden gleich lang trainierten, wurde für die graphische Darstellung ein Zeitraum von 10 Wochen abgebildet. Alle 67 Androstenon-AnosmikerInnen trainierten für einen Zeitraum von mindestens 5 Wochen, sodass für die erste bis fünfte Woche die Tagebucheinträge aller 67 VP vorlagen. In der 6. Woche lagen 66 Tagebücher vor, in der 7. Woche noch 55, 48 in der 8. Woche, 24 in der 9. Woche und 8 in der 10. Woche. Aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden, die das Riechtraining länger als 8 Wochen durchgeführt haben, wurden für die statistische Analyse jeweils die Mittelwerte aus der 1. und 8. Woche verglichen. Nur 2 VP trainierten aufgrund der Covid-19 Kontaktbeschränkungen und den damit veränderten Testbedingungen länger als 10 Wochen. Die Trainingsdauer lag einmal bei 13 Wochen und einmal bei insgesamt 15 Wochen.

Betrachtet man die Veränderungen in der subjektiven Wahrnehmung der Intensität von Androstenon, so ist zu erkennen, dass diese über den Zeitraum von 10 Wochen kontinuierlich zugenommen hat. Während die Teilnehmenden zu Beginn des Trainings die Androstenon-Intensität im Durchschnitt mit 2,49 (SD: 2,04) bewerteten, betrug der Mittelwert nach 8 Wochen 3,92 (SD: 2,08). Somit wurde die Intensität von Androstenon am Ende des Trainings signifikant höher bewertet ( $p < 0,001$ ) als zu Beginn.



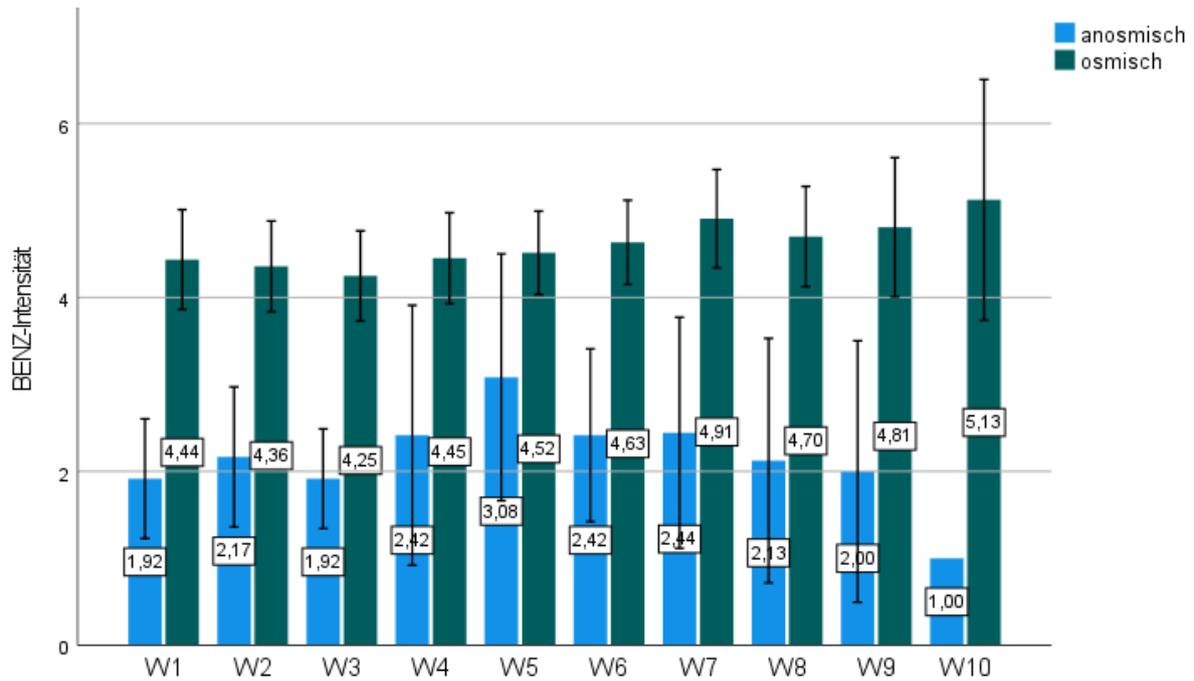
**Abbildung 12: Darstellung der Androstenon-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen.** W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).

Eine ähnliche Entwicklung ist auch bei der beispielhaften Betrachtung des Tagebuchs eines einzelnen Probanden zu erkennen. Während die Androstenon-Intensität zu Beginn des Trainings mit „1“ bewertet wurde, betrug der Wert zum Ende des Trainings nach 10 Wochen „5“. Dabei nahm die Wahrnehmung der Intensität über den gesamten Zeitraum fast kontinuierlich zu.

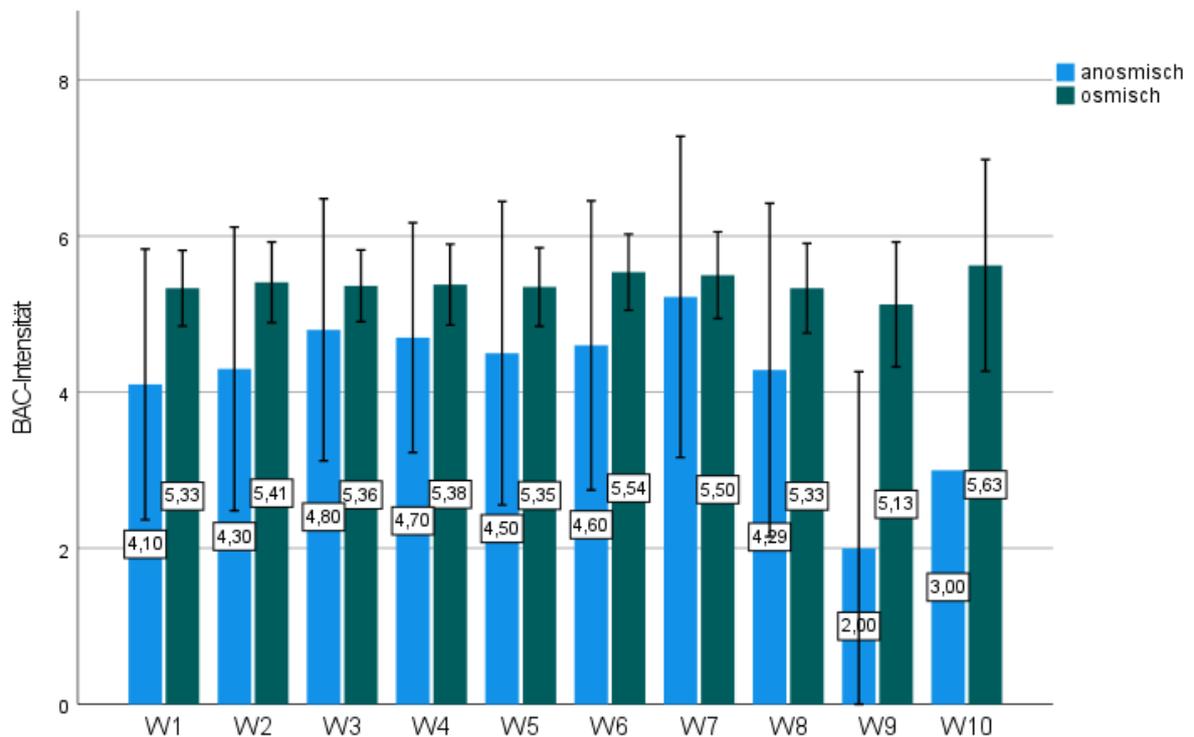


**Abbildung 13: Beispiel-Entwicklung der Androstenon-Intensität laut Riechtagebuch eines einzelnen Probanden über 10 Wochen. W1= Woche 1 usw.**

Für die anderen 3 Duftstoffe – Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P- konnten für die ersten 5 Wochen 76 Tagebücher ausgewertet werden, 75 in Woche 6, 63 in Woche 7, 55 in Woche 8, 27 in Woche 9 und 9 in Woche 10. Nur 2 Probanden trainierten länger als 10 Wochen, nämlich 11 bzw. 13 Wochen. Im Gegensatz zum Verlauf von Androstenon hat sich die Intensitätswahrnehmung der anderen 3 Duftstoffe über die 10 Wochen hinweg kaum geändert und ist annähernd gleichgeblieben. Für keinen der Duftstoffe bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Intensitätswahrnehmung in Woche 1 und Woche 8 (Benzylsalicylat  $p=0,57$ , Bacdanol  $p=0,42$ , 3H2M4P  $p=0,48$ ). Für die statistische Auswertung wurden die in den jeweiligen Trainingswochen vorliegenden Daten aller VP zusammen ausgewertet, das heißt unabhängig davon, ob für den jeweiligen Duftstoff – BENZ, BAC, 3H2M4P – eine spezifische Anosmie vorlag. In den nachfolgenden Grafiken ist die Auswertung der Tagebücher getrennt nach dem Vorliegen einer spezifischen Anosmie dargestellt.

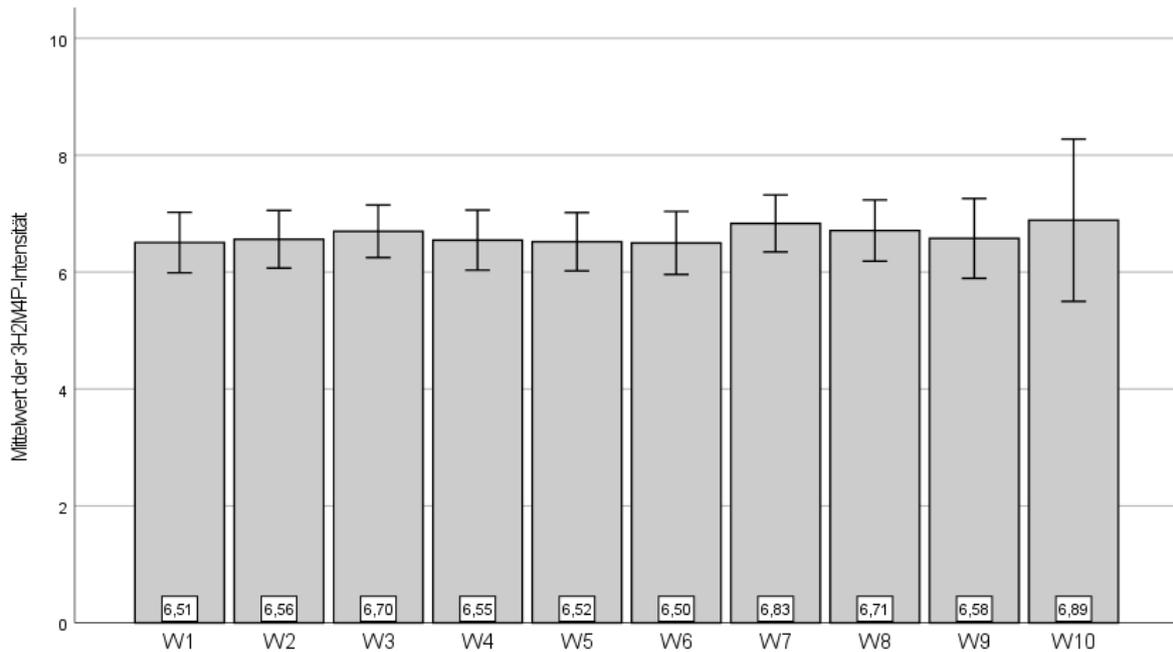


**Abbildung 14:** Darstellung der Benzylsalicylat-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen. W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).

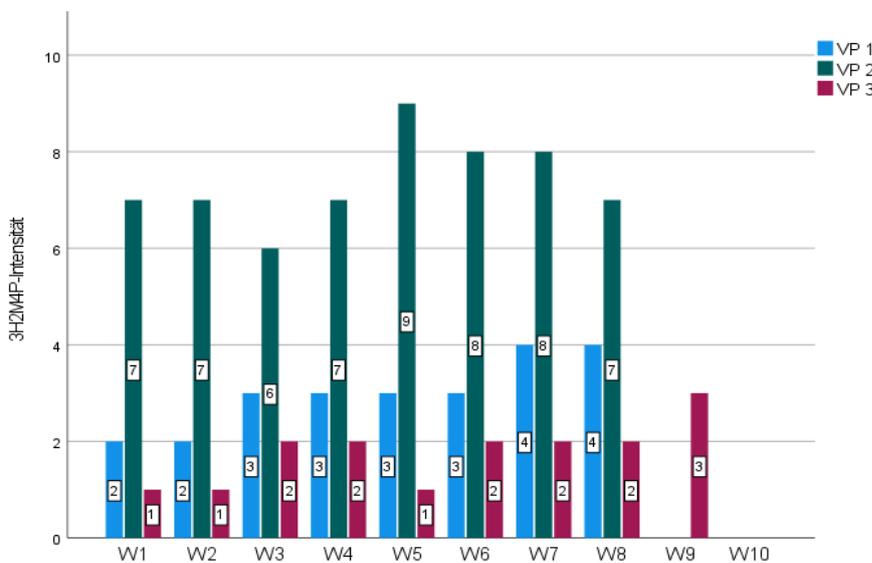


**Abbildung 15:** Darstellung der Bacdanol-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen. W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).

Eine spezifische Anosmie für 3H2M4P lag nur bei drei der am Riechtraining teilnehmenden Personen vor. Die grafische Darstellung der in den Riechtagebüchern dokumentierten Geruchsintensitäten erfolgte hierfür zur besseren Übersicht in einem separaten Diagramm.



**Abbildung 16:** Darstellung der 3H2M4P-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen bei VP ohne spezifische Anosmie. W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).



**Abbildung 17:** Darstellung der 3H2M4P-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen bei spezifischer Anosmie. W1= Woche 1 usw. N=3.

#### 4.4 Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Wahrnehmung und den Riechtrainingserfolg Unterschied des OR7D4-Genotyps bei Anosmie bzw. Osmie für Androstenon

Insgesamt wurde bei 137 Teilnehmenden der OR7D4 Genotyp bestimmt. Unter diesen VP waren sowohl VP mit als auch ohne spezifische Anosmie für Androstenon. Alle Teilnehmenden, deren Genotyp bestimmt wurde, wiesen den P und S Genotypen auf. Unterschiede zwischen den Teilnehmenden ergaben sich daher nur in Bezug auf R88W und T133M. Von 88 Androstenon-AnosmikerInnen, deren Genotyp bestimmt wurde, wiesen ca. 65% den RT/RT-Genotyp auf, ca. 27% den RT/WM-Genotyp und rund 8% den WM/WM-Genotyp. Unter den 49 OsmikerInnen, deren Genotyp bestimmt wurde, waren ca. 78% mit

dem RT/RT-, 18% mit dem RT/WM- und 4% mit dem WM/WM-Genotyp. Somit war das prozentuale Vorkommen des RT/WM- und des WM/WM-Genotyps in der anosmischen Gruppe insgesamt höher, und das des RT/RT-Genotyps geringer als in der osmischen Gruppe. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,34$ ).

Riechwahrnehmung Androstenon	n mit RT/RT	n mit RT/WM	n mit WM/WM
Anosmisch (n=88)	57 (65%)	24 (27%)	7 (8%)
Osmisch (n=49)	38 (78%)	9 (18%)	2 (4%)
Signifikanz (p-Wert)	0,12	0,24	0,72

**Tabelle 18: Häufigkeiten OR7D4-Genotypen bei Personen mit und ohne spezifische Anosmie für Androstenon** Dargestellt ist die Anzahl und prozentuale Verteilung der Genotypen bei Osmie und Anosmie sowie die statistischen Ergebnisse.

Da in vorangegangenen Studien das WM-Allel mit einer Herabsetzung der Funktion von OR7D4 in vitro in Verbindung gebracht wurde (Keller et al., 2007), können Teilnehmende mit dem RT/WM- und WM/WM-Genotyp auch als eine Gruppe zusammengefasst werden. Dies erscheint insbesondere mit Blick auf die wenigen WM/WM-Individuen sinnvoll und wurde bereits in anderen Studien, wie z.B. bei Hornung et al., 2018 durchgeführt (Hornung et al., 2018). Fasst man diese beiden Gruppen zusammen, so waren 11 Teilnehmende mit mindestens einem WM-Allel gegenüber Androstenon osmisch und 31 anosmisch. Dennoch war kein statistisch signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Wahrnehmung von Androstenon feststellbar ( $p=0,13$ ).

#### Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und Riechwahrnehmung bei Osmie

Im nächsten Schritt sollte geschaut werden, inwiefern der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf die Riechwahrnehmung (Schwelle, Intensität und Hedonik) von Androstenon bei VP ohne spezifische Anosmie hat. Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp ( $n=38$ ) wiesen durchschnittlich eine höhere Riechschwelle (M: 3,57, SD:1,02) als Proband:innen mit dem RT/WM- ( $n=9$ ) oder WM/WM- ( $n=2$ ) Genotyp auf (RT/WM: M: 3,6, SD: 0,81 und WM/WM: M:3,75, SD: 0,25). Die Intensität von Androstenon wurde von VP mit dem RT/RT-Genotyp insgesamt am höchsten bewertet (RT/RT: M: 4,82, SD: 2,85; RT/WM: M: 2,89, SD: 1,52 und WM/WM: M: 4,50, SD: 1,50). Auch empfanden die VP mit dem RT/RT-Genotyp Androstenon im Durchschnitt als etwas „unangenehmer“ als VP mit einem anderen Genotyp (RT/RT: M: -1,37, SD: 1,86; RT/WM: M: -0,11, SD: 1,29 und WM/WM: M: 1,50, SD: 1,50). Für die weitere statistische Auswertung wurden die WM/WM-Genotypen aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $n=2$ ) ausgeschlossen. Die durchschnittliche Riechschwelle ( $p=0,88$ ) sowie Intensität ( $p=0,06$ ) und Hedonik ( $p=0,07$ ) unterscheiden sich statistisch nicht signifikant zwischen VP mit RT/RT-Genotyp und solchen mit RT/WM-Genotyp. Zählt man alle Individuen mit dem WM-Allel in einer Gruppe zusammen ( $n=11$ ), so unterscheidet sich die mittlere Riechschwelle der RT/RT-Proband:innen nicht statistisch signifikant von denen

mit WM-Allel (M: 3,64, SD:0,78) ( $p=0,84$ ). Die mittlere Intensität dieser Gruppe liegt bei M: 3,18 (SD: 1,72) und unterscheidet sich ebenfalls nicht statistisch signifikant von der RT/RT-Gruppe ( $p=0,08$ ). Die durchschnittliche Hedonik-Bewertung der WM/WM-RT/WM-Gruppe lag bei M: 0,18 (SD: 1,54). Im Vergleich zu den RT/RT-Individuen bewertete die Gruppe mit mindestens einem WM-Allel Androstenon als signifikant angenehmer ( $p=0,016$ ).

#### Einfluss des OR7D4-Genotyps auf den Erfolg des Riechtrainings

Von den insgesamt 68 VP aus der Trainingsgruppe 1, konnten 49 Androstenon laut Riechschwelle nach dem Training wahrnehmen (72%), 19 hingegen nicht (28%). Unter den 49 „erfolgreichen“ Trainingsproband:innen waren 30 mit dem RT/RT- (61,2%), 16 mit dem RT/WM- (32,7%) und 3 (6,1%) mit dem WM/WM-Genotyp. Von den 19 „nicht-erfolgreichen“ Teilnehmenden wiesen 15 (78,9%) den RT/RT-Genotyp auf, 3 den RT/WM (15,8%) und 1 den WM/WM-Genotyp (5,3%). Insgesamt konnte somit kein statistisch signifikanter Einfluss des Genotyps auf die Fähigkeit, die Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining zu erlernen (=erfolgreiches Riechtraining), nachgewiesen werden ( $p=0,35$ ). Auch bei Zusammenfassung der Individuen mit mindestens einem WM-Allel zeigt sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen jenen und RT/RT-Individuen ( $p=0,25$ ).

Ergebnis Riechtraining	RT/RT-Genotyp	RT/WM-Genotyp	WM/WM-Genotyp
Erfolg (n=49)	30 (61%)	16 (33%)	3 (6%)
Misserfolg (n=19)	15 (79%)	3 (16%)	1 (5%)

**Tabelle 19: Erfolg und Misserfolg des Riechtrainings mit Androstenon in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp** Dargestellt ist die Anzahl an VP mit erfolgreichem bzw. nicht erfolgreichem Training in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp sowie die gerundete prozentuale Verteilung.

#### Zusammenhang zwischen dem OR7D4 Genotyp und den Riechtrainingsergebnissen

Von allen 77 Teilnehmenden, welche am Riechtraining teilnahmen, wurde der OR7D4 Genotyp bestimmt. Im Folgenden wird der Einfluss des Genotyps auf die Trainingsergebnisse der Gruppe 1 (n=68) dargestellt.

Genotyp	RT/RT (n=45)	RT/WM (n=19)	WM/WM (n=4)
Ø Schwelle vor OT (SD)	1,01 (0,07)	1,03 (0,11)	1,00 (0,00)
Ø Schwelle nach OT (SD)	2,76 (1,45)	3,03 (1,39)	3,25 (1,48)
Signifikanz (p-Wert)	0,001*	0,001*	
Ø Intensität vor OT (SD)	1,11 (1,14)	0,79 (0,89)	0,50 (0,50)
Ø Intensität nach OT (SD)	2,73 (1,85)	3,42 (2,14)	3,50 (2,69)
Signifikanz (p-Wert)	0,001*	0,001*	
Ø Hedonik vor OT (SD)	0,07 (1,02)	0,42 (1,04)	-0,25 (0,43)
Ø Hedonik nach OT (SD)	0,02 (1,64)	0,21 (1,58)	0,25 (1,48)

Signifikanz (p-Wert)	0,72	0,52	
----------------------	------	------	--

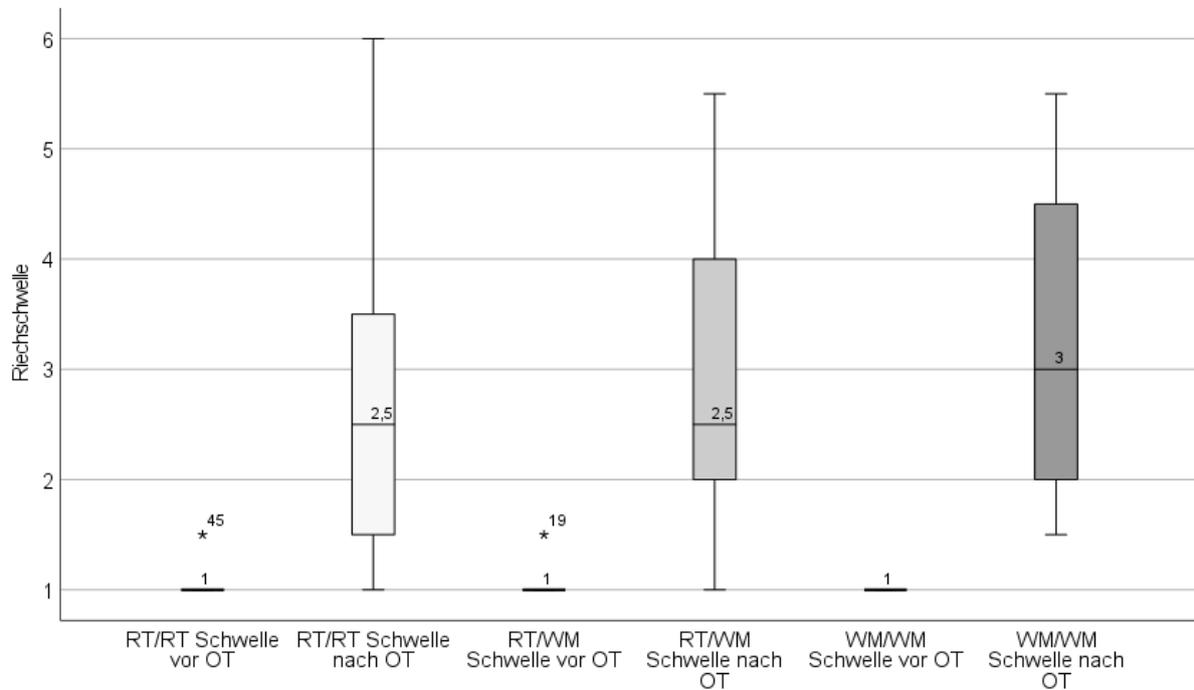
**Tabelle 20: Durchschnittliche Riechschwellen, Intensität und Hedonik vor und nach OT in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp bei Anosmie** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen in Abhängigkeit vom OR7D4- Genotyp vor und nach OT sowie die statistischen Ergebnisse. \* $p < 0,05$

Unabhängig vom OR7D4-Genotyp verbesserte sich die durchschnittliche Riechschwelle von Androstenon durch das Riechtraining. Diese Verbesserung war für VP mit dem RT/RT- oder RT/MM-Genotyp statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ). Aufgrund der geringen Anzahl an VP mit dem MM/MM-Genotyp wurde keine statistische Auswertung durchgeführt, jedoch ist ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Riechschwelle zu erkennen. Auch die Intensität von Androstenon wurde nach dem Training im Durchschnitt bei allen Genotypen höher bewertet, wobei sich auch hier für Teilnehmende mit dem RT/RT-, bzw. RT/MM-Genotyp ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte ( $p < 0,001$ ), wohingegen für VP mit dem MM/MM-Genotyp keine statistische Auswertung durchgeführt wurde. Während Teilnehmende mit dem RT/RT- oder RT/MM-Genotyp Androstenon nach dem Training durchschnittlich als weniger angenehm empfanden, wurde Androstenon von VP mit dem MM/MM-Genotyp nach dem Training im Durchschnitt als angenehmer bewertet. Diese Veränderungen wurden jedoch als nicht statistisch signifikant nachgewiesen.

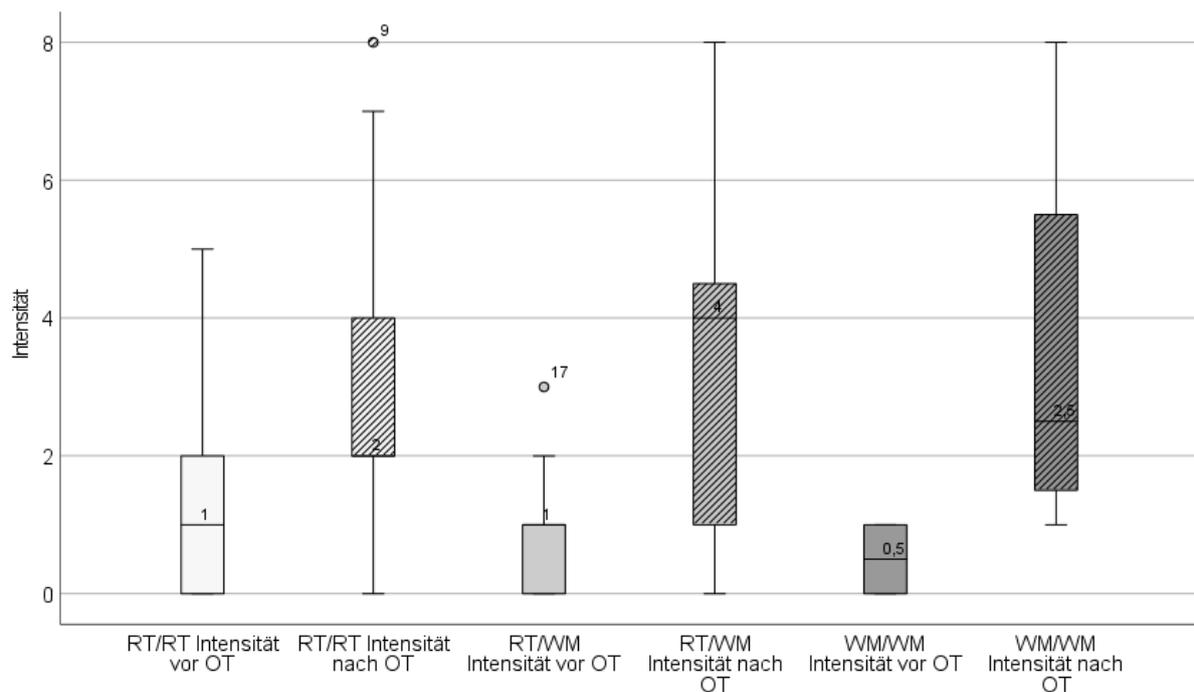
Vor dem Riechtraining wiesen VP mit dem MM/MM-Genotyp im Mittel die höchste Riechschwelle auf (M: 1,00, SD: 0). Zudem bewerteten VP mit diesem Genotyp vor dem Riechtraining die Intensität durchschnittlich als niedriger (M: 0,50, SD: 0,50) und die Hedonik durchschnittlich als „unangenehmer“ (M: -0,25, SD: 0,43). Teilnehmende mit dem MM/MM-Genotyp wiesen nach dem Riechtraining durchschnittlich die niedrigste Riechschwelle auf (M: 3,25, SD: 1,48). Zugleich bewerteten Proband:innen mit diesem Genotyp nach dem Training auch die Intensität durchschnittlich am höchsten (M: 3,50, SD: 2,69) und die Hedonik als am „angenehmsten“ (M: 0,25, SD: 1,48). Zur Erhöhung der Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl an MM/MM-Individuen ( $n=4$ ), wurden auch hier anschließend alle Teilnehmenden mit mindestens einem MM-Allel (RT/MM und MM/MM) als Gruppe zusammengefasst.

Die durchschnittliche Riechschwelle dieser Individuen vor dem Training lag bei 1,02 (SD: 0,1) und nach dem Riechtraining bei M: 3,07 (SD: 1,44). Somit lag die Riechschwelle der Teilnehmenden mit MM-Allel im Mittel etwas niedriger als bei denen mit RT/RT-Genotyp. Beide Werte unterschieden sich jedoch nicht statistisch signifikant von den Durchschnittswerten der RT/RT-Individuen (vor OT:  $p=0,63$ , nach OT:  $p=0,35$ ). Die Intensität wurde von den Individuen mit MM-Allel vor dem Riechtraining im Mittel mit 0,74 (SD: 0,86) und nach dem Training mit 3,43 (SD: 2,29) bewertet und lag somit zwar vor dem Training unter den Durchschnittswerten der RT/RT-Individuen, nach dem Training jedoch etwas höher. Auch diese Unterschiede konnten jedoch nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden (vor OT:  $p=0,21$ , nach OT:  $p=0,26$ ). Individuen mit mindestens einem

WM-Allel bewerteten die Hedonik von Androstenon vor dem Training durchschnittlich mit 0,3 (SD:1,01) und nach dem Training mit 0,22 (SD: 1,59) und somit zu beiden Zeitpunkten als angenehmer als Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp. Auch diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (vor OT:  $p=0,65$ , nach OT:  $p=0,63$ ).



