

Die olfaktorische Wahrnehmung bei depressiven Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung von kognitiven Funktionen und Lebensalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sylvia Waldmann
(geb. Schablitzky)
aus Erkelenz

Düsseldorf, April 2021

aus dem Institut für Experimentelle Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller/in:

1. Prof. Dr. Bettina M. Pause
2. Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract.....	2
3. Einleitung.....	3
4. Theoretischer und empirischer Hintergrund	5
4.1. Neurophysiologie und Anatomie des geruchsverarbeitenden Systems und auf dem Hintergrund der Verbindung zur zentralnervösen Emotionsverarbeitung.....	5
4.2 Erfassung der Funktionen menschlicher olfaktorischer Wahrnehmung.....	8
4.3 Störungen der Geruchswahrnehmung	9
4.3.1 <i>Postinfektiöse Riechstörungen</i>	11
4.3.2 <i>Posttraumatische Riechstörungen</i>	12
4.4 Weitere Einflussfaktoren auf die olfaktorische Wahrnehmung: Alter und Kognition.....	13
4.4.1 <i>Alter</i>	13
4.4.2 <i>Kognition</i>	14
4.5 Depression und Geruch.....	15
4.5.1 <i>Symptomatologie der Depression</i>	16
4.5.2 <i>Kognition und Depression</i>	17
4.5.3 <i>Geruchswahrnehmung bei Depression und die Bedeutung kognitiver Funktionen</i>	18
5. Fragestellung	20
6. Methoden und Materialien.....	22
6.1 Verfahren zur Erfassung der olfaktorischen Wahrnehmung	22
6.1.1 <i>Olfaktorische Schwellentestung</i>	22
6.1.2 <i>Testverfahren zur Erfassung der olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit</i>	23
6.1.3 <i>Testverfahren zur olfaktorischen Identifikationsfähigkeit</i>	23
6.1.4 <i>Subjektive Geruchsbewertung</i>	24
6.1.5 <i>Erfassung der subjektiven emotionalen Reaktion auf einen Geruch</i>	25
6.2 Neuropsychiatrische Diagnostik	25
6.2.1 <i>Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV</i>	26
6.2.2 <i>Beck Depressions-Inventar</i>	26
6.2.3 <i>Mini-Mental-Status-Test</i>	26
6.2.4 <i>Kognitiver Leistungstest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten</i>	26
7. Artikelübersicht.....	28

8. Diskussion	33
8.1 Geruchliche Wahrnehmung und Depression	37
8.2 Kognition und Geruchswahrnehmung bei Depression	39
8.3 Übergeordnete Diskussion	41
9. Literaturverzeichnis	44
10. Danksagung	63
11. Originalartikel	64

1. Zusammenfassung

Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung können bei der Major Depression (MD) sowie weiteren neurodegenerativen und psychiatrischen Krankheiten gezeigt werden. Es werden verschiedene für die veränderte olfaktorische Leistung relevante Einflussfaktoren diskutiert. Die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit wurde dabei im Hinblick auf existierende Testverfahren sowie Anwendung dieser an klinischen Stichproben wenig berücksichtigt. Untersuchungen an älteren depressiven Personen erfolgten ebenfalls vergleichsweise selten.

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch eine doppelte Schwerpunktsetzung im Hinblick auf Empirie und Methodik mit jeweils einem Fokus auf Überblicksarbeit und empirische Untersuchung an klinischen Stichproben aus. So war es einerseits Ziel dieser Arbeit, die Befunde zu Geruchsstörungen bei depressiven Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses kognitiver Funktionen darzustellen. Folgend wurden diese in einen erweiterten empirischen und praxisorientierten Zusammenhang von olfaktorischen Veränderungen bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen eingeordnet.

