

**AUS DER ABTEILUNG
FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN
PROFESSOR DR. THOMAS LOEW
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**PHYSIOLOGIE UND WAHRNEHMUNGSSCHWELLE
OLFAKTORISCHER REIZE ALS MARKER
PSYCHISCHER STÖRUNGEN**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Petya Ivanova Drinova**

2021

**AUS DER ABTEILUNG
FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN
PROFESSOR DR. THOMAS LOEW
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**PHYSIOLOGIE UND WAHRNEHMUNGSSCHWELLE
OLFAKTORISCHER REIZE ALS MARKER
PSYCHISCHER STÖRUNGEN**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Petya Ivanova Drinova**

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thilo Hinterberger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Olfaktorisches System und Emotion	7
1.2. Ziele und Hypothesen	16
2. Neuroanatomische Grundlagen	18
3. Krankheitsbilder	23
3.1 Depression	23
3.1.1 Epidemiologie und Klinik	23
3.1.3 Ätiologie und Pathogenese	28
3.1.4 Therapie	31
3.2 Somatoforme Störungen	33
3.2.1 Epidemiologie und Klinik	33
3.2.2 Ätiologie und Pathogenese	37
3.2.3 Therapie	39
3.3 Angststörungen	41
3.3.1 Epidemiologie und Klinik	41
3.3.2 Ätiologie und Pathogenese	44
3.3.3 Therapie	47
3.4. Essstörung	50
3.4.1 Epidemiologie und Klinik	50
3.4.2 Ätiologie und Pathogenese	52

3.4.3 Therapie	55
4. Olfaktion	58
4.1 Forschungsmethoden der olfaktorischen Wahrnehmung	58
4.1.1 „Sniffin’ sticks“	59
4.1.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	60
4.1.3 T&T-Olfaktometer-Test	61
4.1.4 European Test of Olfactory Capabilities (ETOC)	61
4.1.5 Sniff Magnitude Test (SMT)	62
4.2 Pathophysiologische Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung bei psychosomatisch und Schizophrenie Erkrankten	63
4.3 Qualitative olfaktorische Veränderungen bei psychosomatisch Erkrankten	68
4.3.1 Depression	68
4.3.2. Angststörungen	71
4.3.3 Somatoforme Störungen, chronischer Schmerz	72
4.3.4 Essstörungen	73
4.4 Einflussfaktoren auf die Olfaktion und Ausschlusskriterien	74
4.4.1.1 Alter	75
4.4.1.2 Geschlecht	76
4.4.1.3 Menstruationszyklus und Kontrazeptiva	76
4.4.2 Ausschlusskriterien	78
4.4.2.1 Gravidität	78
4.4.2.2 Nikotinkonsum	79
4.4.2.3 Neurologische Erkrankungen	80

4.4.2.3.1 Neurodegenerative Erkrankungen	80
4.4.2.3.1.2 Morbus Parkinson, Alzheimer-Demenz und Chorea Huntington	81
4.4.2.3.1.4 Multiple Sklerose	83
4.4.2.4 Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und neurochirurgische Eingriffe	84
4.4.2.5 HIV	86
4.4.2.6 Diabetes mellitus (DM)	87
4.4.2.7 Riechstörungen, respiratorische Infekte und Rhinitis	87
5. Psychophysiologische Korrelate	88
6. Methoden	91
6.1. Probanden	91
6.2 SCL-90-R-Test	95
6.3 Vorbereitung des Probanden	96
6.4 Duftapplikation	98
6.5 Messvorgang	100
6.6 Datenanalyse	104
7. Ergebnisse	106
7.1. Reaktionszeit	106
7.2 Hedonische Bewertung	117
7.3. Herzfrequenzvariabilität	123
7.4. Hautleitfähigkeit	127
8. Diskussion	130
9. Zusammenfassung	140

Referenzen	144
Tabellenverzeichnis	185
Abbildungsverzeichnis	185
Danksagung	187

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
BED	Binge eating disorder
BMI	Body mass index
CH	Chorea Huntington
CSERP	Chemosensory event related potentials
DM	Diabetes mellitus
dRR	Differenzielle Herzfrequenz
dSCR	Differenzielle skin conductance response
EOG	Elektro-Olfactogramm
ERP	Event-related potentials
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GSI	Global Severity Index
HRV	Herzfrequenzvariabilität
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MS	Multiple Sklerose
NaRi	Noradrenaline reuptake inhibitor
OB	Olfactory bulb
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OR	Olfaktorischer Rezeptor
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PD	Morbus Parkinson
PET	Positron emission tomography

PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
RT	Reaktionszeit
SCR	Skin conductance response
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SMT	Sniff magnitude Test
SNP	Single nucleotide polymorphism
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
UPSIT	University Pennsylvania Smell Identification Test
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Olfaktorisches System und Emotion

Düfte haben einen bedeutenden, oft unbewussten Einfluss auf unser Leben. Düfte modulieren das soziale Verhalten, beeinflussen die Partnerauswahl, die Mutter-Kind-Beziehung und lösen Stressreaktion bei Gefahrdetektion aus (Bettina M. Pause 2012). Zusätzlich können Gerüche die visuelle Wahrnehmung (B. M. Pause 2004, Zerneck et al. 2011) als auch unseren emotionalen Zustand beeinflussen (Chantal Villemure, Slotnick, and Bushnell 2003). Das olfaktorische Gedächtnis zeigt ebenfalls Unterschiede zu den restlichen Sinnesmodalitäten, indem eine stärkere Verbindung zu unseren Emotionen und damit verbundenen Reaktionen besteht (Daniels and Vermetten 2016). Im reziproken Verhältnis kann das emotionale Befinden die Geruchwahrnehmung beeinflussen. Dieses Konzept ist in dem Kontext von psychiatrischen und psychosomatischen Krankheitsbildern prüfbar und im Rahmen der neuroanatomischen Schaltkreise interpretierbar, nämlich der engen Verbindung zwischen dem olfaktorischen und dem limbischen System (Albrecht et al. 2009).

Der Nervus olfactorius stellt als bipolares Neuron die Verbindung zwischen der nasalen Mukosa und dem Bulbus olfactorius (olfactory bulb (OB)) dar, in welchem die Aktivierung durch die Geruchmoleküle in topografischem Muster stattfindet (Wachowiak and Shipley 2006). Der OB projiziert die Information direkt zum primären olfaktorischen Cortex (dem entorhinalen und piriformen Cortex) und indirekt zu Strukturen wie der Amygdala, dem Hippocampus, dem orbitofrontalen Cortex und dem Nucleus accumbens (Fig. 1).

Die olfaktorische Information wird im Unterschied zu den restlichen Sinnesmodalitäten initial im Paleocortex prozessiert, danach im Neocortex. Nur ein Teil der Information erreicht den Thalamus und zwar erst nach der Amygdala und dem Hippocampus. Als Konsequenz des Letzteren wird die Duftwahrnehmung und das Hervorrufen von Emotionen durch die olfaktorische Information auf einem unterbewusstem Niveau diskutiert (Keller 2011).

In Affektzuständen bzw. in Affektstörungen ist ebenfalls eine Aktivierung derselben Strukturen beschrieben. Angstzustände führen zu Aktivierung der Amygdala (LeDoux 2012), während in Depression eine Aktivierung des orbitofrontalen Cortex (W. C. Drevets 2007) und OB-Veränderungen (S. Negoias et al. 2010)

beschrieben sind. Chronische Schmerzzustände und Somatisierungsstörungen sind mit einer Hyperaktivierung der Insula assoziiert (Gasquoine 2014).

Die olfaktorische Wahrnehmung kann funktionell (und anatomisch) auf primär und sekundär unterteilt werden. Die Duftwahrnehmung oder die Detektion findet in dem primären olfaktorischen Cortex statt (Atanasova et al., 2008). Die limbischen Strukturen gehören zu den sekundären olfaktorischen Regionen und nehmen in der bewussten Duftprozessierung teil: dem Erkennen und der Diskriminierung von Düften und dem perzeptiven olfaktorischen Lernen anhand der subjektiven Intensitäts- und Qualitätsempfindungen (Gottfried, 2010, Gordon M. Shepherd 2006, Wilson and Stevenson 2003). Hier beeinflussen Gerüche die wesentlichen Leistungen unseres Gehirns wie Lernen, Gedächtnis, Motivation und Gefühl und damit verbunden unsere Körperreaktionen. Die Ausprägung eines „Duftbewusstseins“ im Gehirn ist wiederum abhängig von unserem Verhaltenszustand, unseren Erwartungen und bisherigen Erfahrungen (Keller 2011, Shepherd, 2007).

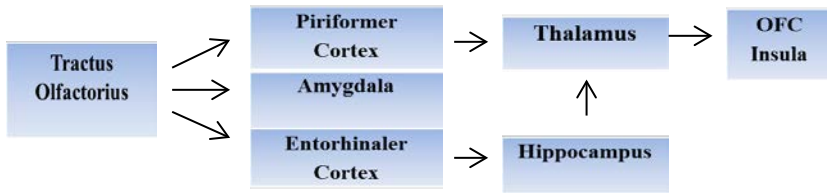


Figure 1 Schematische Darstellung des olfaktorischen Systems

In klinischen Studien ist die olfaktorische Wahrnehmung untersucht mittels Evaluation der Detektionsschwelle, der Identifikation des Geruchs, der Diskriminierung zwischen zwei Gerüchen und der emotionalen Reaktion (hedonische Beurteilung). Häufige Methoden zur Evaluation der Wahrnehmungsschwelle und der Identifikation sind die „sniffin` sticks“, entwickelt von Hummel (T. Hummel et al. 1997) und der University Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), entwickelt von Doty (R. L. Doty, Shaman, and Dann 1984).

Die emotionale Reaktion ist häufig subjektiv mittels Skala (positiv vs. negativ) (Hudry 2002) oder objektiv durch die Ermittlung der autonomen physiologischen Parameter wie Herzfrequenz (oder Herzfrequenzvariabilität (HRV)) und Hautleitfähigkeit (skin conductance response (SCR)) repräsentiert (Alaoui-Ismaïli et al. 1997).

Wie oben erwähnt, weisen Daten und Erfahrungen aus der klinischen Symptomatik vor allem auf eine veränderte Duftwahrnehmung bei Menschen mit psychosomatischen/psychiatrischen Erkrankungen wie Depression (Atanasova et al. 2008, Bettina M. Pause et al. 2003, B. M. Pause et al. 2001), Schizophrenie (Kayser et al. 2010, Brewer et al. 2007), pathologische Angst- und Schmerzzustände (Bulsing et al. 2007, Villemure, Slotnick, and Bushnell 2003), obsessiv-zwanghafte Störungen (Segalàs et al. 2011, Locatelli et al. 1996) und Essstörungen (Rapps et al. 2010, Aschenbrenner et al. 2008, Schreder et al. 2008) hin. Olfaktorische Einschränkungen sind auch in multiplen neurologischen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen wie Epilepsie, Alzheimer-Demenz und M. Parkinson beschrieben (Doty, 2009).

Die hirn- und körperphysiologische Reaktion auf Düfte ist stark geprägt von unseren autobiographischen Vorerfahrungen und den entstandenen Duftbildern, welche im piriformen Cortex dauerhaft codiert und dadurch mit dem limbischen System verknüpft sind (G. M. Shepherd 2007, Wilson and Stevenson 2003). Aufgrund dessen evozieren Gerüche bestimmte Erinnerungen, die positive oder negative Emotionen hervorrufen (Matsunaga et al. 2011). Damit verbunden kommt es zur Aktivierung des autonomen Nervensystems, das unsere unwillkürlichen Gefühlsregungen mit

körperphysiologischen Reaktionen zum Ausdruck bringt, u. a. durch Regelung der Schweißabsonderung, des Speichelflusses, der Blutgefäßweite, aber auch des Herzschlags (Andreassi, J.L. 2006).

Elektrodermale Aktivität oder SCR, welche eine direkte Funktion der Schweiß-drüsenaktivität darstellt (Freedman et al. 1994) und das EKG sind die am häufigsten erhobenen Parameter psychophysiologischer Messungen. Zahlreiche Arbeiten belegen, dass diese Parameter sowohl von der Duftwahrnehmung als auch von dem psychischen Befinden beeinflusst werden. Insbesondere psychosomatische Erkrankungen wie Depression (Lin et al. 2011), Angststörungen (Burkhardt et al. 2010, McTeague et al. 2009), chronische Schmerzstörung (Rhudy et al. 2009, Bradley, Silakowski, and Lang 2008) und Essstörungen (Gorini et al. 2010) zeigen einen signifikanten Einfluss auf die SCR und das EKG-Bild. Andererseits weisen eine Reihe von Daten einen deutlichen und differentiellen Effekt von Gerüchen auf die maßgeblichen körperphysiologischen Parameter hin (Møller and Dijksterhuis 2003, Heuberger, Hongratanaworakit, and Buchbauer 2006, Brauchli et al. 1995).

Basierend auf den oben erwähnten Methoden wurden bestimmte Alterationen in der olfaktorischen Wahrnehmung psychosomatisch Erkrankter ermittelt. Patienten mit Depression

zeigten eine signifikant höhere Detektionsschwelle (Pause et al. 2001, Lombion-Pouthier et al. 2006, Simona Negoias et al. 2016, Pabel et al. 2018) und evaluierten die Gerüche als vorwiegend unangenehm (Atanasova et al. 2010, Clepce et al. 2010, Naudin et al. 2012). Die letzteren Ergebnisse zeigen sich allerdings als kontrovers, da sowohl eine positive Überbewertung (Pause et al. 2001, Lombion-Pouthier et al. 2006) als auch keine signifikanten Unterschiede ebenfalls dokumentiert sind (Thomas, Fries, and Distel 2002, Pabel et al. 2018). Weniger Studien existieren bezüglich den Angst- und somatoformen Störungen. Eine positive Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Angststörung und der Diskriminierungsfähigkeit zwischen aversiven Stimuli als auch übertriebene emotionale Reaktion sind beschrieben (Krusemark and Li 2012). Patienten mit Essstörungen präsentieren im Gegensatz dazu eine reduzierte Detektions- (Havlíček et al. 2012, Lombion-Pouthier et al. 2006), Diskriminierungs- (Aschenbrenner et al. 2008) und Identifikationsfähigkeit (Fedoroff et al. 1995, Rapps et al. 2010). Speziell in dem Fall von Anorexia nervosa werden nahrungsassoziierte Gerüche als unangenehm bewertet (Schreder et al. 2008). Bezüglich der affektiven Qualitäten ist eine positive Korrelation zwischen der positiven subjektiven Empfindung und der Herzfrequenzvariabilität als auch zwischen der Aufregung und der SCR beschrieben (Bensafi, Rouby, Farget, Bertrand, et al.

2002). In Erkrankungen mit chronischer Hyperaktivierung des sympathischen Nervensystems wie Depression und Angststörungen zeigen sich dementsprechend Alterationen mit niedriger HRV (Servant et al. 2009, Carnevali et al. 2017) und hoher SCR (Doberenz et al. 2010).

Wie bereits erwähnt, hat nicht nur der emotionale Zustand Auswirkung auf die Duftwahrnehmung, sondern die Gerüche haben auch Einfluss auf unsere Emotionen. Eine Reihe von Daten weisen auf einen deutlichen und differentiellen Effekt von Gerüchen auf die körperphysiologischen Parameter hin (Møller and Dijksterhuis 2003, Heuberger, Hongratanaworakit, and Buchbauer 2006). In einer präklinischen Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass ein bestimmter Jasmin-Duftstoff (Vertacetal®coeur) und seine chemische Variante (PI24513) im Gehirn an den gleichen Rezeptor wie Benzodiazepine, Barbiturate und das Narkotikum Propofol binden und auch ebenso stark wirken. Parenteral appliziert als auch über die Atemluft wirkten sie beruhigend, angstlösend und schlaffördernd (Sergeeva et al. 2010). Weitere ZNS-typische Wirkungen wurden verschiedenen Düften zugeordnet. Grapefruit-, Fenchel- und Pfefferöl sind mit einer Erhöhung des Adrenalin-Plasmaspiegels assoziiert, während Rosenöl mit einer Erniedrigung von Adrenalin und entsprechendem vasodilatativem Effekt assoziiert ist (Haze, Sakai,

and Gozu 2002). Zusätzlich ist eine anxiolytische Wirkung von Lavendelöl durch Serotonin-Rezeptor-Stimulation beschrieben (Chioca et al. 2013).

In unserer Studie wurde eine neue technische Prozedur entwickelt und getestet zur Evaluation 1) der notwendigen Zeit zur Duftdetektion (Reaktionszeit (RT) oder Latenzzeit), 2) der subjektiven Wahrnehmung der Duftqualität, 3) der physiologischen Signale der elektrodermalen und kardiovaskulären Aktivität während der Geruchsexposition. Durch die Detektion von Alterationen auf der Basis des psychologischen Zustands ist die weitere Entwicklung dieser Methodik zum diagnostischen Verfahren in der psychosomatischen Medizin möglich.

1.2. Ziele und Hypothesen

Das Ziel unserer Studie ist es, über die automatisierte Messung der Riechlatenzzeit und der körperphysiologischen Parameter nachzuweisen, dass die Wahrnehmung und Qualitätsbestimmung von Gerüchen wesentlich vom Zustand unseres psychischen Befindens abhängt. Falls sich diese Parameter als objektive physiologische Korrelate psychologischer Zustände darstellen, dann könnten duftphysiologische Messungen zur unterstützenden Diagnose psychiatrischer Erkrankungen dienen und damit zu einem differenzierteren Therapiekonzept beitragen.

Basierend auf den bislang publizierten Daten ist unsere Hypothese, dass die Geruchswahrnehmung einen Ausdruck körperphysiologischer Zustände darstellt. Im Speziellen leiten wir daraus folgende Hypothesen ab:

1. Die Riechlatenzzeit der Duftwahrnehmung von psychosomatisch Erkrankten unterscheidet sich von der von Gesunden. Demnach ist die Duftprozessierung von Gesunden und psychosomatisch Erkrankten verschieden.
2. Die Duftqualität der dargebotenen Signale wird von psychosomatischen Patienten anders bewertet als von

Gesunden. Demnach ist die Duftprozessierung von Gesunden und psychosomatisch Erkrankten verschieden.

3. Die körperphysiologischen Signale der elektrodermalen und kardiovaskulären Aktivität während der Duftwahrnehmung von psychosomatisch Erkrankten unterscheiden sich von denen der Gesunden hinsichtlich Amplitude bzw. Frequenz. Demnach ist die zentralnervöse Duftprozessierung von Gesunden und psychosomatisch Erkrankten verschieden.
4. Das etablierte automatisierte Messverfahren (Registrierung der Riechlatenzzeit, der elektrodermalen und der kardiovaskulären Aktivität) ist bezüglich der Auswahl der Messparameter als auch der Genauigkeit hinreichend und eignet sich als unterstützendes diagnostisches Mittel zur Früherkennung psychosomatischer Erkrankungen.

2. Neuroanatomische Grundlagen

Das humane olfaktorische System umfasst Teile des Paleocortex und des Neocortex. Daten zeigen, dass ein wesentlicher Teil der Evolution des primitiven Hirns in der Volumenzunahme des olfaktorischen Systems besteht und dass die treibende Kraft für die Entwicklung des Telencephalons und des olfaktorischen neocortikalen Systems die zunehmende Komplexität der sozialen Verhältnisse darstellt. Somit ist die olfaktorische Wahrnehmung eine wichtige Sinnesmodalität zur Wahrnehmung und Anpassung an die sozialen Umstände (Bettina M. Pause 2012). Neben den phylogenetischen Aspekten unterscheidet sich die olfaktorische Wahrnehmung von den anderen Sinnesmodalitäten durch die Verbindung zum limbischen System, die fehlende direkte Verbindung zum Thalamus und die Signalwege, die aus nur einen bis zwei Synapsen bestehen (Firestein 2001).

Die Riechzellen sind bipolare Neurone, deren rezeptortragende Fortsätze sich in der Nasalmukosa im Dach der Nasenhöhle befinden. Die zentralen Fortsätze ziehen sich zum Bulbus olfactorius (OB). Hier erfolgt in Form der Glomeruli die Verschaltung zum zweiten Neuron, nämlich den Mitral- und Pinselzellen. Auf der Ebene der Glomeruli befinden sich die Interneurone, die eine zusätzliche Verbindung zwischen diesen

darstellt. Die Mitral- und Pinselzellen ziehen sich weiter als Traktus olfaktorius zu verschiedenen Arealen, die zusammen den olfaktorischen Cortex bilden, u. a. zu dem Piriformcortex, der Amygdala und dem entorhinalen Cortex (Giessel and Datta 2014). Der Piriformcortex und der entorhinale Cortex gehören zum primären olfaktorischen Cortex. Dieser hat Beziehung zu dem sekundären und tertiären olfaktorischen Cortex, nämlich dem Thalamus, Hypothalamus, orbitofrontalen Cortex (OFC), Nucleus accumbens und der Insula (Fig. 1). Die Zellen des entorhinalen Cortex ihrerseits ziehen zu dem Hippocampus (Caminiti et al. 2014, Keller 2011).

Der primäre olfaktorische Cortex gehört wie o.e. zum Paleocortex, der phylogenetisch im Unterschied zu dem visuellen, sensomotorischen und auditorischen Cortex zu den älteren neuroanatomischen Strukturen gehört und histologisch aus drei und nicht aus sechs Zellschichten besteht. Der orbitofrontale Cortex, zu dem das 3. Neuron zieht, gehört zu den phylogenetisch jüngeren Strukturen (Keller 2011).

Typisch für das olfaktorische System ist sein Regenerationsvermögen. Im Unterschied zu dem restlichen Nervensystem bilden sich alle zwei-drei Monate von Vorläuferzellen neue Riechzellen (Bruce I. Turetsky et al. 2009).

Bindungsstellen für die Geruchsmoleküle stellen die olfaktorischen Rezeptoren (OR) in dem olfaktorischen Epithel dar. Vorhanden sind etwa 50 Millionen olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) mit jeweils 8-20 Zilien. Nur volatile Moleküle, lösbar in dem nasalen Mukus, können die OR aktivieren (Elsaesser and Paysan 2007). Die Geruchsmoleküle zeigen keine Spezifität aber eine unterschiedliche Affinität zu einem bestimmten OR (Araneda, Kini, and Firestein 2000). Zusätzlich besteht eine topografische Verteilung der OR. ORN, die denselben Rezeptor exprimieren, verlaufen in räumlicher Nähe innerhalb des OB und bilden somit eine „Landkarte“ der peripher exprimierten OR (Wachowiak and Shipley 2006). Durch die Aktivierung der OR durch ein bestimmtes Geruchsmolekül kommt es zu einem bestimmten topografischen Aktivierungsmuster im OB, welches die Identität der Gerüche kodiert (Uchida et al. 2000) und zu Konzentrationsveränderungen, die zu Veränderungen im Kodierungsmuster führen (Malnic et al. 1999).

Chemosensorische Reize können auch den Nervus Trigeminus (den 5. Hirnnerv) aktivieren. Die Information wird weiter über die Amygdala und den Thalamus in dem somatosensorischen Cortex verarbeitet. Der N. Trigeminus wird sowohl von bestimmten chemischen Verbindungen als auch von bestimmten

Konzentrationen aktiviert. Nur wenige chemische Verbindungen aktivieren ausschließlich den Nervus Olfactorius. Durch Erhöhung der Konzentration ist allerdings die zusätzliche Aktivierung des N. Trigeminus möglich. Es wird vorgeschlagen, dass die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle und des Diskriminierungsvermögens jeweils durch die Aktivierung des N. Olfactorius oder durch die gleichzeitige Aktivierung des Olfactorius/Trigeminus beeinflusst wird (Schecklmann et al. 2013).

Determinierend für die Sensitivität und Diskriminierung sind die vielen inhibitorischen GABA-ergen und dopaminergen Neurone, die sich im OB befinden. Im Fall des Morbus Parkinson wird verdeutlicht, dass durch den Dopamin-Verlust, trotz des konsekutiven Anstiegs der dopaminergen Neuronen, eine Hyposmie verursacht wird (weitere Informationen s.S. 81) (Schecklmann et al. 2013).

Das olfaktorische System wird funktionell in peripher (Riechzellen, verantwortlich für die Geruchsdetektion) und zentral (Identifikation, Diskriminierung und Geruchsgedächtnis) unterteilt. Des Weiteren konnte mittels bildgebender Verfahren beobachtet werden, dass die Geruchsintensitätswahrnehmung mit einer gesteigerten Aktivität des Piriformcortex und der Amygdala assoziiert ist, während die Identifikation, Diskriminierung, die

hedonische Qualität und das Geruchsgedächtnis mit Aktivierung des Orbitofrontalcortex assoziiert sind (Atanasova et al. 2008).

3. Krankheitsbilder

3.1 Depression

3.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Depression ist eine unipolare affektive Störung, die aber durch Beeinträchtigung multipler Organsysteme und der Lebenserwartung der Betroffenen als eine systemische Erkrankung betrachtet wird. Die Prävalenz- und Inzidenzrate der Depression liegt international jeweils bei 20 % und bei 2 %, wobei Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen sind (26 % bzw. 12 %). Ein Ersterkrankungsgipfel wird bei dem 30. Lebensjahr beobachtet, wobei heutzutage eine Vorverlagerung auf das 18.-25. Lebensjahr beschrieben wird (Adler and Uexküll 2010). Ein zweiter Erkrankungsgipfel tritt in dem 60. Lebensjahr auf (Freyberger 2011). Die Patienten weisen oft Komorbiditäten auf, wobei in 61 % der Fälle mindestens noch eine psychiatrische Diagnose vorliegt, in 24 % der Fälle drei und mehr. Somatische Komorbiditäten sind auch häufig (Herzerkrankungen, Schlaganfall, Hirnblutungen, Diabetes mellitus, Osteoporose, Infektanfälligkeit), wobei die umgekehrte Korrelation (somatisch Leidende erkranken an Depression) mit 61 % deutlich höher

gegenüber der Allgemeinbevölkerung liegt (Adler and Uexküll 2010).

Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität als Folge depressiver Syndrome auf emotionaler, körperlicher und sozialer Ebene lassen sich durch Einsetzen der ICD-10 Klassifikation nach Schweregrad und zeitlicher Verlaufsform unterscheiden. Die Diagnosestellung der Depression erfolgt nach Erfassen der Symptome (insgesamt drei Haupt- und sieben Zusatzsymptome (s. Tab. 1), wobei die Beschwerden seit mindestens zwei Wochen bestehen müssen. Die drei Hauptsymptome umfassen eine depressive Stimmung, den Verlust von Freude und Interessen (Anhedonie) und die erhöhte Ermüdbarkeit. Die Patienten erleben eine anhaltende Traurigkeit, die darüber hinaus bis zum „Gefühl der Gefühllosigkeit“ geht. Typisch sind noch zirkadiane Einflüsse mit einem Morgentief bei generell erniedrigter affektiver Resonanz. Die bedrückte Stimmung begleitend treten noch Antriebsminderung und eine bis jetzt unbekannte Müdigkeit auf, deren Auswirkung auf den Patienten von Zurückgezogenheit und Gleichgültigkeit bis zum depressiven Stupor reichen kann. Psychomotorische Auffälligkeiten werden ebenfalls beobachtet, im Sinne von Hemmung, Agitiertheit und Unruhe.

Zu den Zusatzsymptomen gehören verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und

Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, -pläne oder -handlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit. Die Schuldgefühle und das Empfinden der Wertlosigkeit können bei schweren Depressionen ein wahnhaftes Ausmaß erreichen, bei dem die Patienten Vorstellungen über große persönliche Schuld oder hypochondrischen Wahn erleben. Zusätzlich führen Störungen des Vegetativums (Einschlaf- und Durchschlafstörungen, verminderter Appetit und Libidoverlust) zu einem entsprechenden Müdigkeitsanstieg und Gewichtsabnahme bis zu lebensbedrohlichen Zuständen der Nahrungs- und Trinkverweigerung (Freyberger 2011).

Table 1 Symptome der Depression

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
1. Depressive Stimmung	1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. Verlust von Freuden und Interessen	2. Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Erhöhte Ermüdbarkeit	3. Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
	4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	5. Suizidgedanken, -pläne oder -handlungen
	6. Schlafstörungen
	7. Verminderter Appetit

Somatische Erkrankungen begleiten psychische Leiden nicht nur im Sinne somatoformer Störungen und Störungen des Vegetativums, sondern stellen auch einen Risikofaktor für die Entstehung von Gefäßerkrankungen mit den Folgen Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ 2 (Freyberger 2011) als auch Osteoporose, Ulcus pepticum, Asthma bronchiale und Infektionserkrankungen dar (Adler and Uexküll 2010).

Die Erkrankungen sind mit einer erhöhten Mortalität gegenüber Nichtdepressiven verbunden (Adler and Uexküll 2010).