**Abbildung 18: Riechschwellen vor und nach dem Riechtraining in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte.



**Abbildung 19: Intensitätswahrnehmung vor und nach dem Riechtraining in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der

Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte.

## Geschlecht

Unter den 137 Teilnehmenden deren OR7D4-Genotyp bestimmt wurde, waren 76 Frauen und 61 Männer. Rund 72% dieser Frauen wiesen den RT/RT-Genotyp (n=55) auf, ~22% RT/WM (n=17) und ~5 % WM/WM (n=4). Bei den männlichen Probanden waren es ~66% (n=40), ~26% (n=16) und 8% ~ (n=5). Das Geschlecht war nicht signifikant mit dem OR7D4-Genotyp assoziiert (exakter Test nach Fisher:  $p=0,40$ ).

## 4.5 Auswertung der Fragebögen

### 4.5.1 Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Der Fragebogen wurde nach dem bereits erklärten Schema ausgewertet. Hierzu wurde zunächst die Punktzahl für jede Skala getrennt ermittelt (Assoziations-, Anwendungs- und Konsequenzskala) und anschließend der Gesamtwert durch Addition der 3 Skalen ermittelt. Die Fragebögen von Proband:innen, die auf der Lügenskala einen Wert  $>4$  erreichten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Dies war insgesamt bei 10 Personen der Fall, sodass die Fragebögen von 325 Proband:innen für die Auswertung übrigblieben. Bei weiteren 2 Probanden konnte aufgrund vergessener Angaben bei der Anwendungsskala kein Gesamtwert gebildet werden. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frauen (n=199, M=36,25, SD=6,27) und Männern (n=124, M= 33,46, SD= 5,74) nachgewiesen werden, wobei die Teilnehmerinnen durchschnittlich einen höheren Punktwert erzielten ( $p<0,001$ ). Bezüglich des Gesamtwertes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Proband:innen mit bzw. ohne spezifische Anosmie gegenüber Androstenon ( $p=0,29$ ).

Skala	n	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Assoziation	325	12,74	5	18	2,7
Anwendung	323	11,41	1	18	3,1
Konsequenz	325	11,03	3	17	2,4
Gesamtwert	323	35,18	14	51	6,2
Lügenskala	325	1,83	0	4	1,2

**Tabelle 21: Auswertung Fragebogen Bedeutung der Geruchswahrnehmung** Dargestellt sind die Mittelwerte, Minima und Maxima sowie die Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen aufgetrennt nach Skalen.

## Einfluss des Riechtrainings

Insgesamt haben 77 Proband:innen am Riechtraining teilgenommen. Ein Teilnehmer lag bei der Lügenskala bei einem Punktwert  $>4$ , sodass der Fragebogen dieses Teilnehmers nicht in die Auswertung einfluss. Bei einer weiteren VP fehlt der Wert der Anwendungsskala, sodass kein Gesamtwert gebildet werden konnte. Nach dem Riechtraining wurden die Fragebögen von 2 Proband:innen aufgrund des Lügenskala-Wertes ( $>4$ ) von der Auswertung

ausgeschlossen. Für die Assoziations-, Konsequenz- und Lügenskala konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Riechtrainings nachgewiesen werden. Nur die durchschnittlich erreichte Punktzahl auf der Anwendungsskala war nach dem Training signifikant höher als vor dem Training ( $p=0,032$ ). Dennoch konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Einfluss des Riechtrainings auf den erreichten Gesamtwert des Fragebogens nachgewiesen werden ( $p=0,67$ ).

Skala vor OT (n)	Mittelwert vor OT (SD)	Skala nach OT (n)	Mittelwert nach OT (SD)	Signifikanz (p-Wert)
Assoziation (76)	12,62 (2,47)	Assoziation (75)	12,59 (2,75)	0,48
Anwendung (75)	10,76 (3,06)	Anwendung (75)	11,41 (3,15)	0,032*
Konsequenz (76)	10,72 (2,28)	Konsequenz (75)	10,53 (2,41)	0,43
Gesamtwert (75)	34,08 (5,54)	Gesamtwert (75)	34,49 (6,72)	0,67
Lügenskala (76)	1,67 (1,16)	Lügenskala (75)	1,75 (1,14)	0,37

**Tabelle 22: Einfluss des Riechtrainings auf den Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung**  
Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen vor und nach OT aufgetrennt nach Skalen sowie die statistischen Ergebnisse. \* $p<0,05$

#### 4.5.2 Fragebogen zum Wohlbefinden

Von allen 335 Teilnehmenden wurde der Gesamtwert des Fragebogens berechnet. Der Mittelwert aller VP liegt bei 67,8 Punkten, bei einer Standardabweichung von 13,9. Der Maximalwert von 100 wurde zweimal erreicht, das Minimum lag bei 16 Punkten. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frauen ( $n=206$ ,  $M=68,33$ ,  $SD=13,77$ ) und Männern ( $n=129$ ,  $M=66,91$ ,  $SD=14,16$ ) nachgewiesen werden ( $p=0,19$ ). Zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtwertes zwischen Proband:innen mit bzw. ohne spezifische Anosmie gegenüber Androstenon ( $p=0,96$ ).

#### Einfluss des Riechtrainings

Vor dem Riechtraining lag der durchschnittlich erreichte Wert aller 77 VP bei 67,84 (SD: 13,76) und damit leicht über dem Durchschnittswert nach dem Training ( $M: 64,57$ ;  $SD: 13,59$ ). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,17$ ) und kleiner als 10%.

#### 4.5.3 Satisfaction with Life Scale

Auch für diesen Fragebogen liegen die Ergebnisse aller 335 Teilnehmenden vor. Der Mittelwert beträgt 27,2 Punkte, bei einer Standardabweichung von 4,5. Das Minimum betrug 12 Punkte (bei 2 VP), der Maximalwert von 35 Punkten wurde 6-mal erreicht.

Punktwert	Interpretation	n	Prozent (%)
5-9	Sehr unzufrieden	0	0

10-14	Unzufrieden	5	1,49
15-19	Etwas unzufrieden	18	5,37
20	Neutral	7	2,09
21-25	Etwas zufrieden	71	21,19
26-30	Zufrieden	151	45,07
31-35	Sehr zufrieden	83	24,78

**Tabelle 23: Auswertung Fragebogen „Satisfaction with Life Scale“** Dargestellt ist die Anzahl und die prozentuale Verteilung der erreichten Punktwerte.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frauen (n=206, M=27,47, SD=4,49) und Männern (n=129, M= 26,81, SD= 4,47) nachgewiesen werden (p=0,15). Zwischen Proband:innen mit bzw. ohne spezifische Anosmie gegenüber Androstenon zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,62).

### Einfluss des Riechtrainings

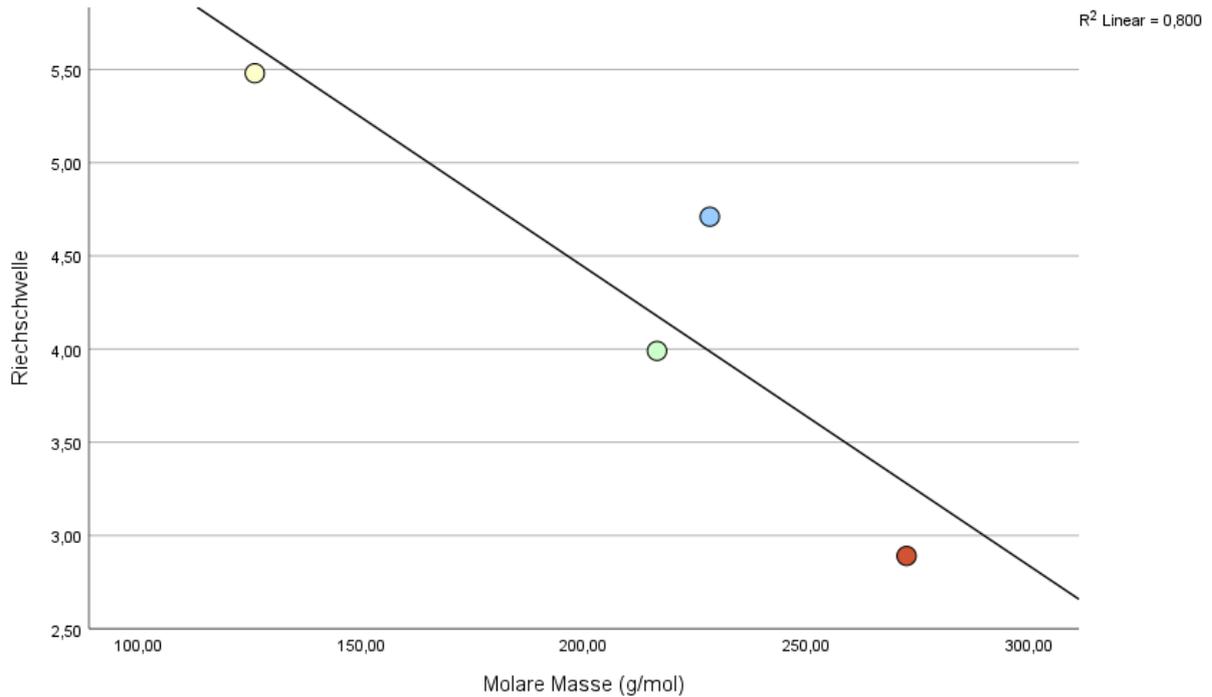
Vor dem Riechtraining erreichten die 77 Trainingsproband:innen durchschnittlich einen Wert von 26,99 Punkten (SD: 5,04). Nach dem Training lag der Durchschnittspunktwert leicht darunter, bei 26,68 Punkten (SD: 5,13). Dieser Unterschied in der durchschnittlich erreichten Punktzahl wurde als statistisch nicht signifikant nachgewiesen (p=0,31).

### 4.6 Einfluss der molaren Masse auf die Wahrnehmung der Duftstoffe

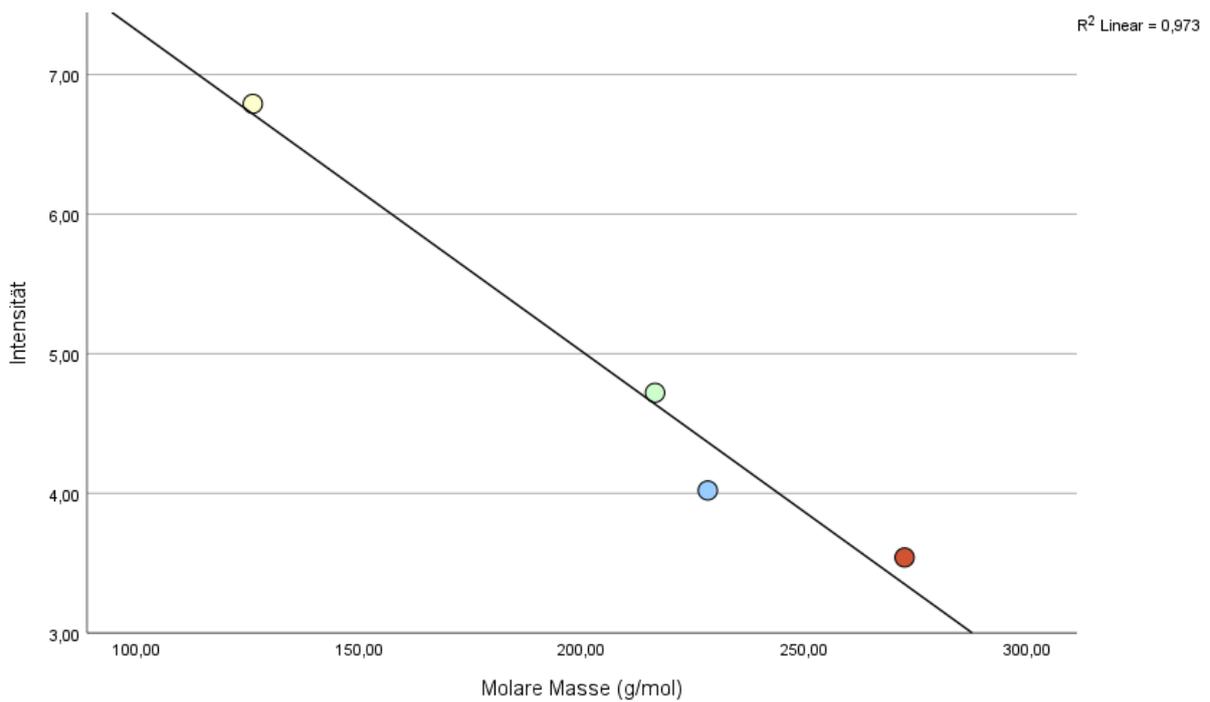
Alle verwendeten Duftstoffe hatten eine unterschiedliche molare Masse. Die höchste Masse wies Androstenon auf, gefolgt von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P. Die 335 Teilnehmenden wiesen gegenüber Androstenon, dem Duftstoff mit der höchsten molaren Masse, durchschnittlich die höchste Riechschwelle auf. Die niedrigste durchschnittliche Riechschwelle erreichten die Teilnehmenden für 3H2M4P, den Duftstoff mit der geringsten molaren Masse. Jedoch war die durchschnittliche Riechschwelle für Bacdanol höher als für Benzylsalicylat, trotz der etwas geringeren molaren Masse von Bacdanol. Insgesamt ergab sich somit folgende Reihenfolge der durchschnittlichen Riechschwellen: AND>BAC>BENZ>3H2M4P. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0.89. Gleichzeitig wurde Androstenon, im Vergleich zu den anderen Duftstoffen, im Durchschnitt als am wenigsten intensiv und als am „unangenehmsten“ bewertet. Insgesamt nahm die Bewertung der Intensität mit sinkender molarer Masse zu (AND<BENZ<BAC<3H2M4P). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier 0.986 und die Korrelation war statistisch signifikant (p=0,014). Ähnlich verhielt es sich mit der durchschnittlichen Bewertung der Hedonik, wobei hier mit sinkender molarer Masse der entsprechende Duftstoff als „angenehmer“ bewertet wurde (AND<BENZ<BAC<3H2M4P). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier 0.899.

Duftstoff	Molare Masse (g/mol)	Schwelle (SD)	Intensität (SD)	Hedonik (SD)
Androstenon	272,43	2,89 (1,50)	3,54 (2,75)	-0,61 (1,88)
Benzylsalicylat	228,25	4,71 (2,03)	4,02 (2,32)	1,29 (1,92)
Bacdanol	216,41	3,99 (1,64)	4,72 (2,24)	2,06 (1,86)
3H2M4P	126,11	5,48 (1,56)	6,79 (2,33)	2,87 (1,95)

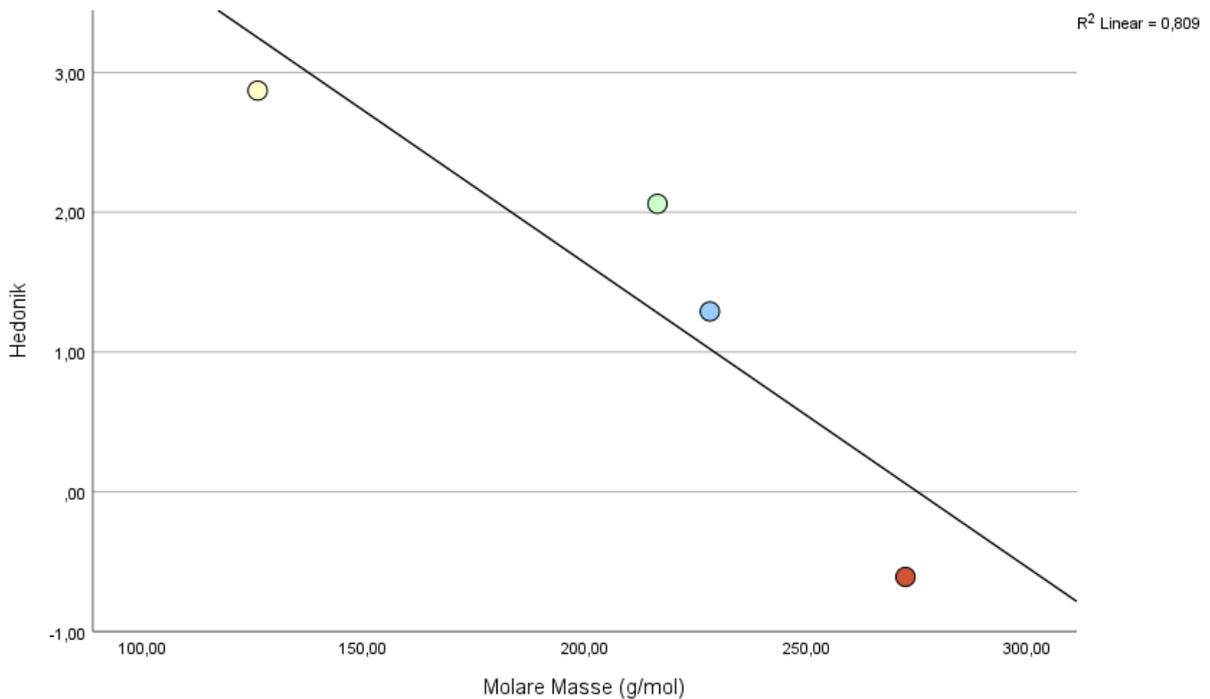
**Tabelle 24: Einfluss der molaren Masse auf Riechschwelle, Intensität und Hedonik** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die molare Masse der Duftstoffe (n=335).



**Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Riechschwelle** Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P.



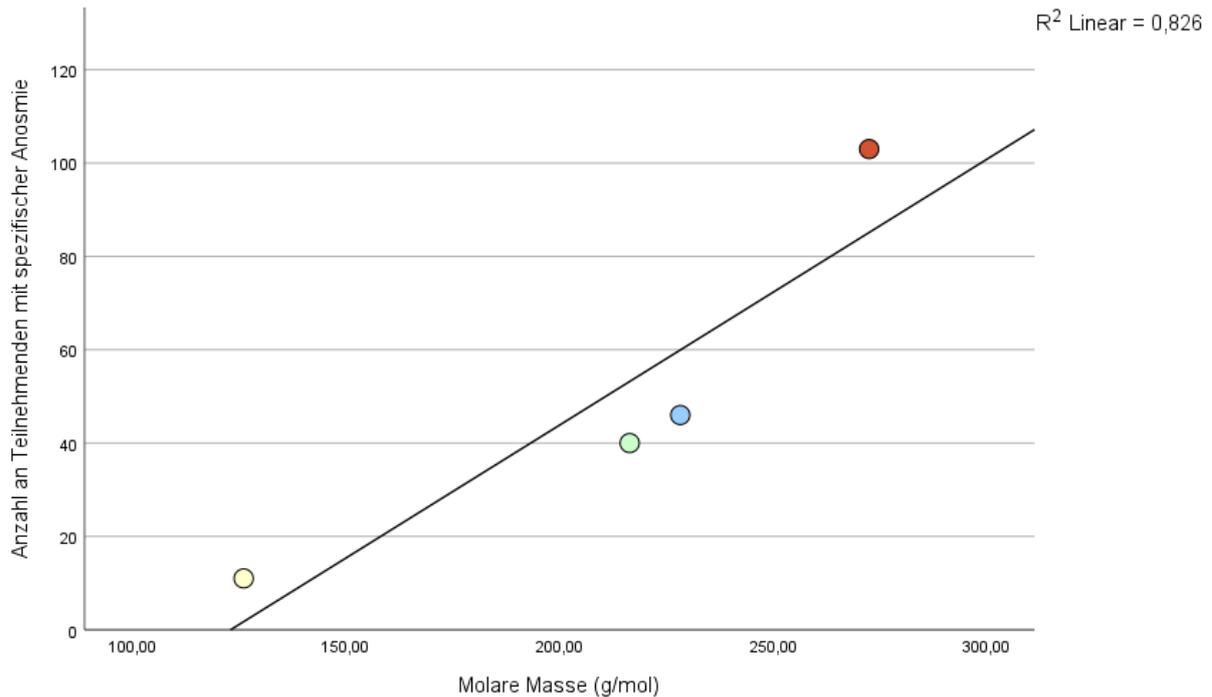
**Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Intensitätswahrnehmung** Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P.



**Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Hedonikwahrnehmung** Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P.

### Einfluss der molaren Masse auf das Vorkommen von Anosmien

Von den 335 StudienteilnehmerInnen wiesen 103 eine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon auf, 46 gegenüber Benzylsalicylat, 40 für Bacdanol und 11 für 3H2M4P. Somit waren mehr umso Teilnehmende gegenüber einem Duftstoff anosmisch, je höher dessen molare Masse war. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0,91.



**Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Häufigkeit spezifischer Anosmien** Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P.

#### 4.7 Nachuntersuchung Androstenon

An der Nachuntersuchung nahmen 10 Proband:innen teil. Davon wären 6 männlich und 4 weiblich. Das Durchschnittsalter zu Beginn des Trainings dieser Gruppe lag bei 27,1 Jahre (SD: 10,91, Minimum: 19, Maximum; 51). Die durchschnittliche Trainingszeit betrug 58,1 Tage (SD: 4,97). Zwischen dem Ende des Riechtrainings und der Wiedervorstellung zur Nachuntersuchung lagen im Schnitt 576,1 Tage (SD: 38,9).

Vergleich t1 und t2: Die durchschnittliche Riechschwelle war nach dem Riechtraining signifikant höher (M: 3,45, SD: 1,15) als zuvor (M: 1,10, SD: 0,20) ( $p=0,005$ ). Auch die durchschnittliche Intensitäts-Bewertung von Androstenon stieg durch das Riechtraining signifikant ( $p=0,007$ ). Die Bewertung der Hedonik war hingegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,48$ ).

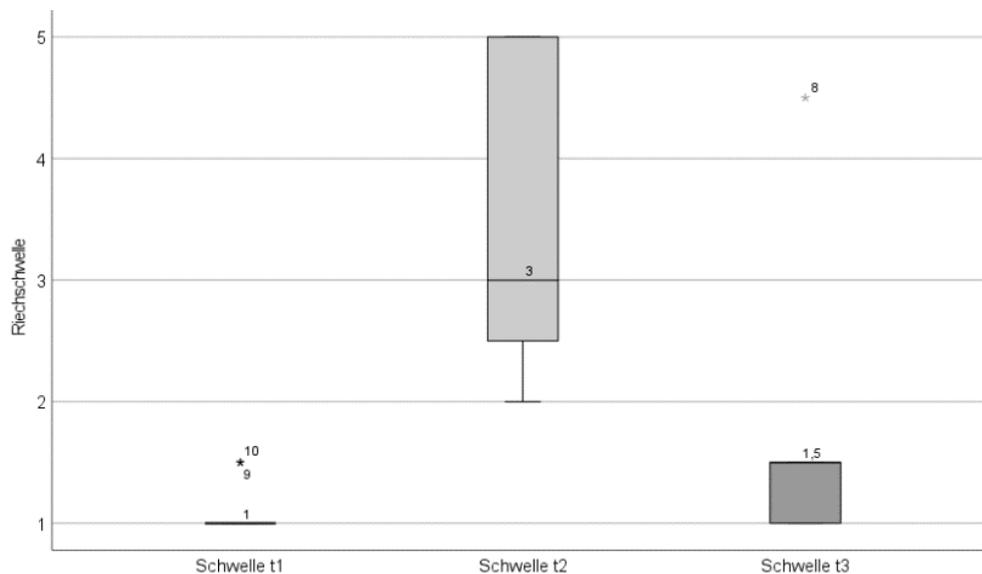
Vergleich t2 und t3: Zur Wiedervorstellung war die durchschnittliche Riechschwelle (M: 1,60, SD: 0,99) im Vergleich zum Zeitpunkt t2 nach dem Riechtraining signifikant gesunken ( $p=0,014$ ). Nur bei einem der 10 Teilnehmenden lag die Riechschwelle zum Zeitpunkt t3 noch im osmischen Bereich und sogar leicht höher als zu t2 (t2: 3,5; t3: 4,5). Bei den anderen 9 VP lag die Riechschwelle zu t3 wieder im anosmischen Bereich. Im Gegensatz dazu zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Intensitäts-Angabe ( $p=0,48$ ) und der Hedonik ( $p=0,92$ ).

Vergleich t1 und t3: Im Vergleich zu den Durchschnittswerten vor dem Riechtraining (t1) war die Riechschwelle in der Nachuntersuchung (t3) nicht signifikant verschieden ( $p=0,06$ ). Auch

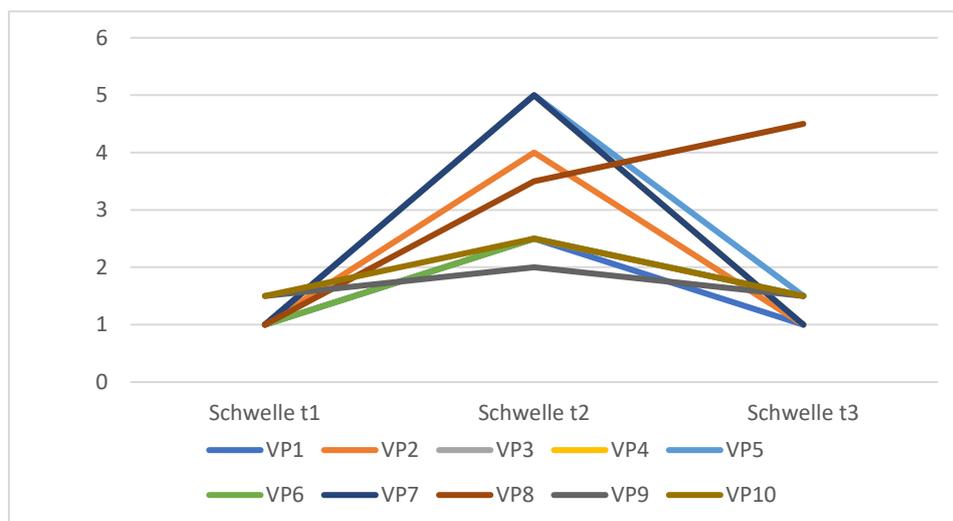
bei der Hedonik zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten ( $p=0,67$ ). Hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Intensitätsbewertung ( $p=0,018$ ).

Androstenon (n=10)	Vor OT (t1)	Nach OT (t2)	Nachuntersuchung (t3)
Ø Schwelle (SD)	1,10 (0,20)	3,45 (1,15)	1,60 (0,99)
Ø Intensität (SD)	0,70 (0,64)	3,30 (1,90)	2,90 (2,07)
Ø Hedonik (SD)	0,10 (0,3)	0,30 (1,00)	0,30 (1,73)

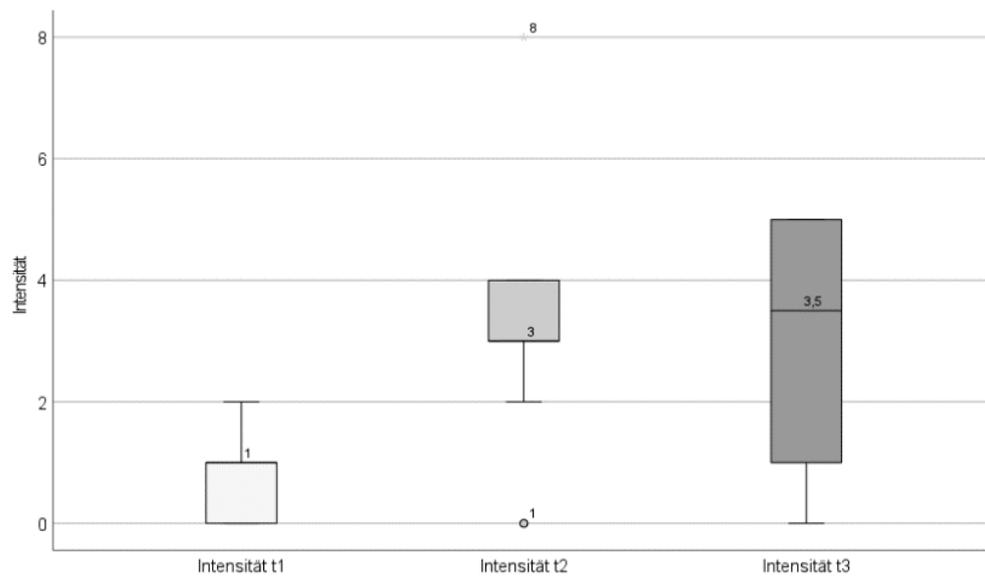
**Tabelle 25: Wahrnehmung von Androstenon zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwelle, Intensität und Hedonik von Androstenon zu allen drei Zeitpunkten; t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung (n=10).



**Abbildung 24: Riechschwelle von Androstenon zu t1, t2 und t3** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=10). t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung



**Abbildung 25: Riechschwelle von Androstenon zu t1, t2 und t3;** Für jede Versuchsperson (VP) einzeln dargestellt; t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung



**Abbildung 26: Intensitätswahrnehmung von Androstenon zu t1, t2 und t3** Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte. (n=10). t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Proband:innen mit spezifischer Anosmie gegenüber Androstenon, Bacdanol, Benzylsalicylat oder 3H2M4P zu ermitteln, ob ein Riechtraining bei Versuchspersonen mit spezifischer Anosmie für Androstenon zu einer Verbesserung der Riechwahrnehmung dieser Duftstoffe, insbesondere aber von Androstenon, führt. Darüber hinaus sollte dabei der Einfluss von bestimmten Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors „OR7D4“ auf den Trainingseffekt von Androstenon untersucht werden. Als weitere sekundäre Faktoren wurde der Zusammenhang zwischen molarer Masse und dem Vorkommen spezifischer Anosmien sowie der Einfluss des Riechtrainings auf das individuelle Wohlbefinden, Lebenszufriedenheit und die Bedeutung der Geruchswahrnehmung betrachtet. Abschließend wurde bei einigen wenigen Proband:innen eine Langzeituntersuchung durchgeführt, um den längerfristigen Effekt des Riechtrainings zu beurteilen.

Die Ergebnisse der Studie werden im Folgenden einzeln näher betrachtet und diskutiert.

### 5.1 Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

#### 5.1.1 Vorkommen spezifischer Anosmien

Von den insgesamt 335 Teilnehmenden wiesen 103 VP eine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon (30,8%) auf, 46 gegenüber Benzylsalicylat (13,7%), 40 gegenüber Bacdanol (11,9%) und 11 für 3H2M4P (3,3%). In toto wiesen 156 der 335 Teilnehmenden eine spezifische Anosmie auf (46,6%).