Im Hinblick auf den methodischen Schwerpunkt wurde andererseits ein Überblick über die im deutschen Sprachraum erhältlichen olfaktometrischen Verfahren unter Berücksichtigung der Handhabung im klinischen Alltag gegeben. Zudem erfolgte die erstmalige Validierung des Düsseldorf-Odour-Discrimination-Tests (DODT) an klinischen Stichproben. Der DODT und die olfaktorische Testbatterie der Sniffin' Sticks wurden an einer Gruppe von Personen mit postinfektiösen oder posttraumatischen Riechstörungen angewendet. Es ergab sich eine signifikant schlechtere Leistung im DODT sowie über alle Untertests der Sniffin' Sticks in der Gruppe mit Riechstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich eine Korrelation von DODT und Sniffin' Sticks im Untertest Diskrimination und Identifikation, nicht jedoch im Schwellentest.

Darüberhinaus erfolgte die Untersuchung der Geruchswahrnehmung unter Kontrolle kognitiver Funktionen bei älteren depressiven Personen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Erwartungsgemäß zeigte sich in beiden Gruppen eine altersgemäß reduzierte Leistung in allen olfaktorischen Tests (Diskrimination [DODT], Identifikation [University of Pennsylvania Smell Identification Test] und Sensitivität [two alternative forced-choice single staircase detection threshold procedure]). Zudem wiesen Depressive im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte olfaktorische Sensitivität, hinweisend auf ein Defizit über den Alterseffekt hinaus.

Die Unabhängigkeit der reduzierten olfaktorischen Sensitivität bei MD von kognitiven Funktionen konnte gezeigt werden. Zudem zeigte die erstmalige Validierung des DODT, dass anhand dieses Testverfahrens auch eine pathologisch veränderte Riechfähigkeit abbildbar ist.

2. Abstract

Many neurodegenerative and mental disorders, such as major depression (MD), are accompanied by alterations in olfactory perception. The specific nature as well as the factors underlying these alterations are a matter of constant debate. Olfactory discrimination ability in particular has been rather neglected so far, and the few existing tests are rarely applied in clinical samples. Moreover, examinations in depressed elderly are scarce.

The present work stands out due to a twofold focus in terms of empirical research and methodology, focusing on the examination of clinical samples and review work. The first aim of the present work was to illustrate the findings of olfactory deficits in depressive disorders with special reference to cognitive factors affecting olfaction. Subsequently, the reported findings were related to the alterations of olfactory performance in other neuropsychiatric disorders, expanding the focus to clinical practice.

The second aim, focusing methodological aspects, was to present an overview of olfactory tests available in German speaking countries, taking into account their administration in daily clinical practice. Additionally, for the first time, the Düsseldorf-Odour-Discrimination-Test (DODT) was validated within clinical samples. Here, the DODT and the olfactory test battery Sniffin' Sticks were applied to patients suffering from post-infectious or post-traumatic olfactory impairment. Compared to healthy controls, patients showed significantly reduced olfactory performance within both the DODT and the Sniffin' Sticks. In addition, the DODT was positively correlated to the discrimination the identification subtests of the Sniffin' Sticks, but not to its sensitivity subtest.

Additionally, the olfactory perception of elderly persons with MD compared to healthy elderly controls was investigated, while controlling for cognitive performance. As expected, both groups showed an age-related decline of olfactory performance across all olfactory tests (discrimination [DODT], identification [University of Pennsylvania Smell Identification Test], sensitivity [two alternative forced-choice single staircase detection threshold procedure]). Moreover, MD-patients showed a reduced olfactory sensitivity compared to healthy controls, suggesting impairment beyond the common age-related decline.

The current results prove the reduced olfactory sensitivity in MD to be unrelated to cognitive factors. Additionally, the DODT could be shown to be a valid test for examining disease-related deficits of olfactory performance.