Nach der ICD-10-Klassifikation werden verschiedene Schweregrade und Verlaufsformen unterschieden. Eine leichte depressive Episode (F32.0) liegt vor, wenn zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome vorliegen, eine mittelgradige Episode (F32.1) bei zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptomen. Die Betroffenen sind dabei noch in der Lage, obwohl mit größerer Anstrengung, an den alltäglichen Aktivitäten teilzunehmen. Alle drei Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome bestätigen eine schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2), bei der die Betroffenen suizidgefährdet sind. Treten zu den Beschwerden zusätzlich noch Halluzinationen, Wahnideen oder depressiver Stupor auf, handelt es sich um eine schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3) (Adler and Uexküll 2010). Rezidivierende Störungen (F33.x) beschreiben entweder einen Verlauf mit wiederauftretenden Episoden, abgegrenzt durch beschwerdefreie Intervalle, oder in 15 bis 20 % der Fälle chronifizierte Beschwerden mit episodenhaften Akzenten (Freyberger 2011). Eine depressive Anpassungsstörung (F43.x) liegt als Reaktion auf belastende Lebensereignisse vor und erreicht nicht das Ausmaß einer Depression. Andererseits können chronische, aber milder

ausgeprägte Symptome auf eine anhaltende affektive Störung wie Dysthymie (F34.1) oder wenn kombiniert mit abwechselnden hypomanischen Phasen auf eine Zylothymie (F34.0) deuten (Adler and Uexküll 2010).

Ersterkrankte haben nach Therapieabschluss 20 bis 30 % Wahrscheinlichkeit einen Rückfall zu erleben. Bei Patienten mit einer Krankengeschichte aus mindestens 3 Episoden erhöht sich die Rückfallwahrscheinlichkeit auf 70-80 %. Eine Chronifizierung bei den unipolaren affektiven Störungen liegt bei 10 bis 20 % der Fälle vor (Adler and Uexküll 2010).

3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Prädisposition und Entstehung einer Depression sind nach heutigem Stand auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen, deren biologische und psychosoziale Komponente von individueller Bedeutung bei den Betroffenen ist.

Eine genetische Prädisposition für Depression wird im Rahmen von Zwillingsstudien beschrieben. Hohe Konkordanzraten für eineiige Zwillinge und Morbiditätsrisiken für Verwandte ersten Grades bestehen bei allen Arten affektiver Störungen. Speziell für die unipolaren Störungen betragen die Werte jeweils 50 % und 20 %. Die Vulnerabilität gegenüber affektiven Störungen wurde

zwar im Rahmen des Modells für single nucleotide polymorphisms (SNP) von Genen mit Regulationsfunktion auf das Stresshormonsystem (u. a. Serotonin-Transporter-Gen, Monoaminoxidase-A-Gen, Corticotropin-Hormon-Rezeptor 1) erklärt, die Daten sind aber aufgrund der Komplexität des Genoms nicht ausreichend. Andererseits unterliegen die Gene, laut epigenetischen Modellen, Änderungen auf Umwelteinflüsse (Freyberger 2011), z. B. besteht ein erhöhtes Schizophrenierisiko für Kinder, deren Mütter ein traumatisches Erlebnis kurz vor oder während der Schwangerschaft hatten (Adler and Uexküll 2010).

Eine andere biologische Ursache einer Depression stellt die veraltete Neurotransmitter-Defizit-Hypothese, bzw. nach heutigem Stand Dysbalance-Hypothese vor. Der Mangel an Neurotransmittern (Serotonin, GABA, Noradrenalin und Dopamin), an prä- oder postsynaptischen Rezeptoren, bzw. die Interaktionen und Dysregulationen der Neurotransmitter und der Rezeptorsensibilität scheinen eine Rolle in der Entstehung der Depression zu spielen. Diese funktionelle Störung lässt sich allerdings durch die Antidepressivawirkung regulieren.

Als weitere Störung auf neurologischer Ebene wird die Dysregulation des Stresshormonsystems beobachtet. Bei prädisponierten Personen (genetisch oder psychisch durch frühkindliche Traumen) kommt es unter dem Einfluss von

chronischem Stress zu einem Ausfall des Biofeedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. Durch eine Desensibilisierung der Mineralo- und Glukokortikoidrezeptoren kommt es zu einer abnormen Erhöhung von CRH- (Corticotropin-Releasing Hormone) und Vasopressin-Konzentration im Gehirn, die die depressiven Symptome auslösen können. Mit Verschwinden der Symptome unter medikamentöser Behandlung und Psychotherapie, normalisieren sich auch die Stresshormonkonzentrationen.

Multiple Organsysteme werden durch die erhöhte Sympathikusaktivität und NoradrenalinKonzentration negativ beeinträchtigt. Zu den möglichen Erscheinungsbildern gehören Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus und Osteoporose (Freyberger 2011). Indem auch Neuropeptide an der (chronischen) Stressreaktion beteiligt sind, kommt es bei bestehender Disposition zu neurogenen Entzündungen als Folge atypischer Immunreaktion, die ihrerseits zu Allergien und autoimmunen Erkrankungen führen können (Adler and Uexküll 2010).

Zirkadianer Rhythmik unterliegen die meisten physiologischen Prozesse (Hormonausschüttung, Nervenleitgeschwindigkeit, Stimmung). Eine veränderte zirkadiane Rhythmik, bzw. veränderte Funktion des Nucleus Suprachiasmaticus wird mit depressiven Symptomen assoziiert. Ihr Einfluss auf die

Erkrankung zeigt sich sowohl in den therapeutischen Effekten des Schlafentzugs und des hellen Lichts als auch in den pathologischen Aspekten des gestörten Schlafrhythmus und Tagesschwankungen der Stimmung (Morgentief) (Freyberger 2011).

Inwieweit die psychosozialen Faktoren zu der Entstehung einer Depression beitragen, wird innerhalb verschiedener Konzepte über Persönlichkeitsstruktur (introvertiert, introjektiv) und lern-theoretischer Modelle (learned helplessness) diskutiert. Allerdings können diese Theorien die Komplexität und Multikausalität der Depressionsätiologie nicht umfassen und werden durch das Konzept einer generalisierten negativen Grundeinstellung Depressiver gegenüber eigener Person, Zukunft und Umwelt ersetzt. Dadurch kommt es immer wieder zu negativen Erfahrungen, die die Symptomatik auslösen und verstärken (Adler and Uexküll 2010).

3.1.4 Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen die Psychotherapie, eine zusätzliche medikamentöse Behandlung bei mittelschwerer oder schwerer Depression und Stressbewältigungsverfahren (Stressmanagement, Biofeedback/Neurofeedback, progressive Muskelentspannung). Zu den pharmakologisch eingesetzten

Substanzen gehören tri- und tetrazyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI und NaRi). Die medikamentöse Therapie zeigt ihre Wirksamkeit in einer kurzen Latenzzeit und in der Symptomreduktion bei der Akutbehandlung. Demgegenüber zeigt die Psychotherapie eine langanhaltende Wirkung.

Die Therapieerfolgsrate beträgt 25 % für komplette Rezidivfreiheit nach der ersten Episode. Neben einer möglichen Chronifizierung oder Suizidversuchen stellen noch der Herzinfarkt, Schlaganfall und Insulinresistenz, konsequent den Körperumbauprozess, die Komplikationen und vitalbedrohliche Wirkung der Depression dar (Freyberger 2011).

3.2 Somatoforme Störungen

3.2.1 Epidemiologie und Klinik

Die Beziehung Körper-Bewusstsein verdeutlicht sich in dem pathologischen Aspekt der somatoformen und dissoziativen Störungen. Somatische Beschwerden ohne entsprechende organische Dysfunktion wurden bereits von den Ägyptern beschrieben und durch die Gebärmutter (gr. Hystera) erklärt, die das Gehirn schädigen konnte. Das Krankheitsbild der Hysterie hat sich über die Jahrhunderte als verbreitete Störung unter den Frauen durchgesetzt und wurde erst im 19./20. Jahrhundert von Freud und Jean-Martin Charcot auch bei Männern beschrieben und durch das Konversionsmodell ersetzt. Dabei werden unterbewusste Konflikte symbolhaft in ein körperliches Symptom umgewandelt ohne das Bewusstsein zu erreichen mit dem Ziel der Spannungsreduktion.

Trotz der Heterogenität der somatoformen Störungen lässt sich die Symptomatik durch die anhaltenden, somatisch nicht ausreichend erklärbaren Körperbeschwerden, vom Patienten einer körperlichen Erkrankung zugeordnet, zusammenfassen. Die Subgruppenklassifikation erfolgt nach der ICD-10 in Somatisierungsstörung (F45.0), hypochondrische Störung (F45.2),

somatoforme autonome Funktionsstörung (F45.3) und anhaltende somatoforme Schmerzstörung (F45.4). Werden nicht alle Diagnosekriterien erfüllt, handelt es sich um eine undifferenzierte Somatisierungsstörung (F45.1), sonstige somatoforme Störung (F45.8) oder nicht näher bezeichnete somatoforme Störung (F45.9) (Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2017).

Für die Diagnosestellung der Somatisierungsstörung müssen nach Leitlinien multiple, wiederholt auftretende und wechselnde Beschwerden seit mindestens zwei Jahren vorliegen, die sechs oder mehr von insgesamt 14 bestimmten gastrointestinalen, kardiovaskulären, urogenitalen oder Haut- und Schmerzsymptomen umfassen. Die Beschwerden müssen sich auf mindestens zwei Organsystemen beziehen ohne entsprechendes organisches Korrelat und den Betroffenen in seinem familiären und sozialen Bereich beeinträchtigen. Bestehen die Beschwerden seit weniger als zwei Jahren oder liegen weniger als sechs Symptome vor, liegt eine undifferenzierte Somatisierungsstörung vor (Freyberger 2011). Während die Prävalenz der Somatisierungsstörung (unter Beachtung aller Kriterien) in der Bevölkerung auf 1 % geschätzt wird, beträgt die Prävalenz der

großen Gruppe der somatoformen Störungen zwischen 22 % und 35 % (Adler and Uexküll 2010).

Die somatoforme autonome Funktionsstörung äußert sich mit Beschwerden, verbunden mit einem vegetativ innervierten Organ oder Organsystem. Die häufigsten Erscheinungsformen betreffen das kardiovaskuläre System (Herzneurose) und das gastrointestinale System (Magenneurose und Colon irritabile), vorkommend sind noch respiratorische Beschwerden (Hyperventilation) und urogenitale Beschwerden (Dysurie). Werden die Symptome hingegen nicht durch das vegetative Nervensystem übermittelt, beispielsweise Pruritus oder Dysmenorrhoe, gehören sie zu der Gruppe der sonstigen somatoformen Störungen.

Die anhaltende somatoforme Schmerzstörung charakterisiert sich durch quälenden, seit mindestens sechs Monaten fast täglich auftretenden Schmerz ohne entsprechendes körperliches Korrelat. Die Kategorie der chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41) betont die wichtige Rolle der psychischen Aspekte für den Schweregrad, die Aufrechterhaltung und Exazerbation der Beschwerden.

Durch abnorme Interpretation sonst normaler körperlicher Wahrnehmungen und feste Überzeugung einer oder mehreren

fortschreitenden, letalen Krankheiten entsteht das Störungsbild der Hypochondrie, unter welcher auch die Dysmorphophobien als Subkategorie abgehandelt werden.

Restliche Krankheitsbilder werden den nicht näher bezeichneten somatoformen Störungen zugeordnet (Freyberger 2011).

Die somatoformen Störungen sind zwar weit verbreitet, epidemiologische Studien erbringen aber keine einheitlichen Daten. In dem Review von Haller et al. wurde die Lebenszeitprävalenzrate für somatoforme Störungen auf 41 % geschätzt. Die Lebenszeitprävalenz der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung beträgt 9,2 %, die Punktprävalenz zwischen 1,9 % und 8,1 %; Punktprävalenz der somatoformen autonomen Funktionsstörung wurde auf 9,4 % geschätzt; Lebenszeitprävalenz der Somatisierungsstörung beträgt 5,9 %, Punktprävalenz zwischen 0,8 und 12,8 % (Haller et al. 2015). Betroffen sind sowohl junge Erwachsene und Patienten im mittleren Alter als auch Personen über 65 Jahren (Hilderink et al. 2013).

Zusätzlich wird eine hohe Komorbiditätsrate mit Depression und Angststörung beschrieben (Shidhaye et al. 2013, Lieb, Meinschmidt, and Araya 2007). Diese beträgt zwischen 42,2 %

(Steinbrecher et al. 2011) und 53 % (Fröhlich, Jacobi, and Wittchen 2006).

3.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Disposition, Entstehung und Persistenz der somatoformen Beschwerden sind multikausal, wobei individuell-psychologische und autobiografische Merkmale, als auch biologische und soziale Faktoren sich gegenseitig ergänzen und beeinflussen.

Auf der Basis psychobiologischer Modelle wird die Symptomatik somatoformer Störungen durch einerseits erhöhte Anzahl bzw. Stärke von Körpersignalen aufgrund chronischer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, andererseits durch ein gestörtes Filtersystem mit folgender Steigerung der bewussten Wahrnehmung unangenehmer Körpersignale erklärt (Freyberger 2011).

Aus tiefenpsychologischer Sicht handelt es sich generell bei psychogenen Erkrankungen (somatoformen Störungen und psychosomatisch mitbeeinflussten Organerkrankungen, somatopsychischen Anpassungsstörungen, Psychoneurosen und Persönlichkeitsstörungen) um eine insuffiziente Abwehrreaktion aktueller Konflikte. Diese werden als eine Wiederholung kindlicher Traumatisierungssituationen erlebt und hinsichtlich

dieser kommt es zur Ausbildung unzureichender Bewältigungsmechanismen wie Somatisierung (Adler and Uexküll 2010).

Andererseits können negative Erfahrungen (physisch oder sexuell) in frühen Entwicklungsphasen eine Beziehungsstörung hervorrufen, die sich sowohl in einem interpersonellen Aspekt, als auch in einer Körperbeziehungsstörung äußern kann. Körperliche Missinterpretationen und Missempfindungen, begünstigt durch eine gestörte emotionale Wahrnehmung, führen zu der Verfestigung des somatischen Krankheitsmodells und des hilfesuchenden Verhaltens.

Im Vordergrund des kognitiv-Verhaltensmodells steht der enterozeptive Wahrnehmungsstil, bei dem unter Aufmerksamkeitssteigerung Körpersensationen als bedrohlich empfunden werden und dadurch zusätzlich verstärkt werden. Des Weiteren tragen das Vermeidungsverhalten (von Schonhaltung bis Rentenbegehrung) zusammen mit dem sekundären Krankheitsgewinn (z. B. Zuwendung und Entlastung) aus medizinsoziologischer Sicht zu einem großen Teil zu der Ausbildung und Persistenz der Symptomatik der somatoformen und dissoziativen Störungen bei (Adler and Uexküll 2010).

3.2.3 Therapie

Die verschiedenen Störungsbilder haben dementsprechend ein unterschiedliches Therapiekonzept. Eine zentrale Stelle in der Therapie der somatoformen Störungen nehmen die kognitiv-behavioralen Ansätze.

Insbesondere für die Gruppe der funktionellen somatoformen Störungen hat das Stufen-Therapie-Schema einen hohen Stellenwert. Dabei ist die initial eingeleitete Therapie durch wenig aufwändige Interventionen charakterisiert und wird je nach Ausprägungsgrad des Krankheitsbildes vorsichtig gesteigert. Bei einer mild ausgeprägten Störung (ohne den Alltag des Patienten zu beeinflussen) ist eine Aufklärung des Patienten und Lebensstiländerung ein geeigneter Therapieansatz. Falls psychosoziale Schwierigkeiten bestehen ist die Therapie auf spezifische Medikamente je nach Störungsbild zu erweitern. Bei Therapierefraktärität sind antidepressive Medikamente und eine interdisziplinäre Betreuung indiziert.

Bei Patienten mit Schmerzstörungen ist auch ein interdisziplinäres Therapiekonzept anzuwenden. Da Schmerzentstehung eine multifaktorielle Genese hat, benötigt das Krankheitsbild dementsprechend eine komplexe Behandlung. Die erste Stufe besteht aus kausalen Therapieformen (kognitiver

Verhaltenstherapie, psychodynamischer Psychotherapie und psychophysiologischer Therapie), wobei ein entscheidender Punkt über den Behandlungserfolg die Arzt-Patient-Beziehung und die langfristige Betreuung des Patienten ist. Der nächste Therapieansatz ist die Einleitung einer adäquaten medikamentösen Schmerztherapie und ggf. weitere Interventionen (Nervenblocks und chirurgische Interventionen). Die analgetische Therapie orientiert sich an dem WHO-Schema. Dabei können alle Stufen mit Antidepressiva kombiniert werden (Adler and Uexküll 2010).

3.3 Angststörungen

3.3.1 Epidemiologie und Klinik

Die Angst ist eine körperphysiologische Reaktion, die als Signal für bedrohliche Situationen dient. Phobien (Phobos griech. Gottheit mit der Fähigkeit Feinde zu erschrecken (Adler and Uexküll 2010)) andererseits gehen über das physiologische Ausmaß hinaus und entsprechen nicht einer objektiven Gefahr. Aus pathophysiologischer Sicht liegt eine Sensibilisierung des Defensivsystems vor.

Nach dem klinischen Erscheinungsbild werden die Angststörungen in zwei große Gruppen unterteilt: Phobische Störung (F40), die ihrerseits in Agoraphobie (F40.0), soziale Phobie (F40.1) und spezifische Phobien (F40.2) unterteilt wird, und andere Angststörungen (F41) mit den Krankheitsbildern Panikstörung (F41.0), generalisierte Angststörung (F41.1) und gemischte Angst und depressive Störung (F41.2) (Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2017).

Bei der phobischen Störung wird die Angstsymptomatik durch definierte Situationen oder Objekte ohne eigentliche Gefahr

ausgelöst, was zum Vermeidungsverhalten von Seite des Betroffenen führt (Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, and und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2017). Die angstausslösenden Objekte können offene Plätze (im Fall der Agoraphobie) oder bestimmte Tiere, Naturereignisse, Höhen etc. (im Fall der spezifischen Phobien) sein. Das klinische Bild ist begleitet von somatischen Erscheinungen wie Palpitationen, Schweißausbrüche, Zittern, Brustenge sowie kognitive Symptome wie Angst vor Kontrollverlust oder Angst zu sterben. Speziell im Fall der Agoraphobie kann das Vermeidungsverhalten so ausgeprägt sein, dass die Betroffenen den Sicherheitsort nicht mehr verlassen können (Adler and Uexküll 2010).

Die soziale Phobie ist charakterisiert durch ein hohes Angstniveau im Rahmen sozialer Interaktionen, insbesondere bei Sprechen oder Vortragen vor größeren Menschenansammlungen. Die Angst wird v. a. durch die Gefahr von Erniedrigung ausgelöst. Die Differenzierung zwischen der pathologischen Ausprägung und bestimmten persönlichen Merkmalen, wie z. B. Schüchternheit ohne pathologischen Wert, kann sich als schwierig gestalten (Jamison, Breamn, and Measham 2006).

Bei der Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst) andererseits kann kein definierter Auslöser zugeordnet werden. Die Patienten

erleiden unerwartet in begrenzter Zeit (10 bis 30 Minuten) eine Angstattacke mit den o. g. Symptomen. Beschrieben werden noch Depersonalisations- und Derealisationserlebnisse, bei denen die Betroffenen sich selbst und der Umwelt entfernt fühlen. Diese dissoziativen Symptome werden im Rahmen des Traumatisierungserlebnisses interpretiert. Als Reaktion auf den Panikanfall denken die Betroffenen im Rahmen eines Monats an die Bedeutung der Angstattacke und entwickeln Angst vor einem neuen Anfall (Jamison, Breamn, and Measham 2006, Adler and Uexküll 2010).

Die generalisierte Angststörung ist, im Gegensatz dazu, durch ein konstant hohes Angstniveau ohne konkreten Auslöser charakterisiert und äußert sich durch unkontrollierbare Sorgen, die sich auf verschiedene Lebensaspekte, v. a. auf die Zukunft und dieser Angehöriger, beziehen. Die Diagnose ist definiert durch das Vorhandensein der Symptome in den letzten sechs Monaten und Auftreten an mehreren Tagen über sechs Stunden am Tag. Die Differenzierung zu depressiver Symptomatik kann sich als schwierig gestalten, allerdings sind für die generalisierte Angststörung die Sorgen um die Zukunft typisch, während depressive Patienten an vergangene Ereignisse denken (Adler and Uexküll 2010).

Epidemiologische Studien zeigen eine unterschiedlich hohe Prävalenzrate der Angststörungen, zwischen 2,2 % und 28,5 % (Jamison, Breamn, and Measham 2006). Die soziale Phobie und die generalisierte Angststörung haben eine diskordante Prävalenzrate jeweils zwischen 2 % -16 % bzw. 3 %-30 %. Die Panikstörung hat im Vergleich dazu eine relativ niedrige Prävalenz von 2 %. Das Manifestationsalter liegt zwischen 25 und 44 Jahren und die Krankheitsprävalenz nimmt bei Personen über 65 Jahren ab. Insbesondere im Fall der spezifischen Phobien tritt die Erstmanifestation im Kindesalter auf (Martin 2003). Die Daten zeigen allerdings einheitlich, dass an erster Stelle die spezifische Phobie und an zweiter Stelle die soziale Phobie die höchste Prävalenz haben. Der Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch eine hohe Chronifizierungsrate, die höchste Persistenzwahrscheinlichkeit wird im Fall der sozialen Phobie beschrieben und die kleinste bei der Agoraphobie (Jamison, Breamn, and Measham 2006).

3.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Angstreaktion unterliegt komplexen Mechanismen, wobei der Locus coeruleus im Hirnstamm, von dem die meisten noradrenergen Neuronen entstammen, eine zentrale Steuerfunktion ausführt. Einerseits haben serotonerge Kerne im Hirnstamm einen bedeutenden Einfluss auf den Locus coeruleus,

andererseits haben Letztere efferente Verbindungen zu der Amygdala, dem Hypothalamus, dem Hippocampus und verschiedenen Cortexbereichen. Die Information aus der Amygdala führt über weitere Verbindungen zum Auslösen einer Angstreaktion mit der Folge einer Hypervigilanz. Diese könnte eine Fluchtreaktion sein, und falls diese nicht möglich ist, eine tonische Immobilität bis zur vasovagalen Ohnmacht wie beim Totstellreflex (Adler and Uexküll 2010).

In einer Vielzahl von Studien konnte mittels fMRT gezeigt werden, dass bei Probanden mit generalisierter Angststörung (Newman et al. 2013), sozialer Angststörung (Marazziti et al. 2015) und spezifischer Phobie (Etkin and Wager 2007) eine Hyperaktivität der Amygdala besteht. In Kontroll-Studien wurde bei den Betroffenen im Unterschied zu den gesunden Probanden eine Aktivierung der Amygdala sowohl in neutralen als auch in unangenehmen Situationen sowie bei Erwartung auf solche dokumentiert. Des Weiteren wurde bei Probanden mit Amygdala-Hyperaktivität ein konsekutiv vergrößertes Amygdala-Volumen beschrieben (Newman et al. 2013).

Für die Entstehung einer Angststörung sind verschiedene Risikofaktoren beschrieben worden. Dazu zählen eine genetische Prädisposition sowie frühe negative Lebensereignisse, operantes

Lernen (z. B. elterliches Modell) und interpersonelle Beziehungen, insbesondere die Mutter-Kind-Beziehung (Adler and Uexküll 2010). Laut der Bindungstheorie werden verschiedene Verhaltensmodelle identifiziert, die zu der Entstehung einer Angstkrankheit beitragen. Die kindliche Trennungsangst lässt sich im Regelfall durch die Rückkehr und die Nähe der Mutter reduzieren. Kinder mit Bindungsunsicherheit andererseits lassen sich durch die Wiedervereinigung mit der Mutter nicht beruhigen und verbleiben in einem höheren Angstniveau. Die Kinder mit unsicher-vermeidender Bindung reagieren emotionslos auf die Rückkehr der Mutter und vermeiden ihren Kontakt. Kinder, Opfer von Misshandlung und Vernachlässigung, erleben die Bindungsperson auch als Gefahr und zeigen in einer ambivalenten oder desorganisierten Bindung und Angststeigerung bei der Rückkehr der Mutter (Adler and Uexküll 2010, Newman et al. 2013).

Andere Erziehungsstile, assoziiert mit der Entwicklung einer Angststörung, sind Überprotektivität der Eltern mit Projektion eigener Ängste (Adler and Uexküll 2010) sowie übermäßige Diszipliniertheit mit hohen Anforderungen (Newman et al. 2013).

Speziell im Fall der Agoraphobie und Panikstörung werden hohe Belastungssituationen wie Partner- oder Familienkonflikte, Krankheit oder Verlust als Auslösesituation bei vorbestehender

Bindungsunsicherheit als Risikofaktor beschrieben (Adler and Uexküll 2010).

3.3.3 Therapie

In dem Therapiekonzept der Angststörungen zeigt die kognitive Verhaltenstherapie eine hohe Wirksamkeit. Laut dem Konzept der Expositionstherapie werden die Patienten mit ihren Ängsten in vivo, in sensu oder interozeptiv konfrontiert und können auf diese Weise einerseits Informationen über die pathologische Angst und damit verbundenes Erlebnis einsammeln, analysieren und im Verlauf korrigieren oder andererseits eine Desensibilisierung erreichen.

Eine in vivo Exposition wird vor allem im Fall der phobischen Störung angewendet. Speziell im Therapiekonzept der spezifischen Phobie wird zwischen Flooding (Exposition zu dem angstausslösenden Stimulus mit der stärksten Reaktion) und Graduierung (systematische Exposition zu unterschiedlichen Stimuli im Sinne der Angsthierarchie) unterschieden. Bei Personen mit sozialer Phobie äußert sich die Konfrontation in Situierung der Person in angstausslösenden sozialen Veranstaltungen mit dem Zweck der Desensibilisierung und Reduktion des Vermeidungsverhaltens. In Kontrollstudien konnte

allerdings gezeigt werden, dass im Fall der sozialen Phobie die kognitive Therapie eine zentrale Rolle übernimmt. Dabei werden kognitive Faktoren identifiziert, die zu der Entstehung und Unterhaltung der sozialen Angst (z. B. Selbstunsicherheit) beitragen.

Die Exposition in sensu wird vor allem bei der generalisierten Angststörung angewendet. Dabei stellen sich die Patienten die angstausslösenden Ereignisse und Situationen vor. Eine höhere Wirksamkeit wird allerdings in Kombination mit kognitiver Therapie beschrieben.

Im Fall der Panikstörung findet die Konfrontation mittels interozeptiver Exposition statt. Die Patienten erleben die Symptome der Panikattacke (z. B. Tachykardie durch Hyperventilation) und erlernen dabei, diese nicht als bedrohlich und möglicherweise als tödlich wahrzunehmen (Kaczurkin and Foa 2015).

Das Therapiekonzept der Angststörungen beinhaltet noch die angewandte Entspannung sowie eine medikamentöse Therapie. Die letzte ist allerdings der kognitiven Verhaltenstherapie untergeordnet und in Kombination mit dieser anzuwenden. Medikamente der Wahl sind Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

(Adler and Uexküll 2010) als auch Benzodiazepine und Antikonvulsiva (Newman et al. 2013).

3.4. Essstörung

3.4.1 Epidemiologie und Klinik

Die Essstörungen umfassen mehrere pathologische Muster der Nahrungsaufnahme mit einer hohen Prävalenz und ebenfalls hoher Dunkelziffer und Komorbiditätsrate. Die Essstörungen werden unterteilt in Anorexia nervosa (F50.0), Bulimia nervosa (F50.2), Essattacken bei anderen psychischen Störungen (F50.4), Erbrechen bei anderen psychischen Störungen (F50.5), sonstige Essstörungen (F50.8) und nicht näher bezeichneten Essstörungen (F50.9).

Die Anorexia nervosa betrifft vor allem junge Frauen und ist gekennzeichnet durch einen selbst herbeigeführten und aufrechterhaltenen Gewichtsverlust, der zu metabolischen und endokrinologischen Funktionsstörungen führen kann. Die Angst vor Übergewichtigkeit ist führend und es wird eine sehr niedrige Gewichtsschwelle festgelegt. Zu den Symptomen gehören eingeschränkte Nahrungsaufnahme, selbst induziertes Erbrechen, übertriebene körperliche Aktivität und Missbrauch von Diuretika und Laxanzien. Je nachdem, ob das niedrige Gewicht mittels Nahrungsaufnahmerestriktion oder durch aktives Handeln wie z. B. selbstinduziertes Erbrechen aufrechterhalten wird, wird

jeweils zwischen Anorexia nervosa vom restriktiven Typ (F50.00) und aktiven Typ (inkl. bulimischen Typ) (F50.01) unterschieden. Falls nicht alle Kriterien erfüllt sind, kann die Diagnose atypische Anorexia nervosa (F50.1) gestellt werden (Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2017).

Die Bulimia nervosa ist gekennzeichnet durch Hungeranfälle und der gleichzeitigen Sorge um das Körpergewicht, so dass selbst induziertes Erbrechen oder Laxanzienmissbrauch mit ebenfalls assoziierten somatischen Störungen (z. B. Elektrolytstörungen) die Folge sind. Die Bulimia nervosa ähnelt dem klinischen Bild der Anorexia und die Anamnese kann eine frühere Anorexia nervosa Episode beinhalten. Falls nicht alle Kriterien erfüllt sind, wie z. B. keine signifikante Gewichtsveränderungen oder keine übertriebene Sorge um das Körpergewicht, kann die Diagnose einer atypischen Bulimia nervosa gestellt werden (F50.3).