In mehreren früheren Studien wurde das Phänomen und die Häufigkeit spezifischer Anosmien für die hier verwendeten Duftstoffe untersucht. So gibt es einige Untersuchungen über die spezifische Anosmie gegenüber Androstenon, jedoch variiert der prozentuale Anteil derer, die Androstenon nicht wahrnehmen können, teilweise stark. Je nach Studie, Geschlecht und gewählten Kriterien liegt dieser Anteil z.B. bei ca. 10% (Hirth et al., 1986; Pause et al., 1999), 30% (Mainland et al., 2002) oder auch fast 50% (Amoore et al., 1977; Voznessenskaya & Klyuchnikova, 2017). Insgesamt weisen so, je nach Studie, zwischen ca. 2 und 75% eine spezifische Anosmie für Androstenon auf, bei einem Mittelwert für Männer und Frauen von 27,5% (Bremner et al., 2003; Stevens & O'Connell, 1995; Triller et al., 2008). Für Bacdanol lag die prozentuale Rate von spezifischen Anosmien bei Erwachsenen in einer vorangegangenen Studie bei 20,4% (Croy et al., 2015). In einer anderen Studie mit Kindern und Jugendlichen lag diese wesentlich höher (bei 39,8%), wobei sich jedoch die Häufigkeit spezifischer Anosmien mit dem Heranwachsen der Kinder verringerte und nur noch 13,8% der 12 bis 14-jährigen eine spezifische Anosmie für Bacdanol aufwiesen (Zou et al., 2020). In einer weiteren Studie mit Erwachsenen wiesen 12,1% eine spezifische Anosmie für 3H2M4P auf und 9,6% für Benzylsalicylat (Croy et al., 2015) bzw. 11,2% der 12

bis 14-Jährigen bezüglich 3H2M4P in der bereits erwähnten Studie von Zou et al., 2020. Die in der vorliegenden Studie erhobenen prozentualen Häufigkeiten entsprechen somit etwa denen vorangegangener Studien. Etwaige Abweichungen lassen sich auf die unterschiedlichen Kohortengrößen sowie Unterschiede in den verwendeten Konzentrationen der Duftstoffe und den festgelegten Grenzwerten der Riechschwelle für das Vorliegen einer spezifischen Anosmie zurückführen. Ein solches „Cut-off-Kriterium“ wurde beispielsweise von Herberhold definiert: eine spezifische Anosmie sei das Unvermögen, einen im Vergleich zur normalen Riechschwelle 100-mal stärker konzentrierten Duftstoff wahrzunehmen (Croy et al., 2016; Herberhold, 1975). Croy et al., 2016 bestimmten die Konzentration eines Geruchstoffes, welche die Hälfte der Stichprobe wahrnahm und werteten Teilnehmende, die den Geruch auch bei 100-fach höherer Konzentration nicht wahrnehmen konnten, dementsprechend als spezifisch anosmisch (Croy et al., 2016). Unterschiede in den gewählten Cut-off-Kriterien führen somit je nach Studie zu Abweichungen in der Anzahl gefundener spezifischer Anosmien. Der in der vorliegenden Studie gewählte Cut-off-Wert entsprach nicht dem von Herberhold vorgeschlagenen Kriterium, sondern erfolgte auf Basis der an einer Stichprobe durchgeführten Voruntersuchung sowie einheitlich für alle verwendeten Duftstoffe, wobei das Unvermögen, die Duftstoffe in den Verdünnungsstufen 1 und 1,5 wahrzunehmen, als spezifisch anosmisch gewertet wurde. Hinzu kommen Unterschiede in den verwendeten Konzentrationen der Duftstoffe im Vergleich zu vorangegangenen Studien. Somit ist z.B. anzunehmen, dass in der durchgeführten Studie der Cut-off-Wert für spezifische Anosmie gegenüber 3H2M4P bei vergleichsweise hohen Duftstoffkonzentrationen gewählt wurde und dadurch zu einer geringeren prozentualen Anzahl an spezifischen Anosmien im Vergleich zu vorhergehenden Studien geführt hat.

In der vorliegenden Studie wurden 5 bzw. 6 Verdünnungsstufen von Androstenon verwendet (siehe Kapitel 3.3). Die höchste Konzentration entsprach 50 µg/g, die zweithöchste 5 µg/g und die dritthöchste 0,5 µg/g. Diese Verdünnungsstufen entsprechen nicht den häufig verwendeten Duftreihen mit 12 bzw. mehr Konzentrationsstufen, wie z.B. von Möller et al., 1999. Gleichwohl wurde bereits in anderen vorhergehenden Studien mit den gleichen Konzentrationen wie in der vorliegenden Studie gearbeitet. So verwendeten z.B. Mörlein et al., 2013 ebenfalls 50-, 5- und 0,5 µg/g Androstenon, jedoch keine weiteren Verdünnungsstufen (Mörlein et al., 2013). Ein Vorteil gegenüber der Verwendung dieser wenigen Verdünnungen liegt in der Zeitersparnis beim Testen auf spezifische Anosmie. Bei den in der vorliegenden Studie und unter anderem von Mörlein et al., 2013 verwendeten Androstenon-Verdünnungen entspricht der Faktor 100 etwa 8 binären Konzentrationsstufen, welche üblicherweise in den „Staircase“-Protokollen verwendet werden (Mörlein et al., 2013). Mit den in dieser Studie verwendeten 5 bzw. 6 Verdünnungsstufen wird somit ein großer Bereich möglicher Konzentrationen abgedeckt, jedoch mit insgesamt weniger Duftproben

und somit zu Lasten der Genauigkeit. Entsprechend der methodischen Unterschiede, z.B. mit Blick auf die Androstenonkonzentrationen und Testverfahren zur Ermittlung der Riechschwelle, unterscheiden sich die Definitionen und die Häufigkeiten von spezifischer Anosmie gegenüber Androstenon je nach Studie. So präsentierten Mörlein et al., 2013 den Teilnehmenden Filterpapierstreifen, wobei ähnlich der hier angewandten Methode, nur einer von drei Streifen mit Androstenon, die beiden anderen Papierstreifen hingegen mit Lösungsmittel getränkt waren. Die Teilnehmenden wurden als anosmisch gegenüber der verwendeten Konzentration angesehen, sobald sie weniger als 3-mal richtig bei der Identifikation des mit Androstenon getränkten Streifen lagen. In der Trainingsgruppe (n=59) dieser Studie, waren 32,2% der Teilnehmenden vor Trainingsbeginn gegenüber der höchsten Konzentration (50 µg/g) anosmisch. Nach einem 6-wöchigen Training, waren es nur noch 16,9%, dementsprechend konnten 83,1% der Teilnehmenden Androstenon in dieser Konzentration wahrnehmen. In der vorliegenden Studie wurde, wie in Kapitel 3.4.4 beschrieben, eine Kurzform der Riechschwellentestung durchgeführt, um Proband:innen mit spezifischer Anosmie zu identifizieren. Zudem wurden keine duftgetränkten Papierstreifen, sondern Glasflaschen zur Geruchspräsentation verwendet. Dennoch sind die Ergebnisse mit Blick auf die prozentualen Anteile der AnosmikerInnen etwa übereinstimmend. In einer anderen Studie hingegen wurden 16 Verdünnungsstufen hergestellt und Teilnehmende als anosmisch definiert, sobald diese bei der Schwellenmessung mit Hilfe der „two-alternative-staircase-detection“-Methode oberhalb der Verdünnungsstufe 4 lagen (Möller et al., 1999). In der vorliegenden Studie wurde ähnlich dieser Methodik vorgegangen, jedoch nach dem Prinzip der Sniffin'-Sticks Schwellentestung (siehe Kapitel 3.4.3 und 3.4.4) mit drei Alternativen und nur drei statt sieben Wendepunkten. Entsprechend der unterschiedlichen Methoden unterscheiden sich die Definitionen von spezifischer Anosmie und erklären somit möglicherweise auch die teilweise stark verschiedenen Anteile an Anosmien gegenüber Androstenon. Die in dieser Studie verwendete Methodik stellt lediglich ein Screening-Verfahren dar und kann in zukünftigen Studien z.B. durch eine Ausweitung der Schwellentestung auf 7 Wendepunkte erweitert und präzisiert werden.

In der vorliegenden Studie wiesen insgesamt etwa 46,6% der Teilnehmenden eine spezifische Anosmie auf. Nach einer Studie von Croy et al., 2015 sind spezifische Anosmien bei fast jedem Menschen zu finden, wonach diese ein Prinzip der olfaktorischen Verarbeitung darstellen und keine Seltenheit sind. Die Wahrscheinlichkeit einer spezifischen Anosmie gegenüber mindestens einem von 20 Duftstoffen liegt demnach bei 51,9%, die Wahrscheinlichkeit bei 100 Duftstoffen bei 98,3%. (Croy et al., 2015)

Das häufige Vorkommen spezifischer Anosmien konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die hohe Anzahl an spezifischen AnosmikerInnen lässt sich unter anderem mit der Duftauswahl erklären, da speziell Stoffe mit nachweislich hoher Rate an spezifischen

Anosmien genutzt wurden. Darüber hinaus wurde die Testung der Riechschwelle in der vorliegenden Studie verkürzt als „Screening“-Verfahren durchgeführt. Das könnte zu ungenaueren Ergebnissen geführt und gleichzeitig die Unterscheidung von Hyposmie und Anosmie erschwert haben, sodass unter den als anosmisch gewerteten Proband:innen möglicherweise auch Teilnehmende mit nur einer Hyposmie gegenüber den Duftstoffen waren. Zum Beispiel wurde in einer früheren Studie vermutet, dass der Anteil an Personen mit spezifischer Anosmie für Androstenon in Wahrheit nur zwischen 1,8 und 5,96% liege (Bremner et al., 2003).

### 5.1.2 Einfluss der molaren Masse

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Duftstoffe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer molaren Massen. Die höchste Masse weist Androstenon mit 272,43 g/mol auf, gefolgt von Benzylsalicylat (228,25 g/mol), Bacdanol (216,41 g/mol) und 3H2M4P (126,11 g/mol). Die Anzahl der gefundenen spezifischen Anosmien gegenüber den Duftstoffen stieg mit der molaren Masse dieser. So wiesen 103 VP eine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon auf, 46 gegenüber Benzylsalicylat, 40 für Bacdanol und 11 für 3H2M4P. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei 0,91. Ein solcher Zusammenhang zwischen molarer Masse und spezifischer Anosmie stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein. So konnte nachgewiesen werden, dass die Prävalenz spezifischer Anosmien für schwere Duftmoleküle höher ist, als für solche mit einer niedrigen molaren Masse (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020). Dies könnte sich unter anderem mit einer schlechteren Durchgängigkeit schwerer Moleküle durch den Riechschleim erklären lassen (Croy et al., 2015, 2016). Als weitere Ursache kommt eine geringere Expression von Riechrezeptoren für schwere, komplexe Duftstoffe in Frage (Poletti et al., 2017). Weiterhin wurde in einer Studie von Araneda et al. der Einfluss der Kettenlänge von Duftstoffen auf die Bindungsfähigkeit untersucht. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass mit zunehmender Größe und Komplexität der Duftstoffe, und damit auch mit höherer molarer Masse, die Duftmoleküle schlechter in die ihnen zugehörigen Bindungstaschen der Riechrezeptoren passen und diese somit schlechter aktivieren können. (Araneda et al., 2000) In einer Studie von Croy et al. war zudem die Anzahl spezifischer Anosmien für blumige und Nahrungsmittel-assoziierte Gerüche geringer als für Sandelholz-/Moschus-artige (Croy et al., 2015). Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, wobei hier das malzig-süßlich riechende 3H2M4P die geringste Anzahl an spezifischen Anosmien zeigte, hingegen das Moschus-artige Androstenon und das Sandelholz-artige Bacdanol wesentlich höhere Raten. Gleichzeitig wurden in der vorliegenden Studie die Duftstoffe mit steigender molarer Masse als weniger intensiv wahrgenommen. Auch bei Puschmann 2013 war die Intensitätswahrnehmung kleinerer Duftmoleküle höher als für größere (Puschmann 2013). Dies lässt sich möglicherweise auf die gleichen Erklärungsansätze zurückführen, indem schwerere Moleküle insgesamt

schlechter wahrgenommen werden können, da diese vermutlich unter anderem den Riechschleim schlechter durchdringen können als kleinere und leichtere Moleküle (Croy et al., 2016) und es so zu einer geringeren Intensitätswahrnehmung kommt.

### 5.1.3 Abhängigkeit der Ergebnisse der Duftstoffwahrnehmung von weiteren Faktoren

#### Geschlecht

Das Geschlecht schien in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die im Screening gemessenen Riechschwellenwerte zu haben. Obwohl die Unterschiede hinsichtlich der Riechschwellen für die verwendeten Duftstoffe nicht als signifikant nachgewiesen werden konnten, wiesen Teilnehmerinnen durchschnittlich niedrigere Riechschwellen und somit eine höhere Sensitivität als die männlichen VP auf. Auch auf die Bewertung der Intensität der Duftstoffe war kein signifikanter Einfluss des Geschlechts feststellbar, wobei jedoch auch hier Frauen die Intensität von Androstenon, Benzylsalicylat und 3H2M4P insgesamt im Durchschnitt höher bewerteten als männliche Teilnehmer. Diese Ergebnisse stimmen mit denen früherer Studien überein, in denen gezeigt wurde, dass Frauen bezüglich ihrer olfaktorischen Wahrnehmung Männern überlegen sind und unter anderem eine höhere Sensitivität für viele Duftstoffe aufweisen sowie deren Intensität höher bewerteten (Brand & Millot, 2001; Dalton et al., 2002; Koelega & Köster, 1974; Wysocki & Gilbert, 1989). Darüber hinaus bewerten die männlichen Teilnehmer in der durchgeführten Studie die Hedonik von Androstenon im Mittel als signifikant weniger unangenehm als die Studienteilnehmerinnen ( $p=0,002$ ). Ein solch signifikanter Unterschied zeigte sich nicht bezüglich der anderen Duftstoffe. Der beobachtete Unterschied in der Hedonik-Bewertung von Androstenon entspricht den Ergebnissen früherer Studien, in denen Männer Androstenon als signifikant angenehmer bewerteten als Teilnehmerinnen (Griffiths & Patterson, 1970; Wysocki & Gilbert, 1989).

Für keinen der verwendeten Duftstoffe konnte ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie nachgewiesen werden. Von allen männlichen Teilnehmern ( $n=129$ ) wiesen 35,7% eine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon auf. Von den insgesamt 206 Teilnehmerinnen waren 27,7% anosmisch für Androstenon. Dieser Unterschied konnte zwar nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p=0,12$ ), dennoch war der prozentuale Anteil männlicher Teilnehmer mit spezifischer Anosmie für Androstenon insgesamt höher, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien ist. So konnte gezeigt werden, dass Frauen Androstenon mit höherer Wahrscheinlichkeit wahrnehmen können als Männer (Dalton et al., 2002). Zudem liegt der Anteil männlicher Anosmiker laut früheren Studien zwischen 26,8% und 44,3%, wohingegen nur 7,6% bis 25% der Frauen anosmisch für Androstenon sind (Baydar et al., 1993; Brand & Millot, 2001; Dorries et al., 1989; Griffiths & Patterson, 1970). Diese Angaben stimmen mit

denen in der durchgeführten Studie etwa überein, wobei hier der prozentuale Anteil der Anosmikerinnen bei etwas mehr als 25% lag, was jedoch wiederum auf die gewählten Kriterien für spezifische Anosmie sowie der Konzentration der Duftstoffe in der durchgeführten Studie zurückzuführen sein kann. Für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Sensibilität gegenüber Androstenon existieren verschiedene Erklärungsansätze: So konnte nachgewiesen werden, dass männlicher Achselschweiß signifikant höhere Konzentrationen von Androstenon enthält als der von Frauen (Gower et al., 1985). Dies gilt auch für das strukturell ähnliche Androstadienon (4,16-androstadien-3-one), wobei auch hier die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Geruchswahrnehmung beobachtet werden konnten und unter anderem auf eine Desensibilisierung von Männern im Verlauf der Pubertät durch die dauerhafte Exposition gegenüber dem eigenen Körpergeruch zurückzuführen sein könnten (Hummel et al., 2005; Nixon et al., 1988). Auch für Androstenon wird dieser Effekt diskutiert, steht jedoch gleichzeitig im Widerspruch mit der durch Riechtraining und damit dauerhafter Exposition gegenüber Androstenon induzierten Steigerung der Empfindlichkeit bei Anosmie (Dorries et al., 1989; Wysocki et al., 1989). Darüber hinaus sind Einflüsse auf die Zusammensetzung der Riechschleimhaut durch hormonelle Veränderungen denkbar, welche zu einer erschwerten Bindung von Androstenon an entsprechende Rezeptoren führen könnte (Dorries et al., 1989).

Für Benzylsalicylat und 3H2M4P wiesen weibliche und männliche VP ungefähr gleiche Raten an spezifischer Anosmie auf, sodass hier kein signifikanter, geschlechtsabhängiger Unterschied festgestellt werden konnte. So war die Rate an Männern mit spezifischer Anosmie gegenüber Benzylsalicylat nur etwas höher (15,5%) als für Frauen (12,6%), für 3H2M4P überwog der weibliche Anteil leicht (3,4% zu 3,1%). Ähnlich wie bei Androstenon waren jedoch prozentual etwas mehr männliche als weibliche Teilnehmer gegenüber Bacdanol anosmisch (15,5% zu 9,7%). Auch dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Das geschlechtsunabhängige Vorhandensein einer spezifischen Anosmie gegenüber 3H2M4P und Bacdanol entspricht den Ergebnissen früherer Studien bei Kindern, welche auch keinen solchen Unterschied feststellen konnten (Zou et al., 2020).

Insgesamt wiesen so, mit Ausnahme von 3H2M4P, mehr männliche als weibliche VP eine spezifische Anosmie gegenüber den verwendeten Duftstoffen auf. Ob dies auf die meist bessere olfaktorische Wahrnehmung von Frauen oder andere Faktoren, wie individuelle Rezeptorausstattung, Motivation oder Konzentration zurückzuführen ist, kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht abschließend geklärt werden.

### Alter

Das Durchschnittsalter aller 335 Proband:innen betrug 27,1 Jahre (SD: 7,14, Maximum 52, Minimum 18). Ältere Proband:innen wurden von der Studie ausgeschlossen, da das

Riechvermögen nachweislich im Alter nachlässt und sich bei ca. jedem Viertem über 52 eine Riechminderung feststellen lässt (Hummel, 2014; Murphy et al., 2002). Zwischen den identifizierten AnosmikerInnen und OsmikerInnen konnte kein statistisch signifikanter Altersunterschied festgestellt werden. Auch mit Blick auf die einzelnen Duftstoffe zeigte sich für keinen der in der vorliegenden Studie verwendeten Duftstoffe ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie. Somit konnte in der durchgeführten Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Auftreten einer spezifischen Anosmie festgestellt werden. Bezüglich Androstenon wurde in vorhergehenden Studien eine Zunahme spezifischer Anosmie im Rahmen des Heranwachsens festgestellt: So ist der Anteil Androstenon-sensibler männlicher Probanden nach der Pubertät (15 bis 20 Jahre) deutlich geringer als präpubertär (9-14 Jahre), gleichzeitig ist auch die postpubertäre Riechschwelle bei den verbleibenden Androstenon-Osmikern höher als präpubertär (Dorries et al., 1989). Auch bei Frauen konnte eine Zunahme an spezifischer Anosmie gegenüber Androstenon im Alter festgestellt werden, wenn auch geringer ausgeprägt; bei den verbleibenden Androstenon osmischen Frauen erniedrigte sich jedoch die Riechschwelle mit steigendem Alter (Dorries et al., 1989).

Darüber hinaus konnte in früheren Studien eine Abnahme von spezifischen Anosmien gegenüber Bacdanol und 3H2M4P bei Kindern im Laufe des Heranwachsens festgestellt werden (Zou et al., 2020). Die Autoren führen diese Abnahme auf mögliche Veränderungen in der Expression von Riechrezeptoren im Laufe des Heranwachsens sowie auf mögliche Umwelteinflüsse und Veränderungen in der Zusammensetzung des Riechschleims zurück. Auch die sich mit dem Alter verbessernden kognitiven Fähigkeiten und die damit einhergehende höhere Konzentrationsfähigkeit könnten einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Duftstoffe haben. Darüber hinaus konnte für diese nicht-steroidalen Duftstoffe kein geschlechtsabhängiger Effekt festgestellt werden. (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020)

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden nur Teilnehmende über 18 Jahren eingeschlossen, sodass kein Vergleich von prä- und postpubertär stattfinden kann. Im Vergleich zu den 5-14-jährigen Kindern war Rate an spezifischen Anosmien für Bacdanol und 3H2M4P in dieser Studie jedoch deutlich geringer (vgl. 39,8% und 11,9% für Bacdanol und 22,5% bzw. 3,3% für 3H2M4P) (Zou et al., 2020), was der von Zou et al. gefundenen Abnahme an spezifischen Anosmien für diese Duftstoffe mit zunehmendem Alter entsprechen könnte. Gleichzeitig ist auch hier der Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen und Duftdarbietungsmethoden und der daraus resultierende Unterschied in der Definition spezifischer Anosmie auf die Häufigkeiten zu betrachten.

#### 5.1.4 Mehrfache Anosmien

Von allen Teilnehmenden (n=335) wiesen 30 VP (9%) eine spezifische Anosmie gegenüber zwei bzw. 7 VP (2,1%) gegenüber drei der verwendeten Duftstoffe auf. Bezogen auf die

gefundene Anzahl aller AnosmikerInnen (n=156) sind dies 19,2% bzw. 4,5%. Es gab keinen Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie gegenüber allen 4 Duftstoffen. Am häufigsten kamen Anosmien für Androstenon und Benzylsalicylat (n=13) sowie Androstenon und Bacdanol (n=7) und Benzylsalicylat und Bacdanol (n=8) vor. Zou et al., 2020 verwendeten in ihrer Studie drei Duftstoffe: Bacdanol, Methylsalicylat und 3H2M4P. Auch sie fanden Proband:innen mit mehrfachen Anosmien. So zeigten 17,3% eine spezifische Anosmie für zwei der verwendeten Duftstoffe und 13,1% für alle drei Düfte. (Zou et al., 2020) Somit scheint das Vorliegen mehrfacher spezifischer Anosmien keine Seltenheit zu sein. Insbesondere im Hinblick darauf, dass in der Studie von Zou et al., 2020 sowie in der vorliegenden Studie Duftstoffe verwendet wurden, von denen eine vergleichsweise hohe Rate an spezifischen Anosmien bereits bekannt ist und somit die Wahrscheinlichkeit mehrfacher spezifischer Anosmien erhöht ist. In der vorliegenden Studie wiesen einige Teilnehmende mit einer spezifischen Anosmie gegenüber Benzylsalicylat zugleich eine spezifische Anosmie für Bacdanol auf. Dieser Zusammenhang konnte als einziger als signifikant nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Dies könnte möglicherweise auf den ähnlichen Geruch beider Duftstoffe sowie die ähnliche molare Masse zurückzuführen sein. Möglicherweise werden auch Riechrezeptoren, welche bei der Wahrnehmung von Benzylsalicylat eine Rolle spielen ebenso von Bacdanol aktiviert. Es ist denkbar, dass Individuen, welche diese Art von Rezeptoren nicht oder in geringerer Anzahl aufweisen, somit für beide Duftstoffe weniger empfindlich wären.

#### 5.1.5 Geruchsbeschreibung von Androstenon

Von den Teilnehmenden, welche Androstenon wahrnehmen konnten (n=232), wurde die Intensität im Mittel mit 4,5 und die Hedonik mit -0,9 bewertet. Insgesamt überwog der Anteil an osmischen VP, welche Androstenon als „eher unangenehm“ empfanden (53%), gegenüber denen, welche Androstenon als „neutral“ (26,3%) oder „eher angenehm“ (20,7%) bewerteten. Die am häufigsten verwendeten Geruchsbeschreibungen, welche eher negativ assoziiert wurden, waren: Schweiß, Urin, Moschus, herb, tierartig, salzig, Ammoniak, unangenehm stechend, bitter, beißend, sauer, chemisch und ekelhaft. VP, welche den Geruch als „eher angenehm“ empfanden, beschrieben diesen häufiger mit „Vanille“, „süß“, „honigartig“, „erdig“ oder „blumig“. Insgesamt zeigt sich, dass nicht nur die Intensität, sondern auch der Geruch (Hedonik) von Androstenon sehr unterschiedlich wahrgenommen wurde. Dabei wurde Androstenon von den Teilnehmern als signifikant weniger unangenehm empfunden als von den Teilnehmerinnen ( $p < 0,002$ ). Es existieren verschiedene Erklärungsansätze, wie diese unterschiedliche Wahrnehmung des gleichen Duftstoffes zustande kommen könnte. Es wäre möglich, dass Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors 7D4 einen Einfluss haben: So stellten Keller et al., 2007 fest, dass Individuen mit dem mit dem RT/RT-Genotyp Androstenon insgesamt unangenehmer empfanden als

solche mit dem RT/WM- oder WM/WM-Genotyp. Unter den 21 am häufigsten verwendeten Deskriptoren befanden sich in dieser Studie unter anderem „widerlich“, „bitter“, „Urin“, „Ammoniak“, „schweißig“, „chemisch“, „süß“, „Vanille“, „faulig“, „aromatisch“, „abgestanden“. Teilnehmende mit dem RT/WM-Genotyp beschrieben Androstenon dabei signifikant häufiger als „Vanille“ und seltener als „widerlich“. (Keller et al., 2007)

Auch in der vorliegenden Studie wurde von einigen VP der OR7D4-Genotyp analysiert, um dessen Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon und den Trainingserfolg zu untersuchen. Die entsprechenden Ergebnisse, auch in Bezug auf die Hedonik von Androstenon, werden im entsprechenden Kapitel 5.3 „Einfluss des OR7D4-Genotyps“ diskutiert. Des Weiteren wurde in mehreren vorangegangenen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Menstruationszyklus respektive der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und der Hedonik-Wahrnehmung von Androstenon beobachtet. So bewerteten Frauen unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva Androstenon häufiger als unangenehm, wohingegen Frauen mit natürlichem Zyklus dieses insbesondere in der Lutealphase eher als neutral bewerteten (Renfro & Hoffmann, 2013). In einer anderen Studie beurteilten Frauen zum Zeitpunkt der Ovulation Androstenon als am angenehmsten (Hummel et al., 1991). Eine Rolle von Androstenon als „sozialer“ Duftstoff bleibt somit denkbar. In der vorliegenden Studie wurden die Zyklusphasen der weiblichen VP nicht erfasst und die Einnahme oraler Kontrazeptiva stellte kein Ausschlusskriterium dar, sodass diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann. Dorries et al., 1989 stellten fest, dass Teilnehmende, die Androstenon als unangenehm empfanden, signifikant niedrigere Riechschwellen hatten als jene, die Androstenon als neutral oder angenehm bewerteten (Dorries et al., 1989). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der vorliegenden Studie: obwohl nicht statistisch signifikant ( $p=0,07$ ), wiesen Teilnehmende, welche Androstenon als eher unangenehm bewerteten, eine durchschnittlich etwas niedrigere Riechschwelle (M: 3,80) auf als solche, welche Androstenon als neutral (M: 3,56) oder eher angenehm (M: 3,58) bewerteten. Insgesamt sind somit verschiedene Einflüsse auf die Wahrnehmung von Androstenon denkbar. Die individuell unterschiedliche Wahrnehmung von Androstenon als unangenehm, angenehm, neutral oder geruchslos (Araneda & Firestein, 2004; Dorries et al., 1989) konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie gaben zudem einige Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon eine Geruchsbeschreibung an. Dies erscheint zunächst widersprüchlich, da bei spezifischer Anosmie keine Wahrnehmung des Duftstoffes zu erwarten wäre. Das spiegelt sich auch darin wider, dass ein Großteil der AnosmikerInnen die Hedonik von Androstenon mit „0“ bewertete. Geruchsbeschreibungen wie „unangenehm stechend“ oder „beißend“ lassen sich möglicherweise auf einen trigeminalen Reiz durch den Duftstoff zurückführen, welcher jedoch von der eigentlichen Geruchswahrnehmung unterschieden werden muss

(Boyle et al., 2006; Croy et al., 2016; Iannilli et al., 2013). Andere Wahrnehmungen wie „süß“ oder „floral“ könnten auch auf eine Wahrnehmung des Lösungsmittels zurückzuführen sein. Darüber hinaus ist durch die gewählten Konzentrationen die Unterscheidung von Hyposmie und Anosmie in der vorliegenden Studie eventuell beeinträchtigt (siehe Kapitel 5.1.1). Bei als anosmisch gewerteten hyposmischen VP könnten eine Restwahrnehmung von Androstenon vorhanden gewesen sein, die in der Schwellentestung zwar nicht die Unterscheidung vom Lösungsmittel ermöglichte, jedoch bei bewusster Präsentation des Duftstoffes zur Angabe von Geruchsqualitäten führte. Zudem wurden auch Teilnehmende mit der Riechschwelle „1,5“ als anosmisch gewertet. Denkbar wäre auch, dass einige VP durch das Wissen an einer Studie teilzunehmen aufgrund der Erwartungshaltung „etwas riechen zu müssen“ Antworten gaben.