3. Einleitung

Die geruchliche Wahrnehmung beim Menschen spielt in wichtigen alltäglichen Bereichen, wie beispielsweise der Nahrungsaufnahme, Körperhygiene oder auch der Partnerwahl eine Rolle. Insbesondere bei der Nahrungsaufnahme oder der Zubereitung von Nahrung wird bei der Beurteilung der Essbarkeit oder hedonischen Beurteilung dem Geruchssinn eine zentrale Funktion zugeschrieben. Schon eine vorübergehend durch einen Atemwegsinfekt eingeschränkte Geruchswahrnehmung, reduziert die wahrgenommene Valenz der Nahrung. Langfristige oder dauerhafte Riechstörungen können über gering wahrgenommene Nahrungsvalenz, Appetitreduktion, für bestimmte Berufe eingeschränkte Fähigkeit oder soziale Isolation durch fehlende oder übermäßige Körperhygieneregulation mit einer signifikanten Reduktion des Wohlbefindens einhergehen. Dieser Faktor kann schließlich auch depressive Erkrankungen verstärken bzw. in ihrer Entwicklung als Belastungsfaktor unterstützen (Croy, Nordin & Hummel, 2014; Nordin et al., 1995; Rochet et al., 2018; Shu et al., 2009). Dies illustriert bereits die enge Verbindung von emotionalem Erleben und geruchlicher Wahrnehmung. Auch die beiläufige Wahrnehmung eines Geruchs kann in uns spontan eine Emotion und damit assoziierte (biographische) Erinnerungen, unabhängig von der gegenwärtigen Situation, hervorrufen (Proust, 1913; zit. n. Gottfried, 2006). Ein Phänomen, das jedem aus dem Alltag bekannt sein dürfte und uns bereits auf zwei wichtige Eigenschaften des Geruchssinns im Vergleich zu den anderen Sinnessystemen des Menschen verweist.

Zum einen können die Informationen unserer Duftumwelt unter geringer Filterung, das bedeutet, über wenige neuronale synaptische Verschaltungen, neurophysiologisch höhere zentrale Verarbeitungsareale erreichen und darüber am beschriebenen Erlebensphänomen beteiligt sein. Ein dabei diskutierter modulierender Prozess ist, dass im Rahmen der zentralnervösen Verarbeitung geruchlicher Informationen keine obligate Verarbeitung im Thalamus, dem zentralen Verarbeitungsareal für sensorische Informationen aller übrigen Sinnessysteme, stattfindet (Kay & Sherman, 2007; Keller, 2011; Shepherd, 2005). Zum anderen wird ein großer Teil des humanen geruchsverarbeitenden Systems auf zentralnervöser Ebene zugleich dem limbischen System zugeordnet, das insbesondere an der Verarbeitung von Emotionen und der Gedächtnisbildung beteiligt ist (Gottfried, 2006; Patin & Pause, 2015) und darüber die Vermittlung des eingangs erwähnten Phänomens und damit einhergehender emotionaler Bewertung der Geruchsumgebung weiter beschrieben werden kann. Auf Basis der funktionellen und anatomischen Überlappung des olfaktorischen und des emotionsverarbeitenden Systems werden Veränderungen auf neurophysiologischer wie neuropathologischer Ebene auch im Zusammenhang

mit psychiatrisch relevanten Veränderungen des emotionalen Erlebens diskutiert (Croy & Hummel, 2017).

So wurden bei depressiven Störungen sowie weiteren psychiatrischen Erkrankungen relevante Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung beschrieben (Buron & Bulbena, 2011; Kazour et al., 2017; Rochet et al., 2018; Wen et al., 2017). Personen mit einer Major Depression (MD) weisen in einer Vielzahl von Studien eine reduzierte olfaktorische Sensitivität auf (Rochet et al., 2018). Teils wird auch eine reduzierte olfaktorische Identifikationsfähigkeit berichtet, die mit dem Krankheitsverlauf und dem Einfluss kognitiver Faktoren in Verbindung gebracht wird (Clepce et al., 2010, Khil et al., 2016; Pabel et al., 2018). Die Bedeutung kognitiver Funktionen (insbesondere der Konzentration und des Gedächtnisses) wurde daraufhin im Hinblick auf die Beeinflussung der olfaktorischen Wahrnehmungsleistung bei MD diskutiert (Pabel et al., 2018; Yahiaoui-Doktor et al., 2019; Zucco & Bollini, 2011). In der Mehrheit der bisherigen Studien zur olfaktorischen Wahrnehmung bei Depression wurden Konzentrations- und Gedächtnisfähigkeit bisher jedoch nicht kontrolliert. Desweiteren liegen nur wenige Untersuchungen zur Geruchswahrnehmung bei älteren depressiven Personen vor.