Die Essattacken bei anderen psychischen Störungen sind definiert durch übermäßiges Essen als Reaktion auf belastenden Ereignissen und beinhalten zusätzlich die psychogenen Essattacken. Zu den nicht näher bezeichneten Essstörungen gehört die binge eating disorder (BED), charakterisiert durch Kontrollverlust und Essattacken ohne kompensatorische

Maßnahmen wie bei der Bulimia nervosa (Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2017).

Die Lebenszeitprävalenz für Anorexia nervosa ist auf 4 % geschätzt, für Bulimia nervosa und BED jeweils auf 2 % (Smink, van Hoeken, and Hoek 2013). Unter den Frauen in Europa beträgt die Prävalenz von Anorexia < 1-4 %, von Bulimia < 1-2 % und von BED < 1-4 %, während die Prävalenz der Männer mit Anorexia nervosa in Europa auf 0,3-0,7 % geschätzt wird (Keski-Rahkonen and Mustelin 2016). Die Geschlechtsverteilung bzgl. der BED ist gleichmäßig (Zipfel and Schmidt 2018).

Zusätzlich besteht eine hohe Komorbidität mit sonstigen psychosomatischen Störungen wie Angststörung (50 %), Affektstörung (40 %), Selbstverletzung (20 %) und Substanzmissbrauch (10 %) (Keski-Rahkonen and Mustelin 2016) sowie eine hohe Mortalitätsrate (Arcelus 2011).

3.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Eine Reihe von psychosozialen und Prädispositionsfaktoren sind in der Entwicklung der Essstörung beteiligt. Dazu gehören genetische Komponenten und eine familiäre Häufung ist

beschrieben (Bulik et al. 2006). Das kulturell durchgesetzte Schönheitsmodell mit niedrigem Körpergewicht in Kombination mit bestimmten Persönlichkeitszügen wie Perfektionismus und negativer emotionaler Einstellung stellen die bekanntesten Risikofaktoren dar (Culbert, Racine, and Klump 2015). Die Charakterzüge können auch als neurotisch zusammengefasst werden: niedriges Selbstbewusstsein, emotionale Instabilität, Neigung zu Angstgefühlen und Depression (Bulik et al. 2006). Patientinnen mit Anorexia nervosa berichten, durch das kontrollierte Essen bzw. Restriktion ein positives Gefühl von Kontrolle zu gewinnen. Diese positive Verstärkung beeinflusst die weitere Krankheitsentwicklung und begünstigt die Chronifizierung (Dignon et al. 2006).

Die Essstörungen sind mit morphologischen und funktionellen Hirnveränderungen assoziiert. Mittels ZNS-Bildgebung wurden unter anderem Veränderungen in dem Reward-System gefunden (wichtige Strukturen sind das ventrale Striatum, der orbitofrontale Cortex und der anteriore cinguläre Cortex), im Sinne einer Hyperaktivierung durch Belohnung (Nahrungsmittelerstriktion) im Fall der Anorexia. Diese ist mit einer veränderten Dopamin-Funktion und alteriertem Lernmodell assoziiert. Im Fall der Bulimia nervosa ist im Gegensatz dazu von einer Belohnungsdesensibilisierung auszugehen und ein negativer

Affekt erhöht den Belohnungswert der Nahrungsaufnahme. Die Gegenregulation äußert sich dementsprechend in einer übermäßigen Selbstkontrolle, woraus ein alteriertes Lernmodell entsteht (G. K. W. Frank, Shott, and DeGuzman 2019). Im Fall der BED ist eine Belohnungssystem-Desensibilisierung mit exzessiver Nahrungsaufnahme aber fehlender Kontrolle bzw. fehlender Gegenregulation als Pathomechanismus vorgeschlagen worden (G. K. W. Frank 2016).

Stress ist ebenfalls ein Faktor, der die Dopaminfunktion beeinflusst. Im Fall der Anorexia nervosa ist der Stressfaktor Gewichtszunahme eine treibende Kraft, die beim Gewichtsverlust hingegen zu positivem Feedback führt. Im Fall der Bulimia nervosa und der BED andererseits ist der Stress, inkl. der negative Feedback bei Gewichtszunahme, als Auslöser der exzessiven Nahrungsaufnahme zu betrachten (G. K. W. Frank 2016).

Zusätzlich bestehen neuroendokrine Veränderungen, wie Störungen in den Sexualhormonen und den appetitregulierenden Hormonen Leptin und Ghrelin, die ihrerseits auch die Dopaminfunktion beeinflussen (G. K. W. Frank, Shott, and DeGuzman 2019).

Speziell im Fall der Anorexia nervosa ist eine Pseudoatrophie der grauen Substanz mit kortikaler Ausdünnung beschrieben, wobei es kontroverse Daten diesbezüglich gibt, ob die Veränderungen mit Gewichtszunahme reversibel sind (King et al. 2018).

Die Körperschemastörung kann im Rahmen einer gestörten Selbstwahrnehmung interpretiert werden. Diese umfasst u. a. eine gestörte Interozeption (die Wahrnehmung der inneren Organe) und Propriozeption (die Wahrnehmung des Körpers im Raum). Des Weiteren wird im Falle der Anorexia eine gestörte Geschmackswahrnehmung beobachtet, während bei der Bulimia nervosa eine erhöhte Sensitivität zu Geschmacksstimuli beschrieben ist.

3.4.3 Therapie

Die Essstörungen stellen mit ihrem chronifizierenden Verlauf eine therapeutische Herausforderung dar. Speziell im Fall der Anorexia nervosa ist ein therapeutischer Erfolg in fast 47 % der Fälle beschrieben, während ca. 20 % einen chronischen Verlauf zeigen (Steinhausen 2002). Die Gesamtmortalitätsrate ist mit 6,2 % die höchste unter den psychiatrischen Erkrankungen (Papadopoulos et al. 2009).

Zu den Faktoren, assoziiert mit einer schlechten Prognose, gehören ein starker Gewichtsverlust, Anorexia nervosa vom aktiven Typ, Bulimia mit rezidivierendem Erbrechen, somatische Folgestörungen und Zwangsstörungscharakterzüge. Als prognostisch günstige Faktoren wurden eine gute Kind-Eltern-Beziehung und kurze Symptombdauer beschrieben (Steinhausen 2002).

Zu den Therapiekonzepten gehört die familienbasierte Behandlung mit einer Erfolgsrate bis 45 % in den Fällen mit kurzer Symptombdauer. Vor allem bei länger bestehender Essstörung kommen die cognitive remediation therapy und die Kunsttherapie in Frage (Lock et al. 2018) sowie Rückfallprävention mittels cognitive behavioral therapy (Hay, Touyz, and Sud 2012). Für BED kommen zusätzlich die behavioral weight loss therapy, medikamentöse Therapie in Kombination mit lifestyle Änderung oder bariatrische Operation als therapeutische Optionen in Frage (Palavras et al. 2017).

Die Anwendung von Psychopharmaka in Anorexia und Bulimia nervosa ist nicht als vorrangig zu sehen. Aufgrund des niedrigen Körpergewichts ist die Anwendung von Antidepressiva häufig mit Nebenwirkungen (z. B. Elektrolytstörungen, SIADH) verbunden. Vor allem bei der Anorexia nervosa zeigen Antidepressiva wenig

Erfolg. Bei zwanghaften, kreisenden Gedanken stellen niedrig dosierte Neuroleptika (z. B. Olanzapin) eine pharmakologische Möglichkeit dar. Diese ist allerdings mit gehäuften EKG-Veränderungen assoziiert. Speziell im Fall der Bulimia nervosa zeigen SSRIs (vorwiegend eingesetztes Medikament ist Fluoxetin) einen günstigen Effekt auf die binge-purging Symptomatik (Greetfeld, Cuntz, and Voderholzer 2012).

4. Olfaktion

4.1 Forschungsmethoden der olfaktorischen Wahrnehmung

Die olfaktorische Wahrnehmung ist gegenwärtig ein komplexer Gegenstand der Forschung. Gängige Testmethoden sind die psychophysischen Methoden, die eine Vielzahl an Tests anbieten. Die Wahrnehmung wird untersucht mittels Riechtests, die die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle (Detektion), Identifikation des Geruchs und dessen Intensität, Unterscheidung zwischen zwei verschiedenen Gerüchen (Diskriminierung) und der emotionalen Reaktion (hedonische Bewertung) erlauben (Atanasova et al. 2008).

Im Folgenden werden ein paar Standardtests näher beschrieben, die vorwiegend die Detektions-, Identifikations- und Diskriminierungsfähigkeit ermitteln, indem verschiedene Gerüche in unterschiedlicher Applikationsform und Konzentration dargeboten werden.

Die emotionale Antwort auf einen Geruch bzw. die hedonische Bewertung wird meistens durch eine Skala wiedergegeben (Bettina M. Pause et al. 2003). Eine andere Möglichkeit wäre

durch Bestimmung autonomer physiologischer Parameter wie Herzfrequenz oder Hautleitfähigkeit (Atanasova et al. 2008). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Geruchsintensität sowohl die Wahrnehmungsschwelle als auch die Identifikation und die hedonische Wahrnehmung beeinflussen (D.G. Laing 2003). Als angenehm werden meistens Düfte wahrgenommen, die in einer niedrigen Intensität präsentiert werden (Henion 1971).

In der Forschung der Hirnprozessierung olfaktorischer Reize finden verschiedene Verfahren Anwendung, v. a. EEG und insbesondere event-related potentials (ERP) und chemosensory ERP (CSERP) sowie bildgebende Verfahren wie functional magnetic resonance imaging (fMRI) und positron emission tomography (PET) (Bettina M. Pause 2012).

4.1.1 „Sniffin’ sticks“

Ein gängiger Riechtest ist der „Sniffin’ sticks“ – Test, entwickelt von Hummel et al. Der Test umfasst die Ermittlung der Wahrnehmungsschwelle für n-Butanol, der Diskriminierungs- und Identifizierungsfähigkeit. Die Gerüche werden in stiftähnlicher Form unter der Nase der Probanden dargeboten. Die Schwellenbestimmung erfolgt durch das Angebot der n-Butanol-Lösung in steigender Konzentration (staircase method). Die

Diskriminierungsermittlung erfolgt, indem der Proband aus drei Gerüchen, denjenigen benennt, der sich von den restlichen zwei unterscheidet. Im nächsten Abschnitt wird der Proband aufgefordert, insgesamt 16 Düfte zu benennen. Dazu existieren jeweils vier multiple choice Alternativen. Ein nicht-Benennen des Geruchs ist nicht zugelassen (forced choice). Mittels Normwerttabelle wird das Riechvermögen bzw. die Riechstörung objektiviert (Normo-, Hypo-, Anosmie) (T. Hummel et al. 1997).

4.1.2 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Ein, v. a. in Nord Amerika angewendeter, Riechtest ist der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), entwickelt von Doty 1984. Der Test besteht aus mehreren Seiten mit Mikrokapseln, die durch Kratzen einen bestimmten Geruch absondern („scratch and sniff“). Insgesamt sind 40 Gerüche vorhanden, verteilt in vier Heften. Der Proband muss durch die Auswahl von vier multiple choice Alternativen den Geruch benennen (forced choice) (Richard L. Doty et al. 1994).

4.1.3 T&T-Olfaktometer-Test

Dieser Test wurde 1975 durch Takagi und Toyoda entwickelt und wird als Standardtest in Japan verwendet. Der Test besteht aus fünf Geruchssubstanzen, die in unterschiedlicher Konzentration auf Papierstreifen präsentiert werden. Die durch den Probanden zuerst detektierte Konzentration bestimmt die Wahrnehmungsschwelle und das Benennen des Geruchs die Erkennungsschwelle (Kondo et al. 1998).

4.1.4 European Test of Olfactory Capabilities (ETOC)

Dieser Test wurde 2003 entwickelt zum Ziel der Detektions- und Identifikationsbestimmung. Dem Probanden werden innerhalb 16 Trials jeweils vier Fläschchen dargeboten, wobei nur eins davon einen bestimmten Geruch beinhaltet. Zusätzlich soll die Identifikation bestimmt werden mittels forced-choice Method (Thomas-Danguin et al. 2003). Der Test wurde innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen angewendet wobei kulturelle Unterschiede in der Geruchswahrnehmung festgestellt wurden (Pauline Joussain et al. 2015).

4.1.5 Sniff Magnitude Test (SMT)

Der sniff magnitude Test (SMT) wurde 2003 von Frank et al. entwickelt (R. A. Frank, Dulay, and Gesteland 2003). Der Test besteht aus Geruchskanistern mit 200 ml Volumen (jeweils aversive und angenehme Gerüche vorhanden), Kanister mit neutraler Luft und Nasensonde. Diese sind mit einem computergestützten piezoelektrischen Druckumwandler verbunden und während des Riechvorgangs wird der Quotient zwischen der „Größe“ bzw. der Dauer des Schnüffeln von neutraler Luft und eines bestimmten Geruchs ermittelt. Der Test basiert auf einer Reduktion der Inhalation zum Zeitpunkt der Geruchswahrnehmung, unbeeinflusst von kognitiven oder verbalen Defiziten (somit ist der Test für ältere Probanden und Kinder geeignet). Es zeigte sich zusätzlich eine kürzere Inhalationsphase bei den negativen Gerüchen (Toubier and Doty 2007).

4.2 Pathophysiologische Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung bei psychosomatisch und Schizophrenie Erkrankten

Die Hirnareale des olfaktorischen Systems zeigen gewisse Veränderungen beim Vorliegen psychiatrischer Störungen wie Affektstörungen oder Schizophrenie. Bei Patienten mit Depression sind neuronale metabolische Veränderungen im Bereich der Amygdala und des OFC, reduziertes Volumen des medialen und lateralen OFC (Drevets 2007, Atanasova et al. 2008), des Hippocampus (Campbell and Macqueen 2004) und des OB (S. Negoias et al. 2010) beschrieben. Diese Veränderungen sind mit olfaktorischen Defiziten assoziiert. Neben der lokalen Zelldegeneration des zentralen Nervensystems wurde im Tiermodell eine Zelldegeneration des olfaktorischen Epithels, der Basalzellen und der olfaktorischen Rezeptorneuronen gezeigt (Li et al. 2015).

In äquivalenter Beziehung können depressive Symptome auf primäre Veränderungen des olfaktorischen Systems bzw. auf olfaktorische Defizite zurückgeführt werden (Kohli et al. 2016). Die Projektionen vom OB zum limbischen System sind häufig reziprok und Emotionen und Geruchsempfindung haben dementsprechend einen gegenseitigen Effekt (Kontaris, East, and

Wilson 2020). Nageltiere mit bilateraler Bulbektomie z. B. zeigen Verhaltens-, neuroendokrinologische und Neurotransmitterveränderungen, assoziiert mit Depression (Song and Leonard 2005). Klinische Studien zeigen Komorbidität und Korrelation zwischen Hypo-/Anosmie und Depression (Katotomichelakis et al., 2013, Jung et al., 2014). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist die reduzierte Stimulation des limbischen Systems durch das olfaktorische System aufgrund der olfaktorischen Defizite (Kohli et al. 2016). Andererseits ist bei Hyposmie-Betroffenen eine Verschlechterung der Lebensqualität beschrieben. Diese ist sowohl auf die Verschlechterung der gustatorischen Wahrnehmung mit möglichem begleitendem Appetitmangel als auch auf eine abnehmende Fähigkeit Risikosituationen zu erkennen (wie z. B. Wahrnehmung von Gas oder verdorbenen Lebensmitteln) zurückzuführen (Croy, Nordin, and Hummel 2014).

Des Weiteren hat Stress, wenn betrachtet als Faktor für die Entwicklung von Depression, eine negative Auswirkung auf die Zellproliferation in Bulbus olfactorius und dem Hippocampus (Atanasova et al., 2008). Ein verringertes OB-Volumen ist mit signifikant höherer Detektionsschwelle assoziiert (Buschhüter et al. 2008, Haehner et al. 2008). Dieses ist bei Patienten mit Depression beschrieben und eine negative Korrelation zwischen

dem OB-Volumen und dem Depressionsausprägungsgrad wird beobachtet (S. Negoias et al. 2010). Dieser Zusammenhang wurde auch bezüglich anderer psychischer Krankheitsbilder getestet. Insgesamt scheint die OB-Reduktion ein spezifischer Marker für Depression zu sein und kann sowohl als Konsequenz (Rottstaedt et al. 2018) als auch als Risikofaktor für die Entwicklung und Unterhaltung der Depression interpretiert werden (Simona Negoias et al. 2016).

Auch ein erhöhter Cortison-Spiegel scheint die Geruchsprozessierung zu beeinflussen. Der erhöhte Cortison-Spiegel ist mit einer verbesserten Identifikationsfähigkeit assoziiert (Hoenen, Wolf, and Pause 2017). Das chronisch erhöhte Cortison-Niveau allerdings ist in der Entstehung und Chronifizierung von Affektstörungen beteiligt und mit einer degenerativen Wirkung des Hippocampus assoziiert (Campbell and Macqueen 2004).

Wie oben erwähnt, sind Alterationen in der Geruchswahrnehmung auch im Fall der Schizophrenie beschrieben. Im Unterschied zu der Depression präsentieren die Betroffenen in diesem Fall ein signifikant schlechteres Identifikationsvermögen (Atanasova et al. 2008, Bruce I. Turetsky et al. 2009). Dieses ist vor allem mit den negativen Symptomen der Schizophrenie assoziiert (Atanasova et al. 2008, Good et al. 2006) und deren Ausprägungsgrad scheint

negativ mit der Prognose der Erkrankung zu korrelieren (Good et al. 2010). Andererseits zeigen Faktoren wie Neuroleptika-Einnahme sowie fortgesetzter oder terminierter Nikotinabusus keinen Einfluss auf das Identifikationsvermögen der Patienten. Defizite im Bereich der Detektion und Diskriminierung wurden beschrieben. Die hedonische Bewertung der Gerüche scheint bei schizophrenen Patienten auch verändert zu sein. Hier ist ein weiterer Zusammenhang mit der zu dem Zeitpunkt bestehenden Symptomatik (positiv vs. negativ) beschrieben (Atanasova et al. 2008). In den meisten Studien wurden die Gerüche als unangenehm bewertet, im Sinne einer Anhedonie. Mittels Neuroimaging wurde der pathophysiologische Prozess als reduzierte Aktivierung des limbischen und paralimbischen Bereichs mit stattdessen erhöhter Aktivierung der frontalen Bereiche detektiert (Crespo-Facorro et al. 2001). Beschrieben ist auch ähnlich wie bei den Patienten mit Depression ein kleineres OB-Volumen. Bei Patienten mit Schizophrenie konnte allerdings keine Korrelation zwischen dem OB-Volumen und den olfaktorischen Defiziten festgestellt werden (B. I. Turetsky et al. 2000).

Zusammenfassend scheint auf funktionellem Niveau bei der Schizophrenie die zentrale, während bei der Depression die periphere olfaktorische Prozessierung verändert zu sein

(Atanasova et al. 2008). Inkonssequenterweise zeigten sich bei Schizophrenen histologische Veränderungen des peripheren olfaktorischen Systems. Biopsate des olfaktorischen Epitheliums in vivo sowie auch post mortem erbrachten eine Dysregulation und Dedifferenzierung der Vorläuferzellen. Diese Daten werden durch die peripheren Veränderungen ermittelt durch Elektro-Olfactogramm (EOG) unterstützt (Bruce I. Turetsky et al. 2009).

4.3 Qualitative olfaktorische Veränderungen bei psychosomatisch Erkrankten

4.3.1 Depression

Schablitzky und Pause stellen in ihrem Review-Artikel einheitliche Ergebnisse bezüglich einer verminderten Olfaktionssensitivität im Sinne einer erhöhten Detektionsschwelle in depressiven Personen vor (Schablitzky and Pause 2014). Die Ergebnisse sind durch die Anwendung unterschiedlicher Testverfahren reproduzierbar. Die Detektionsschwelle wurde, unter anderem, durch die stair case Methode (Bettina M. Pause et al. 2000, Bettina M. Pause et al. 2005), den Test Olfactif (Lombion-Pouthier et al. 2006) und die „Sniffin` Sticks“ (S. Negoias et al. 2010, B. Chen et al. 2019) als erhöht ermittelt. Des Weiteren ergibt sich eine positive Korrelation zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und des Detektionsdefizits (Bettina M. Pause et al. 2005, B. M. Pause et al. 2001, S. Negoias et al. 2010).

Die antidepressive Medikation an sich scheint die Detektionsfähigkeit nicht negativ zu beeinflussen (Bettina M. Pause et al. 2005). Unter therapeutischen Maßnahmen, inkl. medikamentöser Therapie, zeigt sich hingegen eine Erhöhung der

olfaktorischen Sensitivität (Gross-Isseroff et al. 1994, B. M. Pause et al. 2001).

Bezüglich des Diskriminierungs- und Identifikationsvermögens sind keine relevanten Unterschiede zwischen Gesunden und Depressiven beschrieben (Schablitzky and Pause 2014).

Bezüglich der Intensitätswahrnehmung erbringen die meisten Studien keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden (Schablitzky and Pause 2014). Eine Ausnahme stellen die aversiven Stimuli dar, indem diese durch Depressive intensiver wahrgenommen werden im Sinne einer negativen Allästhesie (Atanasova et al. 2010, Naudin et al. 2012).

Die Studienlage erbringt unterschiedliche Ergebnisse bzgl. der hedonischen Empfindung in Depression. Einige Studien zeigen keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden (B. M. Pause et al. 2001, Thomas, Fries, and Distel 2002, Bettina M. Pause et al. 2003), während andere eine olfaktorische Anhedonie, im Sinne von Unterbewertung von positiven Stimuli, beschreiben (Clepce et al. 2010, Naudin et al. 2012). Eine Überbewertung ist ebenfalls beschrieben (Lombion-Pouthier et al. 2006). Diese kann z. T. spezifischen Gerüchen zugeordnet werden. Atanasova beschreibt eine Überbewertung des Zitrusgeruchs durch die depressiven Patienten, interpretiert im Rahmen der emotionalen

Auswirkung des Geruchs auf Patienten mit Depression, wie z. B. ein relaxierender Effekt (Atanasova et al. 2010).

Auf neurophysiologischer Ebene gehört die Detektion von Gerüchen zu der primären Olfaktion, während die Diskriminierung und Identifikation zu der sekundären Olfaktion und damit zu den höheren kognitiven Funktionen gehören. Zusammenfassend ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden fast ausschließlich im Vergleich der Olfaktionssensitivität, nämlich der primären Olfaktion.

Interessanterweise zeigten sich im Unterschied dazu keine Veränderungen in der Prozessierung visueller Reize bei psychosomatisch Erkrankten oder auditorischer Reize bei negativem emotionalem Zustand (Laudien et al. 2006). Das Konzept wurde weiterentwickelt, indem Probanden stressassoziierten olfaktorischen Reizen exponiert wurden, während verschiedene Gesichtsausdrücke vorgestellt wurden. Die Probanden bewerteten die Gesichtsausdrücke unter dem Einfluss der stressassoziierten olfaktorischen Stimuli als negativ. Daraus ist zu schließen, dass die olfaktorischen Reize eine dominante Modalität darstellen und die visuelle Wahrnehmung beeinflussen können (B. M. Pause 2004, Zernecke et al. 2011).

4.3.2. Angststörungen

Mittels fMRT wurde gezeigt, dass bei Angstpatienten negative Gerüche in einer Konzentration unterhalb der Wahrnehmungsschwelle im Unterschied zu neutralen Gerüchen zu einer signifikanten Erhöhung der Konnektivität zwischen dem rechten posterioren Piriformcortex, der Amygdala und dem Hippocampus führen. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zwischen dem Angstniveau und dem Diskriminierungsvermögen für aversive Gerüche in Konzentrationen unterhalb der Wahrnehmungsschwelle beobachtet (Krusemark and Li 2012). Eine positive Korrelation zwischen dem Diskriminierungsvermögen und dem Ausprägungsgrad der Angstsymptomatik wurde auch von Havlíček beschrieben (Havlíček et al. 2012). Des Weiteren ist bei nicht hospitalisierten Probanden mit Angstsymptomatik eine signifikant niedrigere Detektionsschwelle für gefahr-assoziierte Gerüche (Rauch) als für angenehme Gerüche (Rose) beschrieben (Houghton et al. 2019). Eine Studie konnte die Ergebnisse nicht reproduzieren, wobei ein niedrigeres Diskriminierungsvermögen sowie Angabe von stärkerer Intensität und besserer hedonischer Qualität bei Angstpatienten beschrieben wurden (Clepce et al. 2012).

Insgesamt zeigt sich eine geruchsspezifische Deviation der olfaktorischen Prozessierung bei Angststörungen. Als Ursache wird ein Shift der Prozessierungslokalisation vom olfaktorischen auf den trigeminalen Nerv diskutiert mit der Folge einer schlechteren Detektion und alterierten hedonischen Bewertung für Olfaktorius-stimulierende Gerüche und bessere Detektion und kognitive Verarbeitung für Trigeminus-stimulierende Gerüche, die ihrerseits häufig aversive oder gefahr-assoziierte Stimuli darstellen (Houghton et al. 2019, Cortese, Leslie, and Uhde 2015).

4.3.3 Somatoforme Störungen, chronischer Schmerz

Mittels ERP-Analyse wurde gezeigt, dass die Erwartung eines unangenehmen Stimulus wie Schmerz mit einer kürzeren Detektionszeit assoziiert ist (Bulsing et al. 2007). Zusätzlich wurde demonstriert, dass positive olfaktorische Reize die Unannehmlichkeit des Schmerzreizes reduzieren (Villemure, Slotnick, and Bushnell 2003, C. Villemure and Bushnell 2009).

4.3.4 Essstörungen

Im Fall der Anorexia und Bulimia nervosa existieren kongruente Daten bezüglich eines erniedrigten Detektionsvermögens. Es wurde sowohl eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle, (Lombion-Pouthier et al. 2006) als auch niedrigere Diskriminierungsfähigkeit (Aschenbrenner et al., 2008) und Identifikationsvermögen (Rapps et al. 2010, Fedoroff et al. 1995) beschrieben. Des Weiteren hat der Satt- bzw. Hungerzustand eine Auswirkung auf die Geruchswahrnehmung. Patientinnen mit Anorexia nervosa präsentierten eine signifikant niedrigere Detektionsschwelle für einen nahrungsmittelassozierten Geruch (Isoamylacetat) im Hungerzustand und zeigten eine hedonische Unterbewertung des Geruchs (Schreder et al. 2008). Auch im Fall der Adipositas wurde eine signifikant erhöhte Wahrnehmungsschwelle beobachtet (Zamora et al. 2012).

Zusammenfassend beschreiben die meisten Studien eine Veränderung der olfaktorischen Wahrnehmung im Fall der Depression. Die meisten Daten erbrachten eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle bei Depressiven. Andere psychosomatische Krankheitsbilder sind in diesem Aspekt eher wenig erforscht. Angstpatienten zeigten ein verändertes Diskriminierungsvermögen und Bewertung der hedonischen

Qualität im Vergleich zu Gesunden. Allerdings speziell im Fall der aversiven Gerüche, die in der Natur als Alarmsignal dienen, wurde bei Angstpatienten ein hohes Diskriminierungsvermögen beschrieben. Bei Patientinnen mit Essstörungen wurden keine einheitlichen Ergebnisse dokumentiert. Es wurde allerdings vorgeschlagen, dass sich die olfaktorische Wahrnehmung in Hunger- und Sattzustand jeweils unterscheidet. Schmerz scheint mit einer schnellen Wahrnehmung des olfaktorischen Reizes assoziiert zu sein. Dazu existieren allerdings wenig Daten.

4.4 Einflussfaktoren auf die Olfaktion und Ausschlusskriterien

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Riechvermögen und die Geruchsempfindung. Neben Alter, Geschlecht und hormonellen Veränderungen können noch diverse pathologische Prozesse sich auf unseren Geruchssinn auswirken. Probanden mit bestimmten Krankheitsbildern, die mit Geruchswahrnehmungsänderungen vereinbar sind, sind in unserer Studie nicht eingeschlossen worden.

4.4.1 Einflussfaktoren

4.4.1.1 Alter

In verschiedene Studien wurde beobachtet, dass die Identifikations- und Diskriminierungsfähigkeit mit jungem oder fortgeschrittenem Alter abnehmen. In der Studie von Sorokowska wurde gezeigt, dass Probanden im Alter über 60 und unter 16 Jahren signifikant schlechtere Identifikationsfähigkeit gegenüber den Gerüchen zeigen als die Probanden im Alter zwischen 20 und 59 Jahren. Das niedrigste Identifikationsvermögen zeigen die Probandengruppen im Alter über 70 und unter 10 Jahren (Sorokowska et al. 2014). Die Ergebnisse korrelieren mit denen anderer Studien, laut denen sowohl Identifikationsfähigkeit (R. Doty et al. 1984), als auch Diskriminierung (Schemper, Voss, and Cain 1981) und Wahrnehmungsschwelle (Larsson, Finkel, and Pedersen 2000) bei Personen ab 65 Jahren erniedrigt sind.