## 5.2 Ergebnisse des Riechtrainings

### 5.2.1 Androstenon

#### Riechschwelle:

In der vorliegenden Studie wurden die Teilnehmenden in drei Trainingsgruppen eingeteilt (siehe Kapitel 4.3). Die Ergebnisauswertung erfolgte für alle drei Gruppen getrennt. Von den 68 Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon in Gruppe 1 konnten 49 Androstenon nach dem durchschnittlich 8-wöchigem Riechtraining wahrnehmen (72%), 19 VP zeigten hingegen keine Verbesserung der Wahrnehmung gemessen an der Riechschwelle (28%). Insgesamt konnte die Riechschwelle in dieser Gruppe durch das Riechtraining signifikant verbessert bzw. erniedrigt werden ( $p < 0,001$ ). Die Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining und damit der Verlust der spezifischen Anosmie gegenüber diesem Duftstoff ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorangegangener Studien (Mainland et al., 2002; Möller et al., 1999; Pause et al., 1999; L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). Wysocki et al., 1989 führten ein 6-wöchiges Riechtraining durch, bei dem die Teilnehmenden 3-mal täglich für 3 Minuten an Androstenon riechen sollten. Die Hälfte der initial Androstenon-anosmischen Teilnehmenden konnte dieses nach dem Riechtraining wahrnehmen, wobei die Veränderung der Riechwahrnehmung sowohl qualitativ als auch quantitativ nachgewiesen werden konnte. So wiesen 50% der Proband:innen nach dem Riechtraining eine um mindestens 3 Verdünnungsstufen erniedrigte Riechschwelle auf und von diesen sensibilisierten VP konnten wiederum 80% Androstenon nach dem Training eine Geruchsqualität zuordnen. (Wysocki et al., 1989) In einer anderen Studie von Wang et al., 2004 wurde über einen 3-wöchigen Zeitraum 3-mal täglich ein Riechtraining mit Androstenon bei initialer Anosmie für diesen Duftstoff durchgeführt. Auch hier konnte eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle nachgewiesen werden (L. Wang et al., 2004). Ebenso wiesen Mainland et al., 2002 die Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon bei spezifischer Anosmie mit

einem täglich 10-minütigem Riechtraining über 21 Tage nach (Mainland et al., 2002). Die in diesen Studien gewählte Dauer des Riechtrainings ist verglichen mit Studien bei PatientInnen mit infektiöser, traumatischer oder krankheitsassoziierter Riechverminderung eher kurz. In solchen Studien lag der gewählte Zeitraum durchschnittlich bei 4 bis 6 Monaten (Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Haehner et al., 2013; Konstantinidis et al., 2013; Sorokowska et al., 2017). Die vorangegangenen Studien von Wysocki et al., 1989, Wang et al., 2004 und Mainland et al., 2002 wurden jedoch bei Riechgesunden durchgeführt und zeigten trotz der vergleichsweise kurzen Dauer des Riechtrainings (3 bzw. 6 Wochen) einen signifikanten Einfluss des Riechtrainings und die Erlernbarkeit des Wahrnehmens von Androstenon bei initial spezifischer Anosmie. In der vorliegenden Studie wurde das Riechtraining durchschnittlich über einen Zeitraum von 8 Wochen (60,6 Tage) durchgeführt, mit einem Trainingserfolg bei insgesamt 72% der Teilnehmenden. Somit scheint bei spezifischer Anosmie bei sonst Riechgesunden auch eine Trainingsdauer von wenigen Wochen auszureichen, um bei der Mehrheit der Teilnehmenden eine Wahrnehmung des entsprechenden Duftstoffes zu erreichen. Nun stellt sich die Frage, welche Mechanismen zur Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon beitragen. Wie bereits eingangs erwähnt, beruht der Erfolg des Riechtrainings vermutlich auf Neuroplastizität, der grundlegenden Fähigkeit des Nervensystems auf Reize mit Reorganisation zu reagieren (Cramer et al., 2011; Sorokowska et al., 2017). Das Vermögen zur Umstrukturierung ist auch im Riechsystem gegeben, wobei hier allgemein zwischen zentraler und peripherer Plastizität unterschieden wird (Wilson et al., 2004).

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze für die Ursachen spezifischer Anosmien und die sich daraus ergebenden möglichen Wirkungsweisen des Riechtrainings. Eine Theorie begründet spezifische Anosmien mit dem Fehlen oder Funktionsverlust peripherer Riechrezeptoren. So könnte durch Riechtraining mit dem entsprechenden Duftstoff die klonale Expression von bestimmten Riechrezeptoren, welche z.B. an der Wahrnehmung von Androstenon beteiligt sind, angeregt und so deren Anzahl und Dichte im Riechepithel erhöht werden (Wysocki et al., 1989). Dieser Prozess wird durch die Fähigkeit der lebenslangen Neurogenese von Riechsinneszellen durch mitotische Teilung der Basalzellen ermöglicht (Beites et al., 2005; Graziadei & Graziadei, 1979; Wysocki et al., 1989). Die vollständige Erneuerung der Riechsinneszellen nimmt ca. 30 bis 45 Tage in Anspruch (Wysocki et al., 1989). In einigen Studien wurde der Effekt der Sensibilisierung gegenüber Androstenon jedoch innerhalb eines kürzeren Zeitraums, teilweise bereits nach einer Woche, nachgewiesen (L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). Somit scheint zumindest bei manchen Menschen auch eine Trainingsdauer unterhalb der Turnover-Zeit der Riechsinneszellen auszureichen, um den Duftstoff wahrnehmen zu können. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise noch weitere Mechanismen an der Sensibilisierung beteiligt

sind. Nicht nur die Erhöhung der Anzahl spezifischer Riechrezeptoren sondern auch die Expression von Rezeptoren mit veränderter Struktur und dadurch erhöhter Affinität zum Duftstoff könnte zu dem Effekt des Riechtrainings beitragen (Wysocki et al., 1989). In einer anderen Studie von Wang et al., 2004 wurden die EOG- und OERP-Signale während des Riechtrainings mit Androstenon bei initial spezifischer Anosmie gemessen. Die EOG repräsentieren dabei periphere, OERP periphere und zentrale Aktivitäten. Die zu Beginn der Studie gemessenen Signale waren bei Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon am geringsten. Dennoch waren die EOG und OERP ungleich Null, woraus geschlussfolgert werden kann, dass eine reine Aktivierung der Riechrezeptoren nicht mit der Wahrnehmung des Duftstoffes gleichzusetzen ist. Wang et al. bringen hierfür zwei mögliche Erklärungsansätze an: zum einen könnte eine insuffiziente Aktivierung von Mitralzellen im Bulbus olfactorius, zum anderen eine deszendierende Inhibition die Weiterleitung des Riechsignals in höhere Hirnzentren verhindern. Nach dem Riechtraining und der erfolgreichen Sensibilisierung der Teilnehmenden gegenüber Androstenon stiegen die Amplituden der EOG und OERP. Da EOG die Summe der ORN-Potentiale widerspiegeln, birgt insbesondere ihre Zunahme den Nachweis gesteigerter peripherer Aktivität. Diese gesteigerte Aktivität der ORN, würde entweder auf der gesteigerten Expression Androstenon-sensitiver Rezeptoren auf bereits vorhandenen ORN beruhen oder auf zusätzlichen ORN, welche aus den Basalzellen geformt werden. (L. Wang et al., 2004)

In einigen Studien wird der Erfolg des Riechtrainings bei spezifischer Anosmie nicht nur auf periphere Plastizität zurückgeführt, auch zentrale Veränderungen werden diskutiert (Mainland et al., 2002; Wysocki et al., 1989). So könnte durch wiederholte Exposition gegenüber einem bestimmten Duftstoff die Zellaktivität im Bulbus olfactorius stimuliert und dadurch die Bildung neuer neuronaler Verbindungen ermöglicht werden (Wysocki et al., 1989). Auch Mainland et al., 2002 stützen die Theorie zentraler Veränderungen, nachdem sie in ihrer Studie die Wahrnehmung von Androstenon über beide Nasenlöcher induzieren konnten, obwohl während des Riechtrainings stets ein Nasenloch verdeckt wurde. Da die Riechepithelien beider Seiten peripher nicht miteinander verbunden sind, lassen diese Ergebnisse vermuten, dass das Lernen über einen zentralen Mechanismus im Bulbus olfactorius oder im primär-olfaktorischen Kortex stattfindet, welcher die Informationen von beiden Nasenlöchern teilt und verknüpft. Dennoch schließen die Autoren auch hier einen peripheren Effekt nicht aus: als Reaktion auf ein zentrales Signal könnte die Bildung von Rezeptoren im abgedeckten Nasenloch induziert werden. (Mainland et al., 2002)

Die vermuteten Veränderungen im Bulbus olfactorius durch Neurogenese werden unter anderem als adaptive Reaktion auf Reize aus der Umwelt, so z.B. durch gesteigerte Aktivität im olfaktorischen Epithel, wie Riechtraining, hervorgerufen (Durand et al., 1998; Haehner et al., 2008; Lledo et al., 2006). Diese auf zellulärer- und Rezeptorebene stattfindenden

Veränderungen im Bulbus olfactorius lassen sich mit MRT-Aufnahmen nachweisen, so kann es zu einer Zunahme des Bulbusvolumens kommen (Filiz et al., 2022; Mahmut et al., 2020). Einhergehend mit einer Volumenzunahme des Bulbus konnte in vorangegangenen Studien auch ein Zusammenhang mit der Riechschwelle nachgewiesen werden, welche sich mit zunehmendem Bulbusvolumen verbesserte (Gudziol et al., 2009; Haehner et al., 2008). Die Größenzunahme des Bulbus olfactorius konnte auch bei einseitigem Riechtraining mit nur einem Nasenloch nachgewiesen werden (Negoias et al., 2017). Der Nachweis einer solchen bilateralen Volumenzunahme des Bulbus stützt wiederum die Ergebnisse von Mainland et al., 2002 und somit die Theorie einer mit dem Riechtraining einhergehenden zentralen Plastizität.

In der vorliegenden Studie wurde der Erfolg des Riechtrainings anhand der Veränderungen der Riechschwelle gemessen. Die oftmals verwendeten Tests „Diskrimination“ und „Identifikation“, welche Bestandteil des Sniffin'-Sticks Sets sind, wurden nicht verwendet. Allgemein wird angenommen, dass die Verbesserungen von Identifikation und Diskrimination höhere kognitive Funktionen darstellen und insbesondere die zentralnervöse Verarbeitung reflektieren (Konstantinidis et al., 2016), wohingegen die Veränderungen der Riechschwelle eher mit peripheren Veränderungen in Verbindung gebracht werden (Altundag et al., 2015; Gudziol et al., 2009; Hedner et al., 2010; Lötsch et al., 2008). Aufgrund der Korrelation von Riechschwelle und Bulbusvolumen und der Annahme, dass Veränderungen der Riechschwelle eher auf peripheren Veränderungen beruhen, wird andererseits vermutet, dass die Veränderung der Größe des Bulbus olfactorius mehr auf peripheren als auf höheren, zentralen Prozessen beruht (Haehner et al., 2008). So könnten beispielsweise in den Bulbus einwachsende Axone der ORN dessen Volumen vergrößern (Gudziol et al., 2009; Stout & Graziadei, 1980).

Auf welche peripheren oder zentralen Mechanismen der Erfolg des Riechtrainings in der vorliegenden Studie zurückzuführen ist, kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Hierzu hätten weitere Untersuchungen, wie z. B. quantitative Analysen von OR7D4 oder anderen Riechrezeptoren, die Ableitung peripherer oder zentraler Signale oder (f)MRT-Untersuchungen erfolgen müssen. Letztendlich bleibt ein Zusammenspiel verschiedener peripherer und zentraler Mechanismen denkbar. Unter Betrachtung der Ergebnisse und Erklärungsansätze vorangegangener Studie wird insbesondere die gesteigerte Expression bzw. erhöhte Affinität peripherer Riechrezeptoren wahrscheinlich.

Teilnehmende der Gruppe 2 wiesen ebenso eine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon auf, führten das Riechtraining jedoch ohne Androstenon, sondern lediglich mit Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P, durch. Ziel dessen war es zu untersuchen, ob die Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining mit den anderen Duftstoffen gesteigert werden kann und somit unabhängig vom Stimulus Androstenon stattfindet oder ob für die

Erlernbarkeit der Wahrnehmung der Duftstoff selbst im Training enthalten sein muss. Bei keinem der fünf Teilnehmenden aus Gruppe 2 lag die Riechschwelle für Androstenon nach dem Training im „osmischen“ Bereich, sodass hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durchschnittsschwellenwert vor und nach dem Riechtraining festgestellt werden konnte ( $p=0,32$ ). Bei einer Versuchsperson änderte sich die Riechschwelle von „1“ zu „1,5“, was jedoch immer noch im als „anosmisch“ definierten Bereich dieser Studie liegt. Zudem gab die betreffende VP einen leicht unangenehm stechenden und beißenden Geruch an, sodass eine trigeminale Aktivierung und eine daraus resultierende „Verbesserung“ der Riechschwelle nicht ausgeschlossen werden kann. In der Studie von Wang et al., 2004 wurde ebenso neben der Androstenon-Trainingsgruppe eine Kontrollgruppe getestet, in welcher die Teilnehmenden zwar ebenso eine spezifische Anosmie für Androstenon vorwiesen, jedoch kein Riechtraining durchführen sollten. Die Riechschwelle innerhalb dieser Gruppe änderte sich über den Testzeitraum von drei Wochen nicht. Des Weiteren wurden die Teilnehmenden der Trainingsgruppe auch auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amyl-Acetat getestet. Während sich die Androstenon Riechschwelle durch das Riechtraining signifikant erniedrigte, konnte keine Änderung der Riechschwelle bezüglich Amyl-Acetat festgestellt werden. (L. Wang et al., 2004) Spezifische Anosmien sind ein häufiges Phänomen. Viele Menschen weisen eine spezifische Anosmie gegenüber einem oder mehreren bestimmten Duftstoffen auf, auch bei sonst sehr gutem generellem Riechvermögen. Die in der vorliegenden Studie erbrachten Ergebnisse stützen die Theorie, dass bei Riechgesunden mit spezifischer Anosmie der entsprechende Duftstoff (hier Androstenon) Bestandteil des Riechtrainings zu sein scheinen muss, um eine Änderung bzw. Sensibilisierung auf peripherer oder zentraler Ebene gegenüber diesem spezifischen Duftstoff hervorzurufen. Eine allgemeine Verbesserung des Riechvermögens z.B. durch „unspezifisches“ Riechtraining scheint hingegen für eine hinreichende Sensibilisierung (Verlust der spezifischen Anosmie) nicht ausreichend zu sein.

Teilnehmende der Gruppe 3 gaben in der Screening-Untersuchung an, Androstenon nicht bzw. kaum wahrnehmen zu können, obwohl die Riechschwelle im unteren osmisch-definierten Bereich (2 bzw. 2,5) lag. Auch diese VP führten das Riechtraining mit allen vier Duftstoffen durch, um zu untersuchen, ob sich somit nicht nur die Riechschwelle, sondern auch die subjektive Wahrnehmung von Androstenon bessert. Bezüglich der Riechschwellen konnte zwar kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,18$ ), jedoch wiesen zwei der vier Teilnehmenden nach dem Training eine niedrigere Riechschwelle auf (um 2 bzw. 2,5 Verdünnungsstufen). Bei den übrigen zwei Teilnehmenden veränderte sich die Riechschwelle nicht. Eine Verbesserung der Riechschwelle bei initial Androstenon-osmischen Proband:innen konnte bereits in vorangegangenen Studien nachgewiesen werden. So z.B. in einer Studie von Pause et al., 1999, bei der von insgesamt vier osmischen Frauen

zwei ihre Riechschwelle durch Riechtraining mit Androstenon verbesserten (Pause et al., 1999). Einen möglichen Erklärungsansatz für die Diskrepanz zwischen der initial gemessenen Riechschwelle im osmischen Bereich und der nicht bzw. nur sehr schwach ausgeprägten subjektiven Wahrnehmung von Androstenon bietet die trigeminale Reizung. Androstenon kann, vor allem in hohen Konzentrationen, nicht nur das olfaktorische, sondern auch das trigeminale System aktivieren (Boyle et al., 2006). Diese Koaktivierung kann dazu führen, dass der Duftstoff „zunächst einmal als ein „da ist etwas“ erkannt“ wird (Croy et al., 2016). Dadurch kann selbst bei spezifischer Anosmie eine eingeschränkte Reaktion auf sehr hohe Konzentrationen des Duftstoffes erwartet werden (Croy et al., 2016). Da die Teilnehmenden bei der Testung der Riechschwellen verblindet wurden und somit die Konzentration auf die Duftstoffe gesteigert wurde, könnte eine hohe Riechschwelle als Reaktion auf „da ist etwas“ ermittelt worden sein. Auf Nachfrage war es den Teilnehmenden jedoch überwiegend nicht möglich, eine Geruchsqualität anzugeben.

#### Intensität:

Teilnehmende der Trainingsgruppe 1 bewerteten die Intensität von Androstenon nach dem OT signifikant höher als vor dem Training ( $p < 0,001$ ), hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Intensitätswahrnehmung nach dem Training in Gruppe 2 und 3 ( $p = 0,71$  bzw.  $p = 0,06$ ). Die Zunahme der Intensitätsbewertung in Gruppe 1 geht einher mit der signifikanten Verbesserung der Riechschwelle für Androstenon. Teilnehmende der Gruppe 2 führten das Riechtraining hingegen ohne Androstenon durch. Hier änderte sich analog zur Riechschwelle auch die Intensitätswahrnehmung nicht signifikant. Insgesamt haben sich somit in dieser Gruppe weder die objektiven noch subjektiven bzw. weder die qualitative noch quantitative Wahrnehmung von Androstenon verändert. Für die Verbesserung der Wahrnehmung von Androstenon scheint dieses somit als essenzieller Faktor im Riechtraining enthalten sein zu müssen. In der 3. Gruppe lag die durchschnittliche Intensitätsbewertung nach dem Training deutlich höher als zuvor (vor OT M: 0,25, SD: 0,43, nach OT M: 4,0, SD: 0,71). Trotz der Steigerung in der subjektiven Wahrnehmung lag hier keine statistische Signifikanz ( $p = 0,06$ ) vor. Dies liegt wahrscheinlich an der Größe der Stichprobe, welche mit  $n = 4$  im unteren Bereich liegt. Dennoch zeichnet sich hier ein deutlicher Trend ab. Die subjektive Wahrnehmung der Intensität von Androstenon hat sich bei allen Teilnehmenden dieser Gruppe um mindestens 3 Punkte verbessert. Obwohl die Riechschwelle bei zwei Teilnehmenden dieser Gruppe gleichgeblieben ist (2 bzw. 2,5), gaben auch diese VP an, Androstenon nach dem Training intensiver riechen zu können. Da diese Verbesserung nicht mit Hilfe der Riechschwelle zu objektivieren war, bleibt fraglich, inwiefern tatsächlich ein Trainingseffekt erzielt wurde. Die verbesserte subjektive Wahrnehmung nach dem Training könnte auf eine Verbesserung der olfaktorischen Komponente hinweisen. Während vor dem Training möglicherweise eher ein trigeminaler

Reiz vorlag, konnten die Proband:innen nach dem Training verschiedene Geruchsqualitäten für Androstenon angeben. Trotz einer gleichbleibenden Riechschwelle könnte dies zur subjektiv besseren Wahrnehmung geführt haben.

#### Hedonik:

Der Mittelwert für die Bewertung der Hedonik änderte sich bei keiner der drei Trainingsgruppen signifikant. Dennoch veränderte sich die Geruchswahrnehmung in Gruppe 1 und 3. So bewerteten nur 7 Teilnehmende der Gruppe 1 Androstenon vor dem Riechtraining als eher unangenehm (-1 bis -3), 50 als neutral (0) und 11 als eher angenehm (1 bis 4). Der Mittelwert betrug 0,15, bei einer Standardabweichung von 1,02. Nach dem Training bewerteten 21 VP Androstenon als eher unangenehm (-1 bis -3), nur 23 als neutral und 24 als angenehm (1 bis 4). Der Mittelwert lag bei 0,09, die Standardabweichung bei 1,62. Die Werte -4,-5 und +5 wurden weder vor noch nach dem Training angegeben. Obwohl sich die Mittelwerte somit nicht signifikant voneinander unterscheiden, bewertete die Mehrzahl der Teilnehmenden Androstenon nach dem Training nicht mehr als „neutral“. Wenngleich einige der Teilnehmenden Androstenon bereits vor dem Riechtraining eine Geruchsqualität zuordneten, wurden diese aufgrund ihrer hohen Riechschwelle und der Unfähigkeit, Androstenon vom Lösungsmittel zu unterscheiden, als anosmisch gewertet. Ob und inwiefern eine tatsächliche Wahrnehmung von Androstenon vorlag, ist aufgrund des subjektiven Charakters der Intensitäts- und Hedonikbewertung schwer zu beurteilen. Es ist in Betracht zu ziehen, dass das Wissen um die Studienteilnahme bei einigen VP zu der Annahme führte „da muss etwas zu riechen sein“. Dies könnte dazu geführt haben, dass trotz objektiv anosmischer Riechschwelle eine Angabe zu Intensität und Hedonik gemacht wurde. Möglicherweise könnte sogar durch die gesteigerte Konzentration auf das Riechen und subjektives Druckgefühl in der Testsituation eine Wahrnehmung des Lösungsmittels zur Angabe niedriger Intensitäts- und Hedonikwerte beigetragen haben. Zudem könnte bei manchen VP eine trigeminale Reizung stattgefunden haben. Die Änderung der Hedonikwahrnehmung durch das Training ist in Übereinstimmung mit der Veränderung der Riechschwelle in den osmischen Bereich bei den meisten Teilnehmenden sowie der signifikanten Veränderung in der Intensitätswahrnehmung und verdeutlicht somit, dass das Erlernen der Wahrnehmung von Androstenon nicht nur objektiviert anhand der Riechschwelle messbar ist, sondern sich auch in subjektiven Veränderungen von Hedonik und Intensität des Duftstoffes widerspiegelt.

Beim Blick auf die Bewertung der Hedonik nach dem Riechtraining bewerteten etwa gleich viele VP Androstenon als eher angenehm (35%) bzw. unangenehm (31%) oder neutral (34%). Getrennt nach Geschlecht bewerteten von den 32 männlichen Teilnehmern 23 (72%) Androstenon vor dem Training als neutral, 2 (6%) als eher unangenehm und 7 (22%) als eher angenehm. Nach dem Training bewerteten 11 (34%) Androstenon als neutral, 9 (28%)

als eher unangenehm und 12 (38%) als eher angenehm. Männer empfanden Androstenon somit nach dem Training häufiger als „eher angenehm“ als „unangenehm“. Von den Teilnehmerinnen (n=36) bewerteten 27 Androstenon vor dem Training als neutral (75%), 5 als eher unangenehm (14%) und 4 als eher angenehm (11%). Nach dem Training bewerteten jeweils 12 Probandinnen Androstenon als eher unangenehm (33%), neutral (33%) oder eher angenehm (33%). Insgesamt empfanden männliche Teilnehmer mit spezifischer Anosmie für Androstenon den Duftstoff nach dem Training im Vergleich zu den Teilnehmerinnen etwas häufiger als „eher angenehm“ (38% bzw. 33%) und seltener als „eher unangenehm“ (28% bzw. 33%). Statistisch war der Unterschied zwischen Männern und Frauen jedoch nicht signifikant ( $p=0,89$ ). Auch wenn nicht signifikant, stimmen diese Ergebnisse nach dem Training mit den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (n=335) überein, nach denen Androstenon von den Teilnehmern als signifikant weniger unangenehm empfunden wurde als von den Teilnehmerinnen ( $p<0,002$ ). Somit widerspiegeln sich auch nach dem Training die bereits in vorherigen Studien gefundenen Unterschiede bei der geschlechterspezifischen Wahrnehmung, wobei Männer Androstenon als angenehmer empfinden als Frauen (Griffiths & Patterson, 1970; Wysocki & Gilbert, 1989). Die fehlende Signifikanz des geschlechtsspezifischen Unterschieds lässt sich möglicherweise auf die zu kleine Anzahl an Proband:innen zurückführen.

Die Ergebnisse in Gruppe 3 ähnelten denen von Gruppe 1: auch hier unterschieden sich die Mittelwerte nicht statistisch signifikant, jedoch bewerteten die Teilnehmenden Androstenon nach dem Training häufiger als eher unangenehm bzw. angenehm. Somit hat sich auch in dieser Gruppe die subjektive Wahrnehmung von durch das Riechtraining verändert. Aufgrund der geringen Kohortengröße (n=4) ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch entsprechend eingeschränkt.

In Gruppe 2, welche das Riechtraining ohne Androstenon durchführte, bewerteten drei der fünf Teilnehmenden Androstenon nach dem Training wie vorher als neutral („0“). Die beiden anderen Teilnehmenden empfanden Androstenon nach dem Riechtraining als eher unangenehm („-2“), wobei hier beide Teilnehmende bei der Geruchsbeschreibung neben olfaktorischen auch eher trigeminal zugeordnete Eigenschaften wie „beißend“, „stechend“ und „säuerlich“ angaben. Insofern bleibt eine Abgrenzung zu einer tatsächlichen „olfaktorischen“ Sensibilisierung schwierig. Letztendlich konnte in der vorliegenden Studie durch Riechtraining ohne Androstenon keine signifikante Änderung in der Wahrnehmung von Androstenon festgestellt werden. Aufgrund der geringen Kohortengröße (n=5) ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch entsprechend eingeschränkt und sollte gegebenenfalls mit einer größeren Anzahl an Teilnehmenden wiederholt werden.

#### 5.2.2 Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P

##### Riechschwelle:

Alle Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon trainierten auch mit BENZ, BAC und 3H2M4P, unabhängig von denen im Screening gemessenen Riechschwellenwerten gegenüber diesen drei Duftstoffen. Obwohl somit ein Großteil der Teilnehmenden bereits vor dem Training osmisch gegenüber diesen Duftstoffen war, ließ sich für alle drei Düfte eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle durch das Training nachweisen (BENZ:  $p < 0,001$ ; BAC:  $p = 0,004$ ; 3H2M4P:  $p = 0,036$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass durch Riechtraining auch bei riechgesunden Personen, die einen Duftstoff bereits wahrnehmen können, noch eine Verbesserung der Riechschwelle möglich ist. Von den am Riechtraining teilnehmenden VP, wiesen 12 zusätzlich zu Androstenon eine spezifische Anosmie für Benzylsalicylat, 11 für Bacdanol und 3 für 3H2M4P auf. Für Benzylsalicylat und Bacdanol verringerte sich die durchschnittliche Riechschwelle der spezifisch anosmischen VP durch das Training signifikant ( $p = 0,005$ ). Bei 3H2M4P wurde aufgrund der geringen Anzahl an AnosmikerInnen ( $n = 3$ ) keine statistische Auswertung durchgeführt, jedoch verbesserte sich die durchschnittliche Riechschwelle (M: 1,00 vor OT zu M: 4,83 nach OT) auch hier. Somit zeigt sich, dass ein Riechtraining nicht nur bei spezifischer Anosmie mit Androstenon zu funktionieren scheint, sondern auch bei anderen, wie den in der vorliegenden Studie verwendeten, Duftstoffen. Dies könnte auf die gleichen peripheren und zentralen Mechanismen, wie bereits in Kapitel 5.2.1 erläutert, zurückzuführen sein. Eine spezifische Anosmie gegenüber einem Duftstoff scheint somit kein lebenslang anhaltender Zustand zu sein, sondern scheint durch äußere Einflüsse, z.B. dauerhafter Exposition (Riechtraining), beeinflussbar.

#### Intensität:

Die Intensitätsbewertung von Benzylsalicylat ( $p < 0,001$ ) und 3H2M4P ( $p = 0,008$ ) wurde durch das Training signifikant gesteigert. Für Bacdanol ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,11$ ), dennoch wurde die durchschnittliche Intensität auch hier nach dem Training höher bewertet. Diese im Mittel höhere Intensitätsbewertung aller drei Duftstoffe nach dem Training geht einher mit der durchschnittlich signifikant verbesserten Riechschwelle gegenüber den verwendeten Düften. Insgesamt konnte so trotz bereits bestehender Osmie die Wahrnehmung der Geruchsstoffe durch das Riechtraining noch verbessert werden.

Wie in dieser und vorangegangenen Studien nachgewiesen, kann ein Riechtraining zur Verbesserung der Geruchswahrnehmung bei spezifischer Anosmie führen. Auch bei Einschränkungen des Geruchssinnes aufgrund pathologischer Veränderungen wie Traumata, neurodegenerativen Erkrankungen oder Infektionen konnten durch Riechtraining signifikante Verbesserungen erzielt werden (Haehner et al., 2013; Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2015). Die in dieser Studie vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass auch bei Riechgesunden (Normosmie) durch Riechtraining eine zusätzliche Verbesserung der

Riechschwelle und Intensitätswahrnehmung gegenüber Bacdanol, Benzylsalicylat und 3H2M4P möglich ist.

#### Hedonik:

Die Wahrnehmung der Hedonik änderte sich für keinen der Duftstoffe signifikant (BENZ:  $p=0,08$ ; BAC;  $p=0,13$ ; 3H2M4P:  $p=0,44$ ). Durchschnittlich wurden Benzylsalicylat und 3H2M4P nach dem Riechtraining als etwas angenehmer empfunden als vor dem Training, während Bacdanol als etwas unangenehmer bewertet wurde. Dass die im Mittel erreichte Verbesserung der Riechschwellen und Intensitätswahrnehmungen gegenüber den vorliegenden Duftstoffen keine signifikante Auswirkung auf die Hedonik hatte, lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die die Mehrzahl an Teilnehmenden bereits vor dem Riechtraining die Duftstoffe wahrnehmen und bewerten konnten und diese individuelle Wahrnehmung durch das Riechtraining eher weniger beeinflusst/geändert wurde. Ebenfalls kommt, ähnlich den Ergebnissen von Androstenon, eine starke Streuung als Ursache der fehlenden Signifikanz in Betracht.