Im Hinblick auf die in diesem Forschungsbereich verwendeten psychophysikalischen olfaktorischen Untersuchungsverfahren besteht zudem eine ausgeprägte Methodenvielfalt, bei der validierte Verfahren zur Erfassung der Fähigkeit Gerüche zu unterscheiden (Diskrimination), gering vertreten sind. Dabei übernimmt die Fähigkeit zur Geruchsunterscheidung eine wichtige Rolle im Hinblick auf alltägliche Orientierung und Sicherheit in der Umwelt. So können Änderungen in unserem geruchlichen Kontext wichtige verhaltensrelevante Informationen beinhalten (Croy, Nordin & Hummel, 2014; Stevenson, 2010).

Ziel dieser Arbeit war es, eine Übersicht der empirischen Befunde zur geruchlichen Wahrnehmung bei depressiven Störungen unter Berücksichtigung kognitiver Funktionen zu erstellen (Artikel 1: Schablitzky & Pause, 2014). Diese Befunde wurden ergänzend praxisorientiert in den weiteren empirischen Zusammenhang von olfaktorischen Veränderungen bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen dargestellt und die dabei diagnostisch anwendbaren olfaktometrischen Verfahren auch unter Berücksichtigung der Handhabung im klinischen Alltag eingeordnet. Zudem erfolgte eine erstmalige Validierung des arbeitsgruppenintern entwickelten Düsseldorf-Odour-Discrimination-Tests (DODT; Weierstall & Pause, 2012), an einer klinischen Stichprobe (Artikel 2: Waldmann et al., 2020). Schließlich konnte nun auch bei der Untersuchung der olfaktorischen Wahrnehmung älterer Personen mit MD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe unter Kontrolle von kognitiven Funktionen eine reduzierte

olfaktorische Sensibilität bei unbeeinträchtiger Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit gezeigt werden (Artikel 3: Waldmann et al., in Vorbereitung).

4. Theoretischer und empirischer Hintergrund

4.1. Neurophysiologie und Anatomie des geruchsverarbeitenden Systems und auf dem Hintergrund der Verbindung zur zentralnervösen Emotionsverarbeitung

Chemosensorische Informationen aus unserer Umwelt (aufgenommen als Geruchsmoleküle unserer Atemluft und auf Rezeptorebene kodiert) erreichen über die Axone der olfaktorischen Rezeptorzellen, die im olfaktorischen Epithelium liegen, als N. olfactorius den Bulbus olfactorius (BO). Das olfaktorische Epithelium befindet sich in den oberen Bereichen des Nasenseptums der Lamina cribrosa sowie der oberen und mittleren Nasenmuschel (Albrecht & Wiesmann, 2006; Leopold et al., 2000).

Über ein komplexes neuronales Aktivationsmuster räumlich-zeitlicher Kodierung und Inhibitionsprozessen sowie Rezeptorspezifitäten werden im BO Geruchseigenschaften kodiert (Firestein, 2001) und erreichen größtenteils ohne thalamische Umschaltung den primären olfaktorischen Cortex (pOC). Zum primären olfaktorischen Cortex zählen der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Cortex, Teile der Amygdala (Nucleus corticalis anterior), das Tuberculum olfactorium und der entorhinale Cortex (Albrecht & Wiesmann, 2006; Gottfried, 2006; Wilson et al., 2014). Die fehlende thalamischen Umschaltung vor Erreichung corticaler Strukturen unterscheidet das olfaktorische System von den übrigen Sinnessystemen des Menschen. Auf corticaler Ebene existieren Verbindungen von Strukturen des pOC und sekundären olfaktorischen Arealen über den mediodorsalen Nucleus des Thalamus. Insbesondere für diese thalamische Struktur und die Verbindungen zum Orbitofrontalen Cortex (s.a. Abbildung 1) werden Funktionen von Bewusstheit und Aufmerksamkeit bei der olfaktorischen Verarbeitung diskutiert. (Doty, 2009; Wilson et al., 2014).