Diese Ergebnisse bei den älteren Probanden lassen sich durch die bereits begonnene Neurodegeneration, als auch durch kumulativen Schaden der Mukosa infolge respiratorischer Infekte und schädlicher Einwirkungen der Umwelt, inkl. Medikamenteneinnahme erklären (Rawson 2006). Bei den Kindern unter 10 Jahren spielt andererseits die Entwicklungsphase

der Kognition und der verbalen Fähigkeiten eine Rolle (Sorokowska et al. 2014).

Da die Altersgruppen in unserer Studie sich auf den Bereich von 20 bis 60 Jahren beschränken, müsste die Riechphysiologie nicht signifikant abhängig vom Alter der Probanden sein.

4.4.1.2 Geschlecht

In den Studien von Larsson (Larsson, Finkel, and Pedersen 2000) und Sorokowska (Sorokowska et al. 2014) wurden zwar keine signifikanten Geschlechtsunterschiede dargestellt, jedoch zeigten andere Studien (Richard L. Doty and Cameron 2009) bei Frauen eine bessere Geruchsdetektion, -identifikation und ein besseres Geruchsgedächtnis als bei Männern. Diese Geschlechtsunterschiede lassen sich aber nur unzureichend durch die weiblichen Hormone erklären, da Probandinnen im präpubertären Alter ebenfalls bessere Ergebnisse als die männlichen Teilnehmer zeigten.

4.4.1.3 Menstruationszyklus und Kontrazeptiva

Wie oben erwähnt, vermuten manche Autoren, dass die erhöhte Geruchssensitivität bei Frauen auf die Wirkung der weiblichen

Hormone zurückzuführen ist (Richard L. Doty and Cameron 2009). Die Rolle der hormonellen Änderungen sollte sich am besten im Verlauf des Menstruationszyklus bzw. während einer Schwangerschaft bemerkbar machen. Doty and Cameron (Richard L. Doty and Cameron 2009) haben verschiedene Studien vorgestellt, von denen die meisten kontroverse Daten ergaben. In der Studie von Pause et. al (B. M. Pause et al. 1996) wurde mittels CSERP gezeigt, dass die olfaktorische Gehirnprozessierung und das subjektive Empfinden von der Zyklusphase abhängig sind. Die umfangreiche Studie von Doty et al. (R. L. Doty et al. 1981) hat ergeben, dass die Geruchssensitivität bei Frauen einen Gipfel während der Ovulationsphase erreicht, gefolgt von 2 weiteren Peaks während der späten Menstruations- und späten Lutealphase.

Kontrazeptivaeinnahme scheint aber diese Höhepunkte der Geruchssensibilität nicht zu beeinflussen. Eine mögliche Interpretation dieses Phänomens ist, dass nicht die hormonellen Änderungen an sich, sondern andere physiologische Prozesse, die mit ihnen im Zusammenhang stehen, die Geruchssensitivität beeinflussen (Richard L. Doty and Cameron 2009).

Die Probandinnen unserer Duftstudie wurden allerdings nicht nach den aktuellen Menstruationszyklusphasen befragt, einerseits auf Grund der kontroversen Natur der Daten von vorherigen

Studien, andererseits stehen die physiologischen Prozesse und hormonellen Zyklen nicht im Vordergrund der Studie.

4.4.2 Ausschlusskriterien

In unserer Studie wurden eine Reihe potenzieller Einflussfaktoren berücksichtigt und auf dieser Basis die Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie formuliert. Mögliche Einflüsse können sowohl pathologische Prozesse bei chronischen Stoffwechselstörungen oder neurologischen Krankheiten als auch verschiedene Noxen und hormonelle Veränderungen sein.

4.4.2.1 Gravidität

In dem Review von Doty (Richard L. Doty and Cameron 2009) werden kontroverse Ergebnisse verschiedener Studien zum Thema Olfaktion in der Schwangerschaft zusammengefasst. Identifikationsvermögen und Sensitivität scheinen auf verschiedene Weise in der frühen und späten Schwangerschaft verändert zu sein ohne einheitliche Ergebnisse. Das subjektive olfaktorische Empfinden schwangerer Frauen charakterisiert sich durch eine erhöhte Sensitivität (bei 67 % der Schwangeren), eine ausgeprägte negative Geruchsqualität (bei 17 %) und Phantosmie (bei 14 %) (Nordin et al. 2004). Eine Tendenz zu Bewertung der

Geruchsqualität als negativ wird zwar beschrieben, die Unterschiede zu der Bewertung Nichtschwangerer sind aber zum größten Teil nicht signifikant (Richard L. Doty and Cameron 2009).

Aufgrund der kontroversen Daten, der subjektiven Probandenberichte und der komplexen hormonellen Prozesse, gehört eine aktuelle Schwangerschaft zu den Ausschlusskriterien unserer Studie.

4.4.2.2 Nikotinkonsum

Indem Depression mit einem verkleinertem OB Volumen einhergehen kann (S. Negoias et al. 2010), ist das Vermeiden anderer möglicher irritativer oder kumulativer Einflussfaktoren von großer Bedeutung für die Ergebnisse unserer Studie.

Bei Rauchern wird ein signifikant kleineres OB Volumen beobachtet (Schriever et al. 2013). Das OB Volumen scheint von der Dauer des Nikotinkonsums unabhängig zu sein. Einige Studien (Buschhüter et al. 2008, T. Hummel et al. 2011) zeigen zwar, dass das OB Volumen in direkter Korrelation mit dem Riechvermögen steht, die Daten zu der Bestimmung der Detektionsschwelle der Raucher, verglichen mit dieser der Nichtraucher, sind allerdings inhomogen und kontrovers. Katotomichelakis et al. (Katotomichelakis et al. 2007) haben in

ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen Tabakkonsum und olfaktorischer Funktionalität beschrieben, Schriever et al. (Schriever et al. 2013) haben hingegen keine Änderungen in der Wahrnehmungsschwelle und Identifikationsfähigkeit bei Rauchern nachgewiesen.

4.4.2.3 Neurologische Erkrankungen

Neurologische Erkrankungen haben multiple Erscheinungsbilder, verschiedene Ausprägungsgrade und beeinträchtigen mehrere Funktionssysteme, in diesem Sinne auch die Olfaktion. Im Folgenden wird zwischen neurodegenerativen, inflammatorischen und strukturellen Veränderungen unterschieden.

4.4.2.3.1 Neurodegenerative Erkrankungen

In dem Review von Hawkes (C. Hawkes 2003) werden verschiedene neurodegenerative Krankheiten begleitende olfaktorische Störungen zusammengefasst und ihre mögliche Bedeutung für die frühe Diagnosestellung diskutiert. Im Folgenden wird nur auf M. Parkinson (PD), Alzheimer-Demenz (AD) und Chorea Huntington (CH) aufgrund ihrer hohen Prävalenzraten näher eingegangen.

4.4.2.3.1.2 Morbus Parkinson, Alzheimer-Demenz und Chorea Huntington

Patienten mit PD und AD zeigen signifikant niedrige UPSIT Scores. Der Olfaktionsverlust scheint unbeeinflusst von Faktoren wie z. B. Medikation, Alter, Geschlecht und Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns zu sein, möglicherweise aber von der Schwere der Erkrankung (C. Hawkes 2003).

Speziell im Fall von PD zeigen bis 90 % der Patienten olfaktorische Defizite (Bettina M. Pause 2004). Die Prävalenz ist so hoch, dass es bei Patienten mit unbeeinträchtigtem Olfaktionsvermögen unwahrscheinlich ist, an Parkinson-Syndrom erkrankt zu sein (C. H. Hawkes and Shephard 1998). Die Patienten präsentieren ein erniedrigtes Detektions- und Identifikationsvermögen. Sowohl die olfaktorischen als auch die motorischen Veränderungen (Bradykinesie, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) sind auf die Degeneration dopaminergener Neurone zurückzuführen. Des Weiteren wurde gezeigt, dass es zu Neuronen-Verlust im Bereich des Bulbus olfactorius kommt (Bettina M. Pause 2004).

Bei Alzheimer-Patienten werden kognitive Defizite und motorische Starre aufgrund von Hirnzellendegeneration und vermindertem Acetylcholin-Spiegel beobachtet. Betroffen sind

des Weiteren der primäre olfaktorische Cortex mit konsekutivem olfaktorischem Detektionsdefizit und mit Fortschreiten der Degeneration auch andere olfaktorische Bereiche (Bettina M. Pause 2004). Insbesondere die Degeneration im Bereich des linken Hippocampus scheint das Identifikationsvermögen negativ zu beeinflussen (Murphy, Jernigan, and Fennema-Notestine 2003).

Eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle und Identifikationsdefizit werden auch im Fall der vaskulären Demenz beschrieben. Der UPSIT scheint erfolgreich zwischen Patienten mit Demenz und Gesunden zu unterscheiden, allerdings werden keine Unterschiede zwischen vaskulärer und Alzheimer-Demenz beobachtet. Des Weiteren zeigt der UPSIT Score eine negative Korrelation mit dem kognitiven Defizit (Gray et al. 2001).

Im Fall der Chorea Huntington manifestiert sich die olfaktorische Störung (im Besonderen die Geruchsidentifikation und Detektion) in einem sehr frühen Stadium, noch vor Einsetzen der typischen motorischen Symptome (Moberg et al. 1987, C. Hawkes 2003). Ein anderes Frühmanifestationssymptom der CH ist das Nichterkennen negativer Emotionen. Die Patienten zeigen Defizite im Erkennen von Angst, Ekel und Wut, unabhängig davon, ob in verbaler oder visueller Form. Der Ausprägungsgrad dieser Defizite korreliert mit der Krankheitsschwere, den

motorischen Symptomen und den kognitiven Defiziten (Bora, Velakoulis, and Walterfang 2016). Auf neuroanatomischer Ebene sind die motorischen, kognitiven und emotionalen Veränderungen auf die Degeneration in dem motorischen und limbischen Bereich zurückzuführen (Delmaire et al. 2013). Speziell das mangelnde Erkennen von Emotionen, in dem Sinne auch das nicht Erkennen von Gerüchen, lässt sich durch Volumenreduktion in dem Bereich des Präcuneus und Cuneus in dem Parietal- und Okzipitallappen erklären (Scahill et al. 2013).

4.4.2.3.1.4 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Erkrankung des ZNS unklarer Genese mit multiplen Krankheitserscheinungen: von Parästhesien und Dysästhesien bis zu Visusverlust, spastischen Paresen und kognitiven Veränderungen. Pathogenetisch ist von einem inflammatorischen Prozess auszugehen, der zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt sowie von einer primären Zelldegeneration (Caminiti et al. 2014).

Zwischen 20 und 45 % der Patienten mit multipler Sklerose leiden unter Hyposmie und Dysgeusie. Die Betroffenen haben eine hohe Wahrnehmungsschwelle und erniedrigtes Diskriminierungs- und Identifikationsvermögen (Lucassen et al. 2016). Analog zu den

o. e. neurologischen Erkrankungen wurde eine negative Korrelation zwischen der Symptomausprägung und der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit beschrieben (Dahlslett et al. 2012, Erb et al. 2012). Im Unterschied zu den davor diskutierten Krankheiten verläuft MS allerdings schubweise. Dementsprechend ist die olfaktorische Wahrnehmung verschlechtert im Rahmen eines akuten Schubs und verbessert in der Remissionsphase. Manche Studien geben Hinweise darauf, dass die Detektionsfähigkeit bereits in einem frühen Krankheitsstadium beeinträchtigt ist, während die Verschlechterung des Diskriminierungs- und Identifikationsvermögens sich erst mit Fortschreiten der Krankheit und möglicherweise im Rahmen der bereits aufgetretenen kognitiven Defizite manifestiert (Caminiti et al. 2014). Pathohistologisch zeigte sich ein vermindertes OB-Volumen sowie Läsionen im Bereich des OB und der weißen Substanz (Holinski et al. 2014, Schmidt et al. 2011, Goektas et al. 2011).

4.4.2.4 Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und neurochirurgische Eingriffe

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 1 % eine von den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Fauser and Tumani 2017). Es wurde eine häufig beobachtete Komorbidität mit

Depression beschrieben (Prävalenz bis 35 %) sowie analogerweise bei Depressiven ein bis 7 % erhöhtes Risiko eine Epilepsie zu entwickeln (Jiang et al. 2015). Ähnlich wie bei der oben erwähnten Studie von Song et al. (Song and Leonard 2005) wurden in der Studie von Jiang et al. (Jiang et al. 2015) nach olfaktorischer Bulbektomie in Raten die Symptome einer Depression hervorgerufen. Des Weiteren konnte bei allen bulbektomierten Raten eine neuauftretene Epilepsie beobachtet werden und damit ein kausaler Zusammenhang in der Pathogenese der Epilepsie und der Depression aufgrund von OB Veränderungen postuliert werden.

Des Weiteren wurde mittels bildgebender Verfahren ein signifikant kleineres OB Volumen bei Epilepsie-Erkrankten beobachtet. Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikant höhere Duftwahrnehmungsschwelle und ein niedrigeres Identifikationsvermögen im Vergleich zu gesunden Probanden (Thomas Hummel et al. 2013).

Auch sonstige olfaktorische Veränderungen sind mit der Epilepsie assoziiert. Im periiktalen Zustand werden sowohl eine Phantosmie im Sinne Aura als auch Sensitivitätsveränderungen beschrieben. Eine Hyposmie ist hingegen nicht rein mit dem Anfall assoziiert, sondern stellt ein zeitüberdauerndes Defizit dar (West and Doty 1995).

Die olfaktorische Störung ist eins der häufigsten Defizite assoziiert mit SHT. In Zusammenhang dessen werden auch kognitive Defizite und psychische Störungen beschrieben (Schofield, Moore, and Gardner 2014).

Patienten erleben oft olfaktorische Defizite mit variabler Schweregradausprägung (Anosmiera bis zu 31 %, Sumner 1964), abhängig von der Läsionslokalisation. Häufige Läsionen, verbunden mit Geruchsverlust, sind im Bereich des OB, Traktus Olfactorius und inferioren Frontallappen zu finden (Yousem et al. 1996).

Neurochirurgische Eingriffe bzw. chirurgische Eingriffe im Bereich der Nase könnten mit olfaktorischen Defiziten einhergehen, analog zu den oben erwähnten pathologischen Mechanismen und werden somit den Ausschlusskriterien der Duftstudie zugeordnet.

4.4.2.5 HIV

Bei Patienten mit HIV-Infektion sind ebenfalls olfaktorische Veränderungen beschrieben. Unabhängig vom Krankheitsstadium zeigte sich eine erhöhte Wahrnehmungsschwelle. Mit Fortschreiten der Erkrankung mit möglichem ZNS-Befall und Entwicklung einer demenziellen Symptomatik (7-28 % der

Patienten, 50 % zeigten leicht kognitive Defizite) (Razani et al. 1996) zeigte sich eine damit assoziierte Beeinträchtigung des Identifikations- und Diskriminierungsvermögens (Mueller et al. 2002).

4.4.2.6 Diabetes mellitus (DM)

Als eine systemische Erkrankung betrifft DM auch das Riechvermögen. Die Patienten haben eine höhere Wahrnehmungsschwelle und eine erniedrigte Identifikations- und Diskriminierungsfähigkeit (Gouveri et al. 2014, Weinstock, Wright, and Smith 1993). Die olfaktorischen Defizite scheinen nicht mit der Erkrankungsdauer sondern mit den diabetischen Komplikationen zu korrelieren. Ob dabei die Mikroangiopathie (i. B. Neuropathie und Retinopathie speziell bei Typ 2 DM) (Gouveri et al. 2014) oder die Makroangiopathie (ischämische Erscheinungen) (Weinstock, Wright, and Smith 1993) die entscheidende Rolle spielt, ist umstritten.

4.4.2.7 Riechstörungen, respiratorische Infekte und Rhinitis

Probanden mit bekannten Riechstörungen, unabhängig von der Ätiologie, akuten Infekten und allergischer oder infektiöser Rhinitis werden aufgrund der Hyposensitivität, bzw. erhöhter Reizbarkeit der Mukosa nicht an der Studie eingeschlossen.

5. Psychophysiologische Korrelate

Die Verbindung zwischen Bewusstsein und Körperreaktion lässt sich am Beispiel der diversen Krankheitsbilder, Objekt der Therapie und Forschung der psychosomatischen Medizin, verdeutlichen. Häufig angewendete Verfahren stellen die Bestimmung der Herzfrequenzänderung und der Hautleitfähigkeitsänderung dar. Aufgrund der typischen Veränderungen der HRV und CSR im Rahmen psychosomatischer Störungen finden diese Verfahren sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie, im Sinne von Biofeedback Verfahren, eine Anwendung.

Das autonome Nervensystem wird funktionell und anatomisch in Sympathikus und Parasympathikus unterteilt. Die Sympathikus-Wirkung äußert sich durch Blutdruckanstieg mittels Stimulation der Herzfunktion und periphere Vasokonstriktion durch Kontraktion der glatten Muskulatur. Im Gegensatz dazu wird im respiratorischen System eine Entspannung der glatten Muskelzellen verursacht, die sich als Bronchodilatation äußert. Der Effekt wird durch das Ganglion stellatum vermittelt. Die Gegenwirkung wird dem parasympathischen System zugeordnet. Dieses verursacht Blutdrucksenkung mittels Vasodilatation, senkt die Herzfrequenz und die Atemfrequenz. Die Leitstruktur stellt

der Nervus Vagus dar. Am Beispiel der psychosomatischen Störungen werden die Effekte der Überstimulation des Sympathikus und der Vagusinhibition verdeutlicht. Diese äußern sich in Senkung der HRV und verursachen damit eine starre Herzfrequenz. Die Abnahme der HRV ist einerseits für Depression typisch, andererseits mit einem hohen kardivaskulären Risiko assoziiert. Mittels Biofeedback kann allerdings eine Erhöhung der HRV und somit eine Vagusstimulation erzielt werden (Servant et al. 2009). Des Weiteren scheint die Abnahme der HRV mit dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptome zu korrelieren (Carnevali et al. 2017).

Die elektrodermale Aktivität oder skin conductive response (SCR) spiegelt die Sympathikusaktivität bzw. deren Änderung wider. Die Sympathikus-Aktivierung führt mittels Acetylcholin als Transmitter zu Erhöhung der Schweißsekretion und damit zu Erhöhung der Hautleitfähigkeit. Diverse emotionale Zustände inkl. Affektstörungen und Schmerzzustände lassen sich mittels der Bestimmung der SCR monitoren (Storm 2008). Die große Anzahl an Studien hat allerdings hinsichtlich der psychosomatischen Störungen kontroverse Ergebnisse erbracht. Am Beispiel der Depression und bipolaren Störungen zeigte sich eine SCR-Hypoaktivität (Mestanikova et al. 2016, Iacono et al. 1983, Ward and Doerr 1986), die auch mit höherer Suizidrate assoziiert ist

(Thorell et al. 2013, Jandl, Steyer, and Kaschka 2010, Thorell et al. 1988). In Betracht muss allerdings gezogen werden, dass die Ergebnisse nicht einheitlich sind und oft keine relevanten Unterschiede zu der Kontrollgruppe festgestellt werden konnten (Straub, Hole, and Wolfersdorf 1992). Am Beispiel der Angststörungen zeigte sich im Gegensatz dazu eine Hyperaktivität der SCR. Diese konnte allerdings auch nicht in allen Studien reproduziert werden (Doberenz et al. 2010). Da die SCR bei chronischen Erkrankungen habituiert, wurde theoretisiert, dass die SCR Aufregung und Persönlichkeitszüge widerspiegelt (Crider 2008, Grapperon, Pignol, and Vion-Dury 2012).

6. Methoden

6.1. Probanden

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt. Initial haben insgesamt 66 Probanden teilgenommen. Aufgrund mangelnder Kooperation oder Erfüllen der Ausschlusskriterien (s. unten) wurden 13 der Probanden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die restlichen 26 gesunden Kontrollprobanden und 27 Patienten, die sich zu dem Zeitpunkt in stationärer Behandlung in der Klinik für psychosomatische Medizin Donaustauf befanden, wurden in die weitere Analyse eingeschlossen. Alle Probanden wurden über den Versuch ausführlich aufgeklärt. Vor dem Versuchsbeginn durften die Teilnehmer die Einwilligungserklärung unterschreiben und den Eingangsfragebogen mit gesundheitsbezogenen Daten ausfüllen. Damit bei den gesunden Probanden mit größerer Wahrscheinlichkeit eine bis jetzt nicht erkannte psychische Störung ausgeschlossen werden konnte, bzw. bei den Patienten die bereits diagnostizierte Erkrankung nach Schweregrad kategorisiert werden konnte, mussten die Teilnehmer den SCL-90-R-Test (s. unten) ausfüllen.

Die Teilnehmer der Patientengruppe waren diagnostiziert mit mindestens einem der folgenden Krankheitsbilder: Depression, somatoforme Störung, Angststörung oder Essstörung. Insgesamt 17 Patienten wurden diagnostiziert mit Depression (15 mit mittelgradig schwerer Episode, 2 mit schwerer Episode ohne psychotische Symptome), zwei mit Anpassungsstörung, sechs mit Angststörung, 11 mit somatoformer Störung, drei mit Essstörung (zwei mit Anorexia nervosa, eine Patientin mit nicht näher bezeichneter Essstörung). Sechs der Patienten mit Depression zeigten Komorbidität mit somatoformer Störung, zwei mit Angststörung und einer mit Essstörung. Ein Patient mit Essstörung zeigte zusätzlich Symptome von Angststörung. Die Geschlechts- und Altersverteilung sind in der Tab. 2 dargestellt.

Table 2 Probandengruppen

N-Gesamtzahl; M-männlich; F-weiblich; Alter-durchschnittliches Alter; BMI-durchschnittlicher Body Mass Index.

Probanden	N	Patienten	Kontroll- gruppe	M	F	Alter	BMI
Alle	53	26	27	12 (22.6 %)	41 (77.4 %)	39.77	24.90
Kontroll- gruppe	27 (50.9 %)			9 (33.3 %)	18 (66.7 %)	35.22	23.48
Patienten	26 (49.1 %)			3 (11.5 %)	23 (88.5 %)	44.50	26.37
- Depres- sion	17			2 (11,8 %)	15 (88,2 %)	47.82	27,75
-Anpas- sungs- störung	2			0	2 (100 %)	39	27,81
-soma- toforme Störung	12			0	12 (100 %)	45	24,78
-Angst- störung	6			1 (17 %)	5 (83 %)	33,33	21,77
- Ess- störung	3			0	3 (100 %)	23	19,29

Bezüglich der Medikation nahmen 15 Patienten zum Zeitpunkt der Teilnahme Antidepressiva, vier nahmen Anxiolytika, fünf Neuroleptika, 14 Analgetika (fünf davon Opioide). Sechs Patienten nahmen Antihypertensiva, zwei hormonelle Kontrazeptiva.

Da die olfaktorische Wahrnehmung sich durch vielfältige Krankheitsbilder stark beeinflussen lässt, galten für alle Probanden eine Reihe von Ausschlusskriterien. Auf diese Art und Weise konnten wir eine höhere Datenqualität gewährleisten und speziell den Zusammenhang zwischen olfaktorischer Wahrnehmung und psychosomatischen Störungen mit möglichst wenigen Einflussfaktoren untersuchen. Zu den Ausschlusskriterien gehören: Nikotinkonsum (Katotomichelakis et al. 2007, Schriever et al. 2013), vorbekannte Riechstörungen, akute oder chronische Sinusitis, Zustand nach Nasenoperationen, neurologische Erkrankungen (Alzheimer-Demenz (Murphy, Jernigan, and Fennema-Notestine 2003, Pause 2004), M. Parkinson (C. H. Hawkes and Shephard 1998, Pause 2004), Epilepsie (West and Doty 1995, Thomas Hummel et al. 2013, Jiang et al. 2015), Chorea Huntigton (Moberg et al. 1987, C. Hawkes 2003), multiple Sklerose (Dahlslett et al. 2012, Erb et al. 2012, Lucassen et al. 2016), Z. n. Schädel-Hirn-Trauma (Sumner 1964, Yousem et al. 1996, Schofield, Moore, and Gardner 2014) etc.), chronische infektiöse Erkrankungen (HIV (Razani et al. 1996, Mueller et al. 2002)), hormonelle und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus (Weinstock, Wright, and Smith 1993, Gouveri et al. 2014)), akute (allergische) Rhinitis, Zustand nach neurochirurgischen Eingriffen, aktuelle Schwangerschaft (Richard L. Doty and Cameron 2009).

6.2 SCL-90-R-Test

Wie oben erwähnt, haben alle Teilnehmer den SCL-90-R Test durchgeführt. Auf diese Art und Weise wurde einerseits die Symptomschwere bei den Patienten ermittelt und andererseits wurden Kontrollprobanden mit auffällig hohem Score von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die Symptom-Checkliste (SCL-90-R) wurde 1977 von Derogatis entwickelt. Erst durch die Herausgabe des deutschen Handbuchs zum SCL-90-R von G. Franke im 1955 kam es zu der Evaluierung der Validität und Reliabilität des Testverfahrens.

Der Test erfasst im Rahmen 90 Fragen (Items), 9 Störungskategorien (Skalen) und 3 Globale Kennwerte. Die einzelnen Skalen sind Somatisierung (SOMA), Zwanghaftigkeit (ZWAN), Unsicherheit im Sozialkontakt (UNSI), Depressivität (DEPR), Ängstlichkeit (ANGS), Aggressivität/Feindseligkeit (AGGR), phobische Angst (PHOB), paranoides Denken (PARA) und Psychotizismus (PSYC). Die Globalen Kennwerte sind Gesamtskalenindex (GSI-Global Severity Index), PSDI (Positive Symptom Distress Index) und PST (Positive Symptom Total). Bei der Berechnung der Globalen Kennwerte kommen außer den Skalenitems noch 7 Zusatzitems dazu. Der GSI misst die grundsätzliche psychische Belastung, PSDI die Intensität der

Antworten und der PST gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt.

Durch die Spannbreite der Antwortmöglichkeiten bei der Beschreibung eines spezifischen Beschwerdens (von 0 bis 4-s. g. Likert-Skalierung) wird vermieden eine leichte Belastungstendenz bei sonst gesunden Personen als Krankheitsbilder falsch zu interpretieren.

Der Fragebogen umfasst die Beschwerden und die Leiden des Ausfüllenden im zeitlichen Rahmen der letzten 7 Tage und berücksichtigt möglichst keine zeitüberdauernden Persönlichkeitsmerkmale. Allerdings stellen Persönlichkeitsstörungen ein Problem für die Richtigkeit der Ergebnisse dar.

6.3 Vorbereitung des Probanden

Wie bereits beschrieben, wurden in unserer Studie die Zeit notwendig für die Duftdetektion (RT), die hedonische Beurteilung der Gerüche und die damit verbundenen physiologischen Prozesse (Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit) untersucht. Die genaue Messung der Herzfrequenz erfolgte über Elektrokardiogramm-Ableitung. Je eine Elektrode wurde am Sternum, am linken Rippenbogen und an der linken Schulter angebracht. Die Hautleitfähigkeit wurde durch

zwei Elektroden am Handballen der nicht-dominanten Hand gemessen.

Der Geruch aus dem Stimulationsgerät wurde über einen Teflonschlauch mit anschließender Nasenbrille mit Durchmesser von 1.5 mm direkt unter die Nase des Probanden geleitet.

6.4 Duftapplikation

Für die Studie wurde ein Duftstimulationsgerät der Firma pro4senses benutzt. Das Gerät besteht aus 3 Duft- und einer Leerkartusche. Die Duftkartuschen sind gefüllt mit trockenem Duft-Granulat (porös, hohes Oberflächen/Volumenverhältnis), in denen ein Ventilator-generierter Luftstrom jeweils einen Geruch mit sich zieht. Folgende Gerüche kommen zum Einsatz:

Geruch 1: Citrus

Geruch 2: Leergeruch

Geruch 3: Gras

Geruch 4: Cola

Die Intensität der Gerüche kann über ein Ventilsystem in 3 verschiedenen Stufen fein justiert werden in den folgenden Stufen: 80, 120 und 160. Durch die Regulation des Zusatzes der Raumluft durch das Ventil wurden alle Gerüche mit einem konstanten Fluss von 1 L/min dargeboten (Tab. 3). Alle Gerüche wurden durch die Firma et-project The olfactory hergestellt.

Table 3 Präsentation des Luftflusses und –Drucks in den unterschiedlichen Intensitäten (Int)

Geruch	Luft- strom	Luft- druck	Luft- strom	Luft- druck	Luft- strom	Luft- druck
	Int. 3	Int. 3	Int. 2	Int. 2	Int. 1	Int. 1
	(l/min)	(mbar)	(l/min)	(mbar)	(l/min)	(mbar)
Citrus	1	38	1	29	1	16
Cola	1	32	1	22	1	16
Gras	1	32	1	22	1	16
Leer- geruch	2,2	80	2,2	80	2,2	80

Die Steuerung des Duftstimulationsgerätes erfolgte mit der „Quadscent“-Software, wobei den Probanden sukzessive die 3 verschiedenen Düfte (Citrus, Gras, Cola) in jeweils 3 unterschiedlichen Intensitäten dargeboten wurden. Die Leerkartusche ohne Duftgranulat wurde stets in der höchsten Intensität 160 dargeboten und dient der Evakuierung der Duftsäule nach jeder Duftgabe (Interstimulus-Intervall), wodurch Mischdüfte verhindert werden und die Messgenauigkeit erhöht wird. Der „Leergeruch“ wird außerdem auch als interne Kontrolle benutzt, indem er in jedem Durchgang einmalig dargeboten wird. Daraus ergeben sich insgesamt 4 Duftstimulationen pro Trial.