### 5.2.3 Abhängigkeit der Ergebnisse des Riechtrainings vom Geschlecht

#### Geschlecht

Wie beim Vergleich der Riechschwellen aller Teilnehmenden ( $n=335$ ), lagen die Riechschwellen der Probandinnen, welche am Riechtraining teilnahmen, zu Beginn für Bacdanol, Benzylsalicylat und 3H2M4P im Durchschnitt niedriger als die der männlichen VP. Dieser Unterschied vor dem Riechtraining war nur für Bacdanol statistisch signifikant ( $p=0,042$ ). Auch auf die durchschnittlichen Riechschwellenwerte von Androstenon, Bacdanol und 3H2M4P nach dem Training hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss. Jedoch waren die Schwellenwerte der männlichen Teilnehmer nach dem Riechtraining im Mittel für alle verwendeten Duftstoffe niedriger als die der weiblichen VP. Dieser Unterschied konnte einzig für Benzylsalicylat als signifikant nachgewiesen werden ( $p=0,013$ ). Die im Durchschnitt niedrigere Riechschwelle der männlichen Teilnehmer nach dem Riechtraining geht einher mit dem Ergebnis, dass diese auch für alle Duftstoffe eine, im Mittel, größere Steigerung der Riechwahrnehmung (Trainingseffekt) aufwiesen als die Frauen. Dieser geschlechtsabhängige Unterschied konnte für Benzylsalicylat und Bacdanol als signifikant nachgewiesen werden ( $p=0,043$ ;  $p=0,047$ ). Dass die Probandinnen vor dem Riechtraining im Mittel niedrigere Schwellenwerte aufwiesen als die männlichen VP, geht einher mit den in Kapitel 5.1.3 gefundenen Ergebnissen und Erläuterungen. Im Unterschied dazu, wiesen die männlichen Teilnehmer nach dem Riechtraining niedrigere Schwellen für die Duftstoffe auf und erzielten eine größeren Trainingseffekt als die weiblichen VP. Auch wenn der Unterschied in der durchschnittlichen Riechschwelle nach dem Training nur für Benzylsalicylat als signifikant nachgewiesen werden konnte und die Unterschiede im

Trainingseffekt nur für Bacdanol und Benzylsalicylat signifikant verschieden waren, während für die anderen Duftstoffe kein solch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, stehen diese Ergebnisse in Kontrast zu denen aus vorangegangenen Studien. So zeigten Dalton et al. 2002, dass die olfaktorische Sensitivität von Frauen bei wiederholter Exposition schneller und stärker ansteigt als die von Männern (Dalton et al., 2002). Dies würde sich mit den Ergebnissen aus zahlreichen Studien decken, bei denen Frauen oftmals eine den Männern überlegene Riechleistung zeigen (Brand & Millot, 2001; Dalton et al., 2002; Koelega & Köster, 1974). Die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse, sprechen möglicherweise für eine größere Motivation der Teilnehmer, das Riechtraining zu absolvieren. Zudem waren die Teilnehmerinnen vor dem Riechtraining sensibler gegenüber den verwendeten Duftstoffen als die männlichen Teilnehmer und wiesen demzufolge möglicherweise einen kleineren Trainingseffekt auf.

#### 5.2.4 Riechtagebuch

Mithilfe der Riechtagebücher konnte die wöchentliche Veränderung der subjektiven Intensitätswahrnehmung aller vier Duftstoffe über den gesamten Trainingszeitraum hinweg dokumentiert werden. Gleichzeitig konnte durch das Führen des Tagebuches das regelmäßige Riechtraining der Teilnehmenden ein Stück weit sichergestellt werden, da sonst keine anderweitige Überwachung der Proband:innen erfolgte.

Die in den Tagebüchern dokumentierte Intensität von Androstenon hat über einen Zeitraum von 10 Wochen kontinuierlich zugenommen. Während die Proband:innen zu Beginn des Trainings die Androstenon-Intensität im Durchschnitt mit 2,49 (SD: 2,04) bewerteten, betrug der Mittelwert nach der durchschnittlichen Trainingszeit von 8 Wochen 3,92 (SD: 2,08). Dieser Unterschied konnte als signifikant nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ).

Somit entspricht die in den Tagebüchern dokumentierte subjektive Zunahme der Intensität von Androstenon auch den unter kontrollierten Bedingungen im Labor gemessenen Ergebnissen einer signifikanten Verbesserung der Riechschwelle sowie signifikanten Erhöhung der Intensitätswahrnehmung von Androstenon (siehe Kapitel 5.2.1).

Für die anderen drei Duftstoffe, Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P, veränderte sich die Intensitätswahrnehmung über die 10 Wochen hinweg kaum. Für keinen der Duftstoffe bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Intensitätswahrnehmung in Woche 1 und Woche 8 (Benzylsalicylat  $p=0,57$ , Bacdanol  $p=0,42$ , 3H2M4P  $p=0,48$ ). Während sich die häuslich dokumentierte Wahrnehmung der Intensität kaum änderte, bewerteten die Teilnehmenden die Intensitäten von 3H2M4P und Benzylsalicylat beim Kontrolltermin nach dem Riechtraining signifikant höher als vor dem Training. Für Bacdanol konnte hingegen auch beim Kontrolltermin zwar eine durchschnittlich höhere Intensitätswahrnehmung festgestellt werden, jedoch war diese nicht signifikant. Dass sich die Intensitätswahrnehmung der Duftstoffe im Vergleich zu Androstenon weniger änderte, ist möglicherweise darauf

zurückzuführen, dass die meisten VP schon vor Beginn des Trainings osmisch bezüglich der verwendeten Duftstoffe waren und ggf. diese bereits als (sehr) intensiv wahrnahmen, was durch das Training nicht mehr wesentlich gesteigert werden konnte. Die Unterschiede zwischen der häuslich dokumentierten Intensität der Duftstoffe für 3H2M4P und Benzylsalicylat, welche sich nicht signifikant veränderten, und der beim Kontrolltermin im Vergleich zu vor dem Training gemessenen signifikanten Zunahme der Intensitätswahrnehmung lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die Teilnehmenden beim Kontrolltermin konzentrierter und somit „bewusster“ an den Riechproben gerochen haben als sie dies in der Häuslichkeit taten. Eine weitere Rolle könnte das Bewusstsein um die Testsituation spielen, da Teilnehmende unter Umständen in eine Art „Druck“ verspürten, eher „positive“ Antworten geben zu müssen. Möglicherweise ließ zudem die Intensität der Duftstoffe in den Trainingsflaschen über den Zeitraum des Riechtrainings nach. Im Gegensatz zu den im Labor verwendeten Duftreihen, wurden die Trainingsfläschchen nicht regelmäßig erneuert. Dadurch empfanden die VP die Intensität möglicherweise trotz des regelmäßigen Trainings nicht als zunehmend, bewerteten die Intensität aber dann beim Kontrolltermin entsprechend höher.

### 5.3 Ergebnisse der Fragebögen

In der vorliegenden Studie füllten die Teilnehmenden drei Fragebögen aus. Die einmalige Erfassung erfolgte bei allen Teilnehmenden. Bei VP, welche am Riechtraining teilnahmen, fand eine zweite Erfassung der Fragebögen nach dem Training statt. Im Anschluss wurde untersucht, ob das Geschlecht und das Vorliegen einer spezifischen Anosmie für Androstenon einen Einfluss auf die, mithilfe der Fragebögen erfassten, Parameter hat und ob eine Teilnahme am Riechtraining die Beantwortung der Fragebögen beeinflusst.

#### Geschlecht und Anosmie

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern konnte für den Gesamtwert des Fragebogens zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Die Teilnehmerinnen erreichten im Mittel eine höhere Punktzahl ( $M=36,25$ ,  $SD=6,27$ ) als die Teilnehmer ( $M= 33,46$ ,  $SD= 5,74$ ). Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus früheren Studien. So maßen Frauen ihrem Geruchssinn eine höhere Bedeutung bei als männliche Teilnehmer, wobei sich dies in einer Studie signifikant in der Konsequenzskala widerspiegelte, jedoch nicht signifikant im Gesamtwert (Croy et al., 2009). Eine andere Studie mit Kindern konnte einen signifikanten Unterschied bei allen drei Skalen nachweisen (Oleszkiewicz et al., 2016). Dies liegt möglicherweise an der generell meist besseren Riechwahrnehmung von Frauen (Brand & Millot, 2001; Sorokowski et al., 2019). Zudem scheinen Frauen mehr als Männer unter Einschränkungen ihres Geruchssinnes zu leiden (Frasnelli & Hummel, 2005). Insgesamt scheint dem Geruchssinn

so bei Frauen eine größere Bedeutung zuzukommen (Croy et al., 2009). Auch bei den anderen Fragebögen erreichten die Frauen im Durchschnitt eine etwas höhere Punktzahl. So bewerteten diese im WHO-5 Well-Being ihr Wohlbefinden leicht höher ( $M=68,33$ ,  $SD=13,77$ ) als Männer ( $M= 66,91$ ,  $SD= 14,16$ ) und auch die Lebenszufriedenheit insgesamt ( $M=27,47$ ,  $SD=4,49$  bzw.  $M= 26,81$ ,  $SD= 4,47$ ). Diese Unterschiede konnten jedoch weder für den Fragebogen zum Wohlbefinden ( $p=0,19$ ) noch für die Satisfaction with Life Scale ( $p=0,15$ ) als signifikant nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen von Bech et al., 2006 gefundenen Ergebnissen an einer dänischen Studienpopulation, bei der Männer im Durchschnitt signifikant höhere Werte im WHO-5 Well-Being Fragebogen erreichten als Frauen (Bech et al., 2006). In einer anderen Studie war der Gesamtwert des Satisfaction with Life Scale-Fragebogens bei Frauen geringer als bei Männern (Glaesmer et al., 2011). Das in der vorliegenden Studie keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden konnten, ist möglicherweise auf die im Vergleich eher kleine Studienpopulation zurückzuführen. Auch könnte die Lebenszufriedenheit bzw. das Wohlbefinden in der vorliegenden Studienpopulation tatsächlich bei den Teilnehmerinnen leicht höher als bei den Männern gewesen sein, was möglicherweise auf Zufall oder die Stichprobe selbst zurückzuführen ist.

Das Vorhandensein einer spezifischen Anosmie für Androstenon hatte bei keinem der verwendeten Fragebögen einen signifikanten Einfluss auf die erreichte Gesamtpunktzahl (Bedeutung der Geruchswahrnehmung:  $p=0,29$ , Wohlbefinden:  $p=0,96$ , Lebenszufriedenheit:  $p=0,62$ ). Somit scheint eine spezifische Anosmie für Androstenon das Wohlbefinden, die Lebenszufriedenheit sowie die generelle Bedeutung des Geruchssinnes nicht wesentlich zu beeinflussen.

### Riechtraining

Bei keinem der verwendeten Fragebögen konnte ein signifikanter Einfluss des Riechtrainings auf die erreichte Durchschnittspunktzahl nachgewiesen werden (Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung:  $p=0,67$ , Fragebogen zum Wohlbefinden:  $p=0,17$  und Satisfaction with Life Scale:  $p=0,31$ ). Obwohl bei dem, aus mehreren Skalen bestehendem, Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung die durchschnittlich erreichte Punktzahl auf der Anwendungsskala nach dem Training signifikant über der vor dem Training erreichten Punktzahl lag ( $p=0,032$ ), konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Riechtrainings auf den erreichten Gesamtwert des Fragebogens nachgewiesen werden. Die zur Anwendungsskala gehörenden Fragen spiegeln die tägliche Verwendung des Geruchssinnes wider (z.B.: „Ich schnuppere an Speisen, ehe ich sie esse“, „Ich beurteile, ob Lebensmittel verdorben sind, indem ich an ihnen rieche“ oder „Beim Kauf von Tomaten achte ich auf deren Geruch“). Somit scheint das in dieser Studie durchgeführte Riechtraining einen Einfluss auf die generelle Anwendung des Riechsinnens im Alltag der Teilnehmenden gehabt

zu haben. Möglicherweise kam es durch das tägliche „Schnuppern“ an den Trainingsfläschchen sowie aufgrund der durch die Studienteilnahme gegebenenfalls gesteigerten Auseinandersetzung mit dem eigenen Geruchsvermögen zu einer erhöhten Aufmerksamkeit gegenüber dem eigenen Geruchssinn und einer damit verbundenen häufigeren und bewussteren Anwendung des Riechens im Alltag. Im Gegensatz dazu schien die Trainingsteilnahme keinen signifikanten Einfluss auf die Assoziation von Gerüchen zu haben (z.B. „Bestimmte Gerüche lösen in mir sofort eine Menge von Erinnerungen aus“, „Bestimmte Gerüche lösen bei mir starke Gefühle aus“ oder „Bestimmte Gerüche können meine Fantasie anregen“). Auch auf die Konsequenzskala, welche die Entscheidungen aufgrund bestimmter Geruchswahrnehmungen widerspiegelt, hatte das Training keinen signifikanten Einfluss (z.B. „Wenn der Geruch eines Shampoos mir nicht gefällt, kaufe ich es nicht“ oder „Wenn es im Zimmer eines Arbeitskollegen unangenehm riecht, verlasse ich den Raum möglichst schnell“). Möglicherweise stellen die Assoziation von Gerüchen und die Konsequenzen der Geruchswahrnehmung beständigere Faktoren dar als die Anwendung und werden durch Riechtraining bei normosmischen Personen weniger beeinflusst. Insgesamt kam es dadurch zu keiner signifikanten Veränderung des Gesamtwertes des Fragebogens. Abschließend kann somit festgehalten werden, dass sich die Bedeutung der Geruchswahrnehmung bei Riechgesunden, welche aufgrund spezifischer Anosmie ein Riechtraining durchführten, in der vorliegenden Studie nicht geändert hat. Jedoch kommt es zu einer gesteigerten Bewertung der Anwendung des Geruchssinnes im Alltag, wohingegen andere Faktoren wie die Geruchsassoziationen unbeeinflusst bleiben.

Auch beim Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5 Well-Being) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Prä- und Posttrainingswerten nachzuweisen. Zusätzlich zeigt bei diesem Fragebogen ein Unterschied von 10% der standardisierten prozentualen Werte eine signifikante Veränderung an (*Wellbeing Measures in Primary Health Care*, 1998). Die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Veränderungen der Werte (vor OT: 67,84, nach OT: 64,57) waren jedoch kleiner als 10%. Somit hatte das Riechtraining keinen signifikanten Einfluss auf das Wohlbefinden der Proband:innen.

Allgemein kann der Fragebogen als Screening-Instrument für Depressionen verwendet werden (Topp et al., 2015). Zudem wurde in vorangegangenen Studien gezeigt, dass Einschränkungen oder ein Verlust des Geruchssinnes einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden haben (Blomqvist et al., 2004; Nordin et al., 2011). Darüber hinaus scheint eine Verminderung des Riechvermögens mit Erkrankungen wie z.B. schweren Depressionen assoziiert zu sein (Negoiias et al., 2010; Pause et al., 2001). Wegener et al., 2018 führten bei älteren Menschen (50-84 Jahre) ein Riechtraining über einen Zeitraum von ca. 5 Monaten durch und konnten bei PatientInnen mit depressiven Symptomen eine signifikante

Verbesserung des generellen Wohlbefindens bzw. des Punktwertes vom WHO-5 Well-Being Tests feststellen (Wegener et al., 2018).

Dass in der vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss des Riechtrainings auf das Wohlbefinden ermittelt werden konnte, könnte zum einen daran liegen, dass gesunde TeilnehmerInnen partizipierten und somit deren generelles Wohlbefinden vom Riechtraining eher unbeeinflusst blieb, da die meisten VP bereits vor dem Training einen hohen Punktwert erzielten. Zudem bezieht sich der Fragebogen nur auf die letzten zwei Wochen (z.B. „In den letzten zwei Wochen habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt“ oder „War mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren“) und ist dadurch möglicherweise auch abhängig von den jeweiligen Lebensumständen, Stressoren und Belastungen wie z.B. Urlaub, Klausurenphasen, familiären Belastungen etc., welche unabhängig vom Riechtraining im Leben der Proband:innen stattfanden, wodurch niedrige Werte nicht zwangsläufig auf eine Depression hindeuten müssen. Solche einflussbildenden Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Des Weiteren war der Zeitraum des Riechtrainings mit im Mittel 8 Wochen eher kurz, sodass sich die Lebensumstände und damit das Wohlbefinden der Proband:innen möglicherweise nur wenig änderten. Der in dieser Studie ermittelte Durchschnittswert aller Teilnehmenden (67,8) sowie der Riechtrainingsproband:innen (67,84) entspricht etwa dem Mittelwert von Studien der dänischen Population mit 68,7 (Bech et al., 2006).

Auch die im Mittel erreichte Punktzahl beim Satisfaction with Life Scale Fragebogen wurde durch das Riechtraining nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz zum WHO-5 Well-Being Fragebogen bezieht sich der Satisfaction with Life Scale Fragebogen nicht auf einen bestimmten Zeitraum, sondern allgemein auf die Lebenszufriedenheit (z.B. „Ich bin mit meinem Leben zufrieden“, „Meine Lebensbedingungen sind ausgezeichnet“). Ähnlich wie beim Fragebogen zum Wohlbefinden wurde die Lebenszufriedenheit in der vorliegenden Studie möglicherweise aufgrund der Teilnahme von gesunden, normosmischen Proband:innen (der Punktwert lag durchschnittlich schon vor Trainingsbeginn im „zufriedenem“ Bereich) und aufgrund des kurzen Zeitraums des Riechtrainings eher wenig beeinflusst. Im Gegensatz dazu scheint bei Personen mit einem beeinträchtigtem Geruchssinn die Lebenszufriedenheit teilweise herabgesetzt zu sein (Miwa et al., 2001).

#### 5.4 Einfluss des OR7D4-Genotyps

Wie bereits in Kapitel 2.4.1 dargestellt, konnte in einigen vorangegangenen Studien ein Zusammenhang zwischen genetischen Variationen des Riechrezeptors 7D4 und der Wahrnehmung von Androstenon festgestellt werden. Darauf aufbauend war es das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob diese Ergebnisse reproduziert werden können und

zusätzlich, inwiefern der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf die Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining hat.

#### Unterschied des OR7D4-Genotyps bei Anosmie bzw. Osmie für Androstenon

Insgesamt erfolgte die Analyse von OR7D4 bei 137 Teilnehmenden, davon besaßen 95 (69%) den RT/RT-, 33 (24%) den RT/WM- und 9 (7%) Individuen den WM/WM-Genotyp. Mit fast 70% aller Teilnehmenden war der RT/RT-Genotyp somit am häufigsten vertreten, wohingegen nur ca. 7% den WM/WM-Genotyp aufwiesen. Das anteilmäßige Vorkommen der unterschiedlichen Genotypen deckt sich mit den Ergebnissen aus früheren Studien. So konnte in einer Studie mit dem eng verwandten Androstadienon bei 48 von insgesamt 73 Teilnehmenden (66%) die RT/RT-Variante nachgewiesen werden, bei 22 (30%) die RT/WM- und bei 3 VP (4%) die WM/WM-Variante (Hornung et al., 2018).

Beruhend auf den Ergebnissen von Keller et al., 2007 wurde auch in der vorliegenden Studie zunächst der OR7D4-Genotyp von Proband:innen mit und ohne spezifische Anosmie für Androstenon untersucht. Prozentual wiesen in der vorliegenden Studie etwas mehr Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon den RT/WM- (27%) bzw. den WM/WM-Genotyp (8%) auf als dies bei den Androstenon-osmischen VP der Fall war (RT/WM: 18%, WM/WM: 4%). Hingegen waren unter den Teilnehmenden, welche Androstenon wahrnehmen konnten, etwas mehr Individuen mit dem RT/RT-Genotyp (78%) als unter den AnosmikerInnen (65%). Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der genotypischen Variationen zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,34$ ). Die geringe Anzahl an Teilnehmenden mit dem WM/WM-Genotyp in der vorliegenden Studie erschwert zudem die statistische Auswertung und Vergleichbarkeit der Gruppen. Deshalb wurden, ähnlich der Studie von Hornung et al., 2018, die RT/WM- und WM/WM-Individuen zusätzlich zu einer Gruppe zusammengefasst, da in beiden Gruppen das WM-Allel, welches bereits zuvor mit einer Herabsetzung der Funktion von OR7D4 in vitro in Verbindung gebracht wurde, enthalten ist (Keller et al., 2007). Jedoch zeigte auch der Vergleich der beiden Gruppen RT/RT und RT/WM+WM/WM keinen statistisch signifikanten Einfluss des Genotyps auf die Fähigkeit, Androstenon wahrnehmen zu können ( $p=0,13$ ). In einer früheren Studie fanden Keller et al., 2007 bei in vitro Experimenten heraus, dass die OR7D4-RT Variante selektiv durch Androstenon und Androstadienon aktiviert wird, die OR7D4-WM Variante hingegen nicht. Dies führen sie auf die, durch die gepaarten Einzelnukleotidpolymorphismen hervorgerufenen, Veränderungen in der extra- und intrazellulären Schleife 2 des Rezeptors zurück, welche bei der WM-Variante zu einer starken Beeinträchtigung der Funktion führen (Keller et al., 2007). Keller et al., ermittelten anschließend bei 391 Teilnehmenden den OR7D4-Genotyp und deren Wahrnehmung von Intensität, Hedonik und Riechschwelle unter anderem von Androstenon. Dabei fanden sie heraus, dass Proband:innen mit dem RT/WM- oder WM/WM-Genotyp weniger sensitiv

gegenüber Androstenon waren und dessen Intensität häufiger als extrem schwach beurteilten, als Individuen mit dem RT/RT-Genotyp (Keller et al., 2007). In der vorliegenden Studie konnte zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vorkommen der Genotypen bei anosmischen und osmischen Personen festgestellt werden. Dennoch wiesen prozentual mehr Teilnehmende mit spezifischer Anosmie den RT/WM- bzw. WM/WM-Genotyp auf. Die fehlende statistische Signifikanz könnte auf die geringe Anzahl an Teilnehmenden in beiden Gruppen sowie die ungleiche Gruppengröße (88 AnosmikerInnen bzw. 49 OsmikerInnen) zurückgeführt werden. Der Einfluss der Größe der Studienpopulation zeigte sich unter anderem auch in einer Studie von Li et al., 2022: So konnte in dieser Studie der Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Wahrnehmung der Androstenon-Intensität und Hedonik an einer Studienpopulation von 1000 Han-Chinesen repliziert werden. Hingegen konnte in der Kontroll-Gruppe, bestehend aus 364 Individuen, nur der Zusammenhang zwischen OR7D4-Genotyp und Hedonik, nicht jedoch zwischen Genotyp und Intensität nachgewiesen werden. Dies könnte laut der Autoren unter anderem auf Unterschiede in der Duft-Darbietungsmethode zurückzuführen sein, jedoch wahrscheinlicher auf die geringere Anzahl an Teilnehmenden. (Li et al., 2022)

#### Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und Riechwahrnehmung bei Osmikern

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp bei Osmie für Androstenon und der Wahrnehmung von Intensität, Hedonik sowie Riechschwelle untersucht.

Dabei wiesen Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp (n=38) durchschnittlich eine höhere Riechschwelle (M: 3,57) als Proband:innen mit dem RT/WM- (n=9) oder WM/WM- (n=2) Genotyp auf (RT/WM: M: 3,6 und WM/WM: M:3,75). Die Intensität von Androstenon wurde von VP mit dem RT/RT-Genotyp insgesamt am höchsten bewertet (RT/RT: M: 4,82) und von Individuen mit dem RT/WM-Genotyp durchschnittlich deutlich niedriger (M: 2,89). Die Intensitätsbewertung der beiden VP mit dem WM/W-Genotyp lag hingegen im Mittel bei 4,50. Darüber hinaus empfanden die VP mit dem RT/RT-Genotyp Androstenon im Durchschnitt als etwas „unangenehmer“ als VP mit den RT/WM- bzw. WM/WM-Genotyp, welche Androstenon eher als „angenehmer“ bewerteten (RT/RT: M: -1,37, RT/WM: M: -0,11 und WM/WM: M: 1,50). Für die weitere statistische Auswertung wurden die WM/WM-Genotypen zunächst aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=2) ausgeschlossen. Die durchschnittliche Riechschwelle (p=0,88) sowie Intensität (p=0,06) und Hedonik (p=0,07) unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen VP mit dem RT/RT-Genotyp und denen mit dem RT/WM-Genotyp. Auch bei der Zusammenfassung aller WM-Allel-Individuen (RT/WM und WM/WM) als eine Gruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zu den RT/RT-

Individuen bei der durchschnittlichen Riechschwelle ( $p=0,84$ ) und Intensität ( $p=0,08$ ) festgestellt werden. Jedoch bewerteten Teilnehmende mit mindestens einem WM-Allel Androstenon im Mittel signifikant weniger unangenehm als VP mit dem RT/RT-Genotyp ( $p=0,016$ ). Obwohl sich die durchschnittliche Intensitätsbewertung nicht als signifikant unterschiedlich nachweisen ließ, zeichnete sich auch hier ein Trend in Richtung Signifikanz ab. Dabei bewerteten die Proband:innen mit RT/WM- oder WM/WM-Genotyp als eine Gruppe zusammengefasst Androstenon im Durchschnitt als weniger intensiv (M: 3,18) als die RT/RT-Gruppe (M: 4,82), ( $p=0,08$ ).

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, war somit kein Unterschied in der Riechschwelle je nach OR7D4-Genotyp nachzuweisen. So ermittelten Keller et al., 2007 in ihrer Studie die Riechschwellen von 121 Proband:innen. Dabei stellten sie fest, dass Individuen mit dem RT/WM-Genotyp eine durchschnittlich signifikant höhere Riechschwelle gegenüber Androstenon und Androstadienon besaßen als solche mit dem RT/RT-Genotyp und dass die RT/WM-Gruppe häufiger die höchste Konzentration des Duftstoffes nicht wahrnehmen konnten (Keller et al., 2007). Diese Ergebnisse bestätigten somit die von Keller et al. zuvor gemachte - in vitro – Entdeckung, bei welcher die WM-Variante des Riechrezeptors zu einem gewissen Funktionsverlust zu führen scheint. In der vorliegenden Studie hingegen wiesen die durchschnittlichen Riechschwellen der unterschiedlichen Genotyp-Gruppen kaum Unterschiede auf. Probanden mit dem RT/RT-Genotyp hatten entgegen den Ergebnissen von Keller et al., 2007 sogar eine leicht höhere mittlere Riechschwelle als jene mit der WM-Variante. Dies könnte zum einen wiederum an der niedrigen Anzahl an Teilnehmenden liegen, insbesondere an Individuen mit dem WM/WM-Genotyp, von denen nur zwei in der Stichprobe identifiziert werden konnten, wodurch sich die Aussagekraft stark verringert. So umfasste beispielsweise die Studie von Keller et al., 2007 etwa gleich große Gruppen an RT/RT- und RT/WM-Genotypen ( $n=47/49$ ). Auch Einflüsse wie die Konzentration des Duftstoffes oder die Duftdarbietung könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Möglicherweise sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie aber auch als Hinweis darauf zu werten, dass noch andere Faktoren als der OR7D4-Genotyp die Wahrnehmung von Androstenon beeinflussen? In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien ist hingegen, dass auch in der vorliegenden Studie Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp die Intensität von Androstenon im Mittel am höchsten bewerteten. Zwar konnte der Unterschied zu den RT/WM-Trägern nicht als signifikant nachgewiesen werden, jedoch zeichnet sich hier ein deutlicher Trend ab. Im Widerspruch dazu bewerteten die WM/WM-Träger in dieser Studie die Intensität ebenfalls als eher hoch, was jedoch wiederum aufgrund der geringen Anzahl ( $n=2$ ) in der Aussagekraft mehr als beschränkt ist. Auch in der Studie von Keller et al., 2007 wiesen nur wenige Individuen den WM/WM-Genotyp auf ( $n=10$ ), jedoch konnte hier der Unterschied in der Intensitätsbewertung als signifikant niedriger zu den RT/RT-Trägern

(n=242) nachgewiesen werden, ebenso wie ein signifikanter Unterschied zwischen RT/RT- und RT/WM-Genotypen (n=96) (Keller et al., 2007). Eine weitere Übereinstimmung zu den Ergebnissen früherer Studien konnte bei der Hedonik-Bewertung festgestellt werden. Zwar waren die Ergebnisse auch hier für den Vergleich RT/RT- und RT/WM-Genotypen nicht signifikant, jedoch bewerteten Individuen mit dem RT/RT-Genotyp Androstenon im Mittel als deutlich „unangenehm“ als solche mit dem RT/WM-Genotyp. Als am angenehmsten wurde Androstenon von den WM/WM-Trägern empfunden. Diese Unterschiede konnten für die zusammengefasste Gruppe der WM-Allel-Individuen sogar als signifikant nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse entsprechen unter anderem denen von Keller et al., welche ebenso feststellten, dass RT/WM-Träger Androstenon als weniger unangenehm bewerteten als Proband:innen mit dem RT/RT-Genotyp und dieses öfter mit z.B. „Vanille“ assoziierten als mit „unangenehm“ oder „widerlich“ (Keller et al., 2007). Der von Keller et al. nachgewiesene Zusammenhang des OR7D4-Genotyps und der Wahrnehmung von Androstenon bzw. Androstadienon konnte in einigen nachfolgenden Studien bestätigt werden. So rekrutierten Lunde et al., 2020 23 VP von denen alle, welche sensibel für Androstenon waren, den RT/RT-Genotyp aufwiesen. Darüber hinaus sollte in dieser Studie der Frage nachgegangen werden, ob der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf die Bewertung von Schweinefleisch mit unterschiedlichem Gehalt an Androstenon hat. Es konnte festgestellt werden, dass Individuen mit dem RT/RT-Genotyp das Fleisch als unangenehmer in Geschmack und Geruch beurteilten als solche mit dem WM-Allel (Lunde et al., 2012). Trotz der kleinen Studienpopulation in dieser Studie, konnte ein Zusammenhang zwischen der Androstenon-Wahrnehmung und dem OR7D4-Genotyp bestätigt werden. Auch in einer Studie von Knaapila et al. gaben signifikant weniger Proband:innen mit dem RT/RT-Genotyp an, Androstenon nicht riechen zu können als Teilnehmende mit dem RT/WM- bzw. WM/WM-Genotyp (Knaapila, Hwang, et al., 2012). In einer weiteren Studie mit Zwillingen fanden Knaapila et al., 2012 heraus, dass die Intensitäts-Bewertung von Androstenon signifikant von genetischen Einflüssen abhängig sei und somit vererbbar. Dabei schien eine Region auf Chromosom 9 (9p21.3) eine besonders starke Assoziation aufzuweisen, welche 2,4% der Varianz erklärte. Zusätzlich konnte auch der Zusammenhang zwischen OR7D4 und der Androstenon-Bewertung repliziert werden. Die Studienpopulationen in dieser Studie umfassten 1573 bzw. 226 VP. Dennoch vermuten die Autoren, dass OR7D4 nicht allein für die Varianz der Androstenon-Wahrnehmung verantwortlich ist. (Knaapila, Zhu, et al., 2012) Obwohl somit bereits in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung von Androstenon/Androstadienon und dem OR7D4-Genotyp nachgewiesen werden konnte, gibt es auch andere Studien, welche einen solchen Zusammenhang nicht replizieren konnten. So fanden Hornung et al., 2018 in einer Studie mit 73 VP keinen Unterschied in der Hedonik-Bewertung von Androstadienon je nach OR7D4-Genotyp. Zudem bewerteten

Träger des WM-Allels den Duftstoff sogar intensiver als Individuen mit dem RT/RT-Genotyp, auch wenn dies nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte (Hornung et al., 2018). Ebenso war kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Riechschwelle festzustellen (Hornung et al., 2018). Insgesamt entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für die Duftwahrnehmung bei Androstenon-osmischen Individuen somit zum Teil denen vorhergehender Studien. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und der Hedonik-Bewertung von Androstenon konnte repliziert werden, ebenso wie die Tendenz zur Signifikanz bei der Intensitäts-Bewertung. Ein Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Riechschwelle für Androstenon konnte hingegen nicht nachgewiesen werden.