Vom pOC aus bestehen zudem Verbindungen zu höhergeordneten zentralen Strukturen, wie dem orbitofrontalen Cortex, der Insula, dem Hypothalamus und Thalamus sowie dem Hippocampus, die zusammen als sekundärer olfaktorischer Cortex (sOC) bezeichnet werden. Die zum sOC gehörigen Strukturen sind funktionell nicht ausschliesslich olfaktorisch, sondern beispielsweise auch an der Emotionsverarbeitung, der Gedächtnisbildung und chemosensorisch modulierten Prozessen der Nahrungsaufnahme beteiligt (Gottfried, 2006). Ein Überblick über die an der Geruchsverarbeitung beteiligten Strukturen und deren Verbindungen kann Abbildung 1 entnommen werden.

Die dargestellte Aufteilung von pOC und sOC wird teilweise als traditionell angesehen und der BO alternativ als primärer olfaktorischer Cortex definiert, da ihm für das olfaktorische System auch Filterfunktionen, ähnlich dem Thalamus, zugeschrieben werden. Die nachgeschalteten Verarbeitungsareale werden entsprechend als sekundär benannt (Freiherr 2017, Kay & Sherman 2007, Weiss & Sobel, 2011). Zum aktuellen Zeitpunkt sind beide Definitionen in Verwendung, in dieser Arbeit wird die als traditionell bezeichnete Definition verwendet.

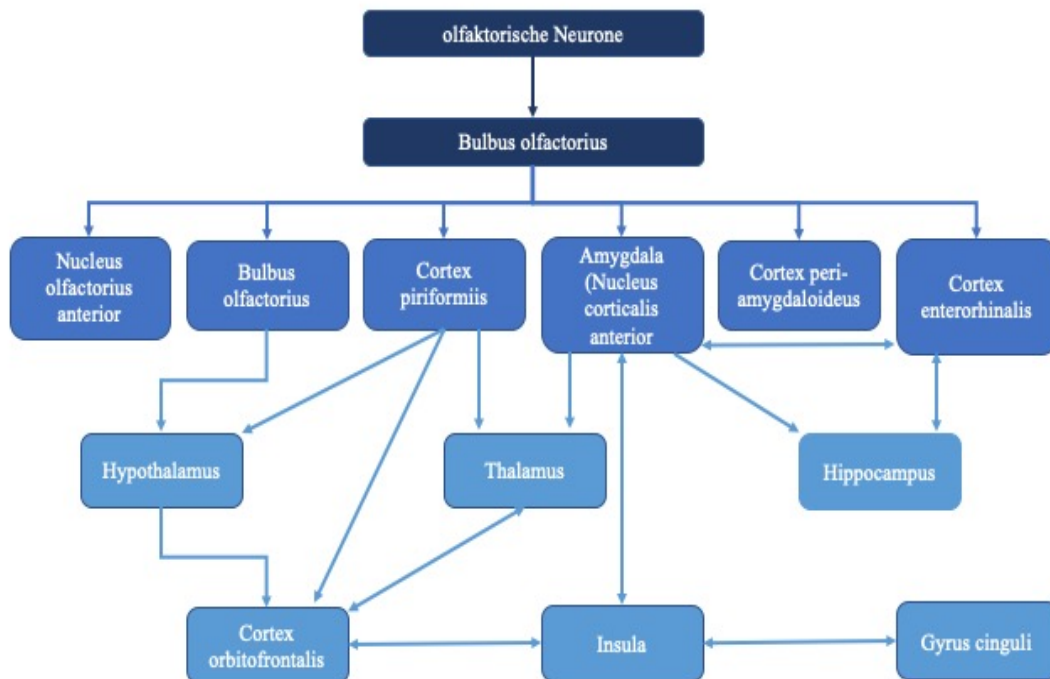


Abbildung 1: Schematische Übersicht der an der geruchlichen Verarbeitung beteiligten Strukturen und deren Verbindungen (modifiziert nach Albrecht & Wiesmann 2006, S. 934)