Da die Erwartung eines bestimmten Duftes Einfluss auf die Körperphysiologie haben kann, wurde die Reihenfolge der

dargebotenen Düfte nach jedem Messdurchgang geändert. Die Reihenfolge der Duftpräsentation erfolgte randomisiert, damit die Vorausahnung über eine bestimmte Duftqualität und eine mögliche Habituation verhindert werden. Die Randomisierung erfolgte über 40 verschiedene Sequenzen, die die Reihenfolge und die Intensität der Gerüche kodieren. Bei jedem Durchgang wurde je eine Sequenz verwendet.

6.5 Messvorgang

Nach Anbringen der Elektroden werden einem Probanden nacheinander unterschiedliche Düfte dargeboten und gleichzeitig die körperphysiologischen Signale während der Duftwahrnehmung gemessen. Die eigentliche Messung gliedert sich in einen Probedurchgang und 4 Messphasen (Tab. 4). Der Probedurchgang dient dem Kennenlernen des experimentellen Aufbaus und der Duftbewertung. Während einer Messphase werden insgesamt 10 Duftgaben dargeboten, den 3 unterschiedlichen Gerüchen in 3 aufsteigenden Intensitätsstufen und einem Leegeruch entsprechend.

Table 4 Versuchsablauf

	Vorgang	Dauer in min
1.	Begrüßung, Einführung, Unterschreiben der Einwilligungserklärung, Ausfüllen der Eingangsfragebögen	15
2.	Anbringen der Elektroden	5
3.	Probedurchgang; Üben der subjektiven Duftbewertung	1
4.	1. Messphase	4
5.	Kurze Unterbrechung	1
6.	2. Messphase	4
7.	Kurze Unterbrechung	1
8.	3. Messphase	4
9.	Kurze Unterbrechung	1
10.	4. Messphase	4
11.	Nachgespräch	

Die Düfte wurden jeweils für 10 Sekunden appliziert, gefolgt von 12 Sekunden Interstimulus-Intervall. Jeder Messzyklus ist in 4 Phasen gegliedert: „Einatmen“, „Bitte bewerten“, „Ruhig weiteratmen“. und „Ausatmen“. Die aktuelle Phase wird dem

Probanden am Computer angezeigt. 0,5 Sekunden nach Beginn der „Einatmen“-Phase wird der Duft vom Gerät abgesondert. Der Zeitpunkt, zu dem der Geruch wahrgenommen wird, soll durch den Probanden per Knopfdruck angegeben werden. Der Knopfdruck ermittelt die Latenzzeit (RT) zwischen der Duftabgabe und dem Zeitpunkt der Duftwahrnehmung.

Die Duftqualität soll während der „Bitte bewerten“-Phase auf einer Skala von -5 (unangenehm) über 0 (neutral) bis +5 (angenehm) mündlich bewertet werden, das Ergebnis wurde vom Untersucher aufgeschrieben. Die anschließende „Ausatmen“-Phase stellt das Ende des Trials dar. Kurze Pausen von 1 bis 2 Minuten zwischen den 4 Durchgängen wirken einer Habituation an den Gerüchen oder Hyperventilation durch die Probanden entgegen (Fig. 2).

Eine selbstentwickelte Software steuerte die Messung inklusive 1) Geruchspräsentation, 2) Instruktionspräsentation am Monitor, 3) online display für die weitere Bearbeitung der Daten der physiologischen Signale, gemessen durch NeXus10, 4) Aufnahme der physiologischen Signale und des entsprechenden Stimulus als Auslöser. Die Herzfrequenz und die SCL wurden mittels Nexus10-System ermittelt.

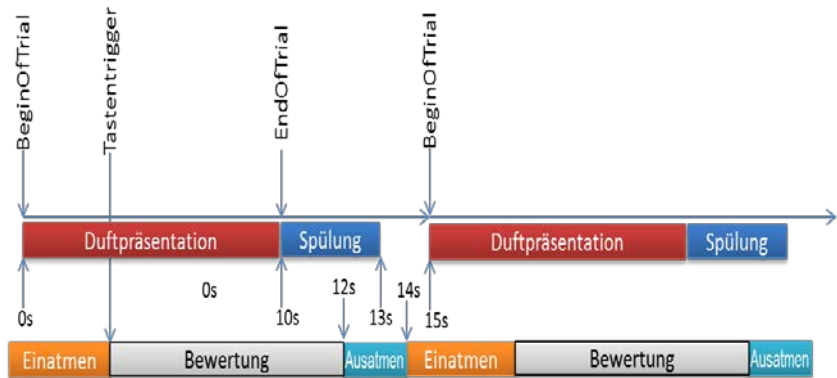


Figure 2 Schematische Darstellung von zwei Trials

Die erste Reihe zeigt die Präsentationsphase mit Interstimulusintervall, welches Reste des vorherigen Dufts eliminiert. Die zweite Reihe zeigt die Instruktionen am Monitor. Die Dauer jeder Phase ist in Sekunden (s) angegeben. Der Tastendruck (Trigger) zeigt den Zeitpunkt der Duftwahrnehmung durch den Probanden.

6.6 Datenanalyse

Die Daten wurden mittels SPSS Statistics 24 und R analysiert. Die differenzielle SCR (dSCR) wurde durch die Differenz zwischen der SCR am Beginn von jedem Trial und der SCR eine Sekunde nach der Geruchsdetektion ermittelt. Die differenzielle Herzfrequenz (dRR) wurde entsprechend durch die Differenz zwischen den Interbeat-Intervallen ermittelt.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl, diagnostiziert mit Angst- oder Essstörung, wurde der Schwerpunkt der statistischen Analyse auf die Patienten mit Depression und somatoformer Störung gelegt.

Der Mittelwert der abhängigen Variablen RT, hedonischer Bewertung, dRR und dSCR wurde über die vier Messphasen für jeden Geruch in jeder Intensität ermittelt. Als Erstes erfolgte der Test auf Normalverteilung für jeden Geruch in jeder Intensität. Als statistisches Verfahren wurde initial repeated measures ANOVA verwendet. Dabei fungierten die Gerüche in den verschiedenen Intensitäten als wiederholte Messung und die zwei Probandengruppen als between subject factor. Bei signifikanten Effekten erfolgte der weitere Vergleich der abhängigen Variablen für jeden Geruch in jeder Intensität zwischen den beiden Gruppen

mittels T-Test für normal verteilten Daten bzw. Mann-Whitney-U-Test für nicht normal verteilten Daten. Zusätzlich wurde die Effektstärke für alle getesteten Parameter ermittelt. Hier wurde ebenfalls der Normalverteilung respektiv den Cohen`s d-Wert oder den Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho und anschließender Bonferroni-Holm Anpassung zwischen der abhängigen Variable und der Schwere des Krankheitsbilds innerhalb der Patientengruppe durchgeführt. Mittels des SCL-90-R Tests wurde für die Patientengruppe jeweils ein Depressions- und Somatisierungsindex ermittelt. Die Patienten mit einem Score von über 0,5 wurden in die Korrelationsanalyse eingeschlossen.

7. Ergebnisse

7.1. Reaktionszeit

In der deskriptiven Statistik zeigte die Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine durchgehende Tendenz für kürzere Reaktionszeit (Tab. 5), (Fig. 3). Im Rahmen der Analyse mit ANOVA mit wiederholter Messung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Effektstärke zeigte sich ebenfalls als klein ($d < 0,5$, $r < 0,1$) (Tab. 6).

In der Korrelationsanalyse mittels Spearman Rho bezüglich des Schweregrades der Depression und der RT imponierte eine vorwiegend negative Korrelation ohne signifikanten Effekt, was bedeutet, dass Patienten mit höherer Symptomlast eine kürzere Reaktionszeit zeigten (Tab. 7), (Fig. 4). Der Somatisierungsscore der Patienten andererseits korrelierte negativ mit der RT in der Anwesenheit des Zitrusgeruchs unabhängig von der Intensität ($r_s = -.140$; $p = .513$) (Fig. 5) und des Leergeruchs ($r_s = -.055$; $p = .811$). Eine positive Korrelation bezüglich der restlichen Gerüche wurde gezeigt.

Table 5 Mittlere und Standardabweichung für RT, hedonische Bewertung, dRR and dSCR während der Geruchapplikation (Intensität, alle-Durchschnitt für alle Gerüche)

Reaktionszeit		Hedonische Bewertung			dRR		dSCR		
Patienten	Kontroll-Gruppe	Patienten	Kontroll-Gruppe	Patienten	Kontroll-Gruppe	Patienten n	Kontroll-Gruppe		
Zitrus									
	Int 1	5.21 ± 1.91	5.85 ± 1.95	1.26 ± 1.14	.64 ± 1.38	1.4 ± .09	.21 ± .09	.05 ± .04	.04 ± .03
	Int 2	4.66 ± 1.54	5.00 ± 1.82	1.38 ± 1.35	.66 ± 1.54	1.4 ± .08	.19 ± .09	.04 ± .03	.04 ± .03
Int 3	4.03 ± 1.63	4.22 ± 1.59	1.32 ± 1.30	.86 ± 1.74	1.3 ± .07	.21 ± .17	.04 ± .05	.03 ± .02	
Gras									
	Int 1	4.30 ± 1.24	5.00 ± 1.78	-.94 ± 1.91	-.39 ± 1.49	1.7 ± .17	.19 ± .11	.04 ± .04	.03 ± .02
	Int 2	3.71 ± 1.12	4.27 ± 1.57	-1.0 ± 2.40	-.64 ± 1.92	1.5 ± .12	.20 ± .13	.04 ± .05	.04 ± .03
Int 3	3.48 ± 1.23	3.71 ± 1.68	-.73 ± 2.55	-.85 ± 1.90	1.5 ± .10	.20 ± .19	.04 ± .05	.04 ± .03	
Leer	5.28 ± 2.33	5.81 ± 1.97	.03 ± .50	.42 ± .80	1.2 ± .06	.23 ± .12	.04 ± .04	.04 ± .03	
Cola									
	Int 1	5.13 ± 2.10	5.44 ± 1.94	.53 ± 1.37	.59 ± 1.18	1.5 ± .14	.20 ± .11	.04 ± .04	.05 ± .04
	Int 2	4.10 ± 1.43	4.68 ± 1.99	.86 ± 1.53	.59 ± 1.75	1.4 ± .09	.19 ± .08	.04 ± .03	.04 ± .03
Int 3	3.93 ± 1.54	4.15 ± 1.63	.73 ± 1.90	.73 ± 1.93	1.7 ± .19			.04 ± .03	
Alle	4.38 ± 1.37	4.74 ± 1.57	.34 ± 1.01	.27 ± 1.27	1.3 ± .06	.20 ± .08	.04 ± .03	.04 ± .03	

Table 6 Differenz zwischen den abhängigen Variablen zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (t- und z-Wert), Signifikanz ($p < 0,05$) und Effektstärke nach Cohen's d (d) und Pearson-Korrelationskoeffizient (r)

	Reaktions- zeit	Hedonische Bewertung	dRR	dSCR
Zitrus Int 1	t = -1.422; p = .161; d = 0.332	t = 1.779; p = .081; d = 0.490	z = -3.558; p = .000; r = 0.489	z = -.267; p = .798; r = 0.037
Int 2	t = -.720; p = .475; d = 0.202	t = 1.823; p = .074; d = 0.497	z = -2.123; p = .034; r = 0.291	z = -.183; p = .855; r = 0.025
Int 3	z = -1.094; p = .278; d = 0.118	t = 1.105; p = .275; d = 0.300	z = -1.658; p = .100; r = 0.228	z = -.245; p = .815; r = 0.034
Gras Int 1	t = -1.922; p = .052; d = 0.456	z = -1.284; p = .203; r = 0.176	z = -1.914; p = .056; r = 0.263	z = -.082; p = .942; r = 0.011
Int 2	t = -1.511; p = .137; d = 0.411	t = -.607; p = .547; d = 0.166	z = -2.105; p = .035; r = 0.289;	z = -.366; p = .723; r = 0.050
Int 3	z = -.347; p = .734; r = 0.048	z = -.062; p = .954; r = 0.008	z = -1.300; p = .199; r = 0.179;	z = -.283; p = .787; r = 0.039

Leer	t = -.858; p = .395; d = 0.246	z = -1.574; p = .117; r = 0.216	z = -3.746; p = .000; r = 0.515	z = -1.000; p = .326; r = 0.137
Cola Int 1	t = -.561; p = .578; d = 0.153	t = -.182; p = .857; d = 0.047	z = -2.635; p = .008; r = 0.361	z = -.128; p = .906; r = 0.018
Int 2	t = -1.215; p = .230; d = 0.335	t = .582; p = .563; d = 0.164	z = -2.598; p = .009; r = 0.357	t = -.488; p = .628; d = 0.00
Int 3	z = -1.183; p = .237; r = 0.162	t = -.001; p = .999; d = 0.00	z = -1.911; p = .057; r = 0.263	z = -.572; p = .577; r = 0.079

Table 7 Spearman Rho's Korrelationskoeffizient für A) RT, hedonische Bewertung, B) dRR, dSCR und SCL-90-score für Depression and Somatisierungsstörung

A)	Reaktionszeit		Hedonische Bewertung	
	SCL Depression	SCL Somatisierungsstörung	SCL Depression	SCL Somatisierungsstörung
Zitrus				
Int 1	$R_s = -.035$; $p = .867$	$R_s = -.074$; $p = .730$	$R_s = .521$; $p = .008$	$R_s = .187$; $p = .382$
Int 2	$R_s = -.230$; $p = .269$	$R_s = -.078$; $p = .717$	$R_s = .433$; $p = .031$	$R_s = .032$; $p = .883$
Int 3	$R_s = -.154$; $p = .464$	$R_s = -.022$; $p = .917$	$R_s = .308$; $p = .134$	$R_s = .147$; $p = .494$
Gras				
Int 1	$R_s = -.182$; $p = .383$	$R_s = .081$; $p = .708$	$R_s = -.075$; $p = .720$	$R_s = -.105$; $p = .625$
Int 2	$R_s = .035$; $p = .868$	$R_s = .144$; $p = .513$	$R_s = .179$; $p = .391$	$R_s = .058$; $p = .786$
Int 3	$R_s = -.057$; $p = .788$	$R_s = -.039$; $p = .857$	$R_s = .210$; $p = .313$	$R_s = -.001$; $p = .996$

Leer	$R_s = .033$; $p = .885$	$R_s = -.055$; $p = .811$	$R_s = .190$; $p = .340$	$R_s = -.154$; $p = .472$
Cola				
Int 1	$R_s = -.034$; $p = .871$	$R_s = .003$; $p = .990$	$R_s = -.095$; $p = .652$	$R_s = -.014$; $p = .947$
Int 2	$R_s = -.156$; $p = .456$	$R_s = .279$; $p = .187$	$R_s = -.146$; $p = .486$	$R_s = -.159$; $p = .459$
Int 3	$R_s = -.173$; $p = .407$	$R_s = -.033$; $p = .878$	$R_s = -.134$; $p = .524$	$R_s = -.403$; $p = .051$
Alle	$R_s = -.091$; $p = .665$	$R_s = .382$; $p = .065$	$R_s = .120$; $p = .567$	$R_s = -.146$; $p = .497$

B)	dRR		dSCR	
	SCL Depression	SCL Soma- tisierungs Störung	SCL Depression	SCL Soma- tisierungs störung
Zitrus				
Int 1	Rs = -.381; p =.060	Rs = -.248; p =.243	Rs = -.442; p =.027	Rs = -.154; p =.473
Int 2	Rs = -.377; p =.063	Rs = -.361; p =.084	Rs = -.052; p =.804	Rs = -.297; p =.159
Int 3	Rs = -.019; p =.527	Rs = -.461; p =.023	Rs = -.023; p =.913	Rs = -.128; p =.552
Gras				
Int 1	Rs = -.301; p =.152	Rs = -.178; p =.417	Rs =.008; p =.969	Rs = -.186; p =.395
Int 2	Rs = -.051; p =.808	Rs = -.287; p =.174	Rs = -.076; p =.719	Rs = -.431; p =.035
Int 3	Rs = -.377; p =.069	Rs = -.232; p =.286	Rs = -.077; p =.721	Rs = -.145; p =.509
Leer	Rs = -.228; p =.307	Rs = -.280; p =.220	Rs = -.096; p =.671	Rs = -.042; p =.855

Cola				
Int 1	Rs = -.292; p =.157	Rs = -.548; p =.006	Rs = -.274; p =.184	Rs = -.364; p =.081
Int 2	Rs = -.430; p =.032	Rs = -.276; p =.193	Rs = -.358; p =.079	Rs = -.316; p =.132
Int 3	Rs = -.112; p =.603	Rs = -.124; p =.572	Rs = -.066; p =.760	Rs = -.236; p =.278
Alle	Rs = -.247; p =.233	Rs = -.282; p =.182	Rs = -.156; p =.456	Rs = -.312; p =.138

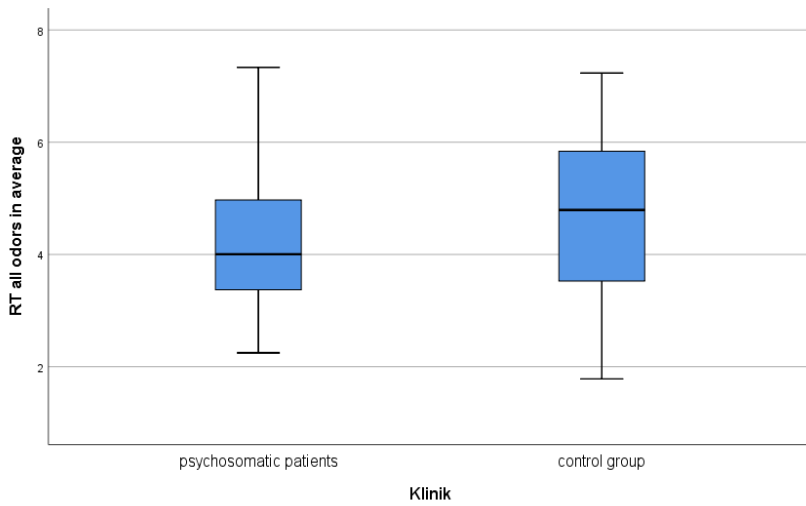


Figure 3 Mittlere Reaktionszeit für beide Probandengruppen

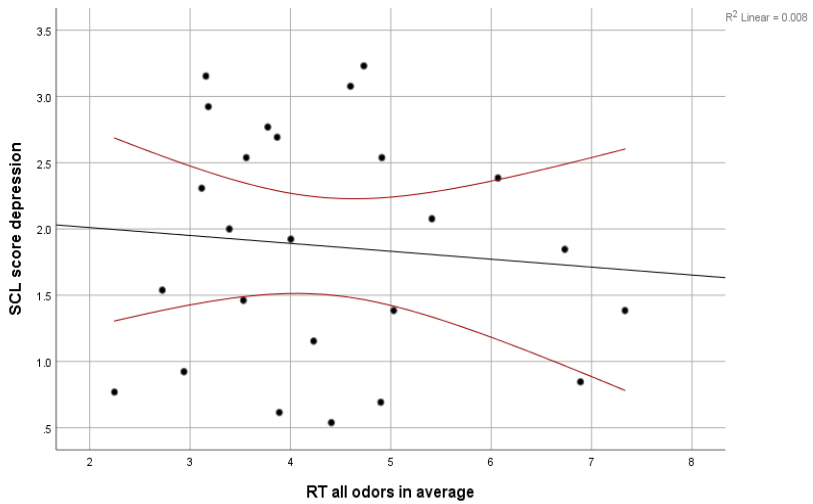


Figure 4 Negative Korrelation zwischen SCL score Depression und der durchschnittlichen RT

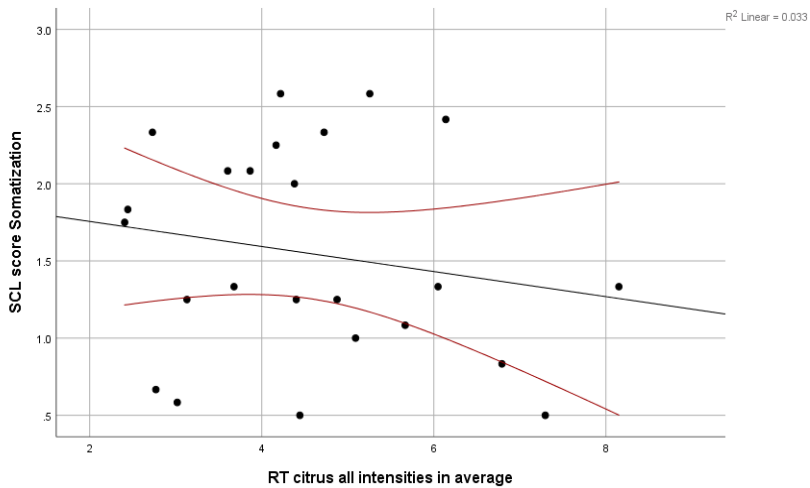


Figure 5 Negative Korrelation zwischen SCL score Somatisierung und der RT für den Zitrusgeruch

7.2 Hedonische Bewertung

Psychosomatische Patienten zeigten eine Tendenz für bessere Bewertung mit einem Durchschnittswert von 0.344 ± 1.018 , während die Kontrollgruppe einen Wert von 0.261 ± 1.270 zeigte. Der Zitrusgeruch wurde tendenziell als angenehm bewertet (Fig. 6), während der Grasgeruch als unangenehm beschrieben wurde. Die Patientengruppe bewertete den Leergeruch vorwiegend als neutral (0.029 ± 0.097), während die Kontrollgruppe eine höhere Bewertung zeigte (0.417 ± 0.153), (Tab. 5), (Fig. 7).

Mittels repeated measures ANOVA zeigte sich eine signifikante Rating/Gruppe Interaktion für den Durchschnitt aller Gerüche in allen Intensitäten ($F = 4.307$; $p = .009$; $\eta^2_{part} = .209$). Mittels Post hoc Tests für jeden Geruch in jeder Intensität zeigte sich, dass Patienten mit Depression den Grasgeruch in der höchsten Intensität signifikant besser als die restlichen Patienten bewerteten ($-.0278 \pm 2.599$ vs. -2.250 ± 2.250) mit $p = .042$ nach Bonferroni-Korrektur (Tab. 7). Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede oder starke Effekte ($r < 0,2$) zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe (Tab. 6). In der Spearman Rho Analyse zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Zitrusgeruchbewertung für die erste und die zweite Intensität ($r_s = .521$; $p = .008$, $r_s = .433$; $p = .031$). Nach der Bonferroni-Holm Anpassung blieb allerdings nur die erste

Intensität mit einem signifikanten Effekt ($p = 0.032$), (Tab. 7), (Fig. 8). Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Depressionsschweregrad und der Bewertung des Leergeruchs ($r_s = .190$; $p = .340$), (Tab. 7).

Patienten mit hohem Somatisierungsscore präsentierten neben der positiven Korrelation mit der Zitrusbewertung eine negative Korrelation mit der Colabewertung in der höchsten Intensität ohne signifikanten Effekt ($r_s = -.403$; $p = .051$) (Fig. 9). Im Gegensatz zu den Patienten mit hohem Depressionsscore wurde eine negative Korrelation mit der Bewertung des Leergeruchs beobachtet ($r_s = -.154$; $p = .472$), (Tab. 6).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und der Bewertung des Colageruchs (nahrungsmittelassoziierter Geruch), ($r = .280$, $p = .043$) (Fig. 10).

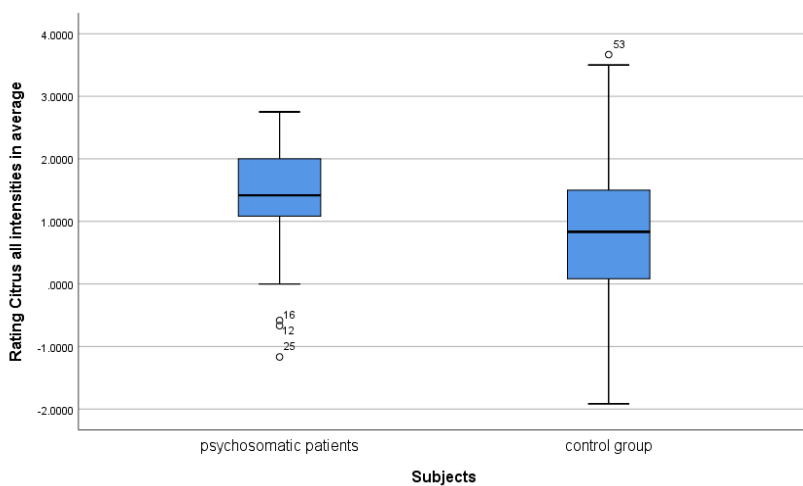


Figure 6 Durchschnittliche Bewertung des Zitrusgeruchs durch beiden Probandengruppen

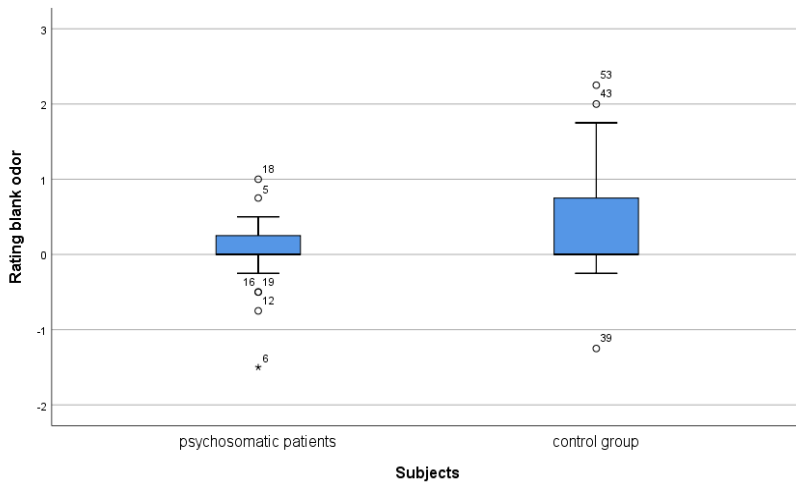


Figure 7 Durchschnittliche Bewertung des Leergeruchs durch beiden Probandengruppen

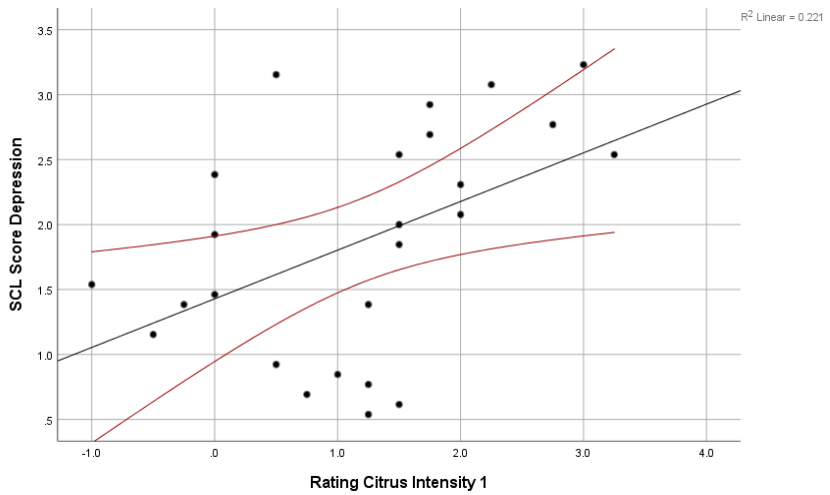


Figure 8 Korrelation zwischen SCL score Depression und der Bewertung des Zitrusgeruchs in der ersten Intensität

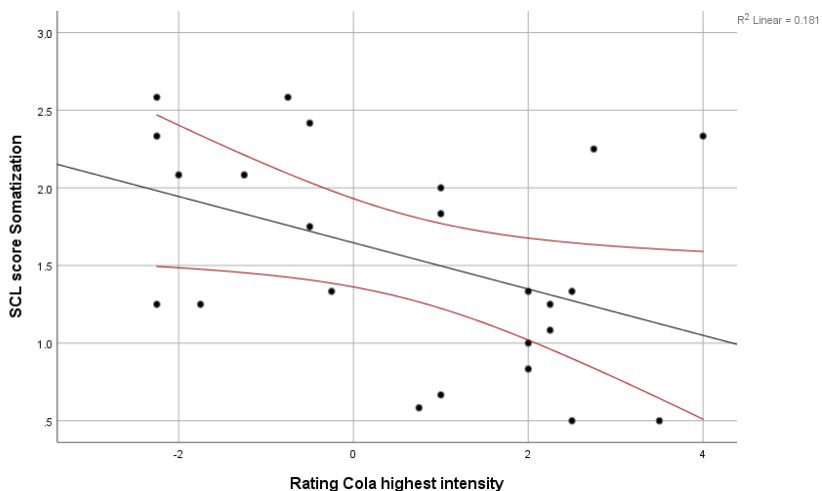


Figure 9 Korrelation zwischen SCL score Somatisierung und der Bewertung des Colageruchs in der höchsten Intensität

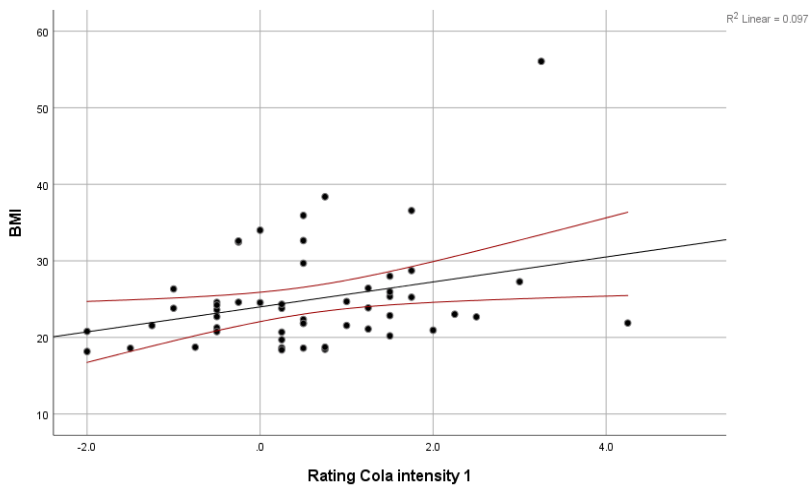


Figure 10 Korrelation zwischen dem BMI und der Bewertung des Colageruchs in der ersten Intensität

7.3. Herzfrequenzvariabilität

Die Patienten zeigten eine signifikant niedrigere HRV während der Geruchspräsentation im Vergleich zu der Kontrollgruppe (0.151 ± 0.018 vs. 0.195 ± 0.016) (Tab. 5), (Fig. 11). Der Unterschied zeigte sich signifikant für den Zitrus- und Colageruch in den ersten zwei Intensitäten sowie für den Leergeruch und den Grasgeruch in der zweiten Intensität. Hier zeigte sich ein mittelstarker Effekt für die niedrigste Zitrusintensität und die ersten zwei Cola-Intensitäten ($0,3 > r < 0,5$) sowie ein starker Effekt für den Leergeruch ($r > 0,5$) (Tab. 6).