#### Einfluss des OR7D4-Genotyps auf den Erfolg des Riechtrainings

Mit Blick auf die Ergebnisse der vorangegangenen Studien, welche einen Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und der Wahrnehmung von Androstenon bzw. Androstadienon nachweisen konnten, wurde als Grundlage der vorliegenden Studie die These aufgestellt, dass der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf die Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining, bei initial spezifischer Anosmie gegenüber dem Duftstoff, hat. Zu dieser Annahme kamen auch Lunde et. al., wobei sie vermuteten, dass Personen mit dem RT/RT-Genotyp eher für Androstenon sensibilisiert werden können als solche mit dem WM-Allel (Lunde et al., 2012). Dieser neuen und bisher noch nicht in anderen Studien untersuchten Fragestellung sollte in der vorliegenden Studie nachgegangen werden.

Von 49 der insgesamt 68 VP aus der Trainingsgruppe 1 verbesserte sich die Riechschwelle in den „osmischen“ Bereich (72%), 19 Teilnehmende (28%) blieben hingegen trotz Training weiterhin anosmisch gegenüber Androstenon. Unter den 49 „erfolgreichen“ Trainingsproband:innen wiesen 30 den RT/RT- (61,2%), 16 den RT/WM- (32,7%) und 3 (6,1%) den WM/WM-Genotyp auf. Unter den 19 „nicht-erfolgreichen“ Teilnehmenden waren 15 (78,9%) mit dem RT/RT-Genotyp, 3 mit dem RT/WM (15,8%) und 1 mit dem WM/WM-Genotyp (5,3%). Somit war der prozentuale Anteil von VP mit dem RT/RT-Genotyp höher in der Gruppe, welche anosmisch gegenüber Androstenon blieben. Hingegen befanden sich etwas mehr Teilnehmende mit dem RT/WM-, bzw. WM/WM-Genotyp in der Gruppe der „erfolgreichen“ Trainingsteilnehmenden. Diese Unterschiede konnten nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p=0,35$ ). Auch bei der Zusammenfassung der Individuen mit mindestens einem WM-Allel zeigte sich kein statistisch relevanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf den Erfolg des Riechtrainings ( $p=0,25$ ).

Insgesamt konnten ca. 67% der RT/RT-Individuen für Androstenon sensibilisiert werden, 84% der RT/WM-TrägerInnen und 75% der VP mit dem WM/WM-Genotyp. Die These, dass

der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf den „Erfolg“ des Riechtrainings hat, konnte somit nicht bestätigt werden. Auch die Vermutung, dass Personen mit dem WM-Allel schlechter gegenüber Androstenon zu sensibilisieren seien, ließ sich nicht beweisen. Entgegen dieser Annahme wiesen Teilnehmende mit dem WM-Allel in der vorliegenden Studie sogar eine höhere Erfolgsquote bei der Sensibilisierung gegenüber Androstenon auf als solche mit dem homozygoten RT/RT-Typ. Die vorliegenden Ergebnisse sind insofern kritisch zu betrachten, als dass nur wenige Teilnehmende des Riechtrainings den WM/WM Genotyp aufwiesen (n=4), weshalb auch die Gruppengrößen der unterschiedlichen OR7D4-Genotypen stark variierten und daher die statistische Beurteilung erschwert ist. Zudem fand das Training ohne Supervision in der Häuslichkeit statt, sodass auch Unterschiede in der Trainingsdurchführung und Regelmäßigkeit einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten.

#### Zusammenhang zwischen dem OR7D4 Genotyp und den Riechtrainingsergebnissen

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 68 Teilnehmenden der Gruppe 1, von welchen 45 den RT/RT-Genotyp, 19 den RT/WM- und 4 den WM/WM-Genotyp aufwiesen. Die durchschnittliche Riechschwelle war bei allen drei OR7D4-Genotyp-Gruppen vor dem Beginn des Riechtrainings ähnlich und nahe „1“. Unabhängig vom OR7D4-Genotyp verbesserte sich die mittlere Riechschwelle bei allen drei Gruppen durch das Riechtraining. Die Verbesserung der Riechschwelle konnte für VP mit dem RT/RT- und RT/WM-Genotyp als statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Aufgrund der geringen Anzahl an Individuen mit dem WM/WM-Genotyp (n=4) wurde hier keine statistische Analyse durchgeführt, jedoch konnte auch hier eine durchschnittliche Verbesserung der Riechschwelle erzielt werden. Im Mittel wiesen Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp nach dem Training eine höhere Riechschwelle (M: 2,76) als VP mit dem RT/WM- (M: 3,03) oder WM/WM-Genotyp (M: 3,25) auf. Somit war die mittlere Veränderung/ Verbesserung der Riechschwelle bei Individuen mit dem WM/WM-Genotyp am stärksten. Als eine Gruppe zusammengefasst, lag die Riechschwelle der WM-Allel-Individuen nach dem Training im Mittel bei M: 3,07. Dieser Unterschied zur RT/RT-Gruppe konnte jedoch nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0,35$ ). Der OR7D4-Genotyp schien somit in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Riechschwellenveränderung durch Riechtraining zu haben. Dies geht einher mit dem oben genannten Ergebnis, dass der OR7D4-Genotyp keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg des Riechtrainings hatte, wobei dieser Erfolg wiederum an der Riechschwelle gemessen wurde. Entgegen der Erwartung, dass Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp die stärkste Verbesserung bei der Riechschwelle zeigen würden, war die Verbesserung bei Individuen mit einem oder beiden WM-Allelen stärker.

Vor Beginn des Trainings war die durchschnittliche Intensitätswahrnehmung von Androstenon bei den WM/WM-Individuen am niedrigsten (RT/RT M: 1,11; RT/WM M: 0,79; WM/WM M: 0,50). Auch die Intensitätsbewertung steigerte sich durch das Training durchschnittlich bei allen 3 Gruppen. Diese Steigerung wurde bei Proband:innen mit dem RT/RT- sowie bei solchen mit dem RT/WM-Genotyp als signifikant nachgewiesen. Für die WM/WM-Gruppe wurde aufgrund der kleinen Anzahl (n=4) keine Statistik durchgeführt, jedoch bewerteten Teilnehmende mit diesem Genotyp die Intensität von Androstenon nach dem Training im Mittel am höchsten (RT/RT M: 2,73; RT/WM M: 3,42; WM/WM M: 3,50). Für die Individuen mit RT/WM- und WM/WM als Gruppe lag die mittlere Intensitätsbewertung nach dem Training bei 3,43. Jedoch war der Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Intensitätsbewertung vor und nach dem Training nicht statistisch signifikant. Während die WM/WM-Individuen vor dem Riechtraining die Intensität von Androstenon als durchschnittlich am geringsten bewerteten, wies diese Gruppe die größte Steigerung der mittleren Intensitätswahrnehmung durch das Riechtraining auf.

Die durchschnittliche Hedonik-Bewertung änderte sich durch das Riechtraining kaum, ebenso konnte kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps festgestellt werden. Im Mittel bewerteten Teilnehmende mit dem WM/WM-Genotyp Androstenon nach dem Training als angenehmer als Teilnehmende mit dem RT/RT-Genotyp (RT/RT M: 0,02; RT/WM M: 0,21; WM/WM M: 0,25). Für die Individuen mit RT/WM- und WM/WM als Gruppe lag die mittlere Hedonikbewertung nach dem Training bei 0,22. Dabei ist hervorzuheben, dass die WM/WM-Individuen Androstenon im Durchschnitt vor dem Riechtraining als eher unangenehm bewerteten (M: -0,25), nach dem Training jedoch von allen 3 Gruppen als am angenehmsten. Hingegen bewertete die Gruppe der RT/WM-Individuen Androstenon vor dem Training im Mittel mit 0,42 und somit von allen 3 Gruppen als am angenehmsten, nach dem Training ging diese Bewertung jedoch auf 0,21 zurück. Die durchschnittliche Hedonikwahrnehmung der RT/RT-Gruppe änderte sich durch das Riechtraining kaum (vor OT M: 0,07, nach OT M: 0,02).

In der vorliegenden Studie erzielten Teilnehmende mit einem oder zwei WM-Allelen durchschnittlich bessere Trainingsergebnisse als Individuen mit dem RT/RT-Genotyp. Sowohl die Verbesserung der Riechschwelle als auch die Steigerung der Intensitätswahrnehmung war in diesen beiden Gruppen im Mittel höher als bei den RT/RT-Individuen. In früheren Studien wurde vermutet, dass das WM-Allel zu einer Verminderung der Fähigkeit gegenüber Androstenon durch Riechtraining sensibilisiert zu werden führt (Lunde et al., 2012). Diese Vermutung konnte trotz fehlender Signifikanz der Ergebnisse in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Entgegen dieser Annahme war das WM-Allel in der vorliegenden Studie sogar mit besseren Ergebnissen von Riechschwelle und höherer Intensitätswahrnehmung vergesellschaftet. Insgesamt war es jedoch unabhängig vom

OR7D4-Genotyp einem Großteil der Proband:innen möglich, die Wahrnehmung von Androstenon zu erlernen. Die Ergebnisse der Hedonik-Bewertung nach dem Riechtraining zeigte ähnlich den Ergebnissen bei den Androstenon-Osmikern, dass auch hier Individuen mit einem WM-Allel Androstenon als durchschnittlich leicht angenehmer bewerteten als die RT/RT-Gruppe. Auch wenn nicht signifikant, stimmen diese Ergebnisse in ihrer Tendenz somit mit denen früherer Studien überein, welche sogar eine signifikant angenehmere Wahrnehmung von Androstenon bei der WM/WM-Gruppe nachweisen konnten (Keller et al., 2007).

#### Zusammenschau der Ergebnisse:

Die prozentuale Verteilung der OR7D4-Genotypen entspricht in etwa denen aus vorangegangenen Studien, wobei Individuen mit dem homozygoten WM/WM-Genotyp seltener vorzukommen scheinen als solche mit dem RT/RT-Genotyp.

Es konnten einige Ergebnisse vorangegangener Studien, welche für einen Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Wahrnehmung von Androstenon sprechen, in der vorliegenden Studie repliziert werden. Gemäß der Vermutung von Keller et al., 2007, dass die WM-Variante von OR7D4 zu einer Herabsetzung der Funktion führt, wiesen in der vorliegenden Studie Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon diesen Genotyp prozentual häufiger auf. Außerdem konnte bei den Androstenon-osmischen VP ähnlich wie in früheren Studien nachgewiesen werden, dass Teilnehmende mit dem RT/WM-/WM/WM-Genotyp als eine Gruppe Androstenon im Mittel als weniger intensiv und signifikant weniger unangenehm bewerteten (Keller et al., 2007). Ein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die durchschnittliche Riechschwelle und damit Empfindlichkeit gegenüber Androstenon ließ sich hingegen nicht replizieren. Zudem konnte kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Fähigkeit die Wahrnehmung von Androstenon durch Riechtraining zu erlernen festgestellt werden. Auch bei der durchschnittlichen Riechschwelle nach dem Training zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den OR7D4-Genotyp-Variationen. Entgegen den Erwartungen wurden RT/WM- und WM/WM-Individuen sogar prozentual häufiger gegenüber Androstenon sensibilisiert, wiesen eine stärkere Verbesserung der Riechschwelle auf und bewerteten Androstenon nach dem Training durchschnittlich als intensiver als die RT/RT-Gruppe. Dies spricht gegen die Vermutung, dass die WM-Variante zu einer starken Herabsetzung der Funktion führt und Individuen mit dieser Variante schlechter gegenüber Androstenon zu sensibilisieren seien (Keller et al., 2007; Lunde et al., 2012). Die Tendenz, dass Teilnehmende mit einem WM-Allel Androstenon als weniger unangenehm empfinden, war jedoch auch nach dem Riechtraining nachzuweisen.

Insgesamt legen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Vermutung nahe, dass der OR7D4-Genotyp einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon zu haben scheint. Insbesondere bei Personen, welche keine spezifische Anosmie gegenüber Androstenon

aufweisen, scheint die WM-Variante zu einer weniger intensiven aber auch weniger unangenehmen Wahrnehmung von Androstenon zu führen. Der Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Erlernbarkeit des Wahrnehmens von Androstenon bei initial spezifischer Anosmie scheint hingegen eher gering zu sein. Auch die in vitro nachgewiesene Herabsetzung der Funktion durch das WM-Allel (Keller et al., 2007) ließ sich mit Blick auf die Ergebnisse des Riechtrainings nicht nachweisen. Sogar war eher das Gegenteil der Fall, da Teilnehmende mit dem WM-Allel etwas häufiger sensibilisiert werden konnten und durchschnittlich leicht bessere Trainingsergebnisse aufwiesen. Diese Unterschiede konnten nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden, was jedoch möglicherweise an einer zu geringen Anzahl an Teilnehmenden sowie der kleinen Gruppe an WM/WM-Individuen liegt. Ähnlich den Ergebnissen des Riechtrainings in der vorliegenden Studie sind jene von Hornung et al., 2018 gemachten Beobachtungen über Androstadienon: Zum einen bewerteten die WM-Allel-tragenden Individuen die Intensität von Androstadienon höher als die RT/RT-Individuen. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OR7D4-Genotyp und der Hedonik-Bewertung; auch ein signifikanter Einfluss auf die Riechschwelle ließ sich nicht nachweisen (Hornung et al., 2018).

Basierend auf den Ergebnissen des Riechtrainings der vorliegenden Studie kann nicht von einer signifikanten Minderung der Fähigkeit, Androstenon wahrzunehmen bzw. dessen Wahrnehmung zu erlernen bei Vorliegen des WM-Allels ausgegangen werden. Denkbar wäre, dass die in vitro nachgewiesene Funktionsminderung der WM-Variante in vivo eine untergeordnete Rolle spielt. Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse zahlreicher Studien zu Androstenon und Androstadienon, welche teilweise sogar eine signifikant verminderte Wahrnehmung des Duftstoffes bzw. dessen Intensität bei Vorliegen des WM-Allels nachwiesen (Keller et al., 2007; Li et al., 2022; Lunde et al., 2012).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können als Hinweis gewertet werden, dass weitere Faktoren, abgesehen vom OR7D4-Genotyp, einen Einfluss auf die Androstenon-Wahrnehmung und einen möglicherweise größeren Einfluss auf die Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon haben. Zu der Annahme, dass noch weitere Faktoren eine Rolle bei der Wahrnehmung von Androstenon und Androstadienon spielen, kommen auch Keller et al., 2007. In ihrer Studie lag Einfluss des OR7D4-Genotyps bei 19% für die Varianz in der Hedonik-Wahrnehmung und bei 39% für die Varianz der Intensitäts-Wahrnehmung. Dieser Einfluss konnte zwar als statistisch signifikant nachgewiesen werden, dennoch würden die Einzelnukleotid-polymorphismen der kodierenden Sequenz das Phänomen der spezifischen Anosmie nicht vollständig erklären. Die Autoren halten weitere Riechrezeptoren, welche empfindlich für Androstenon und Androstadienon sind, für wahrscheinlich. Ebenso könnten nicht-genetische Mechanismen wie die zentrale Verarbeitung oder periphere

Sensibilisierung die zugrunde liegenden genetischen Einflüsse sogar verschleiern. (Keller et al., 2007)

Somit könnten unter anderem folgende weitere Mechanismen mit Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon und Androstadienon in Betracht gezogen werden:

- 1) Veränderungen des olfaktorischen Mukus
- 2) Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Fähigkeit, die Wahrnehmung von Androstenon zu erlernen
- 3) Individuelle Genexpressionsmechanismen von OR7D4
- 4) Einfluss anderer Riechrezeptoren auf die Wahrnehmung von Androstenon
- 5) Höhere kognitive Funktionen
- 6) Umwelteinflüsse

Wie bereits in Kapitel 2.3 erläutert, müssen die Duftmoleküle zunächst durch den Riechschleim zu den Zilien der entsprechenden ORN gelangen (Buck, 1996). Änderungen in der Zusammensetzung des olfaktorischen Mukus z.B. aufgrund wechselnder Umwelteinflüsse oder hormoneller Schwankungen könnten somit die Durchlässigkeit für die Duftmoleküle beeinflussen und zu einer besseren/ schlechteren Wahrnehmung führen. Veränderungen des Riechschleims wurden bereits in früheren Studien mit spezifischen Anosmien in Verbindung gebracht (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020). In der vorliegenden Studie könnte somit das Riechtraining zu einer Veränderung in der Sekretion und Zusammensetzung des Mukus geführt haben, was wiederum die Wahrnehmung von Androstenon individuell beeinflussen würde. Ob und wie sich der Riechschleim durch das Riechtraining verändert und inwieweit die Wahrnehmung von Androstenon dadurch beeinflusst wird, könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen werden.

Das in vorherigen Studien gehäufte Vorkommen von spezifischen Anosmien gegenüber Androstenon bei Männern, hätte vermuten lassen können, dass diese häufiger den RT/WM- oder WM/WM-Genotyp aufweisen (Baydar et al., 1993; Brand & Millot, 2001; Dalton et al., 2002; Dorries et al., 1989; Griffiths & Patterson, 1970). Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den OR7D4-Genotyp konnte jedoch zumindest in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden ( $p=0,40$ ). Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass es noch weitere wichtige Faktoren bei der Wahrnehmung von Androstenon geben muss.

Auch die individuelle periphere Sensibilisierung könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse des Riechtrainings haben. Dazu gehören Mechanismen wie die vermehrte Bildung Androstenon-sensibler ORNs aus basalen Stammzellen oder die gesteigerte Expression von Androstenon-Rezeptoren auf den ORNs (L. Wang et al., 2004). Wang et al., 1993 vermuteten, dass die Erhöhung der Androstenon-Sensitivität auf die kontinuierliche Erneuerung der ORNs und die Expansion Androstenon-sensitiver ORNs zurückzuführen sei

(H. W. Wang et al., 1993). Solche sensibilisierende Effekte konnten in Mäusen als spezifisch für den trainierten Duftstoff nachgewiesen werden (H. W. Wang et al., 1993). Obwohl diese Effekte prinzipiell bei allen Teilnehmenden des Riechtrainings auftreten können, wäre es möglich, dass die Anzahl gebildeter Rezeptoren oder ORNs individuell verschieden ist. Eine erhöhte Anzahl würde bei Einatmen des Duftstoffes annehmbar zu einer Steigerung der elektrischen Impulse in das zentrale Nervensystem führen. Individuen, welche mehr Rezeptoren / ORNs bilden, wären nach dem Training möglicherweise empfindlicher gegenüber dem Duftstoff und hätten eine niedrigere Riechschwelle oder stärkere Intensitätswahrnehmung. Das Fehlen bestimmter Rezeptoren hätte im Gegensatz eine Herabsetzung der Empfindlichkeit bis hin zur spezifischen Anosmie zur Folge (Croy et al., 2015). Ebenso wird stets nur ein Teil der olfaktorischen Gene exprimiert, welcher im Durchschnitt bei ca. 26% liegt (Croy et al., 2015). Durch langsame Anpassung der exprimierten Rezeptoren in Adaptation an die Umwelteinflüsse eines Individuums, wie hormonelle Einflüsse oder Exposition zu Duftstoffen, könnte dies somit zu einer vermehrten Expression Androstenon-sensitiver Rezeptoren führen (Chopra et al., 2008; Croy et al., 2015). Um die Veränderungen z.B. der Anzahl an ORNs in der Riechschleimhaut zu quantifizieren, könnten in zukünftigen Studien vor und nach Riechtraining Nasenschleimhautbiopsien zur Analyse herangezogen werden. Gleichzeitig könnten individuelle Mechanismen mit Einfluss auf die Transkription bzw. Translation von Genen, welche für Androstenon-sensible Rezeptoren wie OR7D4 codieren, untersucht werden.

Wie bereits in vorherigen Kapiteln dieser Arbeit erläutert, kann nach Malnic et al. ein Duftstoff an mehrere verschiedene Riechrezeptoren binden. Ebenso kann ein Riechrezeptor mehrere Duftstoffe binden und erkennen. Die Wahrnehmung eines bestimmten Duftstoffes beruht auf der von ihm ausgelösten Aktivierung verschiedener Rezeptoren. (Malnic et al., 1999)

Diese Theorie legt nahe, dass OR7D4 nicht der einzige Riechrezeptor sein könnte, welcher von Androstenon bzw. Androstadienon aktiviert wird und zu deren Erkennung führt. Eine solche Vermutung wurde ebenfalls bereits in früheren Studien getätigt (Croy et al., 2015; Keller et al., 2007). In einer aktuellen Studie konnte bereits der signifikante Einfluss eines intronischen SNPs, welcher sich in der Nähe des SYNE1-Gens befindet, auf die Wahrnehmung von Androstenon nachgewiesen werden (Li et al., 2022). Ebenso konnte in einer Studie ein Zusammenhang zwischen der Androstenon-Wahrnehmung und einer intergenischen Region auf Chromosom 9p21.3 festgestellt werden: Diese Region befindet sich zwischen dem ELAVL2- und TUSCI-Gen, wobei das ELAVL2-Gen eine Rolle in der neuronalen Entwicklung spielt und somit möglicherweise einen Einfluss auf die Entwicklung der Androstenon-Empfindlichkeit durch Riechtraining haben könnte (Knaapila, Zhu, et al., 2012). Das Vorhandensein weiterer Androstenon-sensitiver Rezeptoren ist somit wahrscheinlich und deren Entdeckung könnte einen Ansatzpunkt zukünftiger Studien bilden.

Auch individuell verschiedene zentrale Mechanismen oder Umwelteinflüsse könnten einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon oder die Riechtrainingsergebnisse gehabt haben. Als mögliche Umwelteinflüsse kommen hormonelle Faktoren wie die Einnahme von Kontrazeptiva oder die Zyklusphase und der eigene Körpergeruch in Frage. So scheint Androstenon z.B. während der Ovulation als angenehmer wahrgenommen zu werden (Hummel et al., 1991). In einer anderen Studie waren Frauen mit natürlichem Zyklus in der periovulatorischen Phase signifikant empfindlicher gegenüber Androstenon als Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnahmen (Renfro & Hoffmann, 2013). Andere Autoren wie z.B. Dorries et al., vermuten, dass die Pubertät und damit einhergehende hormonelle Veränderungen einen Einfluss auf die Expression von Genen oder Enzymen haben könnten, was zu einer Veränderung der Expression bestimmter Riechrezeptoren führen könnte. Zudem könne das endogene Vorkommen von Androstenon, z.B. im Achselschweiß, in heranwachsenden Männern zu einer Desensibilisierung führen. Auch der Aufbau der nasalen Schleimhaut und somit die Wahrnehmung von Duftstoffen wie Androstenon könnte durch hormonelle Faktoren beeinflusst werden. (Dorries et al., 1989)

Wie bereits in früheren Studien vermutet, kommen auch zentrale Mechanismen bei der Wahrnehmung von Androstenon in Frage (Keller et al., 2007; Mainland et al., 2002). Solche zentralen Komponenten könnten mit der Mustererkennung im Bulbus olfactorius oder in der primären Riechrinde verglichen werden (Mainland et al., 2002) und unterscheiden sich möglicherweise je nach Empfindlichkeit gegenüber des Duftstoffes. Eine Aktivierung bestimmter Hirnregionen durch Androstenon ließe sich beispielsweise mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen nachweisen. Auch die bereits erwähnte deszendierende Inhibition der Weiterleitung des Riechsignals in höhere Hirnzentren als individueller Faktor könnte eine Rolle bei der Wahrnehmung von Androstenon spielen (L. Wang et al., 2004).

Auch individuelle Faktoren wie Motivation, regelmäßiges Training, die genaue Befolgung der Trainingsanleitung und Dauer des täglichen „Riechens“ können die Ergebnisse des Trainings beeinflusst haben. Um diese Faktoren genauer zu untersuchen und somit Gleichheit des Trainings unter allen Proband:innen zu gewährleisten, hätte das Training in einem kontrollierten Setting stattfinden müssen. Auch die Dauer des Riechtrainings könnte verlängert werden, um genügend Zeit für die peripheren und/oder zentralen Umbauprozesse in jedem Teilnehmenden zu gewährleisten.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass Einzelnukleotidpolymorphismen von OR7D4 einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Androstenon zu haben scheinen. Dieser Einfluss konnte jedoch, was die Erlernung der Wahrnehmung des Duftstoffes durch Riechtraining betrifft, nicht als signifikant nachgewiesen werden. Das führt zu der Annahme, dass es weitere Mechanismen in der Wahrnehmung von

Androstenon und Erlernbarkeit dieser gibt, welche einen möglicherweise stärkeren Einfluss zu haben scheinen. Die Entdeckung dieser Faktoren kann Ziel zukünftiger Studien sein.

### 5.5 Ergebnisse der Nachuntersuchung

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal die Langzeitentwicklung der Androstenon-Wahrnehmung untersucht. Dafür wurde von zehn Teilnehmenden nach durchschnittlich 576 Tagen erneut die Riechschwelle sowie die Wahrnehmung von Intensität und Hedonik bestimmt. Bei allen 10 VP zeigte das Riechtraining zunächst eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle und Intensitätswahrnehmung ( $p=0,005$ ), jedoch nicht bei der Hedonik-Bewertung. Diese Ergebnisse entsprechen denen in Kapitel 5.2.1 dargestellten Erläuterungen. Zur Wiedervorstellung bei der Testung des Langzeitverlaufs war die durchschnittliche Riechschwelle im Vergleich zum Zeitpunkt nach dem Riechtraining signifikant gesunken ( $p=0,014$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Intensität-Angabe, nur ein leicht niedrigerer Mittelwert. Beim Vergleich der Werte vor dem Riechtraining und bei der Langzeitmessung war kein statistisch signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Riechschwelle feststellbar. Hingegen blieb ein signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Intensitätsbewertung bestehen ( $p=0,018$ ).

Durch den Wegfall des Riechtrainings und der damit verbundenen fehlenden Stimulation mit dem Duftstoff Androstenon nahm die Riechschwelle bei 9 von 10 Teilnehmenden im Vergleich zu den Ergebnissen nach dem Riechtraining signifikant ab. Dabei stieg die Riechschwelle bei 4 VP auf „1“, was bedeutet, dass diese auch die, in der vorliegenden Studie verwendete, höchste Konzentration von Androstenon nicht mehr vom Lösungsmittel unterscheiden konnten. 5 VP wiesen zur Nachuntersuchung eine Riechschwelle von „1,5“ auf, was in der vorliegenden Studie zwar als anosmisch gewertet wurde, jedoch war hier eine Unterscheidung der höchsten Androstenon-Konzentration vom Lösungsmittel gerade noch möglich. Die Fähigkeit Androstenon wahrnehmen zu können scheint somit bei einem Teil der initial anosmischen Individuen nach einer gewissen Zeit wieder verloren zu gehen bzw. abzunehmen. Ab welchem Zeitpunkt nach dem Training die Riechschwelle in den anosmischen Bereich sinkt bzw. wie lange die Fähigkeit Androstenon wahrnehmen zu können nach einem Riechtraining erhalten bleibt, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da nur eine einmalige Messung nach durchschnittlich 19 Monaten durchgeführt wurde. Dies bleibt somit Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. In einer Studie von Konstantinidis et al. wurde bei postinfektiösen Patienten ein Riechtraining über die Dauer von 16 bzw. 56 Wochen durchgeführt. Während sich in dieser Studie die Riechschwelle durch das Riechtraining kaum veränderte, verbesserte sich die Diskrimination und Identifikation im SDI-Test signifikant. Die Veränderungen in der Diskrimination und

Identifikation blieben bei den Proband:innen der kurzzeitigen Trainingsgruppe (16 Wochen) bis zu dem letzten Messzeitpunkt von 56 Wochen erhalten. Obwohl kein Riechtraining mehr stattfand, nahmen diese Fähigkeiten also nicht wieder ab. (Konstantinidis et al., 2016)

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest ein Teil der durch das Riechtraining erlernten Fähigkeiten auch danach weiter erhalten bleibt. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, wurde jene von Konstantinidis et al., jedoch bei postinfektiöser Riechstörung durchgeführt und nicht bei normosmischen, gesunden Patienten mit spezifischer Anosmie. Zudem fand keine Veränderung der Riechschwelle statt (Konstantinidis et al., 2016).

Nur bei einem der 10 VP blieb die Riechschwelle auch zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung im osmischen Bereich und lag sogar leicht über der Schwelle nach dem Riechtraining. Trotz des fehlenden Stimulus scheint es somit auch möglich, gegenüber Androstenon sensibel zu bleiben, jedoch scheint dies wesentlich seltener der Fall zu sein. Im Gegensatz zu der, durch die Schwellentestung objektivierbaren Riechschwelle, bewerteten die Teilnehmenden die Intensität von Androstenon zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung etwa genauso hoch, wie direkt nach dem Riechtraining. Dies scheint zunächst widersprüchlich, da eine Abnahme der Empfindlichkeit (Riechschwelle) gegenüber einem Duftstoff eher mit einer Abnahme der Intensitätswahrnehmung vereinbar wäre. Eine mögliche Erklärung wäre, dass einige Teilnehmende noch eine Riechschwelle von „1,5“ aufwiesen und somit bei der höchsten Konzentration von Androstenon eine Duftwahrnehmung stattfand. Da die Teilnehmenden bereits durch das zurückliegende Training mit dem Duftstoff vertraut waren und sich möglicherweise an dessen Duft erinnern konnten, bewerteten sie dessen Intensität eventuell höher. Zudem wurden in vorangegangenen Studien die Veränderungen der Riechschwelle insbesondere mit peripheren Veränderungen, wie z.B. der gesteigerten Expression von Riechrezeptoren, in Verbindung gebracht (L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). Bei Individuen, welche gegenüber Androstenon anosmisch sind, fehlen somit möglicherweise Androstenon-spezifische Riechrezeptoren. Diese könnten durch kontinuierliche Stimulation mittels Riechtraining vermehrt exprimiert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen dafür, dass mit Wegfall des Stimulus Androstenon die Expression entsprechender Rezeptoren wieder abnimmt, was sich in der Zunahme der Riechschwelle widerspiegelt. Andere Fähigkeiten der Geruchswahrnehmung, wie die Identifikation und Diskrimination werden hingegen häufig mit zentralen Veränderungen in Verbindung gebracht (Altundag et al., 2015; Hedner et al., 2010) und bleiben dadurch möglicherweise über einen längeren Zeitraum als die Riechschwelle erhalten, wie z.B. in der oben genannten Studie von Konstantinidis et al., 2016. Möglicherweise sind auch die Intensitäts- und Hedonikbewertung mit zentralen Prozessen assoziiert, weshalb diese in der vorliegenden Studie auch ohne das Riechtraining erhalten

blieben und schon eine geringe Duftwahrnehmung ausreichte, die „Erinnerungen“ aufzurufen.