Teile des olfaktorischen Systems werden gleichzeitig dem limbischen System, das unter anderem an der Verarbeitung von Emotionen und der Gedächtnisbildung beteiligt ist, als zugehörig bezeichnet (Gottfried 2006). So zeigt die Amygdala als Teil des primären olfaktorischen und des limbischen Systems, Aktivierung bei der Verarbeitung von Hinweisreizen im Hinblick auf Angst- und Schreckreaktionen und funktionelle Veränderungen werden auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie Angst- und Panikstörungen, Schizophrenie und depressiven Störungen gezeigt (LeDoux, 2007, 2012; Soudry et al., 2011). Weiterhin wird die Beteiligung der Amygdala auch als modulierende Struktur in Bezug auf Wahrnehmungsprozesse der Relevanzbewertung und Anpassung im Rahmen von verhaltensregulatorischen Prozessen bei negativen

emotionalen Zuständen beschrieben (Vuilleumier, 2005). Kongruent damit konnte bei der olfaktorischen Wahrnehmung eine erhöhte Aktivität der Amygdala bei der Valenzbewertung von Gerüchen gezeigt werden, welche sich teilweise auch von der olfaktorischen Intensitätsbewertung abhängig zeigte (Jin et al. 2015; Patin & Pause 2015; Winston et al., 2005). Zudem bestehen direkte Verbindungen von der Amygdala zum orbitofrontalen Cortex (Rolls, 2019), für den auch eine Aktivierung bei der Verarbeitung von angenehmen und unangenehmen Gerüchen gezeigt werden konnte (Gottfried et al., 2003) sowie eine integrative Evaluationsfunktion bei der Geruchswalenz im Hinblick auf Erwartungszustände angenommen wird (Gottfried et al., 2003; Zelano et al., 2010). Zudem wurde analog dazu dessen Beteiligung bei Rolls (2019) im Rahmen von Belohnungsbewertungsprozessen bei depressiven Störungen diskutiert.

Neben der Amygdala weisen auch weitere Areale (präfrontaler und anteriorer cingulärer Cortex, Hippocampus, Striatum, Insula), die ebenfalls an der olfaktorischen Verarbeitung beteiligt sind, bei depressiven Störungen Veränderungen auf (Drevets, 2001; Drevets et al., 2008; Hamilton et al. 2012, Nestler et al., 2002). Die dargestellten Befunde erläutern eine enge Verbindung und Überlappungen auf zentralnervöser Ebene vom olfaktorischen System und emotionsbezogener Verarbeitung.

Als möglicherweise zugrundeliegend für eine veränderte Geruchswahrnehmung auf zentraler Ebene (insbesondere bezüglich olfaktorische Identifikation und auch Diskrimination) bei depressiven Störungen wurden zum einen die bei einer Depression oftmals reduzierten kognitiven Funktionen (insbesondere Aufmerksamkeit und Gedächtnis) angenommen (Croy & Hummel, 2017; Hedner et al., 2010; Martzke et al., 1997). Auf peripherer Ebene, insbesondere die olfaktorische Sensitivität betreffend, wurden zum anderen eine reduzierte Turn-over-Rate der olfaktorischen Rezeptoren auf Ebene des olfaktorischen Epithels (vermittelt über eine reduzierte Aktivität des BO moduliert durch reduzierte Aufmerksamkeit als top-down-Prozess höhergeordneter Strukturen) diskutiert (Croy & Hummel, 2017).

Zudem wird das bei depressiven Personen reduzierte und mit Krankheitsschwere assoziierte Volumen des BO (Negoias et al., 2010), als einhergehend mit reduzierter BO-Aktivierung und folgend mit einer Veränderung von Signalprozessen innerhalb der limbischen Signalschleifen und dem orbitofrontalen Cortex (eine mit Belohnungsprozessen assoziierte zentrale Struktur) als zugrundeliegender Prozess diskutiert (Croy & Hummel, 2017; Harkin et al., 2003, Pause et al., 2001). Dabei wurden auch veränderte Konzentrationen von Monoaminen (Serotonin, Dopamin) ausgehend vom Bulbektomie-Modell als ein Tiermodell der Depression (Song & Leonhard, 2005) innerhalb der Signalprozesse einbezogen.

Veränderungen der geruchlichen Wahrnehmung und in zentralen geruchsverarbeitenden Strukturen, insbesondere in Arealen des entorhinalen Cortex (dem pOC zugehörig), werden auch bei anderen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz und der Parkinson-Erkrankung beschrieben (Braak & Braak, 1992). Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang von erhöhtem postmortem Vorkommen von Neurofibrillen (einem pathologischen Korrelat der Alzheimer-Demenz) im entorhinalen Cortex und der CA1-Region des Hippocampus und reduzierter olfaktorischer Identifikationsfähigkeit (Wilson et al., 2007).