Bei der Präsentation von dem als unangenehm empfundenen Grasgeruch erhöhte sich die dRR innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe, blieb allerdings niedriger bei den Patienten.

In der Spearman Rho Analyse imponierte eine durchgehend negative Korrelation zwischen dem Depressionsschweregrad und der dRR (Tab. 6), (Fig. 12). Nach Bonferroni-Holm Anpassung zeigte sich kein signifikanter Effekt. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich innerhalb der Patientengruppe mit Somatisierungsstörung. Nach der Bonferroni-Holm Anpassung imponierte allerdings eine

signifikant negative Korrelation für den Colageruch in der ersten Intensität ($r_s = -0.548$; $p = .024$), (Tab. 6), (Fig. 13).

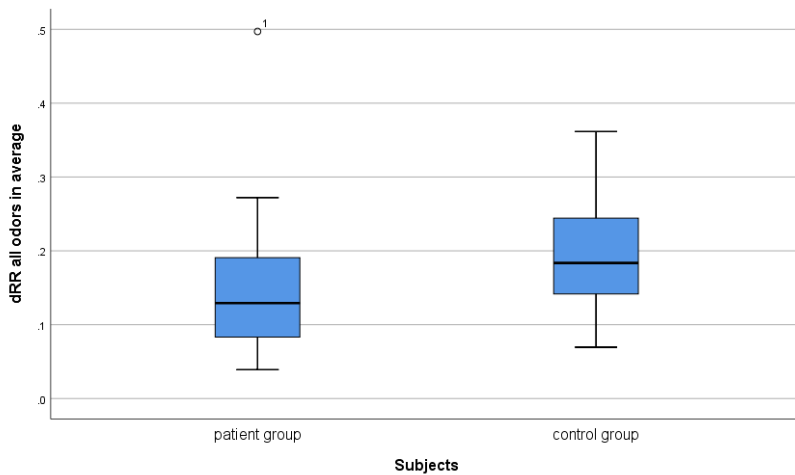


Figure 11 Durchschnittliche dRR zwischen den Probandengruppen

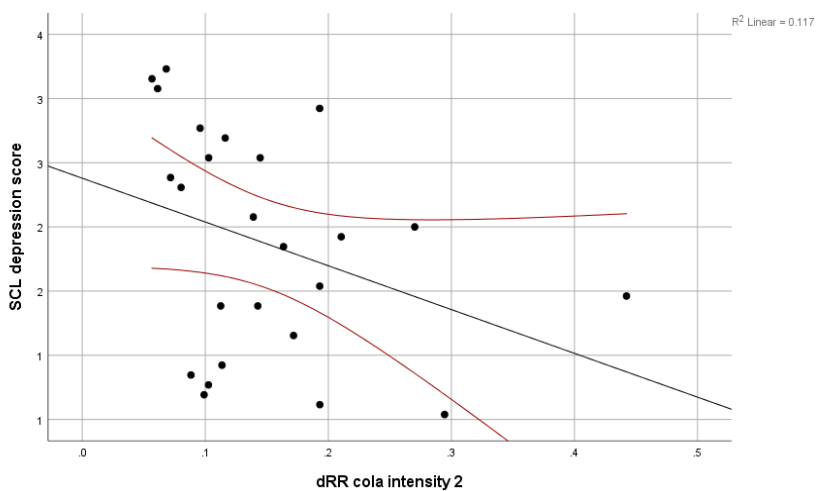


Figure 12 Korrelation zwischen SCL score Depression und der dHRV für den Colageruch in der zweiten Intensität

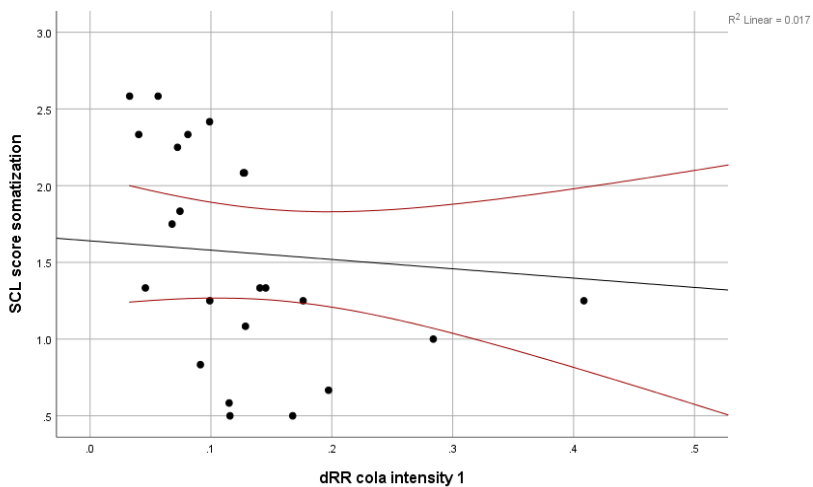


Figure 13 Korrelation zwischen SCL score Somatisierung und der dRR für den Colageruch in der ersten Intensität

7.4. Hautleitfähigkeit

Die klinischen Probanden zeigten eine Tendenz für höhere Variabilität der Hautleitfähigkeit in der Anwesenheit der drei Gerüche. Als Ausnahme zeigte sich der Leegeruch, in dessen Anwesenheit eine niedrige dSCR beobachtet wurde. Die Ergebnisse blieben ohne signifikanten Effekt mit kleiner Effektstärke (Tab. 6). Eine vorwiegend negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und der Somatisierungsstörung und der dSCR wurde beobachtet. Der stärkste Effekt wurde in der Anwesenheit des Zitrusgeruchs in der ersten Intensität und des Grasgeruchs in der zweiten Intensität beobachtet, allerdings blieb dieser nach Bonferroni-Holm Anpassung ohne Signifikanz (Tab. 7), (Figs. 14 und 15).

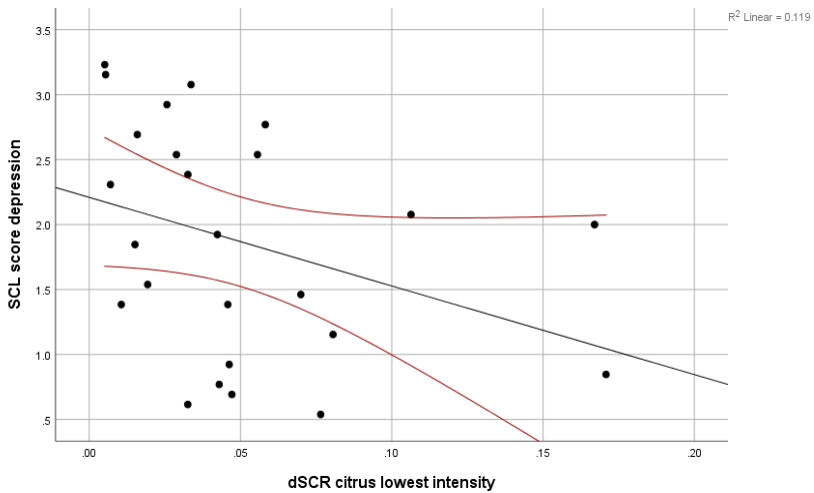


Figure 14 Korrelation zwischen SCL score Depression und der dSCR für den Zitrusgeruch in der niedrigsten Intensität

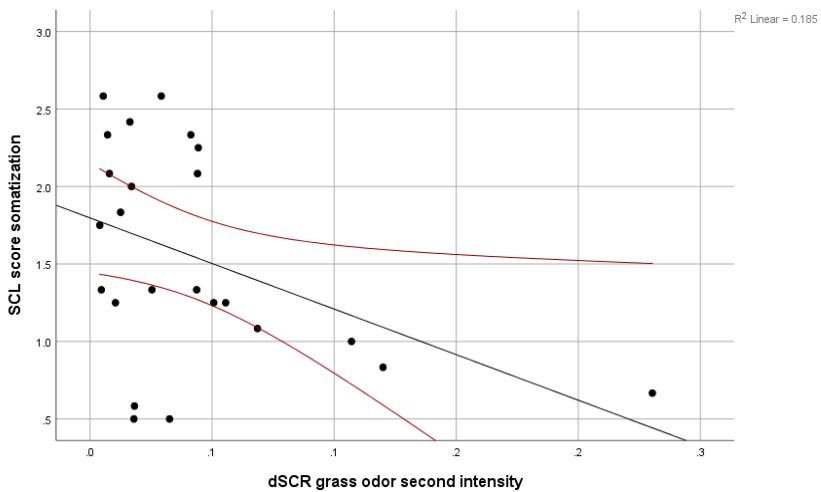


Figure 15 Korrelation zwischen SCL score Somatisierung und der dSCR für den Grasgeruch in der zweiten Intensität

8. Diskussion

In dieser Pilotstudie wurde eine neue Methodik zum Screening von olfaktorischen und autonomen Alterationen mit dem Schwerpunkt der Abgrenzung von psychosomatischen Krankheitsbildern getestet.

Psychosomatische Patienten zeigten eine kürzere Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe und die Symptomlast korrelierte mit kürzerer RT. Bezüglich der Evaluation der RT zu Gerüchen bestehen wenige Studien. Ähnlich zu unseren Ergebnissen konnten Chen and Dalton zeigen, dass Frauen aber auch emotional instabile Männer eine kürzere RT zu positiven und negativen Gerüchen im Vergleich zu neutralen Gerüchen zeigten (D. Chen 2005). Des Weiteren ist eine Schreckreaktion und kürzere RT zu negativen Stimuli beschrieben (Bensafi, Rouby, Farget, Vigouroux, et al. 2002) sowie eine schnellere Wahrnehmung von aversiven Gerüchen (Boesveldt et al. 2010). Die kürzere RT in unserer Studie kann demnach als Ausdruck der veränderten Wahrnehmung der Geruchsqualität (Wahrnehmung von negativem Stimulus) interpretiert werden. Die motorische Reaktion muss allerdings mitberücksichtigt werden, von daher kann die kürzere RT auch als eine übertriebene Schreckreaktion bei den psychosomatischen Patienten interpretiert werden.

Bezüglich der Evaluation der RT als möglicher diagnostischer Parameter zeigte sich ein nur leichter Effekt zwischen den beiden Gruppen. Wir konnten allerdings zeigen, dass die kürzere RT mit höherer Symptomlast korreliert. In anderen Studien wurde eine positive Korrelation zwischen den olfaktorischen Defiziten und dem Schweregrad der Erkrankung beschrieben (Bettina M. Pause et al. 2005). Auf der anderen Seite beschreibt Pabel eine Korrelation der olfaktorischen Defizite nicht mit dem Schweregrad sondern mit der Dauer und dem Verlauf der Depression (Pabel et al. 2018). Somit werden weitere Faktoren dargestellt, die in zukünftigen Projekten berücksichtigt werden sollten.

Angenehme Gerüche sollen erwartungsgemäß die Herzfrequenz reduzieren und unangenehme sollen diese erhöhen. Beide Valenzen sollen als Aufregungsausdruck die SCR erhöhen (Bensafi 2002, Pichon et al. 2015). Die aktuell beobachtete signifikant niedrige HRV widerspricht allerdings der höheren subjektiven Bewertung der Patienten. In anderen Studien wurde beobachtet, dass depressive Patienten Unruhe in der emotionalen Antwort zu neutralen Gerüchen und insgesamt Spannung und Unsicherheit zu den olfaktorischen Stimuli zeigten (Steiner, Lidar-Lifschitz, and Perl 1993). Diese Daten weisen auf einen Widerspruch zwischen dem subjektiven Rating und der

emotionalen Antwort seitens der Patientengruppe hin. Eine mögliche Erklärung ist, dass die hedonische Bewertung und die emotionale Antwort in dem Fall der psychosomatischen Erkrankungen nicht unbedingt übereinstimmen und somit nicht nur, wie davor erwartet, negative, sondern auch neutrale und positive Stimuli eine schnellere motorische Reaktion und damit kürzere RT verursachen. Diese Erkenntnisse stimmen überein mit denen von Atanasova, nämlich eine durchgehend höhere Herzfrequenz während der Geruchsexposition bei Patienten mit Depression, unabhängig von der Geruchsqualität und der subjektiven hedonischen Bewertung. Diese Beobachtung wird im Rahmen der generellen Anhedonie und der nicht adäquaten Wahrnehmung oder Attenuierung zu positiven Erlebnissen, typisch für die Depression interpretiert (Atanasova et al. 2012). Somit kann die beobachtete autonome Antwort, trotz der hohen subjektiven Bewertung laut Atanasova und Pause (Bettina M. Pause et al. 2000), im Rahmen der veränderten emotionalen Reaktion zu olfaktorischen Stimuli interpretiert werden.

Eine andere mögliche Erklärung für die beobachtete Diskrepanz ist, dass die höhere Herzfrequenz bei den Patienten kein direkter Ausdruck der olfaktorischen Anhedonie ist, sondern ein typisches Merkmal der Depression (Atanasova et al. 2012).

Die Patienten präsentierten eine signifikant niedrigere HRV sowohl für den positiv bewerteten Zitrusgeruch als auch für den neutralen Geruch und für den schlechter empfundenen Colageruch. Die Korrelationsanalyse erbrachte dementsprechend eine positive Korrelation zwischen dem Depressionsschweregrad und der hedonischen Bewertung aber eine negative Korrelation bzgl. der HRV für den Zitrusgeruch. Der Somatisierungsschweregrad andererseits korrelierte negativ sowohl mit der hedonischen Bewertung als auch mit der HRV bei dem Colageruch. In diesem Zusammenhang interpretieren wir, entsprechend der Daten von Brown et al. (Brown et al. 2018), die konstant niedrige HRV bei den psychosomatischen Patienten als Merkmal und Folge der Erkrankung ohne wesentlichen Einfluss durch das hedonische Erlebnis.

Bzgl. der dSCR (Korrelat für die Aufregung) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese zeigte sich tendenziell als höher in der Patientengruppe und könnte als Ausdruck der autonomen Dysfunktion bei psychosomatischen Störungen, im Sinne erhöhter sympathischer und reduzierter parasympathischen Aktivität interpretiert werden (Siepmann et al. 2008). Die beobachtete kürzere RT kann demnach ebenfalls ein Ausdruck der sympathischen Hyperaktivierung und höherer Wachsamkeit sein. Beschrieben ist eine signifikante Korrelation

zwischen dSCR während der Geruchsexposition und der Angstausprägung (Krusemark and Li 2012). Wir konnten eine positive Korrelation mit der Schwere der Depression und der somatoformen Störung feststellen, allerdings auf nicht signifikantem Niveau.

Bezüglich der hedonischen Bewertung zeigte die Patientengruppe insgesamt eine Überbewertung. Insbesondere Patienten mit Depression bewerteten den Zitrusduft besser. Die Beobachtung ist auch in anderen Studien (Bettina M Pause et al. 2001) beschrieben und eine relaxierende (Lawless 1991), antidepressive (Komori et al. 1995), aufmunternde und stimmungsverbessernde (Kiecolt-Glaser et al. 2008) Wirkung wird dem Geruch zugeschrieben.

Andere Studien beschreiben ebenfalls eine positive Überbewertung durch depressive Patienten (Lombion-Pouthier et al. 2006a, Cumming, Matthews, and Park 2011). Dieser Effekt wurde im Rahmen der Dysfunktion auf dem Niveau der primären (Detektion) vs. der sekundären (kognitiv/emotional) olfaktorischen Prozessierung (Lombion-Pouthier et al. 2006) interpretiert. Andererseits wurde durch Atanasova hypothetisiert, dass der Effekt der Überbewertung durch die Anwendung von ausschließlich angenehmen Gerüchen auf die emotionale

Auswirkung der Gerüche auf den Probanden (z. B. Relaxierung) zurückzuführen ist (Atanasova et al. 2010).

Des Weiteren konnten wir Unterschiede in der Duftwahrnehmung zwischen den verschiedenen Störungskategorien mit dem Schwerpunkt auf Depression und Somatisierungsstörung feststellen. Patienten mit Depression bewerteten den Grasgeruch signifikant besser als die restlichen Patienten. Zusätzlich zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem BMI der Probanden und der Bewertung des Colageruchs. Diese Beobachtung stimmt überein mit den bereits beschriebenen Alterationen in der Wahrnehmung von nahrungsmittelassoziierten Gerüchen in Essstörungen (Schreder et al. 2008), (Albrecht et al. 2009).

In Studien über Aromatherapie wurde eine Modulation der autonomen Reaktion mit dem Effekt einer Vagusstimulation (z. B. durch Rosenöl, Orangenöl) (Igarashi et al. 2014) oder Vagusinhibierung (Grapefruitöl) (Haze, Sakai, and Gozu 2002) beschrieben. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Zitronenöl (Komiya, Takeuchi, and Harada 2006) und Lavendelöl (Chioca et al. 2013) den Serotoninmetabolismus beeinflussen und entsprechende antidepressive und anxiolytische Eigenschaften beschrieben wurden. In diesem Zusammenhang wurde noch beobachtet, dass die erfolgreiche Steigerung der HRV mittels

Biofeedback-Verfahren mit einer Reduktion der depressiven Symptome assoziiert ist (Siepmann et al. 2008). Des Weiteren scheint nicht nur die Exposition zu bestimmten Düften, sondern auch das “training” des olfaktorischen Systems einen therapeutischen Effekt mit Rückgang der depressiven Symptome zu haben (Birte-Antina et al. 2018). Diese Beobachtung kann durch die Stimulation des limbischen Systems und der autonomen Modulation erklärt werden. Durch die Entwicklung von unserem Verfahren, welches sowohl das olfaktorische System stimuliert als auch das autonome System eruiert, ist es nicht nur möglich einen diagnostischen sondern auch ein therapeutischen Effekt zu erzielen.

Nur fünf der klinischen Probanden nahmen keine Psychopharmaka zum Zeitpunkt der Studie ein, so dass ein möglicher Effekt durch die Medikation diskutiert werden sollte. Ein case report beschreibt eine Duloxetin-induzierte Dysosmie (Yoshida, Fukuchi, and Sugawara 2017). Einige Studien konnten keinen direkten Einfluss von Psychopharmaka auf die olfaktorische Wahrnehmung nachweisen (Martzke, Kopala, and Good 1997, Pause et al. 2001), andere zeigen eine Reduktion der olfaktorischen Defizite unter der Therapie mit Psychopharmaka (Pause et al. 2005, Pabel et al. 2018).

Bezüglich der restlichen Medikation nahmen 17 Patienten und ein Kontrollproband nicht-opioide und opioidhaltige Analgetika. Eine Studie zeigte mittels des „Sniffin' Sticks“ Tests einen Zusammenhang zwischen der Analgetikaeinnahme und den olfaktorischen Defiziten (Mizera et al. 2017). Aufgrund des unterschiedlichen Verfahrens in unserer Studie (keine Bestimmung der Detektionsschwelle im Sinne detektierter niedrigster Konzentration) ist es aktuell nicht möglich zu bestimmen, ob die analgetische Medikation die hier getesteten Parameter wie RT beeinflusst.

Bezüglich der HRV-Messung nahmen sechs Patienten und sechs Kontrollprobanden antihypertensive Medikation. Im Speziellen nahmen drei Patienten und ein Kontrollproband Betablocker ein. Die Mehrheit der Psychopharmaka ist mit Reduktion der HRV assoziiert (Kemp et al. 2014, Licht et al. 2008). Der Effekt der HRV-Reduktion kann allerdings nicht ausschließlich durch die Medikation erklärt werden (Kemp, Quintana, and Malhi 2011, Sarlon, Habich, and Schneider 2015). Die SSRI-Medikation andererseits ist mit einer Erhöhung der HRV und einem kardioprotektiven Effekt assoziiert (Lederbogen et al. 2001, Kidwell and Ellenbroek 2018).

Zusammenfassend konnten wir durch die Anwendung von diesem Verfahren Unterschiede in der olfaktorischen Wahrnehmung von psychosomatischen Patienten und Unterschiede zwischen den verschiedenen Störungskategorien detektieren. Es zeigte sich eine durchgehend kürzere RT sowie eine teilweise signifikant niedrige HRV und höhere subjektive Bewertung bei psychosomatischen Störungen. Die Effektstärke bezüglich der hedonischen Bewertung und der HRV zeigten sich ebenfalls mittelstark bis stark. Des Weiteren zeigte sich ebenfalls eine Korrelation mit dem Störungsschweregrad. Die dSCR-Messung erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Wir interpretieren die Ergebnisse als Ausdruck der sympathischen Hyperaktivierung mit der Folge einer Schreckreaktion und geminderter Herzfrequenzvariabilität v. a. bei der Depression, die an sich einen kardio-vaskulären Risikofaktor darstellt. Eine durch die kürzere RT objektivierbare Anhedonie zeigte sich in Anbetracht der hohen subjektiven Bewertung durch die psychosomatischen Patienten als diskrepant. Die subjektive Bewertung kann interpretiert werden als Folge der emotionalen Auswirkung der Gerüche, v. a. dem Zitrusduft wurde bereits in früheren Studien eine relaxierende Wirkung zugeschrieben.

Limitationen

Die beschriebenen olfaktorischen Defizite in früheren Studien basieren vorwiegend auf der Anwendung der “staircase method”. Indem die Geruchsintensität in unserer Studie durch den Luftdruck definiert wurde, können wir keine Aussage bzgl. der Detektionsschwelle machen. In diesem Zusammenhang wurde beschrieben, dass aktives Riechen wie durch Schnüffeltests andere Ergebnisse erbringen als Verfahren mit Luftfluss-Applikation (Berglund, Berglund, and Lindvall 1986). Dieses könnte im Rahmen des chemischen Verhaltens der Geruchsmoleküle interpretiert werden, wessen Affinität zu den Mukosa-Rezeptoren und Halbwertszeit durch die Flussgeschwindigkeit determiniert sind (Mozell, Kent, and Murphy 1991). Aktives Riechen andererseits ist ein natürlicher Teil des olfaktorischen Prozesses und dessen Mechanik beeinflusst die Geruchspersonen auf unterbewusstem Niveau (Mainland and Sobel 2006). Für die weitere Entwicklung des Verfahrens ist die zusätzliche Applikation anderer durchgesetzter Methodik (z. B. UPSIT) zur Korrelation der Ergebnisse empfohlen.

Ein kritischer Punkt in unserer Studie sind die angewendeten chemischen Geruchsverbindungen, da neben einer Stimulation des

N. Olfactorius eine Stimulation des N. Trigeminus nicht auszuschließen ist.

Des Weiteren wurden die zwei Probandengruppen nicht adäquat nach Alter und Geschlecht angepasst und beide Faktoren könnten die Geruchswahrnehmung beeinflussen.

Wir schlossen Probanden mit Nikotinkonsum aufgrund des negativen Effekts auf der olfaktorischen Wahrnehmung aus. Für die Entwicklung des Verfahrens ist die Testung von nikotinkonsumierenden Probanden und deren Matching nach pack-years notwendig. Das zusätzliche Einschließen einer höheren Probandenzahl kann weitere Ergebnisse bzgl. der Duftprozessierung erbringen und die weitere Verfahrensentwicklung beeinflussen.

9. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde ein neues technisches Verfahren zum Detektieren von olfaktorischen Deviationen bei psychosomatisch Erkrankten getestet mit dem Ziel der Entwicklung eines objektiven diagnostischen Verfahrens. Untersucht wurden die Latenzzeit, die subjektive qualitative Wahrnehmung, die Herzfrequenzänderung und die Hautleitfähigkeitsänderung.

Wir interpretieren die kürzere RT in Zusammenschau mit der veränderten autonomen Reaktion mit niedriger HRV als Widerspiegelung der sympathischen Hyperaktivierung mit höherer Wachsamkeit und Reaktionsbereitschaft. Zusätzlich kann eine kürzere RT als ein objektiver Parameter für die Anhedonie betrachtet werden, die ihrerseits mit der psychosomatischen Erkrankung assoziiert ist bzw. eine veränderte Wahrnehmung der Duftqualität ausdrückt. Wir konnten des Weiteren eine negative Korrelation zwischen der RT und der Symptomlast zeigen. Allerdings soll für zukünftige Projekte auch die Dauer und der Verlauf der Depression mitberücksichtigt werden, da diese ebenfalls einen Effekt auf die Duftwahrnehmung haben.

Die HRV zeigte sich innerhalb der Patientengruppe signifikant niedriger mit mittelstarker bis starker Effektgröße.. Des Weiteren zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation mit der Symptomlast.

Die dSCR-Messung zeigte eine größere Variabilität bei der klinischen Gruppe und eine negative Korrelation mit der Symptomlast ohne signifikanten Effekt wurde beobachtet.

Die oben genannten Parameter, RT und HRV, können als objektive Parameter der Evaluation der Geruchsqualität dienen. Die sich daraus ergebende Anhedonie bei psychosomatischen Erkrankungen steht zu der hohen subjektiven Bewertung als widersprüchlich. Wir interpretieren den Effekt der besseren

subjektiven Wahrnehmung als Ausdruck einer spezifischen emotionalen Antwort, hervorgerufen durch den Geruch selbst.

Dieser Aspekt in Zusammenschau mit den bereits existierenden Daten stellt einen möglichen therapeutischen Ansatz dar.

Zusätzlich ergaben sich gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Störungskategorien, was den Punkt für die weitere Entwicklung der Methodik als diagnostischen Ansatz unterstützt. Patienten mit Depression bewerteten den Grasgeruch signifikant besser im Unterschied zu den Patienten mit somatoformer Störung. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und der Bewertung des Colageruchs, was erneut zeigt, dass in der Untersuchung der olfaktorischen Deviationen bei Essstörung sich nahrungsmittelassoziierte Gerüche eignen.

In dieser Pilotstudie wurde eine kleine Probandenkohorte mit diversen psychosomatischen Diagnosen und möglichst Fehlen von relevanten somatischen Erkrankungen sowie Nikotinkonsum eingeschlossen. Für die weitere Entwicklung der Methode sind dementsprechend größere Probandengruppen, gematcht nach Begleiterkrankungen und Nikotinkonsum-Status notwendig. Somit kann sowohl der diagnostische Ansatzpunkt bei den verschiedenen Störungskategorien entwickelt werden als auch später ein therapeutischer Ansatz durch die Anwendung von

verschiedenen Gerüchen mit nachgewiesener Wirkung auf das autonome ZNS.

Referenzen

- Adler, Rolf., and Thure von. Uexküll. 2010. *Psychosomatische Medizin: Modelle ärztlichen Denkens und Handelns ; mit 130 Tabellen*. München [u. a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Adler, Rolf., and Thure von. Uexküll. 2010. *Psychosomatische Medizin: Modelle ärztlichen Denkens und Handelns ; mit 130 Tabellen*. München [u. a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Alaoui-Ismaïli, O., E. Vernet-Maury, A. Dittmar, G. Delhomme, and J. Chanel. 1997. "Odor Hedonics: Connection With Emotional Response Estimated by Autonomic Parameters." *Chemical Senses* 22 (3): 237–48. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.3.237>.
- Albrecht, J., T. Schreder, A. M. Kleemann, V. Schöpf, R. Kopietz, A. Anzinger, M. Demmel, J. Linn, B. Kettenmann, and M. Wiesmann. 2009. "Olfactory Detection Thresholds and Pleasantness of a Food-Related and a Non-Food Odour in Hunger and Satiety." *Rhinology* 47 (2): 160–65.
- Andreassi, J.L. 2006. *Psychophysiology: Human Behavior & Physiological Response*.
- Araneda, Ricardo C., Abhay D. Kini, and Stuart Firestein. 2000. "The Molecular Receptive Range of an Odorant Receptor." *Nature Neuroscience* 3 (12): 1248–55. <https://doi.org/10.1038/81774>.