Die Veränderung der Riechschwelle scheint jedoch nicht immer der Fall zu sein, da, wie in der vorliegenden Studie bei einem Individuum gezeigt wurde, diese gegenüber Androstenon auch nach Beendigung des Trainings erhalten bleiben kann. Warum also bei manchen Menschen die Fähigkeit Androstenon wahrzunehmen mit fehlendem Stimulus wieder abnimmt, während sie bei anderen Individuen erhalten bleibt, könnte Gegenstand zukünftiger Forschungen werden. Denkbar wären individuelle Umgebungseinflüsse sowie genetische Voraussetzungen, welche die Transkription und Translation bestimmter Gene und somit Riechrezeptoren beeinflussen. Auch Unterschiede in der Zusammensetzung des Riechschleims wären möglich.

### 5.6 Fehlerbetrachtung und Methodenkritik

Das in der Häuslichkeit durchgeführte Riechtraining fand in der vorliegenden Studie ohne Supervision und somit in Eigenverantwortung der Teilnehmenden statt. Die Zuverlässigkeit in Bezug auf regelmäßiges, wie in der Anleitung vorgegebenes Durchführen des Trainings konnte somit nicht überprüft werden. Zur Motivation der VP und besseren Nachverfolgung des Trainings wurde ein Riechtagebuch mit einmal wöchentlicher Dokumentation von Datum, Intensitäten und Besonderheiten ausgehändigt. Dieses könnte zukünftig auf ein tägliches Ausfüllen erweitert werden, um einen noch besseren Einblick in das Trainingsverhalten der Teilnehmenden erhalten zu können und solche mit großen Unregelmäßigkeiten von der Auswertung ausschließen zu können. Die teilweise fehlende Motivation einiger VP spiegelte sich auch in der vorliegenden Studie wider, da es bei einigen Teilnehmenden zum Abbruch des Riechtrainings kam und diese somit nicht zum Kontrolltermin erschienen. Insgesamt ist nicht auszuschließen, dass in der vorliegenden Studie Daten von VP mit einbezogen wurden, welche das Riechtraining nicht vollständig nach Anleitung ausgeführt haben.

Trotz einer recht großen Anzahl getesteter Personen ( $n=335$ ), konnten nur wenige Individuen mit spezifischer Anosmie für 3H2M4P oder dem OR7D4-WM/WM-Genotyp gefunden werden. Dies erschwerte bzw. verhinderte teilweise eine angemessene statistische Auswertung, sodass in Zukunft größere Stichproben in Betracht gezogen werden sollten. Ebenso könnte in zukünftigen Studien auf einen besseren Ausgleich des Anteils von männlichen und weiblichen Teilnehmenden geachtet werden, um einen möglichen Effekt des Geschlechts auf die Riechleistungen auszugleichen.

Die in der vorliegenden Studie hergestellten Verdünnungsreihen wurden ca. alle 2-3 Monate neu angemischt. Dadurch sollte ein Verlust der Duftintensität sowie eine Verunreinigung der Proben verringert werden. Während der Studiendurchführung wurde darauf geachtet, die Öffnungszeit der Duftflaschen möglichst kurz zu halten und eine Kontamination durch Berührung mit der Nase oder Händen (z.B. durch Tragen von Handschuhen) zu vermeiden.

Dennoch können eine Abnahme der Intensität sowie die Verunreinigung nicht ausgeschlossen werden, weshalb zukünftig kürzere Abstände für die Erneuerung der Proben in Betracht gezogen werden sollten. Darüber hinaus unterschied sich der Öffnungsdurchmesser der Fläschchen mit den ersten drei Verdünnungsstufen der Androstenon-Verdünnungsreihe von denen sonst in der Studie verwendeten Duftflaschen. Durch die kleinere Öffnungsfläche konnten möglicherweise weniger Duftmoleküle durchtreten, was zu einer geringeren Intensitätswahrnehmung und höheren Riechschwelle geführt haben könnte. Ebenso waren die Ausgangskonzentrationen der für die Verdünnungsreihen verwendeten Duftstoffe sowie die Größe der Verdünnungsreihen verschieden, was den Vergleich der mittleren Riechschwellen und Intensitäten untereinander erschwert. Die für das häusliche Training mitgegebenen Duftflaschen enthielten zudem weniger Androstenon/ 3H2M4P (1ml) als Bacdanol und Benzylsalicylat (3ml), was ebenfalls den Vergleich der Trainingsergebnisse erschwert und zu schlechteren Trainingsergebnissen geführt haben könnte. Auch wurde in der vorliegenden Studie die Definition der „spezifischen Anosmie“ nicht nach einem einheitlichen Kriterium, wie z.B. dem von Herberhold gewählt (Croy et al., 2016; Herberhold, 1975), sondern basierte auf einer stichprobenartigen Voruntersuchung. Dadurch ist es möglich, dass je nach Duftstoff das Kriterium für das Vorliegen einer spezifischen Anosmie zu streng gestellt wurde oder gegenteilig Hyposmie als spezifische Anosmie gewertet wurde. Dies geht damit einher, dass nur die objektive Riechschwelle als Kriterium für das Vorliegen einer spezifischen Anosmie herangezogen wurde, nicht aber die eventuell abweichende subjektive Wahrnehmung.

## 6. Fazit und Ausblick

Spezifische Anosmien gegenüber bestimmten Duftstoffen sind ein häufig vorkommendes Phänomen. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten spezifischer Anosmien und der molaren Masse der Duftstoffe konnte bestätigt werden (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020).

In Einklang mit früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass Riechtraining bei spezifischer Anosmie für Androstenon zu einer signifikanten Verbesserung der Riechschwelle und somit Erlernbarkeit der Wahrnehmung führen kann (Mainland et al., 2002; L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). Ebenso war eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle von Bacdanol, Benzylsalicylat und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron auch dann möglich, wenn diese Duftstoffe bereits zu Beginn des Trainings wahrgenommen werden konnten.

Der Einfluss von Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors 7D4 auf die Wahrnehmung von Androstenon konnte mit Blick auf die Ergebnisse früherer Studien nur zum Teil repliziert werden. Unter anderem zeigte sich in Übereinstimmung mit vorherigen Studien (Keller et al., 2007), dass Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon prozentual häufiger das WM-Allel aufwiesen. Außerdem bewerteten Teilnehmende mit WM-Allel, welche Androstenon wahrnehmen konnten, den Duftstoff im Mittel als weniger intensiv und signifikant weniger unangenehm. Nicht bestätigt werden konnte ein negativer Einfluss des WM-Allels auf die Riechschwelle und somit Empfindlichkeit gegenüber Androstenon. Dabei ist zu beachten, dass einzig die Unterschiede in der Hedonik-Bewertung als signifikant nachgewiesen werden konnten. In der vorliegenden Studie wurde darüber hinaus der Einfluss des OR7D4-Genotyps auf die Ergebnisse des Riechtrainings untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf den Erfolg oder die Ergebnisse des Trainings nachgewiesen werden. Entgegen den Vermutungen aus früheren Studien (Lunde et al., 2012), konnten Teilnehmende mit dem RT/WM bzw. WM/WM-Genotyp sogar häufiger und stärker für Androstenon sensibilisiert werden. Insgesamt legen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Vermutung nahe, dass die Wahrnehmung und Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon nicht allein durch SNP's von OR7D4 erklärt werden können. Insbesondere beim Riechtraining scheinen andere Faktoren eine Rolle zu spielen. In Betracht kommen dabei z. B. die gesteigerte Rezeptorexpression oder Veränderungen in der Rezeptorstruktur, andere Androstenon-sensible Riechrezeptoren, Veränderungen des olfaktorischen Mukus sowie Geschlecht, Alter, Umwelteinflüsse und zentrale Mechanismen. Die Untersuchung und Detektion solcher Faktoren stellen somit mögliche Ansatzpunkte zukünftiger Studien dar. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Fähigkeit Androstenon wahrzunehmen bei einem Großteil der Individuen, welche bei initial spezifischer Anosmie mittels Riechtraining sensibilisiert werden konnten, mit der Zeit wieder verloren zu gehen scheint. Welche Mechanismen dazu führen, ob diese erlernte Fähigkeit

erhalten bleibt oder verloren geht, kann ebenfalls Ausgangspunkt zukünftiger Forschungen sein.

## 7. Zusammenfassung

Spezifische Anosmie sind ein häufig vorkommendes Phänomen in der Bevölkerung (Croy et al., 2016). Sie beschreibt einen Zustand, in welchem eine Person einen bestimmten Duft in einer Konzentration, bei welcher andere Menschen den Duft deutlich erkennen, nicht wahrnehmen kann (Amoore, 1977). Ein Duftstoff, für welchen bereits in früheren Studien das gehäufte Vorkommen einer spezifischen Anosmie beschrieben wurde, ist Androstenon (Amoore et al., 1977; Hirth et al., 1986; Mainland et al., 2002). Zudem unterscheidet sich die Beschreibung des Duftstoffes bei Individuen, welche diesen wahrnehmen können, teilweise stark. In der Vergangenheit wurde dies unter anderem auf Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors „OR7D4“ zurückgeführt (Keller et al., 2007). In der vorliegenden Studie wurde die Häufigkeit des Vorkommens spezifischer Anosmien gegenüber Androstenon, Bacdanol, Benzylsalicylat und 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron ermittelt und der Einfluss der molaren Masse untersucht. Anschließend führten die Teilnehmenden mit spezifischer Anosmie für Androstenon ein Riechtraining durch, um zu schauen, ob die Wahrnehmung von Androstenon und den anderen Duftstoffen erlernt bzw. verbessert werden kann. Darüber hinaus wurde der OR7D4-Genotyp ermittelt, um der Frage nachzugehen, ob dieser einen Einfluss auf die Fähigkeit zur Erlernbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon hat.

**Material und Methoden:** Insgesamt wurden die Daten von 335 Personen im Alter zwischen 18 und 52 Jahren erhoben, darunter 129 männlich (38,5%) und 206 weiblich (61,5%). Das Durchschnittsalter lag bei 27,1 Jahren. Mit Hilfe der „Sniffin“- Sticks“ erfolgte die Testung auf Normosmie, welche eine Voraussetzung für die Studienteilnahme war. Anschließend wurden die Riechschwellen für die verwendeten 4 Duftstoffe ermittelt, die Bewertung von Intensität und Hedonik dokumentiert und verschiedene Fragebögen ausgefüllt. Für die Ermittlung des OR7D4-Genotyps wurde von einigen Teilnehmenden ein Abstrich der Wangenschleimhaut entnommen und verschlüsselt zur Analyse an Prof. Hiroaki Matsunami vom Institut für Molekulargenetik und Mikrobiologie an der Duke-Universität in North Carolina, USA, geschickt. Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon wurden gebeten, an einem häuslichen Riechtraining mit allen 4 Duftstoffen teilzunehmen. Das Training umfasste das täglich zweimalige „Schnuppern“ an den Duftstoffen sowie die wöchentliche Dokumentation der Intensitäten und Besonderheiten in einem Riechtagbuch. Anschließend wurden die Teilnehmenden erneut wie in der Eingangsuntersuchung getestet. Zur Untersuchung der Langzeitergebnisse erfolgte eine erneute Testung von 10 Proband:innen nach circa 1,5 Jahren.

**Ergebnisse:** 103 Teilnehmende zeigten eine spezifische Anosmie für Androstenon, 46 für Benzylsalicylat, 40 für Bacdanol und 11 für 3H2M4P. Die Häufigkeit spezifischer Anosmien stieg mit der molaren Masse der Duftstoffe ( $r=0,91$ ). Insgesamt nahmen 77 Teilnehmende an dem Riechtraining teil, diese wurden entsprechend der Wahrnehmung von Androstenon in 3

Gruppen unterteilt. Die größte Gruppe umfasste 68 Teilnehmende mit spezifischer Anosmie für Androstenon, welche ein Riechtraining mit allen 4 Duftstoffen durchführten. Die durchschnittliche Dauer des Riechtrainings in dieser Gruppe betrug 60,6 Tage. Von den Teilnehmenden konnten 49 Androstenon nach dem Training wahrnehmen, 19 blieben spezifisch anosmisch für den Duftstoff. Insgesamt verbesserte sich die Riechschwelle signifikant ( $p < 0,001$ ). Alle 77 Proband:innen führten das Riechtraining unabhängig von der zugeordneten Gruppe ebenfalls mit den anderen 3 Duftstoffen durch, unabhängig von der Ausgangsriechschwelle. Für alle 3 Duftstoffe verbesserte sich die Wahrnehmung ebenfalls signifikant (BENZ:  $p < 0,001$ , BAC:  $p = 0,004$ , 3H2M4P:  $p = 0,036$ ). Für das Auftreten spezifischer Anosmien konnte kein signifikanter Einfluss des Alters oder Geschlechts festgestellt werden. Jedoch bewerteten männliche Teilnehmer Androstenon signifikant als weniger unangenehm ( $p = 0,002$ ). Ebenfalls wiesen die männlichen Teilnehmer einen durchschnittlichen höheren Trainingseffekt auf, welcher für BENZ und BAC als signifikant nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,043$ ,  $p = 0,047$ ). In der vorliegenden Studie war kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf das Vorliegen einer spezifischen Anosmie für Androstenon nachweisbar. Androstenon-sensible Teilnehmende mit dem WM-Allel bewerteten Androstenon im Mittel als weniger intensiv und signifikant weniger unangenehm ( $p = 0,016$ ). Auf den Erfolg und die Ergebnisse des Riechtrainings ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps nachweisen, prozentual konnten Teilnehmende mit dem RT/WM- und WM/WM-Genotyp jedoch etwas häufiger gegenüber Androstenon sensibilisiert werden. Die durchgeführte Nachuntersuchung ergab, dass bei einem Großteil der Proband:innen die erlernte Fähigkeit zur Wahrnehmung von Androstenon wieder verloren zu gehen scheint.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die regelmäßige Exposition gesunder Individuen gegenüber bestimmten Duftstoffen zu einer Verbesserung der Wahrnehmung dieser führt. Ebenfalls konnte, entsprechend früheren Studien, gezeigt werden, dass die Erlernbarkeit der Wahrnehmung bestimmter Duftstoffe bei Vorliegen einer spezifischen Anosmie mittels Riechtraining möglich ist (Mainland et al., 2002; Möller et al., 1999; Pause et al., 1999; L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). Auch ein Zusammenhang zwischen der molaren Masse und der Häufigkeit spezifischer Anosmien konnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien bestätigt werden (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020). Ein signifikanter Einfluss des OR7D4-Genotyps auf das Vorliegen einer spezifischen Anosmie für Androstenon oder die Ergebnisse des Riechtrainings bei spezifischer Anosmie für Androstenon konnte jedoch nicht festgestellt werden. Somit kann die Annahme, dass Einzelnukleotidpolymorphismen des Riechrezeptors 7D4 alleinig über die Wahrnehmung von Androstenon entscheiden, nicht bestätigt werden. Im Rahmen zukünftiger Studien sollten weitere mögliche Einflussfaktoren wie z.B.

Veränderungen des olfaktorischen Mukus, individuelle Genexpressionsmechanismen von OR7D4, der Einfluss anderer Riechrezeptoren oder Umwelteinflüsse beachtet und untersucht werden.

## 8. Summary

Specific anosmia is a widespread phenomenon in the population (Croy et al., 2016). It describes a condition in which a person with otherwise normal olfactory function cannot perceive a certain odor in a concentration at which other people can clearly detect it (Amoore, 1977). An odorant for which the frequent occurrence of specific anosmia has already been described in previous studies is androstenone (Amoore et al., 1977; Hirth et al., 1986; Mainland et al., 2002). Furthermore, the quality-description of the odorant can differ strongly in individuals who are able to perceive it. In the past, this was attributed, among other things, to single nucleotide polymorphisms of the olfactory receptor "OR7D4" (Keller et al., 2007). In the present study, the frequency of occurrence of specific anosmia to androstenone, bacdanol, benzyl salicylate, and 3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone was determined, and the influence of molar mass was examined. Subsequently, participants with specific anosmia to androstenone performed olfactory training to see if the perception of androstenone and the other odorants could be learned or improved. In addition, the OR7D4 genotype was determined to address the question of whether it has an impact on the ability to learn the perception of androstenone.

**Material and Methods:** Data was collected from a total of 335 subjects aged 18 to 52 years, including 129 males (38.5%) and 206 females (61.5%). The mean age was 27.1 years. The "Sniffin'- Sticks" were used to ascertain normosmia, which was a prerequisite for participation in the study. Subsequently, olfactory thresholds were determined for the 4 odorants used, the evaluation of intensity and hedonics was documented, and various questionnaires were completed. To determine the OR7D4 genotype, a buccal mucosal swab was taken from some participants and sent in coded form for analysis to Prof. Hiroaki Matsunami of the Institute of Molecular Genetics and Microbiology at Duke University in North Carolina, USA. Participants with specific anosmia for androstenone were asked to participate in home olfactory training with all 4 odorants. The training included "sniffing" the odorants twice daily and documenting intensities and specificities in an olfactory diary each week. Subsequently, the participants were tested again as in the initial examination. To investigate the long-term results, 10 individuals were tested again after approximately 1.5 years.

**Results:** 103 participants had specific anosmia for androstenone, 46 for benzyl salicylate, 40 for bacdanol, and 11 for 3H2M4P. The frequency of specific anosmia increased with the molar mass of the fragrances ( $r=0.91$ ). A total of 77 participants took part in the olfactory training; these were divided into 3 groups according to the perception of androstenone. The largest group included 68 participants with specific anosmia for androstenone, who underwent olfactory training with all 4 odorants. The average duration of olfactory training in this group was 60.6 days. Out of the participants, 49 were able to perceive androstenone after training, and 19 remained specifically anosmic to the odorant. Overall, olfactory

threshold improved significantly ( $p < 0.001$ ). All 77 subjects also performed olfactory training with the other 3 odorants regardless of assigned group and regardless of baseline olfactory threshold. For all 3 odorants, perception also improved significantly (BENZ:  $p < 0.001$ , BAC:  $p = 0.004$ , 3H2M4P:  $p = 0.036$ ). No significant effect of age or gender was found for the occurrence of specific anosmia. However, male participants rated androstenone significantly less unpleasant ( $p = 0.002$ ). Likewise, male participants showed an average higher training effect, which was shown to be significant for BENZ and BAC ( $p = 0.043$ ,  $p = 0.047$ ). In the present study, no significant effect of OR7D4 genotype on the presence of specific anosmia for androstenone was detectable. Androstenone-sensitive participants with the WM allele rated androstenone as less intense and significantly less unpleasant on average ( $p = 0.016$ ). There was also no significant influence of the OR7D4 genotype on the success and results of the olfactory training, but in percentage terms, participants with the RT/WM and WM/WM genotypes were slightly more likely to be sensitized to androstenone. The follow-up investigation showed that the learned ability to perceive androstenone seems to be lost again over time in a large part of the subjects.

**Conclusion:** The results of the present study show that regular exposure of healthy individuals to specific odorants leads to an improvement of their perception. Likewise, in accordance with previous studies, it could be shown that the learnability of the perception of specific odorants in the presence of specific anosmia is possible by means of olfactory training (Mainland et al., 2002; Möller et al., 1999; Pause et al., 1999; L. Wang et al., 2004; Wysocki et al., 1989). A relationship between molar mass and the frequency of specific anosmia was also confirmed in agreement with the results of previous studies (Croy et al., 2015; Zou et al., 2020). However, a significant influence of the OR7D4 genotype on the presence of specific anosmia for androstenone or the results of olfactory training in specific anosmia to androstenone could not be detected. Thus, the assumption that single nucleotide polymorphisms of olfactory receptor 7D4 alone determine the perception of androstenone cannot be confirmed. In future studies, other possible influencing factors such as changes in the olfactory mucus, individual gene expression mechanisms of OR7D4, the influence of other olfactory receptors or environmental influences should be considered and investigated.

## 9. Literaturverzeichnis

- Ache, B. W., & Young, J. M. (2005). Olfaction: Diverse Species, Conserved Principles. *Neuron*, 48(3), 417–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.022>
- Al Ain, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, 189, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, 125(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Amoore, J. E. (1967). Specific Anosmia: A Clue to the Olfactory Code. *Nature*, 214(5093), 1095–1098. <https://doi.org/10.1038/2141095a0>
- Amoore, J. E. (1977). SPECIFIC ANOSMIA AND THE CONCEPT OF PRIMARY ODORS. *Chemical Senses*, 2(3), 267–281. <https://doi.org/10.1093/chemse/2.3.267>
- Amoore, J. E., Pelosi, P., & Forrester, L. J. (1977). SPECIFIC ANOSMIAS TO Sa-ANDROST-1 6-EN-3-ONE AND co-PENTADECALACTONE: THE URINOUS AND MUSKY PRIMARY ODORS. *Chemical Senses and Flavor* 2, 401–425.
- Andres, K. H. (1975). [New morphologic principles of the physiology of smell and taste]. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 210(1), 1–41. <https://doi.org/10.1007/BF00453706>
- Araneda, R. C., & Firestein, S. (2004). The scents of androstenone in humans. *The Journal of Physiology*, 554(1), 1–1. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.057075>
- Araneda, R. C., Kini, A. D., & Firestein, S. (2000). The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1248–1255. <https://doi.org/10.1038/81774>
- Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., & Mayerhofer, A. (2017). *Anatomie* (4., aktualisierte Auflage). Thieme.
- Aumüller, G., & Wennemuth, G. (2017). Nase und Nasennebenhöhlen. In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J.

- Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, L. J. Wurzinger, & H.-G. Zilch (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (4., aktualisierte Auflage, S. 1039–1048). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-143674>
- Bartoshuk, L. M., & Beauchamp, G. K. (1994). Chemical Senses. *Annual Review of Psychology*, *45*(1), 419–449. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.45.020194.002223>
- Baydar, A., Petrzilka, M., & Schott, M.-P. (1993). Olfactory thresholds for androstenone and Galaxolide: Sensitivity, insensitivity and specific anosmia. *Chemical Senses*, *18*(6), 661–668. <https://doi.org/10.1093/chemse/18.6.661>
- Bech, P., Olsen, L. R., Kjoller, M., & Rasmussen, N. K. (2006). Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: A comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five well-being scale. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *12*(2), 85–91. <https://doi.org/10.1002/mpr.145>
- Beites, C. L., Kawauchi, S., Crocker, C. E., & Calof, A. L. (2005). Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Experimental Cell Research*, *306*(2), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.03.027>
- Ben-Arie, N., Lancet, D., Taylor, C., Khen, M., NaomiWalker, Ledbetter, D. H., Carrozzo, R., Patel, K., Sheer, D., Lehrach, H., & North, M. A. (1994). Olfactory receptor gene cluster on human chromosome 17: Possible duplication of an ancestral receptor repertoire. *Human Molecular Genetics*, *3*(2), 229–235. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.2.229>
- Bird, S., & Gower, D. B. (1981). The validation and use of a radioimmunoassay for 5 alpha-androst-16-en-3-one in human axillary collections. *Journal of Steroid Biochemistry*, *14*(2), 213–219. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(81\)90176-x](https://doi.org/10.1016/0022-4731(81)90176-x)
- Bird, S., & Gower, D. B. (1983). Estimation of the odorous steroid, 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one, in human saliv. *Experientia*, *39*(7), 790–792. <https://doi.org/10.1007/BF01990330>
- Bisdas, S., Bloching, M. B., Claassen, H., Fischer, M., Gille, J., Heckmann, J. G., Hemprich, A., Hosemann, W., Hummel, T., Keerl, R., Klingmann, C., Paulsen, F., Plinkert, P. K.,

- Reiß, G., Reiß, M., Rudack, C., Schick, B., Tasman, A. J., Vogl, T. J., & Waldfahrer, F. (2009). Nase, Nasennebenhöhlen (NNH), Gesicht und vordere Schädelbasis. In M. Reiß (Hrsg.), *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (S. 319–432). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-89441-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89441-4_5)
- Blankenship, M. L., Grigorova, M., Katz, D. B., & Maier, J. X. (2019). Retronasal odor perception requires taste cortex but orthonasal does not. *Current biology : CB*, 29(1), 62-69.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.011>
- Blomqvist, E. H., Brämerson, A., Stjärne, P., & Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, 42(4), 189–194.
- Bocksberger, S., Wagner, W., Hummel, T., Guggemos, W., Seilmaier, M., Hoelscher, M., & Wendtner, C.-M. (2020). Temporäre Hyposmie bei COVID-19-Patienten. *Hno*, 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00891-4>
- Boeninghaus, H.-G., & Lenarz, T. (Hrsg.). (2007). Anatomie und Physiologie. In *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (S. 123–131). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-48722-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-540-48722-7_7)
- Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., Martens, J., Ngai, J., & Duffy, V. B. (2017). Anosmia—A Clinical Review. *Chemical Senses*, 42(7), 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Boyle, J. A., Lundström, J. N., Knecht, M., Jones-Gotman, M., Schaal, B., & Hummel, T. (2006). On the trigeminal percept of androstenone and its implications on the rate of specific anosmia. *Journal of Neurobiology*, 66(13), 1501–1510. <https://doi.org/10.1002/neu.20294>
- Brand, G., & Millot, J.-L. (2001). Sex Differences in Human Olfaction: Between Evidence and Enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 54(3b), 259–270. <https://doi.org/10.1080/713932757>

- Bremner, E. A., Mainland, J. D., Khan, R. M., & Sobel, N. (2003). The Prevalence of Androstenone Anosmia. *Chemical Senses*, *28*(5), 423–432.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/28.5.423>
- Buck, L. (1996). Information Coding in the Vertebrate Olfactory System. *Annual Review of Neuroscience*, *19*(1), 517–544. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.002505>
- Buck, L. (2005). Unraveling the Sense of Smell (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, *44*(38), 6128–6140. <https://doi.org/10.1002/anie.200501120>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, *65*(1), 175–187.  
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Chevy, Q., & Klingler, E. (2014). Odorless Trigeminal Stimulus CO<sub>2</sub> Triggers Response in the Olfactory Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *34*(2), 341–342.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4466-13.2014>
- Chopra, A., Baur, A., & Hummel, T. (2008). Thresholds and chemosensory event-related potentials to malodors before, during, and after puberty: Differences related to sex and age. *NeuroImage*, *40*(3), 1257–1263.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.015>
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, *134*(6), 1591–1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.S., Negoias, S., & Hummel, T. (2009). Individual significance of olfaction: Development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *267*(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., Olgun, S., Mueller, L., Schmidt, A., Muench, M., Gisselmann, G., Hatt, H., & Hummel, T. (2016). Spezifische Anosmie als Prinzip olfaktorischer Wahrnehmung. *HNO*, *64*(5), 292–295. <https://doi.org/10.1007/s00106-016-0119-9>

- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.018>
- Croy, I., Schulz, M., Blumrich, A., Hummel, C., Gerber, J., & Hummel, T. (2014). Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *NeuroImage*, *98*, 289–295.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.004>
- Dade, L. A., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2002). Olfactory learning: Convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, *125*(1), 86–101.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awf003>
- Dalton, P., Doolittle, N., & Breslin, P. A. S. (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nature Neuroscience*, *5*(3), 199–200.  
<https://doi.org/10.1038/nn803>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, *124*(4), 826–831.  
<https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, *49*(1), 71.  
[https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13)
- Dorries, K. M., Schmidt, H. J., Beauchamp, G. K., & Wysocki, C. J. (1989). Changes in sensitivity to the odor of androstenone during adolescence. *Developmental Psychobiology*, *22*(5), 423–435. <https://doi.org/10.1002/dev.420220502>
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J., & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from

- anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175–185.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Dougherty, D. P., Wright, G. A., & Yew, A. C. (2005). Computational model of the cAMP-mediated sensory response and calcium-dependent adaptation in vertebrate olfactory receptor neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10415–10420. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504099102>
- Durand, M., Coronas, V., Jourdan, F., & Quirion, R. (1998). Developmental and aging aspects of the cholinergic innervation of the olfactory bulb. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16(7–8), 777–785. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(98\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(98)00087-2)
- Eccles, R., & Jones, A. S. (1983). The effect of menthol in nasal resistance to air flow. *The Journal of Laryngology & Otology*, 97(8), 705–709.  
<https://doi.org/10.1017/S002221510009486X>
- Filiz, G., Poupon, D., Banks, S., Fernandez, P., & Frasnelli, J. (2022). Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Human Brain Mapping*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/hbm.25809>
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852), 211–218. <https://doi.org/10.1038/35093026>
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 262(3), 231–235.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Friedland, K., & Harteneck, C. (2017). Spices and Odorants as TRP Channel Activators. In A. Buettner (Hrsg.), *Springer Handbook of Odor* (S. 85–86). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_34)
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1557–1562.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>

- Giessel, A. J., & Datta, S. R. (2014). Olfactory Maps, Circuits and Computations. *Current opinion in neurobiology*, 0, 120–132. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.09.010>
- Gilad, Y., Man, O., & Glusman, G. (2005). A comparison of the human and chimpanzee olfactory receptor gene repertoires. *Genome Research*, 15(2), 224–230. <https://doi.org/10.1101/gr.2846405>
- Gilad, Y., Man, O., Pääbo, S., & Lancet, D. (2003). Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(6), 3324–3327. <https://doi.org/10.1073/pnas.0535697100>
- Glaesmer, H., Grande, G., Braehler, E., & Roth, M. (2011). The German Version of the Satisfaction With Life Scale (SWLS): Psychometric Properties, Validity, and Population-Based Norms. *European Journal of Psychological Assessment*, 27(2), 127–132. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000058>
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research*, 11(5), 685–702. <https://doi.org/10.1101/gr.171001>
- Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central Nervous Processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* (Bd. 63, S. 44–69). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000093750>
- Gower, D. B., Bird, S., Sharma, P., & House, F. R. (1985). Axillary 5 alpha-androst-16-en-3-one in men and women: Relationships with olfactory acuity to odorous 16-androstenes. *Experientia*, 41(9), 1134–1136. <https://doi.org/10.1007/BF01951694>
- Graziadei, P. P. C., & Graziadei, G. A. M. (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *Journal of Neurocytology*, 8(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/BF01206454>
- Griffiths, N. M., & Patterson, R. L. S. (1970). Human olfactory responses to 5 $\alpha$ -androst-16-EN-3-one—Principal component of boar taint. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 21(1), 4–6. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740210102>

- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—A longitudinal study. *Brain*, *132*(11), 3096–3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *134*(6), 621–624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhoefler, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2013). Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, *8*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>
- Hasin, Y., Olender, T., Khen, M., Gonzaga-Jauregui, C., Kim, P. M., Urban, A. E., Snyder, M., Gerstein, M. B., Lancet, D., & Korbel, J. O. (2008). High-Resolution Copy-Number Variation Map Reflects Human Olfactory Receptor Diversity and Evolution. *PLoS Genetics*, *4*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000249>
- Hasin-Brumshtein, Y., Lancet, D., & Olender, T. (2009). Human olfaction: From genomic variation to phenotypic diversity. *Trends in Genetics*, *25*(4), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.02.002>
- Hatt, H. (2019). Geruch. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 781–788). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4\\_62](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_62)
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Heiser, C., Baja, J., Lenz, F., Sommer, J. U., Hörmann, K., Herr, R. M., & Stuck, B. A. (2015). Trigeminal induced arousals during human sleep. *Sleep and Breathing*, *19*(2), 553–560. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1046-1>

- Herberhold, C. (1975). Funktionsprüfungen und Störungen des Geruchssinnes. *Archives of oto-rhino-laryngology*, 210(1), 67–164. <https://doi.org/10.1007/BF00453708>
- Hirth, L., Abadianian, D., & Goedde, H. W. (1986). Incidence of Specific Anosmia in Northern Germany. *Human Heredity*, 36(1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000153591>
- Hornung, J., Noack, H., Thomas, M., Farger, G., Nieratschker, V., Freiherr, J., & Derntl, B. (2018). Bayesian informed evidence against modulation of androstadienone-effects by genotypic receptor variants and participant sex: A study assessing Stroop interference control, mood and olfaction. *Hormones and Behavior*, 98, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.12.003>
- Hummel, T. (2014). [Olfactory function in old age]. *HNO*, 62(9), 627–629. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2919-0>
- Hummel, T., & Frasnelli, J. (2019). The intranasal trigeminal system. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 119–134. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00008-3>
- Hummel, T., Gollisch, R., Wildt, G., & Kobal, G. (1991). Changes in olfactory perception during the menstrual cycle. *Experientia*, 47(7), 712–715. <https://doi.org/10.1007/BF01958823>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Krone, F., Lundström, J. N., & Bartsch, O. (2005). Androstadienone odor thresholds in adolescents. *Hormones and Behavior*, 47(3), 306–310. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.10.007>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>

- Hummel, T., Rosenheim, K., Konnerth, C., & Kobal, G. (2001). Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 110(10), 976–981. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). „Sniffin“ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009). Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 77–94). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A., & Seo, H.-S. (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage*, 77, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.057>
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3), 387–400. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(88\)90093-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90093-0)
- Jürgens, T. P., Reetz, R., & May, A. (2013). No relevant modulation of TRPV1-mediated trigeminal pain by intranasal carbon dioxide in healthy humans. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-33>
- Kajiya, K., Inaki, K., Tanaka, M., Haga, T., Kataoka, H., & Touhara, K. (2001). Molecular Bases of Odor Discrimination: Reconstitution of Olfactory Receptors that Recognize Overlapping Sets of Odorants. *The Journal of Neuroscience*, 21(16), 6018–6025. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-06018.2001>
- Keller, A., Zhuang, H., Chi, Q., Vosshall, L. B., & Matsunami, H. (2007). Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*, 449(7161), 468–472. <https://doi.org/10.1038/nature06162>

- Knaapila, A., Hwang, L.-D., Lysenko, A., Duke, F. F., Fesi, B., Khoshnevisan, A., James, R. S., Wysocki, C. J., Rhyu, M., Tordoff, M. G., Bachmanov, A. A., Mura, E., Nagai, H., & Reed, D. R. (2012). Genetic Analysis of Chemosensory Traits in Human Twins. *Chemical Senses*, 37(9), 869–881. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs070>
- Knaapila, A., Zhu, G., Medland, S. E., Wysocki, C. J., Montgomery, G. W., Martin, N. G., Wright, M. J., & Reed, D. R. (2012). A Genome-Wide Study on the Perception of the Odorants Androstenone and Galaxolide. *Chemical Senses*, 37(6), 541–552. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs008>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., 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(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Koelega, H. S., & Köster, E. P. (1974). Some Experiments on Sex Differences in Odor Perception. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 237(1), 234–246. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb49859.x>
- Kohrman, K. A., Booman, K. A., Dorsky, J., Rothenstein, A. S., Sedlak, R. I., Steltenkamp, R. J., & Thompson, G. R. (1983). Benzyl salicylate: A survey of consumer patch-test sensitization. *Food and Chemical Toxicology*, 21(6), 741–744. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(83\)90206-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(83)90206-5)
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. Ph. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage : Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>

- Kollindorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014). Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plasticity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 123(12), E85–E90. <https://doi.org/10.1002/lary.24390>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhin15.264>
- Korbel, J. O., Kim, P. M., Chen, X., Urban, A. E., Weissman, S., Snyder, M., & Gerstein, M. B. (2008). The current excitement about copy-number variation: How it relates to gene duplication and protein families. *Current opinion in structural biology*, 18(3), 366–374. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2008.02.005>
- Kuklan, J. (2014). *Polymorphisms in the human genome and their impact on olfactory perception* [Ruhr-Universität Bochum, Fakultät Biologie und Biotechnologie der internationalen Graduiertenschule Biowissenschaften]. <https://hss-opus.ub.ruhr-uni-bochum.de/opus4/frontdoor/index/index/year/2016/docId/4729>
- Laska, M., Distel, H., & Hudson, R. (1997). Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chemical Senses*, 22(4), 447–456. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.4.447>
- Leboucq, N., Menjot de Champfleury, N., Menjot de Champfleury, S., & Bonafé, A. (2013). The olfactory system. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(10), 985–991. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.06.006>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>

- Li, B., Kamarck, M. L., Peng, Q., Lim, F.-L., Keller, A., Smeets, M. A. M., Mainland, J. D., & Wang, S. (2022). From musk to body odor: Decoding olfaction through genetic variation. *PLOS Genetics*, *18*(2), e1009564.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009564>
- Lledo, P.-M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(3), 179–193.  
<https://doi.org/10.1038/nrn1867>
- López-Elizalde, R., Campero, A., Sánchez-Delgadillo, T., Lemus-Rodríguez, Y., López-González, M., & Godínez-Rubí, M. (2018). Anatomy of the olfactory nerve: A comprehensive review with cadaveric dissection. *Clinical Anatomy*, *31*(1), 109–117.  
<https://doi.org/10.1002/ca.23003>
- Lötsch, J., Lange, C., & Hummel, T. (2004). A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chemical Senses*, *29*(4), 311–317.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh034>
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chemical Senses*, *33*(1), 17–21.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>
- Lötsch, J., Ultsch, A., & Hummel, T. (2016). How Many and Which Odor Identification Items Are Needed to Establish Normal Olfactory Function? *Chemical Senses*, *41*(4), 339–344. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw006>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2015). *Taschenbuch Histologie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Lunde, K., Egelanddal, B., Skuterud, E., Mainland, J. D., Lea, T., Hersleth, M., & Matsunami, H. (2012). Genetic Variation of an Odorant Receptor OR7D4 and Sensory Perception of Cooked Meat Containing Androstenone. *PLoS ONE*, *7*(5).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035259>

- Lundström, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2010). Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, *2*(1), 5–16.  
<https://doi.org/10.1021/cn1000843>
- Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology*, *58*(4), 410–412. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>
- 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*(6909), Article 6909. <https://doi.org/10.1038/419802a>
- Malnic, B., Godfrey, P. A., & Buck, L. B. (2004). The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(8), 2584–2589. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307882100>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- Martínez, N., Carrillo, G., Alvarado, P. E., Mendoza García, C., Velasco, A., & Velasco-Campos, F. (2017). Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*, *81*.  
<https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2017.05.007>
- McCarroll, S. A. (2008). Extending genome-wide association studies to copy-number variation. *Human Molecular Genetics*, *17*(R2), R135–R142.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn282>
- Menashe, I., Aloni, R., & Lancet, D. (2006). A probabilistic classifier for olfactory receptor pseudogenes. *BMC Bioinformatics*, *7*, 393. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-393>
- Menashe, I., Man, O., Lancet, D., & Gilad, Y. (2003). Different noses for different people. *Nature Genetics*, *34*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/ng1160>
- Mense, S. (2017). Olfaktorisches System. In G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, L. J. Wurzinger,

- & H.-G. Zilch (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (4., aktualisierte Auflage, S. 1238–1241). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-143674>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *127*(5), 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Möller, R., Pause, B. M., & Ferstl, R. (1999). [Inducibility of olfactory sensitivity by odor exposure of persons with specific anosmia]. *Zeitschrift Fur Experimentelle Psychologie: Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Psychologie*, *46*(1), 53–59.
- Mori, E., Petters, W., Schriever, V. A., Valder, C., & Hummel, T. (2015). Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology*, *53*(3), 221–226. <https://doi.org/10.4193/Rhin14.192>
- Mörlein, D., Meier-Dinkel, L., Moritz, J., Sharifi, A. R., & Knorr, C. (2013). Learning to smell: Repeated exposure increases sensitivity to androstenone, a major component of boar taint. *Meat Science*, *94*(4), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.03.020>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Niimura, Y., & Nei, M. (2007). Extensive Gains and Losses of Olfactory Receptor Genes in Mammalian Evolution. *PLoS ONE*, *2*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000708>

- Nixon, A., Mallet, A. I., & Gower, D. B. (1988). Simultaneous quantification of five odorous steroids (16-androstenes) in the axillary hair of men. *Journal of Steroid Biochemistry*, 29(5), 505–510. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90185-9](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90185-9)
- Nordin, S., Blomqvist, E. H., Olsson, P., Stjärne, P., Ehnhage, A., & NAF2S2 Study Group. (2011). Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Oto-Laryngologica*, 131(8), 826–832. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.539625>
- Olender, T., Lancet, D., & Nebert, D. W. (2008). Update on the olfactory receptor (OR) gene superfamily. *Human Genomics*, 3(1), 87–97. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-3-1-87>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oleszkiewicz, A., Walliczek-Dworschak, U., Klötze, P., Gerber, F., Croy, I., & Hummel, T. (2016). Developmental Changes in Adolescents' Olfactory Performance and Significance of Olfaction. *PLoS ONE*, 11(6), e0157560. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157560>
- Patel, R. M., & Pinto, J. M. (2014). Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clinical Anatomy*, 27(1), 54–60. <https://doi.org/10.1002/ca.22338>
- Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35(5), 271–277. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00029-2)
- Pause, B. M., Rogalski, K. P., Sojka, B., & Ferstl, R. (1999). Sensitivity to androstenone in female subjects is associated with an altered brain response to male body odor. *Physiology & Behavior*, 68(1), 129–137. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00158-4)

- Pavot, W., & Diener, E. (1993). Review of the Satisfaction With Life Scale. *Psychological Assessment*, 5(2), 164–172. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.5.2.164>
- Pelosi, P. (1994). Odorant-binding proteins. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 29(3), 199–228. <https://doi.org/10.3109/10409239409086801>
- Plailly, J., Howard, J. D., Gitelman, D. R., & Gottfried, J. A. (2008). Attention to Odor Modulates Thalamocortical Connectivity in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 28(20), 5257–5267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008>
- Poletti, S. C., Michel, E., & Hummel, T. (2017). Olfactory Training Using Heavy and Light Weight Molecule Odors. *Perception*, 46(3–4), 343–351. <https://doi.org/10.1177/0301006616672881>
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., Eck-Smit, B. L. F. van, Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173–181. <https://doi.org/10.1002/ana.20160>
- Renfro, K. J., & Hoffmann, H. (2013). The relationship between oral contraceptive use and sensitivity to olfactory stimuli. *Hormones and Behavior*, 63(3), 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.001>
- Royet, J. P., Hudry, J., Zald, D. H., Godinot, D., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Costes, N., & Holley, A. (2001). Functional Neuroanatomy of Different Olfactory Judgments. *NeuroImage*, 13(3), 506–519. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0704>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Savas, S., Tuzmen, S., & Ozcelik, H. (2006). Human SNPs resulting in premature stop codons and protein truncation. *Human Genomics*, 2(5), 274–286. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-274>

- ShIPLEY, M. T., & ENNIS, M. (1996). Functional organization of olfactory system. *Journal of Neurobiology*, 30(1), 123–176. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(199605\)30:1<123::AID-NEU11>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(199605)30:1<123::AID-NEU11>3.0.CO;2-N)
- Sookoian, S., Burgueño, A., Gianotti, T. F., Marillet, G., & Pirola, C. J. (2011). Odor perception between heterosexual partners: Its association with depression, anxiety, and genetic variation in odorant receptor OR7D4. *Biological Psychology*, 86(3), 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.11.003>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.195>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.00242>
- Sosinsky, A., Glusman, G., & Lancet, D. (2000). The Genomic Structure of Human Olfactory Receptor Genes. *Genomics*, 70(1), 49–61. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6363>
- Stevens, D. A., & O'Connell, R. J. (1995). Enhanced Sensitivity to Androstenone Following Regular Exposure to Pemenone. *Chemical Senses*, 20(4), 413–419. <https://doi.org/10.1093/chemse/20.4.413>
- Stout, R. P., & Graziadei, P. P. C. (1980). Influence of the olfactory placode on the development of the brain in *Xenopus laevis* (Daudin): I. Axonal growth and connections of the transplanted olfactory placode. *Neuroscience*, 5(12), 2175–2186. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(80\)90134-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(80)90134-7)
- Tempere, S., Cuzange, E., Bougeant, J. C., de Revel, G., & Sicard, G. (2012). Explicit Sensory Training Improves the Olfactory Sensitivity of Wine Experts. *Chemosensory Perception*, 5(2), 205–213. <https://doi.org/10.1007/s12078-012-9120-1>

- Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(3), 167–176. <https://doi.org/10.1159/000376585>
- Trepel, M., & Dalkowski, K. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG.  
<http://ebookcentral.proquest.com/lib/slub/detail.action?docID=5553843>
- Triller, A., Boulden, E. A., Churchill, A., Hatt, H., Englund, J., Spehr, M., & Sell, C. S. (2008). Odorant–Receptor Interactions and Odor Percept: A Chemical Perspective. *Chemistry & Biodiversity*, 5(6), 862–886. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890101>
- Trimmer, C., Keller, A., Murphy, N. R., Snyder, L. L., Willer, J. R., Nagai, M. H., Katsanis, N., Vosshall, L. B., Matsunami, H., & Mainland, J. D. (2019). Genetic variation across the human olfactory receptor repertoire alters odor perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(19), 9475–9480.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1804106115>
- von Bernhardt, R., Bernhardt, L. E., & Eugenín, J. (2017). What Is Neural Plasticity? In R. von Bernhardt, J. Eugenín, & K. J. Müller (Hrsg.), *The Plastic Brain* (Bd. 1015, S. 1–15). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1)
- Voznessenskaya, V. V., & Klyuchnikova, M. A. (2017). Individual variability of human olfactory sensitivity to volatile steroids: Environmental and genetic factors. *Doklady Biological Sciences*, 473(1), 77–79. <https://doi.org/10.1134/S0012496617020144>
- Waldeck, C. P. zu, & Frings, S. (2005). Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. *Biologie in unserer Zeit*, 35(5), 302–310.  
<https://doi.org/10.1002/biuz.200410290>
- Walker, H. K. (1990). Cranial Nerve I: The Olfactory Nerve. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst (Hrsg.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3rd Aufl.). Butterworths. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK382/>
- Wang, H. W., Wysocki, C. J., & Gold, G. H. (1993). Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science*, 260(5110), 998–1000. <https://doi.org/10.1126/science.8493539>

- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of Physiology*, 554(Pt 1), 236–244.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054726>
- Wegener, B.-A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220.  
<https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Wellbeing measures in primary health care: The DepCare project : report on a WHO meeting, Stockholm, Sweden, 12-13 February 1998* (WHO Regional Office for Europe, S. 25). (1998). [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0016/130750/E60246.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/130750/E60246.pdf)
- Wilson, D. A., Best, A. R., & Sullivan, R. M. (2004). Plasticity in the Olfactory System: Lessons for the Neurobiology of Memory. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 10(6), 513–524.  
<https://doi.org/10.1177/1073858404267048>
- Witt, M., & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 11–26). Georg Thieme Verlag.
- Wysocki, C. J., & Beauchamp, G. K. (1984). Ability to smell androstenone is genetically determined. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(15), 4899–4902.
- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., & Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(20), 7976–7978.
- Wysocki, C. J., & Gilbert, A. N. (1989). National Geographic Smell Survey: Effects of Age Are Heterogenous. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 561(1), 12–28.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x>
- Yee, K. K., & Wysocki, C. J. (2001). Odorant exposure increases olfactory sensitivity: Olfactory epithelium is implicated. *Physiology & Behavior*, 72(5), 705–711.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00428-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00428-0)

- Young, J. M., Endicott, R. M., Parghi, S. S., Walker, M., Kidd, J. M., & Trask, B. J. (2008). Extensive Copy-Number Variation of the Human Olfactory Receptor Gene Family. *American Journal of Human Genetics*, *83*(2), 228–242. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.07.005>
- Youngentob, S. L., & Kent, P. F. (1995). Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Research*, *670*(1), 82–88. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01275-M](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01275-M)
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., & Rouby, C. (2000). Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *NeuroReport*, *11*(12), 2711–2716.
- Zelano, C., Bensafi, M., Porter, J., Mainland, J., Johnson, B., Bremner, E., Telles, C., Khan, R., & Sobel, N. (2005). Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nature Neuroscience*, *8*(1), 114–120. <https://doi.org/10.1038/nn1368>
- Zelano, C., Montag, J., Johnson, B., Khan, R., & Sobel, N. (2007). Dissociated representations of irritation and valence in human primary olfactory cortex. *Journal of Neurophysiology*, *97*(3), 1969–1976. <https://doi.org/10.1152/jn.01122.2006>
- Zeng, X.-N., Leyden, J. J., Spielman, A. I., & Preti, G. (1996). Analysis of characteristic human female axillary odors: Qualitative comparison to males. *Journal of Chemical Ecology*, *22*(2), 237–257. <https://doi.org/10.1007/BF02055096>
- Zhang, X., De la Cruz, O., Pinto, J. M., Nicolae, D., Firestein, S., & Gilad, Y. (2007). Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biology*, *8*(5), R86. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-5-r86>
- Zhao, K., Jiang, J., Blacker, K., Lyman, B., Dalton, P., Cowart, B. J., & Pribitkin, E. A. (2014). Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *The Laryngoscope*, *124*(3), 589–595. <https://doi.org/10.1002/lary.24265>
- Zhuang, H., Chien, M.-S., & Matsunami, H. (2009). Dynamic functional evolution of an odorant receptor for sex-steroid-derived odors in primates. *Proceedings of the*

*National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(50), 21247–21251. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808378106>

Zou, L.-Q., Vogt, O., Schriever, V. A., Croy, I., Schaal, B., & Hummel, T. (2020). Decreasing prevalence of specific anosmia to non-steroid odorants from childhood to adolescence. *Physiology & Behavior*, 218, 112833. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112833>

Zozulya, S., Echeverri, F., & Nguyen, T. (2001). The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biology*, 2(6), research0018.1-research0018.12.

## 10. Anhang

### 11. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Signaltransduktion in der Zellmembran der ORN-Zilien</b> (modifiziert gezeichnet nach Witt & Hansen, 2009, Abb. 2.4., S. 19) GTP= Guanosintriphosphat, Golf= olfaktorisches G-Protein, ATP= Adenosintriphosphat, cAMP= zyklisches Adenosinmonophosphat, AMP= Adenosinmonophosphat, PDE= Phosphodiesterase, CAM= Calmodulin, CNG-Kanal= Cyclic-Nucleotide-gated-Kanal, Ca <sup>2+</sup> = Kalzium, Na <sup>+</sup> = Natrium, Cl <sup>-</sup> = Chlorid.....	8
<b>Abbildung 2: „Sniffin“-Sticks“ 3er-Identifikation mit dem zugehörigen „Multiple choice“-Katalog</b> .....	24
<b>Abbildung 3: Riechtrainings-Fläschchen mit farblicher Zuordnung:</b> rot: Androstenon; blau: Benzylsalicylat; grün: Bacdanol; gelb: 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron, Baumwolltupfer und Schraubdeckel.....	28
<b>Abbildung 4: Verteilung der Riechschwellen von Androstenon im Screening</b> Dargestellt ist die Häufigkeit der Androstenon-Riechschwellen (Verdünnungsstufen) bei 335 Teilnehmenden.....	33
<b>Abbildung 5: Verteilung der Intensität von Androstenon im Screening</b> Dargestellt ist die Häufigkeit der angegeben Intensität von Androstenon von 0 bis 10 getrennt nach dem Vorhandensein spezifischer Anosmie (n=335).....	33
<b>Abbildung 6: Verteilung der Hedonik von Androstenon im Screening</b> Dargestellt ist die Häufigkeit der angegeben Hedonik von Androstenon von -5 bis +5 getrennt nach dem Vorhandensein spezifischer Anosmie (n=335).....	34
<b>Abbildung 7: Androstenon Schwelle vor und nach dem Riechtraining, Trainingsgruppe 1</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=68). .....	44
<b>Abbildung 8: Riechschwellen von BENZ, BAC und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=77). .....	45
<b>Abbildung 9: Intensität von Androstenon vor und nach dem Riechtraining, Trainingsgruppe 1</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=68).....	46
<b>Abbildung 10: Intensität von BENZ, BAC und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining</b> Box-Plot: Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=77). .....	46
<b>Abbildung 11: Häufigkeitsangaben Hedonik von Androstenon vor und nach Riechtraining</b> Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung.....	47
<b>Abbildung 12: Darstellung der Androstenon-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen.</b> W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).....	50
<b>Abbildung 13: Beispiel-Entwicklung der Androstenon-Intensität laut Riechtagebuch eines einzelnen Probanden über 10 Wochen.</b> W1= Woche 1 usw.....	51

<b>Abbildung 14: Darstellung der Benzylsalicylat-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen.</b> W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).....	52
<b>Abbildung 15: Darstellung der Bacdanol-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen.</b> W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).....	52
<b>Abbildung 16: Darstellung der 3H2M4P-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen bei VP ohne spezifische Anosmie.</b> W1= Woche 1 usw. Die Balken entsprechen jeweils dem Mittelwert. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung (+/- 1 SD).....	53
<b>Abbildung 17: Darstellung der 3H2M4P-Intensität laut Riechtagebuch über 10 Wochen bei spezifischer Anosmie.</b> W1= Woche 1 usw. N=3.....	53
<b>Abbildung 18: Riechschwellen vor und nach dem Riechtraining in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte. ....	57
<b>Abbildung 19: Intensitätswahrnehmung vor und nach dem Riechtraining in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte. ....	57
<b>Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Riechschwelle</b> Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P.....	61
<b>Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Intensitätswahrnehmung</b> Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P. ....	62
<b>Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Hedonikwahrnehmung</b> Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P. ....	62
<b>Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der molaren Masse (g/mol) und der Häufigkeit spezifischer Anosmien</b> Die Punkte entsprechen den verwendeten Duftstoffen, rot= AND, blau= BENZ, grün= BAC, gelb= 3H2M4P. ....	63
<b>Abbildung 24: Riechschwelle von Androstenon zu t1, t2 und t3</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte (n=10). t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung .....	64
<b>Abbildung 25: Riechschwelle von Androstenon zu t1, t2 und t3;</b> Für jede Versuchsperson (VP) einzeln dargestellt; t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung.....	64
<b>Abbildung 26: Intensitätswahrnehmung von Androstenon zu t1, t2 und t3</b> Box-Plot: Der Median wird durch die in der Box befindlichen Linie repräsentiert. Die Begrenzungen der Box spiegeln das obere und untere Quartil wider, die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Die Zeichen oberhalb/unterhalb der Box stehen für Ausreißer-Werte. (n=10). t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung .....	65

## 12. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Übersicht über alle 335 Teilnehmenden</b> Dargestellt wurde die Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung, n=335.....	31
<b>Tabelle 2: Selbsteinschätzung des subjektiven Riechempfindens und Schmeckvermögens in der Eingangsuntersuchung</b> Dargestellt sind die Häufigkeiten der Angaben sowie die prozentuale Verteilung, n=335.....	32
<b>Tabelle 3: Einfluss des Geschlechts auf die Wahrnehmung der Duftstoffe</b> Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwelle, Intensität und Hedonik je Duftstoff für männliche und weibliche VP sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertung. * $p < 0,05$ .....	37
<b>Tabelle 4: Vergleich des Vorkommens von spezifischen Anosmien bei Männern und Frauen</b> Dargestellt sind die Häufigkeit von spezifischen Anosmien bei AND; BENZ, BAC und 3H2M4P je nach Geschlecht (n=335) sowie die gerundete prozentuale Verteilung der Häufigkeiten. ....	38
<b>Tabelle 5: Vorkommen mehrfacher Anosmien</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit spezifischer Anosmien gegenüber mehreren der verwendeten Duftstoffe (n=335). ....	39
<b>Tabelle 6: Geruchsbeschreibungen für Androstenon von OsmikerInnen</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der am häufigsten verwendeten Geruchsbeschreibungen für Androstenon bei Osmie sowie die gerundeten prozentualen Werte (n=232).....	40
<b>Tabelle 7: Geruchsbeschreibungen für Androstenon von AnosmikerInnen</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der am häufigsten verwendeten Geruchsbeschreibungen für Androstenon bei Anosmie sowie die gerundeten prozentualen Werte (n=103). ....	41
<b>Tabelle 8: Übersicht der Riechtrainingsprobanden mit spezifischer Anosmie für Androstenon</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=68. ....	42
<b>Tabelle 9: Riechtraining ohne Androstenon bei spezifischer Anosmie für Androstenon</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=5. ....	43
<b>Tabelle 10: Riechtraining mit Androstenon ohne spezifische Anosmie für Androstenon</b> Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der anamnestisch gemachten Angaben sowie die prozentuale Verteilung bei n=4. ....	43
<b>Tabelle 11: Vergleich der Riechschwellen von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining</b> Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwellen vor und nach dem OT (n=77). ....	44
<b>Tabelle 12: Vergleich der Intensitäten von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining</b> Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Intensitätswahrnehmung vor und nach OT (n=77).....	46
<b>Tabelle 13: Vergleich der Hedonik von Androstenon vor und nach dem Riechtraining</b> Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hedonik vor und nach OT für alle drei Gruppen.....	47
<b>Tabelle 14: Vergleich der Hedonik von Benzylsalicylat, Bacdanol und 3H2M4P vor und nach dem Riechtraining</b> Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hedonik vor und nach OT (n=77). ....	48
<b>Tabelle 15: Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse des Riechtrainings</b> Dargestellt sind die durchschnittlichen Riechschwellen der Duftstoffe vor und nach dem OT getrennt nach Geschlecht sowie die Standardabweichung und die statistischen Ergebnisse. * $p < 0,05$ .....	48

<b>Tabelle 16: Vergleich des Trainingseffektes anhand des Geschlechts für alle Duftstoffe</b>	
Dargestellt ist der Mittelwert des Trainingseffekts der einzelnen Duftstoffe je nach Geschlecht sowie die Standardabweichung und die statistischen Ergebnisse. *p<0,05 .....	49
<b>Tabelle 17: Hedonik-Bewertung von Androstenon vor und nach OT getrennt nach Geschlecht</b>	
Dargestellt ist die Anzahl an männlichen (M) und weiblichen (W) Teilnehmenden, welche Androstenon vor bzw. nach dem Training als „eher unangenehm“ (-1 bis -5), „neutral“ (0) oder „eher angenehm“ (1 bis 5) bewerteten sowie die prozentuale Verteilung.....	49
<b>Tabelle 18: Häufigkeiten OR7D4-Genotypen bei Personen mit und ohne spezifische Anosmie für Androstenon</b>	
Dargestellt ist die Anzahl und prozentuale Verteilung der Genotypen bei Osmie und Anosmie sowie die statistischen Ergebnisse.....	54
<b>Tabelle 19: Erfolg und Misserfolg des Riechtrainings mit Androstenon in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp</b>	
Dargestellt ist die Anzahl an VP mit erfolgreichem bzw. nicht erfolgreichem Training in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp sowie die gerundete prozentuale Verteilung.....	55
<b>Tabelle 20: Durchschnittliche Riechschwellen, Intensität und Hedonik vor und nach OT in Abhängigkeit vom OR7D4-Genotyp bei Anosmie</b>	
Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen in Abhängigkeit vom OR7D4- Genotyp vor und nach OT sowie die statistischen Ergebnisse. *p<0,05.....	56
<b>Tabelle 21: Auswertung Fragebogen Bedeutung der Geruchswahrnehmung</b>	
Dargestellt sind die Mittelwerte, Minima und Maxima sowie die Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen aufgetrennt nach Skalen. ....	58
<b>Tabelle 22: Einfluss des Riechtrainings auf den Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung</b>	
Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen vor und nach OT aufgetrennt nach Skalen sowie die statistischen Ergebnisse. *p<0,05 .....	59
<b>Tabelle 23: Auswertung Fragebogen „Satisfaction with Life Scale“</b>	
Dargestellt ist die Anzahl und die prozentuale Verteilung der erreichten Punktwerte. ....	60
<b>Tabelle 24: Einfluss der molaren Masse auf Riechschwelle, Intensität und Hedonik</b>	
Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die molare Masse der Duftstoffe (n=335).....	61
<b>Tabelle 25: Wahrnehmung von Androstenon zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3</b>	
Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Riechschwelle, Intensität und Hedonik von Androstenon zu allen drei Zeitpunkten; t1= vor dem Riechtraining, t2= nach dem Riechtraining, t3= Nachuntersuchung (n=10).....	64