4.2 Erfassung der Funktionen menschlicher olfaktorischer Wahrnehmung

Zur Untersuchung olfaktorischer Leistungen beim Menschen können hinsichtlich der Methoden elektrophysiologische und psychophysikalische Verfahren unterschieden werden. Erstgenannte sind hinsichtlich der Anwendung im klinischen Alltag materiell und/oder zeitlich anforderungsreich und werden primär im Rahmen der Grundlagenforschung angewendet. Psychophysikalischen Verfahren sind dagegen auch für den alltäglichen Einsatz in der Praxis geeignet. Eine Vielzahl psychophysikalischer Verfahren bezieht sich auf die Erfassung der Geruchsschwelle (olfaktorische Sensitivität), die Fähigkeit Gerüche zu benennen (olfaktorische Identifikation) oder zu unterscheiden (olfaktorische Diskrimination). Unter Anwendung von Ratingskalen in unterschiedlichen Ausführungen (kategoriale Verfahren vs. visuelle Analogskalen) erfassen weitere psychophysikalische Verfahren die subjektiv empfundene Intensität, Bekanntheit und Hedonik (Angenehmheit/Unangenehmheit) von Gerüchen (Doty & Laing, 2003).

Die olfaktorische Sensitivität oder die Geruchsschwelle ist definiert über diejenige Konzentration eines olfaktorischen Reizes, die eine Aktivierung der Geruchsrezeptoren hervorruft und gerade noch die Wahrnehmung des olfaktorischen Reizes erlaubt. Unter olfaktorischer Identifikation wird die Benennung eines Geruchs verstanden. Dabei kommen verschiedene Aufgabenparadigmen zum Einsatz. So kann das freie Benennen eines präsentierten Geruchs gefordert sein oder unter Verwendung des Ja/Nein-Paradigmas zu entscheiden sein, ob der präsentierte Geruch einem vorgegebenen Label entspricht. Im Rahmen von multiple-choice-Verfahren muss die richtige Geruchsbenennung aus einer Reihe von Distraktoren für den Testgeruch ausgewählt werden. Die olfaktorische Diskrimination ist über die Fähigkeit Gerüche unterschiedlich versus gleich zu klassifizieren bzw. einen abweichenden Geruch aus einer Reihe identischer Gerüche zu erkennen, definiert (Martzke et al., 1997).

Der geruchlichen Unterscheidungsfähigkeit kommt innerhalb der olfaktorischen Wahrnehmung beim Menschen besondere Bedeutung zu. Sie korrespondiert mit der ebenfalls entwickelten Fähigkeit zur raschen Habituation an dauerhaft in der direkten, aktuellen Umwelt bestehende

Gerüche (Wilson & Linster, 2008). Die über den Prozess der Habituation verringerte Ansprechbarkeit olfaktorischer Rezeptoren auf zeitlich konstante, unveränderte geruchliche Reize ist von ökonomischem Vorteil. Der Grund dafür liegt darin, dass zeitlich gleichbleibende olfaktorischer Reize in der Regel keine verhaltensrelevanten Informationen enthalten und ein sich verändernder (möglicherweise verhaltensrelevanter) olfaktorischer Kontext einen Wahrnehmungsvorteil erhält. Insofern stellt die Messung der Diskriminationsfähigkeit eine Erfassung einer wichtigen Grundfunktion der menschlichen Geruchswahrnehmung dar (Weierstall & Pause, 2012). Umso mehr erstaunt es, dass in einer Vielzahl von Studien zur geruchlichen Wahrnehmung beim Menschen die Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zur Identifikationsfähigkeit und Sensitivität eher selten erfasst wird.

Im deutschen Sprachraum und kommerziell verfügbar bzw. selbst herstellbar existieren, soweit bekannt, nur zwei Verfahren zur Erfassung der olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit. Der zu Forschungszwecken und im klinischen Alltag am häufigsten angewandte Test ist der Diskriminationstest der Testbatterie Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997). Der von Weierstall & Pause (2012) publizierte DODT basiert auf der Präsentation von Geruchsmixturen, ist selbst herstellbar und wurde bereits an nicht-klinischen Stichproben validiert. Beide Verfahren werden im Weiteren noch ausführlich vorgestellt (Kapitel 6.1).