- Arcelus, Jon. 2011. "Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders: A Meta-Analysis of 36 Studies." *Archives of General Psychiatry* 68 (7): 724. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.74>.
- Aschenbrenner, Katja, Ninette Scholze, Peter Joraschky, and Thomas Hummel. 2008. "Gustatory and Olfactory Sensitivity in Patients with Anorexia and Bulimia in the Course of Treatment." *Journal of Psychiatric Research* 43 (2): 129–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.003>.
- Atanasova, Boriana, Wissam El-Hage, Claire Chabanet, Philippe Gaillard, Catherine Belzung, and Vincent Camus. 2010. "Olfactory Anhedonia and Negative Olfactory Alliesthesia in Depressed Patients." *Psychiatry Research* 176 (2–3): 190–96. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.016>.
- Atanasova, Boriana, Philippe Gaillard, Frédéric Minier, Catherine Belzung, and Wissam El-Hage. 2012. "Hedonic Olfactory Perception in Depression: Relationship between Self-Evaluation and Autonomic Response." *Psychology* 03 (11): 959–65. <https://doi.org/10.4236/psych.2012.311144>.
- Atanasova, Boriana, Jérôme Graux, Wissam El Hage, Caroline Hommet, Vincent Camus, and Catherine Belzung. 2008. "Olfaction: A Potential Cognitive Marker of Psychiatric Disorders." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (7): 1315–25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.003>.

- Bensafi, M. 2002. "Autonomic Nervous System Responses to Odours: The Role of Pleasantness and Arousal." *Chemical Senses* 27 (8): 703–9. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.703>.
- Bensafi, M., C. Rouby, V. Farget, B. Bertrand, M. Vigouroux, and A. Holley. 2002. "Autonomic Nervous System Responses to Odours: The Role of Pleasantness and Arousal." *Chemical Senses* 27 (8): 703–9.
- Bensafi, M, C Rouby, V Farget, M Vigouroux, and A Holley. 2002. "Asymmetry of Pleasant vs. Unpleasant Odor Processing during Affective Judgment in Humans." *Neuroscience Letters* 328 (3): 309–13. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00548-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00548-7).
- Berglund, B., U. Berglund, and T. Lindvall. 1986. "Theory and Methods for Odor Evaluation." *Experientia* 42 (3): 280–87.
- Bettina M. Pause. 2012. "Processing of Body Odor Signals by the Human Brain." <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9108-2>.
- Birte-Antina, Wegener, Croy Ilona, Hähner Antje, and Hummel Thomas. 2018. "Olfactory Training with Older People: Olfactory Training." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33 (1): 212–20. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>.
- Boesveldt, S., J. Frasnelli, A.R. Gordon, and J.N. Lundström. 2010. "The Fish Is Bad: Negative Food Odors Elicit Faster and More Accurate Reactions than Other Odors." *Biological Psychology* 84 (2): 313–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.03.006>.

- Bora, Emre, Dennis Velakoulis, and Mark Walterfang. 2016. "Social Cognition in Huntington's Disease: A Meta-Analysis." *Behavioural Brain Research* 297 (January): 131–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001>.
- Bradley, Margaret M., Tammy Silakowski, and Peter J. Lang. 2008. "Fear of Pain and Defensive Activation☆:" *Pain* 137 (1): 156–63. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.027>.
- Brauchli, Peter, Peter B. Rüegg, Franz Etzweiler, and Hans Zeier. 1995. "Electrocortical and Autonomic Alteration by Administration of a Pleasant and an Unpleasant Odor." *Chemical Senses* 20 (5): 505–15. <https://doi.org/10.1093/chemse/20.5.505>.
- Brewer, Warrick J., Stephen J. Wood, Christos Pantelis, Gregor E. Berger, David L. Copolov, and Patrick D. McGorry. 2007. "Olfactory Sensitivity through the Course of Psychosis: Relationships to Olfactory Identification, Symptomatology and the Schizophrenia Odour." *Psychiatry Research* 149 (1–3): 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.03.005>.
- Brown, Lydia, Chandan Karmakar, Richard Gray, Ripu Jindal, Terrence Lim, and Christina Bryant. 2018. "Heart Rate Variability Alterations in Late Life Depression: A Meta-Analysis." *Journal of Affective Disorders* 235 (August): 456–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.071>.
- Bulik, Cynthia M., Patrick F. Sullivan, Federica Tozzi, Helena Furberg, Paul Lichtenstein, and Nancy L. Pedersen. 2006. "Prevalence,

- Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa.” *Archives of General Psychiatry* 63 (3): 305.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.305>.
- Bulsing, Patricia J., Monique A.M. Smeets, Thomas Hummel, and Marcel A. van den Hout. 2007. “Influence of Chemosensory Pain-Expectancy on Olfactory Event-Related Potentials.” *NeuroImage* 38 (1): 164–70.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.024>.
- Burkhardt, Susan C.A., Frank H. Wilhelm, Alicia E. Meuret, Jens Blechert, and Walton T. Roth. 2010. “Temporal Stability and Coherence of Anxiety, Dyspnea, and Physiological Variables in Panic Disorder.” *Biological Psychology* 85 (2): 226–32.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.07.005>.
- Buschhüter, D., M. Smitka, S. Puschmann, J. C. Gerber, M. Witt, N. D. Abolmaali, and T. Hummel. 2008. “Correlation between Olfactory Bulb Volume and Olfactory Function.” *NeuroImage* 42 (2): 498–502.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>.
- Caminiti, Fabrizia, Simona De Salvo, Maria Cristina De Cola, Margherita Russo, Placido Bramanti, Silvia Marino, and Rosella Ciarleo. 2014. “Detection of Olfactory Dysfunction Using Olfactory Event Related Potentials in Young Patients with Multiple Sclerosis.” Edited by Steven Jacobson. *PLoS ONE* 9 (7): e103151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103151>.

- Campbell, Stephanie, and Glenda Macqueen. 2004. "The Role of the Hippocampus in the Pathophysiology of Major Depression." *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 29 (6): 417–26.
- Carnevali, Luca, Julian F. Thayer, Jos F. Brosschot, and Cristina Ottaviani. 2017. "Heart Rate Variability Mediates the Link between Rumination and Depressive Symptoms: A Longitudinal Study." *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, November. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.11.002>.
- Chen, Ben, Rita Klarmann, Matthias Israel, Yuping Ning, Romain Colle, and Thomas Hummel. 2019. "Difference of Olfactory Deficit in Patients with Acute Episode of Schizophrenia and Major Depressive Episode." *Schizophrenia Research* 212 (October): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.004>.
- Chen, D. 2005. "The Effect of Emotion and Personality on Olfactory Perception." *Chemical Senses* 30 (4): 345–51. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji029>.
- Chioca, Lea R., Marcelo M. Ferro, Irinéia P. Baretta, Sara M. Oliveira, Cássia R. Silva, Juliano Ferreira, Estela M. Losso, and Roberto Andreatini. 2013. "Anxiolytic-like Effect of Lavender Essential Oil Inhalation in Mice: Participation of Serotonergic but Not GABAA/Benzodiazepine Neurotransmission." *Journal of Ethnopharmacology* 147 (2): 412–18. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.028>.

- Clepce, Marion, Andrea Gossler, Karin Reich, Johannes Kornhuber, and Norbert Thuerauf. 2010. "The Relation between Depression, Anhedonia and Olfactory Hedonic Estimates—A Pilot Study in Major Depression." *Neuroscience Letters* 471 (3): 139–43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.027>.
- Clepce, Marion, Karin Reich, Andrea Gossler, Johannes Kornhuber, and Norbert Thuerauf. 2012. "Olfactory Abnormalities in Anxiety Disorders." *Neuroscience Letters* 511 (1): 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.034>.
- Cortese, Bernadette M., Kimberly Leslie, and Thomas W. Uhde. 2015. "Differential Odor Sensitivity in PTSD: Implications for Treatment and Future Research." *Journal of Affective Disorders* 179 (July): 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.026>.
- Crespo-Facorro, Benedicto, Sergio Paradiso, Nancy C. Andreasen, Daniel S. O'Leary, G. Leonard Watkins, Laura L. B. Ponto, and Richard D. Hichwa. 2001. "Neural Mechanisms of Anhedonia in Schizophrenia: A PET Study of Response to Unpleasant and Pleasant Odors." *JAMA* 286 (4): 427. <https://doi.org/10.1001/jama.286.4.427>.
- Crider, Andrew. 2008. "Personality and Electrodermal Response Lability: An Interpretation." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 33 (3): 141–48. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9057-y>.

- Croy, Ilona, Steven Nordin, and Thomas Hummel. 2014. "Olfactory Disorders and Quality of Life--an Updated Review." *Chemical Senses* 39 (3): 185–94. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>.
- Culbert, Kristen M., Sarah E. Racine, and Kelly L. Klump. 2015. "Research Review: What We Have Learned about the Causes of Eating Disorders - a Synthesis of Sociocultural, Psychological, and Biological Research." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 56 (11): 1141–64. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12441>.
- Cumming, Amanda G., Natasha L. Matthews, and Sohee Park. 2011. "Olfactory Identification and Preference in Bipolar Disorder and Schizophrenia." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261 (4): 251–59. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0145-7>.
- Dahlslett, Sarah Bettina, Oender Goektas, Felix Schmidt, Lutz Harms, Heidi Olze, and Franca Fleiner. 2012. "Psychophysiological and Electrophysiological Testing of Olfactory and Gustatory Function in Patients with Multiple Sclerosis." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 269 (4): 1163–69. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1812-7>.

- Daniels, Judith K., and Eric Vermetten. 2016. "Odor-Induced Recall of Emotional Memories in PTSD—Review and New Paradigm for Research." *Experimental Neurology* 284 (October): 168–80. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.08.001>.
- Delmaire, Christine, Eve M. Dumas, Michael A. Sharman, Simon J. A. van den Bogaard, Romain Valabregue, Céline Jauffret, Damian Justo, et al. 2013. "The Structural Correlates of Functional Deficits in Early Huntington's Disease." *Human Brain Mapping* 34 (9): 2141–53. <https://doi.org/10.1002/hbm.22055>.
- Dignon, Andrée, Angela Beardsmore, Sean Spain, and Ann Kuan. 2006. "'Why I Won't Eat': Patient Testimony from 15 Anorexics Concerning the Causes of Their Disorder." *Journal of Health Psychology* 11 (6): 942–56. <https://doi.org/10.1177/1359105306069097>.
- Doberenz, Sigrun, Walton T. Roth, Eileen Wollburg, Christoph Breuninger, and Sunyoung Kim. 2010. "Twenty-Four Hour Skin Conductance in Panic Disorder." *Journal of Psychiatric Research* 44 (16): 1137–47. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.012>.
- Doty, R. L., P. Shaman, and M. Dann. 1984. "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A Standardized Microencapsulated Test of Olfactory Function." *Physiology & Behavior* 32 (3): 489–502.

- Doty, R. L., P. J. Snyder, G. R. Huggins, and L. D. Lowry. 1981. "Endocrine, Cardiovascular, and Psychological Correlated of Olfactory Sensitivity Changes during the Human Menstrual Cycle." *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 95 (1): 45–60.
- Doty, R., P. Shaman, S. Applebaum, R. Giberson, L. Siksorski, and L. Rosenberg. 1984. "Smell Identification Ability: Changes with Age." *Science* 226 (4681): 1441–43. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>.
- Doty, Richard L., and E. Leslie Cameron. 2009. "Sex Differences and Reproductive Hormone Influences on Human Odor Perception." *Physiology & Behavior* 97 (2): 213–28. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>.
- Doty, Richard L., Richard Smith, Donald A. Mckeown, and Jaya Raj. 1994. "Tests of Human Olfactory Function: Principal Components Analysis Suggests That Most Measure a Common Source of Variance." *Perception & Psychophysics* 56 (6): 701–7. <https://doi.org/10.3758/BF03208363>.
- Drevets, W. C. 2007. "Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1121 (1): 499–527. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>.
- Drevets, Wayne C. 2007. "Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression." *Annals of the New York Academy of Sciences*

<https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>.

Elsaesser, Rebecca, and Jacques Paysan. 2007. “The Sense of Smell, Its Signalling Pathways, and the Dichotomy of Cilia and Microvilli in Olfactory Sensory Cells.” *BMC Neuroscience* 8 (S3). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-S3-S1>.

Erb, Katharina, Georg Bohner, Lutz Harms, Oender Goektas, Franca Fleiner, Esther Dommès, Felix Alexander Schmidt, Bettina Dahlslett, and Lutz Lüdemann. 2012. “Olfactory Function in Patients with Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging Study.” *Journal of the Neurological Sciences* 316 (1–2): 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.031>.

Etkin, Amit, and Tor D. Wager. 2007. “Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia.” *The American Journal of Psychiatry* 164 (10): 1476–88. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>.

Fauser, Susanne, and Hayrettin Tumani. 2017. “Epilepsy.” *Handbook of Clinical Neurology* 146: 259–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804279-3.00015-0>.

Fedoroff, I. C., S. A. Stoner, A. E. Andersen, R. L. Doty, and B. J. Rolls. 1995. “Olfactory Dysfunction in Anorexia and Bulimia Nervosa.” *The International Journal of Eating Disorders* 18 (1): 71–77.

- Firestein, Stuart. 2001. "How the Olfactory System Makes Sense of Scents." *Nature* 413 (6852): 211–18.
<https://doi.org/10.1038/35093026>.
- Frank, Guido K. W. 2016. "The Perfect Storm - A Bio-Psycho-Social Risk Model for Developing and Maintaining Eating Disorders." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10 (March).
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00044>.
- Frank, Guido K.W., Megan E. Shott, and Marisa C. DeGuzman. 2019. "The Neurobiology of Eating Disorders." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 28 (4): 629–40.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.05.007>.
- Frank, Robert A, Mario F Dulay, and Robert C Gesteland. 2003. "Assessment of the Sniff Magnitude Test as a Clinical Test of Olfactory Function." *Physiology & Behavior* 78 (2): 195–204.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00965-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00965-4).
- Freedman, Lauren W., Angela Scarpa Scerbo, Michael E. Dawson, Adrian Raine, William O. McClure, and Peter H. Venables. 1994. "The Relationship of Sweat Gland Count to Electrodermal Activity." *Psychophysiology* 31 (2): 196–200.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb01040.x>.
- Freyberger, Harald J. 2011. *Kompendium Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Fröhlich, Christine, Frank Jacobi, and Hans-Ulrich Wittchen. 2006. "DSM-IV Pain Disorder in the General Population. An

- Exploration of the Structure and Threshold of Medically Unexplained Pain Symptoms.” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256 (3): 187–96. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0625-3>.
- Gasquoine, Philip Gerard. 2014. “Contributions of the Insula to Cognition and Emotion.” *Neuropsychology Review* 24 (2): 77–87. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9>.
- Giessel, Andrew J, and Sandeep Robert Datta. 2014. “Olfactory Maps, Circuits and Computations.” *Current Opinion in Neurobiology* 24 (February): 120–32. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.09.010>.
- Goektas, O., F. Schmidt, G. Bohner, K. Erb, L. Ludemann, B. Dahlslett, L. Harms, and F. Fleiner. 2011. “Olfactory Bulb Volume and Olfactory Function in Patients with Multiple Sclerosis.” *Rhinology* 49 (2): 221–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.136>.
- Good, Kimberley P., Philip Tibbo, Heather Milliken, David Whitehorn, Maria Alexiadis, Nancy Robertson, and Lili C. Kopala. 2010. “An Investigation of a Possible Relationship between Olfactory Identification Deficits at First Episode and Four-Year Outcomes in Patients with Psychosis.” *Schizophrenia Research* 124 (1–3): 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.010>.
- Good, Kimberley P., David Whitehorn, Qing Rui, Heather Milliken, and Lili C. Kopala. 2006. “Olfactory Identification Deficits in First-

- Episode Psychosis May Predict Patients at Risk for Persistent Negative and Disorganized or Cognitive Symptoms.” *The American Journal of Psychiatry* 163 (5): 932–33.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.932>.
- Gorini, Alessandra, Eric Griez, Anna Petrova, and Giuseppe Riva. 2010. “Assessment of the Emotional Responses Produced by Exposure to Real Food, Virtual Food and Photographs of Food in Patients Affected by Eating Disorders.” *Annals of General Psychiatry* 9 (1). <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-30>.
- Gottfried, Jay A. 2010. “Central Mechanisms of Odour Object Perception.” *Nature Reviews Neuroscience* 11 (9): 628–41.
<https://doi.org/10.1038/nrn2883>.
- Gouveri, E., M. Katotomichelakis, H. Gouveris, V. Danielides, E. Maltezos, and N. Papanas. 2014. “Olfactory Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: An Additional Manifestation of Microvascular Disease?” *Angiology* 65 (10): 869–76.
<https://doi.org/10.1177/0003319714520956>.
- Grapperon, J., A.-C. Pignol, and J. Vion-Dury. 2012. “[The measurement of electrodermal activity].” *L’Encephale* 38 (2): 149–55.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.05.004>.
- Gray, A. J., V. Staples, K. Murren, A. Dhariwal, and P. Bentham. 2001. “Olfactory Identification Is Impaired in Clinic-Based Patients with Vascular Dementia and Senile Dementia of Alzheimer

Type." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 16 (5): 513–17.

Greetfeld, M., U. Cuntz, and U. Voderholzer. 2012. "Pharmakotherapie von Anorexia nervosa und Bulimia nervosa: State of the Art." *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* 80 (01): 9–16. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281845>.

Gross-Isseroff, Ruth, Keren Luca-Haimovici, Yehuda Sasson, Seth Kindler, Moshe Kotler, and Joseph Zohar. 1994. "Olfactory Sensitivity in Major Depressive Disorder and Obsessive Compulsive Disorder." *Biological Psychiatry* 35 (10): 798–802. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91142-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91142-8).

Haehner, Antje, Antje Rodewald, Johannes C. Gerber, and Thomas Hummel. 2008. "Correlation of Olfactory Function with Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb." *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 134 (6): 621–24. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>.

Haller, Heidemarie, Holger Cramer, Romy Lauche, and Gustav Dobos. 2015. "Somatoform Disorders and Medically Unexplained Symptoms in Primary Care." *Deutsches Arzteblatt International* 112 (16): 279–87. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0279>.

Havlíček, Jan, Lenka Nováková, Marta Vondrová, Ales A. Kubena, Jaroslava Valentová, and S. Craig Roberts. 2012. "Olfactory Perception Is Positively Linked to Anxiety in Young Adults." *Perception* 41 (10): 1246–61. <https://doi.org/10.1068/p7244>.

- Hawkes, C. H., and B. C. Shephard. 1998. "Olfactory Evoked Responses and Identification Tests in Neurological Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 855 (November): 608–15.
- Hawkes, Christopher. 2003. "Olfaction in Neurodegenerative Disorder." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (4): 364–72. <https://doi.org/10.1002/mds.10379>.
- Hay, Phillipa J, Stephen Touyz, and Rishi Sud. 2012. "Treatment for Severe and Enduring Anorexia Nervosa: A Review." *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 46 (12): 1136–44. <https://doi.org/10.1177/0004867412450469>.
- Haze, Shinichiro, Keiko Sakai, and Yoko Gozu. 2002. "Effects of Fragrance Inhalation on Sympathetic Activity in Normal Adults." *Japanese Journal of Pharmacology* 90 (3): 247–53.
- Henion, Karl E. 1971. "Odor Pleasantness and Intensity: A Single Dimension?" *Journal of Experimental Psychology* 90 (2): 275–79. <https://doi.org/10.1037/h0031549>.
- Heuberger, Eva, Tapanee Hongratanaworakit, and Gerhard Buchbauer. 2006. "East Indian Sandalwood and α -Santalol Odor Increase Physiological and Self-Rated Arousal in Humans." *Planta Medica* 72 (9): 792–800. <https://doi.org/10.1055/s-2006-941544>.
- Hilderink, P. H., R. Collard, J. G. M. Rosmalen, and R. C. Oude Voshaar. 2013. "Prevalence of Somatoform Disorders and Medically

- Unexplained Symptoms in Old Age Populations in Comparison with Younger Age Groups: A Systematic Review.” *Ageing Research Reviews* 12 (1): 151–56.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.004>.
- Hoenen, Matthias, Oliver T. Wolf, and Bettina M. Pause. 2017. “The Impact of Stress on Odor Perception.” *Perception* 46 (3–4): 366–76. <https://doi.org/10.1177/0301006616688707>.
- Holinski, Franca, Felix Schmidt, Sarah B. Dahlslett, Lutz Harms, Georg Böhner, and Heidi Olze. 2014. “MRI Study: Objective Olfactory Function and CNS Pathologies in Patients with Multiple Sclerosis.” *European Neurology* 72 (3–4): 157–62.
<https://doi.org/10.1159/000362165>.
- Houghton, David C., Samuel L. Howard, Thomas W. Uhde, Caitlin Paquet, Rodney J. Schlosser, and Bernadette M. Cortese. 2019. “Odor Sensitivity Impairment: A Behavioral Marker of Psychological Distress?” *CNS Spectrums* 24 (04): 404–12.
<https://doi.org/10.1017/S1092852918001177>.
- Hudry, J. 2002. “Ratings of Different Olfactory Judgements in Schizophrenia.” *Chemical Senses* 27 (5): 407–16.
<https://doi.org/10.1093/chemse/27.5.407>.
- Hummel, T., B. Sekinger, S.R. Wolf, E. Pauli, and G. Kobal. 1997. “‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination

- and Olfactory Threshold.” *Chemical Senses* 22 (1): 39–52.
<https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
- Hummel, T., M. Smitka, S. Puschmann, J. C. Gerber, B. Schaal, and D. Buschhüter. 2011. “Correlation between Olfactory Bulb Volume and Olfactory Function in Children and Adolescents.” *Experimental Brain Research* 214 (2): 285–91.
<https://doi.org/10.1007/s00221-011-2832-7>.
- Hummel, Thomas, Sophia Henkel, Simona Negoias, José R. B. Galván, Vasyl Bogdanov, Peter Hopp, Susanne Hallmeyer-Elgner, Johannes Gerber, Ulrike Reuner, and Antje Haehner. 2013. “Olfactory Bulb Volume in Patients with Temporal Lobe Epilepsy.” *Journal of Neurology* 260 (4): 1004–8.
<https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x>.
- Iacono, W. G., D. T. Lykken, L. J. Peloquin, A. E. Lumry, R. H. Valentine, and V. B. Tuason. 1983. “Electrodermal Activity in Euthymic Unipolar and Bipolar Affective Disorders. A Possible Marker for Depression.” *Archives of General Psychiatry* 40 (5): 557–65.
- Igarashi, Miho, Harumi Ikei, Chorong Song, and Yoshifumi Miyazaki. 2014. “Effects of Olfactory Stimulation with Rose and Orange Oil on Prefrontal Cortex Activity.” *Complementary Therapies in Medicine* 22 (6): 1027–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.09.003>.

- Jamison, DT, JG Breamn, and AR Measham. 2006. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd Edition. Oxford University Press.
- Jandl, Martin, Juergen Steyer, and Wolfgang P. Kaschka. 2010. "Suicide Risk Markers in Major Depressive Disorder: A Study of Electrodermal Activity and Event-Related Potentials." *Journal of Affective Disorders* 123 (1–3): 138–49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.09.011>.
- Jiang, Yifei, Raymund Y. K. Pun, Katrina Peariso, Katherine D. Holland, Qingquan Lian, and Steve C. Danzer. 2015. "Olfactory Bulbectomy Leads to the Development of Epilepsy in Mice." *PloS One* 10 (9): e0138178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138178>.
- Jung, Yong G., Jun-Seok Lee, and Gi C. Park. 2014. "Does Post-Infectious Olfactory Loss Affect Mood More Severely than Chronic Sinusitis with Olfactory Loss?: The Effect of Post-Infectious Olfactory Loss on Mood." *The Laryngoscope* 124 (11): 2456–60. <https://doi.org/10.1002/lary.24691>.
- Kaczurkin, Antonia N., and Edna B. Foa. 2015. "Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety Disorders: An Update on the Empirical Evidence." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17 (3): 337–46.
- Katotomichelakis, Michael, Dimitrios Balatsouras, Gregory Tripsianis, Spiros Davris, Nikolaos Maroudias, Vassilios Danielides, and

- Constantinos Simopoulos. 2007. "The Effect of Smoking on the Olfactory Function." *Rhinology* 45 (4): 273–80.
- Katotomichelakis, Michael, Efthimios Simopoulos, Nan Zhang, Gregory Tripsianis, Gerasimos Danielides, Miltos Livaditis, Claus Bachert, and Vassilios Danielides. 2013. "Olfactory Dysfunction and Asthma as Risk Factors for Poor Quality of Life in Upper Airway Diseases." *American Journal of Rhinology & Allergy* 27 (4): 293–98. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3903>.
- Kayser, Jürgen, Craig E. Tenke, Dolores Malaspina, Christopher J. Kroppmann, Jennifer D. Schaller, Andrew Deptula, Nathan A. Gates, Jill M. Harkavy-Friedman, Roberto Gil, and Gerard E. Bruder. 2010. "Neuronal Generator Patterns of Olfactory Event-Related Brain Potentials in Schizophrenia: Olfactory ERP Generator Patterns in Schizophrenia." *Psychophysiology*, April, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01013.x>.
- Keller, Andreas. 2011. "Attention and Olfactory Consciousness." *Frontiers in Psychology* 2: 380. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00380>.
- Kemp, Andrew H., Andre R. Brunoni, Itamar S. Santos, Maria A. Nunes, Eduardo M. Dantas, Roberta Carvalho de Figueiredo, Alexandre C. Pereira, et al. 2014. "Effects of Depression, Anxiety, Comorbidity, and Antidepressants on Resting-State Heart Rate and Its Variability: An ELSA-Brasil Cohort Baseline Study."

- American Journal of Psychiatry* 171 (12): 1328–34.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121605>.
- Kemp, Andrew H., Daniel S. Quintana, and Gin S. Malhi. 2011. “Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors on Heart Rate Variability: Methodological Issues, Medical Comorbidity, and Clinical Relevance.” *Biological Psychiatry* 69 (8): e25–26.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.035>.
- Keski-Rahkonen, Anna, and Linda Mustelin. 2016. “Epidemiology of Eating Disorders in Europe: Prevalence, Incidence, Comorbidity, Course, Consequences, and Risk Factors.” *Current Opinion in Psychiatry* 29 (6): 340–45.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>.
- Kidwell, Meyrick, and Bart A. Ellenbroek. 2018. “Heart and Soul: Heart Rate Variability and Major Depression.” *Behavioural Pharmacology* 29 (April): 152–64.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000387>.
- Kiecolt-Glaser, Janice K., Jennifer E. Graham, William B. Malarkey, Kyle Porter, Stanley Lemeshow, and Ronald Glaser. 2008. “Olfactory Influences on Mood and Autonomic, Endocrine, and Immune Function.” *Psychoneuroendocrinology* 33 (3): 328–39.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.11.015>.
- King, Joseph A., Guido K.W. Frank, Paul M. Thompson, and Stefan Ehrlich. 2018. “Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying

- Dynamic Alterations.” *Biological Psychiatry* 83 (3): 224–34.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.011>.
- Kohli, Preeti, Zachary M. Soler, Shaun A. Nguyen, John S. Muus, and Rodney J. Schlosser. 2016. “The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review.” *Chemical Senses* 41 (6): 479–86. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>.
- Komiya, Migiwa, Takashi Takeuchi, and Etsumori Harada. 2006. “Lemon Oil Vapor Causes an Anti-Stress Effect via Modulating the 5-HT and DA Activities in Mice.” *Behavioural Brain Research* 172 (2): 240–49. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.05.006>.
- Komori, T., R. Fujiwara, M. Tanida, and J. Nomura. 1995. “Potential Antidepressant Effects of Lemon Odor in Rats.” *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 5 (4): 477–80.
- Kondo, Hiroko, Toshi Matsuda, Motoyuki Hashiba, and Shunkichi Baba. 1998. “A Study of the Relationship Between the T&T Olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese Population.” *American Journal of Rhinology* 12 (5): 353–58.
<https://doi.org/10.2500/105065898780182390>.
- Kontaris, Ioannis, Brett S. East, and Donald A. Wilson. 2020. “Behavioral and Neurobiological Convergence of Odor, Mood and Emotion: A Review.” *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 14 (March).
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00035>.

- Krusemark, Elizabeth A., and Wen Li. 2012. "Enhanced Olfactory Sensory Perception of Threat in Anxiety: An Event-Related FMRI Study." *Chemosensory Perception* 5 (1): 37–45. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9111-7>.
- Laing, D.G. 2003. "Relationship between Molecular Structure, Concentration and Odor Qualities of Oxygenated Aliphatic Molecules." *Chemical Senses* 28 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1093/chemse/28.1.57>.
- Larsson, M., D. Finkel, and N. L. Pedersen. 2000. "Odor Identification: Influences of Age, Gender, Cognition, and Personality." *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 55 (5): P304-310.
- Laudien, Joachim H., Dennis Küster, Bernfried Sojka, Roman Ferstl, and Bettina M. Pause. 2006. "Central Odor Processing in Subjects Experiencing Helplessness." *Brain Research* 1120 (1): 141–50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.090>.
- Lawless, Harry. 1991. "Effects of Odors on Mood and Behavior: Aromatherapy and Related Effects." In *The Human Sense of Smell*, edited by David G. Laing, Richard L. Doty, and Winrich Breipohl, 361–86. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-76223-9_17.
- Lederbogen, F., C. Gernoth, B. Weber, M. Colla, A. Kniest, I. Heuser, and M. Deuschle. 2001. "Antidepressive Treatment with Amitriptyline and Paroxetine: Comparable Effects on Heart

- Rate Variability." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21 (2): 238–39.
- LeDoux, Joseph. 2012. "Rethinking the Emotional Brain." *Neuron* 73 (4): 653–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>.
- Li, Qianlu, Deyu Yang, Juan Wang, Li Liu, Guibo Feng, Juan Li, Juan Liao, Youdong Wei, and Zhiwei Li. 2015. "Reduced Amount of Olfactory Receptor Neurons in the Rat Model of Depression." *Neuroscience Letters* 603 (August): 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.007>.
- Licht, Carmilla M. M., Eco J. C. de Geus, Frans G. Zitman, Witte J. G. Hoogendijk, Richard van Dyck, and Brenda W. J. H. Penninx. 2008. "Association Between Major Depressive Disorder and Heart Rate Variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)." *Archives of General Psychiatry* 65 (12): 1358. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1358>.
- Lieb, Roselind, Gunther Meinlschmidt, and Ricardo Araya. 2007. "Epidemiology of the Association between Somatoform Disorders and Anxiety and Depressive Disorders: An Update." *Psychosomatic Medicine* 69 (9): 860–63. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b0103>.
- Lin, Hsiao-Pei, Hung-Yu Lin, Wei-Lun Lin, and Andrew Chih-Wei Huang. 2011. "Effects of Stress, Depression, and Their Interaction on Heart Rate, Skin Conductance, Finger Temperature, and Respiratory Rate: Sympathetic-Parasympathetic Hypothesis of

- Stress and Depression.” *Journal of Clinical Psychology* 67 (10): 1080–91. <https://doi.org/10.1002/jclp.20833>.
- Locatelli, Marco, Laura Bellodi, Barbara Grassi, and Silvio Scarone. 1996. “EEG Power Modifications in Obsessive-Compulsive Disorder during Olfactory Stimulation.” *Biological Psychiatry* 39 (5): 326–31. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00172-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00172-7).
- Lock, James, Kathleen Kara Fitzpatrick, William S. Agras, Noam Weinbach, and Booil Jo. 2018. “Feasibility Study Combining Art Therapy or Cognitive Remediation Therapy with Family-Based Treatment for Adolescent Anorexia Nervosa: Family-Based Treatment in Anorexia Nervosa.” *European Eating Disorders Review* 26 (1): 62–68. <https://doi.org/10.1002/erv.2571>.
- Lombion-Pouthier, Sandrine, Pierre Vandel, Sylvie Nezelof, Emmanuel Haffen, and Jean-Louis Millot. 2006. “Odor Perception in Patients with Mood Disorders.” *Journal of Affective Disorders* 90 (2–3): 187–91. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.012>.
- Lucassen, Elisabeth B., Anthony Turel, Amy Knehans, Xuemei Huang, and Paul Eslinger. 2016. “Olfactory Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Scoping Review of the Literature.” *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 6 (March): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.12.002>.
- Mainland, Joel, and Noam Sobel. 2006. “The Sniff Is Part of the Olfactory Percept.” *Chemical Senses* 31 (2): 181–96. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj012>.

- Malnic, Bettina, Junzo Hirono, Takaaki Sato, and Linda B Buck. 1999. "Combinatorial Receptor Codes for Odors." *Cell* 96 (5): 713–23. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4).
- Marazziti, Donatella, Marianna Abelli, Stefano Baroni, Barbara Carpita, Carla E. Ramacciotti, and Liliana Dell'Osso. 2015. "Neurobiological Correlates of Social Anxiety Disorder: An Update." *CNS Spectrums* 20 (2): 100–111. <https://doi.org/10.1017/S109285291400008X>.
- Martin, Patrick. 2003. "The Epidemiology of Anxiety Disorders: A Review." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5 (3): 281–98.
- Martzke, Jeffrey S, Lili C Kopala, and Kimberley P Good. 1997. "Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders: Review and Methodological Considerations." *Biological Psychiatry* 42 (8): 721–32. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00442-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00442-8).
- Matsunaga, Masahiro, Tokiko Isowa, Kaori Yamakawa, Yoko Kawanishi, Hirohito Tsuboi, Hiroshi Kaneko, Norihiro Sadato, et al. 2011. "Psychological and Physiological Responses to Odor-Evoked Autobiographic Memory." *Neuro Endocrinology Letters* 32 (6): 774–80.
- McTeague, Lisa M., Peter J. Lang, Marie-Claude Laplante, Bruce N. Cuthbert, Cyd C. Strauss, and Margaret M. Bradley. 2009. "Fearful Imagery in Social Phobia: Generalization, Comorbidity, and Physiological Reactivity." *Biological Psychiatry* 65 (5): 374–82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.023>.

- Mestanikova, A., I. Ondrejka, M. Mestanik, I. Hrtanek, E. Snircova, and I. Tonhajzerova. 2016. "Electrodermal Activity in Adolescent Depression." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 935: 83–88. https://doi.org/10.1007/5584_2016_40.
- Mizera, L., G. Gossrau, T. Hummel, and A. Haehner. 2017. "Effects of Analgesics on Olfactory Function and the Perception of Intranasal Trigeminal Stimuli." *European Journal of Pain* 21 (1): 92–100. <https://doi.org/10.1002/ejp.903>.
- Moberg, P. J., G. D. Pearlson, L. J. Speedie, J. R. Lipsey, M. E. Strauss, and S. E. Folstein. 1987. "Olfactory Recognition: Differential Impairments in Early and Late Huntington's and Alzheimer's Diseases." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 9 (6): 650–64. <https://doi.org/10.1080/01688638708405208>.
- Møller, Per, and Garmt Dijksterhuis. 2003. "Differential Human Electrodermal Responses to Odours." *Neuroscience Letters* 346 (3): 129–32. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00498-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00498-1).
- Mozell, Maxwell M., Paul F. Kent, and Stephen J. Murphy. 1991. "The Effect of Flow Rate upon the Magnitude of the Olfactory Response Differs for Different Odorants." *Chemical Senses* 16 (6): 631–49. <https://doi.org/10.1093/chemse/16.6.631>.
- Mueller, C., A. F. P. Temmel, C. Quint, A. Rieger, and T. Hummel. 2002. "Olfactory Function in HIV-Positive Subjects." *Acta Otolaryngologica* 122 (1): 67–71.

- Murphy, Claire, Terry L. Jernigan, and Christine Fennema-Notestine. 2003. "Left Hippocampal Volume Loss in Alzheimer's Disease Is Reflected in Performance on Odor Identification: A Structural MRI Study." *Journal of the International Neuropsychological Society*: JINS 9 (3): 459–71. <https://doi.org/10.1017/S1355617703930116>.
- Naudin, Marine, Wissam El-Hage, Marlène Gomes, Philippe Gaillard, Catherine Belzung, and Boriana Atanasova. 2012. "State and Trait Olfactory Markers of Major Depression." Edited by Namni Goel. *PLoS ONE* 7 (10): e46938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046938>.
- Negoias, S., I. Croy, J. Gerber, S. Puschmann, K. Petrowski, P. Joraschky, and T. Hummel. 2010. "Reduced Olfactory Bulb Volume and Olfactory Sensitivity in Patients with Acute Major Depression." *Neuroscience* 169 (1): 415–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>.
- Negoias, Simona, Thomas Hummel, Anja Symmank, Julia Schellong, Peter Joraschky, and Ilona Croy. 2016. "Olfactory Bulb Volume Predicts Therapeutic Outcome in Major Depression Disorder." *Brain Imaging and Behavior* 10 (2): 367–72. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9400-x>.
- Newman, Michelle G., Sandra J. Llera, Thane M. Erickson, Amy Przeworski, and Louis G. Castonguay. 2013. "Worry and Generalized Anxiety Disorder: A Review and Theoretical

Synthesis of Evidence on Nature, Etiology, Mechanisms, and Treatment.” *Annual Review of Clinical Psychology* 9 (March): 275–97. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185544>.

Nordin, Steven, Daniel A. Broman, Jonas K. Olofsson, and Marianne Wulff. 2004. “A Longitudinal Descriptive Study of Self-Reported Abnormal Smell and Taste Perception in Pregnant Women.” *Chemical Senses* 29 (5): 391–402. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh040>.

Pabel, Luise D., Thomas Hummel, Kerstin Weidner, and Ilona Croy. 2018. “The Impact of Severity, Course and Duration of Depression on Olfactory Function.” *Journal of Affective Disorders* 238 (October): 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.033>.

Palavras, Marly, Phillipa Hay, Celso Alves dos Santos Filho, and Angélica Claudino. 2017. “The Efficacy of Psychological Therapies in Reducing Weight and Binge Eating in People with Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder Who Are Overweight or Obese—A Critical Synthesis and Meta-Analyses.” *Nutrients* 9 (3): 299. <https://doi.org/10.3390/nu9030299>.

Papadopoulos, Fotios C., Anders Ekblom, Lena Brandt, and Lisa Ekselius. 2009. “Excess Mortality, Causes of Death and Prognostic Factors in Anorexia Nervosa.” *British Journal of Psychiatry* 194 (1): 10–17. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054742>.

- Pauline Joussain, Catherine Rouby, Marion Bessy, and Moustafa Bensafi. n.d. "'The European Test of Olfactory Capabilities (ETOC) : Sensitivity to Pathologies, Age, Culture and Gender.' (2015)." *AMSE JOURNALS-AMSE IFRATH*.
- Pause, B. M. 2004. "Positive Emotional Priming of Facial Affect Perception in Females Is Diminished by Chemosensory Anxiety Signals." *Chemical Senses* 29 (9): 797–805. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh245>.
- Pause, B. M., A. Miranda, R. Göder, J. B. Aldenhoff, and R. Ferstl. 2001. "Reduced Olfactory Performance in Patients with Major Depression." *Journal of Psychiatric Research* 35 (5): 271–77.
- Pause, B. M., B. Sojka, K. Krauel, G. Fehm-Wolfsdorf, and R. Ferstl. 1996. "Olfactory Information Processing during the Course of the Menstrual Cycle." *Biological Psychology* 44 (1): 31–54.
- Pause, Bettina M. 2004. "Veränderungen der Geruchswahrnehmung-Indiz einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung?" *Unterricht Biologie*. <http://pptde.com/doc/282932/unterricht-biologie--friedrich-verlag>.
- Pause, Bettina M., Julia Lembcke, Ina Reese, Dunja Hinze-Selch, Josef B. Aldenhoff, and Roman Ferstl. 2005. "Reduzierte geruchliche Sensitivität bei Psychopharmaka-freien Patienten mit Major Depression." *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 34 (2): 79–85. <https://doi.org/10.1026/1616-3443.34.2.79>.

- Pause, Bettina M, Alejandra Miranda, Robert Göder, Josef B Aldenhoff, and Roman Ferstl. 2001. "Reduced Olfactory Performance in Patients with Major Depression." *Journal of Psychiatric Research* 35 (5): 271–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00029-2).
- Pause, Bettina M., Alejandra Miranda, Margrete Nysterud, and Roman Ferstl. 2000. "Geruchs- und emotionale Reiz-Bewertung bei Patienten mit Major Depression." *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29 (1): 16–23. <https://doi.org/10.1026//0084-5345.29.1.16>.
- Pause, Bettina M., Ninja Raack, Bernfried Sojka, Robert Göder, Josef B. Aldenhoff, and Roman Ferstl. 2003. "Convergent and Divergent Effects of Odors and Emotions in Depression." *Psychophysiology* 40 (2): 209–25.
- Pichon, Aline M., Géraldine Coppin, Isabelle Cayeux, Christelle Porcherot, David Sander, and Sylvain Delplanque. 2015. "Sensitivity of Physiological Emotional Measures to Odors Depends on the Product and the Pleasantness Ranges Used." *Frontiers in Psychology* 6 (December). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01821>.
- Rapps, Nora, Katrin Elisabeth Giel, Emely Söhnngen, Anna Salini, Paul Enck, Stephan C. Bischoff, and Stephan Zipfel. 2010. "Olfactory Deficits in Patients with Anorexia Nervosa." *European Eating*

- Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association* 18 (5): 385–89. <https://doi.org/10.1002/erv.1010>.
- Rawson, Nancy E. 2006. "Olfactory Loss in Aging." *Science of Aging Knowledge Environment: SAGE KE* 2006 (5): pe6. <https://doi.org/10.1126/sageke.2006.5.pe6>.
- Razani, J., C. Murphy, T. M. Davidson, I. Grant, and A. McCutchan. 1996. "Odor Sensitivity Is Impaired in HIV-Positive Cognitively Impaired Patients." *Physiology & Behavior* 59 (4–5): 877–81.
- Rhudy, Jamie L., Christopher R. France, Emily J. Bartley, Klanci M. McCabe, and Amy E. Williams. 2009. "Psychophysiological Responses to Pain: Further Validation of the Nociceptive Flexion Reflex (NFR) as a Measure of Nociception Using Multilevel Modeling." *Psychophysiology* 46 (5): 939–48. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00835.x>.
- Rottstaedt, F., K. Weidner, T. Strauß, J. Schellong, H. Kitzler, S. Wolff-Stephan, T. Hummel, and I. Croy. 2018. "Size Matters – The Olfactory Bulb as a Marker for Depression." *Journal of Affective Disorders* 229 (March): 193–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.047>.
- Sarlon, J., O. Habich, and B. Schneider. 2015. "Elevated Rest Heart Rate in Psychiatric Patients and Different Effects of Psychotropic Medication." *Pharmacopsychiatry* 49 (01): 18–22. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565204>.

- Scahill, Rachael I., Nicola Z. Hobbs, Miranda J. Say, Natalie Bechtel, Susie M. D. Henley, Harpreet Hyare, Douglas R. Langbehn, et al. 2013. "Clinical Impairment in Premanifest and Early Huntington's Disease Is Associated with Regionally Specific Atrophy." *Human Brain Mapping* 34 (3): 519–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.21449>.
- Schablitzky, Sylvia, and Bettina M. Pause. 2014. "Sadness Might Isolate You in a Non-Smelling World: Olfactory Perception and Depression." *Frontiers in Psychology* 5: 45. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00045>.
- Schecklmann, Martin, Christina Schwenck, Regina Taurines, Christine Freitag, Andreas Warnke, Manfred Gerlach, and Marcel Romanos. 2013. "A Systematic Review on Olfaction in Child and Adolescent Psychiatric Disorders." *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 120 (1): 121–30. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0855-2>.
- Schemper, T., S. Voss, and W. S. Cain. 1981. "Odor Identification in Young and Elderly Persons: Sensory and Cognitive Limitations." *Journal of Gerontology* 36 (4): 446–52. <https://doi.org/10.1093/geronj/36.4.446>.
- Schmidt, F. A., F. Fleiner, L. Harms, G. Böhner, K. Erb, L. Lüdemann, B. Dahlslett, and O. Göktas. 2011. "[Pathological changes of the chemosensory function in multiple sclerosis - an MRI study]." *RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und*

Der Nuklearmedizin 183 (6): 531–35.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1273290>.

Schofield, Peter William, Tammie Maree Moore, and Andrew Gardner. 2014. "Traumatic Brain Injury and Olfaction: A Systematic Review." *Frontiers in Neurology* 5.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00005>.

Schreder, Tatjana, Jessica Albrecht, Anna Maria Kleemann, Veronika Schöpf, Rainer Kopietz, Andrea Anzinger, Maria Demmel, Jennifer Linn, Olga Pollatos, and Martin Wiesmann. 2008. "Olfactory Performance of Patients with Anorexia Nervosa and Healthy Subjects in Hunger and Satiety." *Rhinology* 46 (3): 175–83.

Schriever, Valentin A., Nicole Reither, Johannes Gerber, Emilia Iannilli, and Thomas Hummel. 2013. "Olfactory Bulb Volume in Smokers." *Experimental Brain Research* 225 (2): 153–57.
<https://doi.org/10.1007/s00221-012-3356-5>.

Segalàs, Cinto, Javier Labad, Pino Alonso, Eva Real, Marta Subirà, Blanca Bueno, Susana Jiménez-Murcia, and José M. Menchón. 2011. "Olfactory Identification and Discrimination in Obsessive-Compulsive Disorder." *Depression and Anxiety* 28 (10): 932–40.
<https://doi.org/10.1002/da.20836>.

Sergeeva, Olga A., Olaf Kletke, Andrea Kragler, Anja Poppek, Wiebke Fleischer, Stephan R. Schubring, Boris Görg, et al. 2010. "Fragrant Dioxane Derivatives Identify B1-Subunit-Containing

- GABA_A Receptors." *Journal of Biological Chemistry* 285 (31): 23985–93. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.103309>.
- Servant, D., R. Logier, Y. Mouster, and M. Goudemand. 2009. "[Heart rate variability. Applications in psychiatry]." *L'Encephale* 35 (5): 423–28. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.06.016>.
- Shepherd, G. M. 2007. "Perspectives on Olfactory Processing, Conscious Perception, and Orbitofrontal Cortex." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1121 (1): 87–101. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.032>.
- Shepherd, Gordon M. 2006. "Smell Images and the Flavour System in the Human Brain." *Nature* 444 (7117): 316–21. <https://doi.org/10.1038/nature05405>.
- Shidhaye, Rahul, Emily Mendenhall, Kethakie Sumathipala, Athula Sumathipala, and Vikram Patel. 2013. "Association of Somatoform Disorders with Anxiety and Depression in Women in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review." *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* 25 (1): 65–76. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.748651>.
- Siepmann, Martin, Volkan Aykac, Jana Unterdörfer, Katja Petrowski, and Michael Mueck-Weymann. 2008. "A Pilot Study on the Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients with Depression and in Healthy Subjects." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 33 (4): 195–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9064-z>.

- Smink, Frédérique R.E., Daphne van Hoeken, and Hans W. Hoek. 2013. "Epidemiology, Course, and Outcome of Eating Disorders:" *Current Opinion in Psychiatry* 26 (6): 543–48. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328365a24f>.
- Song, Cai, and Brian E. Leonard. 2005. "The Olfactory Bulbectomised Rat as a Model of Depression." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (4–5): 627–47. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010>.
- Sorokowska, A., V. A. Schriever, V. Gudziol, C. Hummel, A. Hähner, E. Iannilli, C. Sinding, et al. 2014. "Changes of Olfactory Abilities in Relation to Age: Odor Identification in More than 1400 People Aged 4 to 80 Years." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, September. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3263-4>.
- Steinbrecher, Natalie, Stephanie Koerber, Dirk Frieser, and Wolfgang Hiller. 2011. "The Prevalence of Medically Unexplained Symptoms in Primary Care." *Psychosomatics* 52 (3): 263–71. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2011.01.007>.
- Steiner, Jacob E., Dan Lidar-Lifschitz, and Eliezer Perl. 1993. "Taste and Odor: Reactivity in Depressive Disorders, a Multidisciplinary

- Approach." *Perceptual and Motor Skills* 77 (3_suppl): 1331–46.
<https://doi.org/10.2466/pms.1993.77.3f.1331>.
- Steinhausen, Hans-Christoph. 2002. "The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century." *American Journal of Psychiatry* 159 (8): 1284–93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1284>.
- Storm, Hanne. 2008. "Changes in Skin Conductance as a Tool to Monitor Nociceptive Stimulation and Pain." *Current Opinion in Anaesthesiology* 21 (6): 796–804.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283183fe4>.
- Straub, R., G. Hole, and M. Wolfersdorf. 1992. "[Electrodermal hypoactivity in depression: psychobiological marker or differential psychophysiologic disposition?]." *Schweizer Archiv Fur Neurologie Und Psychiatrie (Zurich, Switzerland: 1985)* 143 (1): 41–59.
- Sumner, D. 1964. "POST-TRAUMATIC ANOSMIA." *Brain: A Journal of Neurology* 87 (March): 107–20.
- Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. 2017. "ICD-10-GM."
- Thomas, H. J., W. Fries, and H. Distel. 2002. "[Evaluation of olfactory stimuli by depressed patients]." *Der Nervenarzt* 73 (1): 71–77.
- Thomas-Danguin, Thierry, Catherine Rouby, Gilles Sicard, Michel Vigouroux, Vincent Farget, Anna Johanson, Annika Bengtzon, et

- al. 2003. "Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities." *Rhinology* 41 (3): 142–51.
- Thorell, L. H., B. F. Kjellman, G. d'Elia, and B. Kågedal. 1988. "Electrodermal Activity in Relation to Cortisol Dysregulation in Depressive Patients." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 78 (6): 743–53.
- Thorell, L. H., M. Wolfersdorf, R. Straub, J. Steyer, S. Hodgkinson, W. P. Kaschka, and M. Jandl. 2013. "Electrodermal Hyporeactivity as a Trait Marker for Suicidal Propensity in Uni- and Bipolar Depression." *Journal of Psychiatric Research* 47 (12): 1925–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.017>.
- Tourbier, I. A., and R. L. Doty. 2007. "Sniff Magnitude Test: Relationship to Odor Identification, Detection, and Memory Tests in a Clinic Population." *Chemical Senses* 32 (6): 515–23. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm020>.
- Turetsky, B. I., P. J. Moberg, D. M. Yousem, R. L. Doty, S. E. Arnold, and R. E. Gur. 2000. "Reduced Olfactory Bulb Volume in Patients with Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 157 (5): 828–30. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.828>.
- Turetsky, Bruce I., Chang-Gyu Hahn, Karin Borgmann-Winter, and Paul J. Moberg. 2009. "Scents and Nonsense: Olfactory Dysfunction in Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 35 (6): 1117–31. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp111>.

- Uchida, Naoshige, Yuji K. Takahashi, Manabu Tanifuji, and Kensaku Mori. 2000. "Odor Maps in the Mammalian Olfactory Bulb: Domain Organization and Odorant Structural Features." *Nature Neuroscience* 3 (10): 1035–43. <https://doi.org/10.1038/79857>.
- Villemure, C., and M. C. Bushnell. 2009. "Mood Influences Supraspinal Pain Processing Separately from Attention." *Journal of Neuroscience* 29 (3): 705–15. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009>.
- Villemure, Chantal, Burton M. Slotnick, and Catherine M. Bushnell. 2003. "Effects of Odors on Pain Perception: Deciphering the Roles of Emotion and Attention:" *Pain* 106 (1): 101–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00297-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00297-5).
- Wachowiak, Matt, and Michael T. Shipley. 2006. "Coding and Synaptic Processing of Sensory Information in the Glomerular Layer of the Olfactory Bulb." *Seminars in Cell & Developmental Biology* 17 (4): 411–23. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2006.04.007>.
- Ward, N. G., and H. O. Doerr. 1986. "Skin Conductance. A Potentially Sensitive and Specific Marker for Depression." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 174 (9): 553–59.
- Weinstock, R. S., H. N. Wright, and D. U. Smith. 1993. "Olfactory Dysfunction in Diabetes Mellitus." *Physiology & Behavior* 53 (1): 17–21.

- West, S. E., and R. L. Doty. 1995. "Influence of Epilepsy and Temporal Lobe Resection on Olfactory Function." *Epilepsia* 36 (6): 531–42.
- Wilson, Donald A., and Richard J. Stevenson. 2003. "The Fundamental Role of Memory in Olfactory Perception." *Trends in Neurosciences* 26 (5): 243–47. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00076-6).
- Yoshida, Katsuyuki, Takahiko Fukuchi, and Hitoshi Sugawara. 2017. "Dysosmia and Dysgeusia Associated with Duloxetine." *BMJ Case Reports*, November, bcr-2017-222470. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222470>.
- Yousem, D. M., R. J. Geckle, W. B. Bilker, D. A. McKeown, and R. L. Doty. 1996. "Posttraumatic Olfactory Dysfunction: MR and Clinical Evaluation." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 17 (6): 1171–79.
- Zamora, R., J. Bartholow, E. Green, C.D. Morgan, and C. Murphy. 2012. "Adiposity Measures Predict Olfactory Processing Speed in Older Adult Carriers of the Apolipoprotein E E4 Allele." *Clinical Neurophysiology* 123 (5): 918–24. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.001>.
- Zernecke, Rebekka, Katrin Haegler, Anna Maria Kleemann, Jessica Albrecht, Tilman Frank, Jennifer Linn, Hartmut Brückmann, and Martin Wiesmann. 2011. "Effects of Male Anxiety Chemosignals on the Evaluation of Happy Facial Expressions."

Journal of Psychophysiology 25 (3): 116–23.
<https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000047>.

Zipfel, Stephan, and Ulrike Schmidt. 2018. “Psychobiology of Eating Disorders – a Gateway to Precision Medicine.” *Current Neuropharmacology* 16 (8): 1100–1101.
<https://doi.org/10.2174/1570159X1608180821144325>.

Tabellenverzeichnis

TABLE 1 SYMPTOME DER DEPRESSION	26
TABLE 2 PROBANDENGRUPPEN	93
TABLE 3 PRÄSENTATION DES LUFTFLUSSES UND –DRUCKS IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN INTENSITÄTEN (INT).....	99
TABLE 4 VERSUCHSABLAUF	101
TABLE 5 MITTLERE UND STANDARDABWEICHUNG FÜR RT, HEDONISCHE BEWERTUNG, DRR AND DSCR WÄHREND DER GERUCHSAPPLIKATION (INT-INTENSITÄT, ALLE- DURCHSCHNITT FÜR ALLE GERÜCHE).....	107
TABLE 6 DIFFERENZ ZWISCHEN DEN ABHÄNGIGEN VARIABLEN ZWISCHEN DER PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE (T- UND Z-WERT), SIGNIFIKANZ ($P < 0,05$) UND EFFEKTSTÄRKE NACH COHEN'S D (D) UND PEARSON-KORRELATIONSKOEFFIZIENT (R).....	108
TABLE 7 SPEARMAN RHO'S KORRELATIONSKOEFFIZIENT FÜR A) RT, HEDONISCHE BEWERTUNG, B) DRR, DSCR UND SCL-90- SCORE FÜR DEPRESSION AND SOMATISIERUNGSSTÖRUNG	110

Abbildungsverzeichnis

FIGURE 1 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES OLFAKTORISCHEN SYSTEMS.....	10
FIGURE 2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG VON ZWEI TRIALS	103
FIGURE 3 MITTLERE REAKTIONSZEIT FÜR BEIDE PROBANDENGRUPPEN	114
FIGURE 4 NEGATIVE KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE DEPRESSION UND DER DURCHSCHNITTLICHEN RT	115
FIGURE 5 NEGATIVE KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE SOMATISIERUNG UND DER RT FÜR DEN ZITRUSGERUCH	116
FIGURE 6 DURCHSCHNITTliche BEWERTUNG DES ZITRUSGERUCHS DURCH BEIDEN PROBANDENGRUPPEN	119

FIGURE 7 DURCHSCHNITTliche BEWERTUNG DES LEERGERUCHS DURCH BEIDEN PROBANDENGRUPPEN	120
FIGURE 8 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE DEPRESSION UND DER BEWERTUNG DES ZITRUSGERUCHS IN DER ERSTEN INTENSITÄT	121
FIGURE 9 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE SOMATISIERUNG UND DER BEWERTUNG DES COLAGERUCHS IN DER HÖCHSTEN INTENSITÄT	122
FIGURE 10 KORRELATION ZWISCHEN DEM BMI UND DER BEWERTUNG DES COLAGERUCHS IN DER ERSTEN INTENSITÄT	122
FIGURE 11 DURCHSCHNITTliche DRR ZWISCHEN DEN PROBANDENGRUPPEN.....	124
FIGURE 12 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE DEPRESSION UND DER DHRV FÜR DEN COLAGERUCH IN DER ZWEITEN INTENSITÄT	125
FIGURE 13 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE SOMATISIERUNG UND DER DRR FÜR DEN COLAGERUCH IN DER ERSTEN INTENSITÄT	126
FIGURE 14 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE DEPRESSION UND DER DSCR FÜR DEN ZITRUSGERUCH IN DER NIEDRIGSTEN INTENSITÄT	128
FIGURE 15 KORRELATION ZWISCHEN SCL SCORE SOMATISIERUNG UND DER DSCR FÜR DEN GRASGERUCH IN DER ZWEITEN INTENSITÄT	128

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustandegekommen wäre: Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Hinterberger, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit sowie für die freundliche Hilfe und Unterstützung. Ich danke Herrn Prof. Dr. Kühnel für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Clemens Entzian für die Unterstützung und kritische Betrachtungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt der Firma Pro4Senses für die technische Unterstützung.

Danken möchte ich außerdem allen Studienteilnehmern und dem Team der Psychosomatischen Abteilung Krankenhaus Donaustauf.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, die mich stets begleitet und unterstützt haben.