4.3 Störungen der Geruchswahrnehmung

Grundsätzlich werden von der unbeeinträchtigten olfaktorischen Wahrnehmung (Normosmie) quantitative und qualitative Formen der Riechstörungen (auch Dysosmien) unterschieden. Quantitative Riechstörungen bezeichnen eine reduzierte olfaktorische Empfindlichkeit, die von der selten vorkommenden überdurchschnittlichen olfaktorischen Funktion (Hyperosmie) über eine reduzierte Empfindlichkeit (Hyposmie) bis zum kompletten Verlust der geruchlichen Funktion (Anosmie) reichen. Zudem werden spezifische Anosmien unterschieden, bei denen eine Wahrnehmung für vereinzelte Gerüche fehlt. Zu den qualitativen Riechstörungen zählen eine veränderte/verfälschte (Parosmie) oder halluzinatorische olfaktorische Wahrnehmung (Phantosmie). Bei letzterer besteht subjektiv ein geruchlicher Wahrnehmungseindruck in Abwesenheit olfaktorischer Stimuli (Hummel et al., 2017; Doty, 2009). Es wird das vermehrte Aufkommen von Parosmien und Phantosmien im Rahmen von postinfektiösen und posttraumatischen (nach Schädel-Hirn-Trauma) Riechstörungen diskutiert (Leopold, 2002).

Ätiologisch werden bei Beeinträchtigungen des Geruchssinns sinunasale und nicht-sinunasale Ursachen unterschieden. Erstere werden weiter unterteilt in entzündliche (z.B. chronische allergisch bedingte Rhinosinusitis) und nicht-entzündliche (z.B. Septumdeviation, Nasentumore). Nicht-sinusal bedingte Störungen werden in postinfektiöse, posttraumatische, toxische, angeborene und andere Ursachen klassifiziert. In die Kategorie „andere Ursachen“ fallen z.B. internistische (z.B. Unterfunktion der Schilddrüse wie Hypothyreose), neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Als idiopathisch gilt die Ursache der Riechstörung, wenn sie keiner der genannten ursächlichen Kategorien zugeordnet werden kann (Förster et al., 2004).

Aus epidemiologischer Sicht stellen nach einer Untersuchung von Damm et al. (2004) die häufigsten Ursachen für Riechstörungen mit 72% die sinunasalen Beeinträchtigungen dar. Darunter fallen die beiden häufigsten Ursachen mit 53% Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen und mit 19% respiratorische Störungen. Am dritthäufigsten mit 11% fanden sich postvirale Riechstörungen, die zu den nicht-sinunasalen Ursachen (28% der Ursachen für Riechstörungen) gezählt werden. In einigen Kliniken lag diese Diagnosegruppe in der Häufigkeit jedoch sehr viel höher (z.T. bis 91%). Chen et al. (2013) berichten einen Anteil bis 30% von postinfektiösen Riechstörungen. Weiterhin fanden sich folgende nicht-sinunasale Ursachen: Idiopathische Riechstörungen mit 6%, posttraumatische Riechstörungen mit 5% sowie iatrogene (3%), toxische (2%) und angeborene Riechstörungen (1%). In einer Folgeuntersuchung von Damm et al. (2019) wurden die Ergebnisse bzgl. der Ursachenhäufigkeiten weitgehend repliziert. Es wurde jedoch insgesamt eine Halbierung der Häufigkeit von Riechstörungen, die zu einer Konsultation führten, registriert. Dieser Befund wurde von den Autoren beispielsweise mit einem veränderten diagnostischen Vorgehen (z.B. in Bezug auf verwendete Testverfahren oder Diagnosedefinitionen) diskutiert. In einer Übersichtsarbeit von Yang & Pinto (2016), die sich auf internationale epidemiologische Erhebungen bezieht, werden Prävalenzen von Riechstörungen variierend zwischen 2.7% bis 24.5% berichtet. Die Variabilität der Prävalenzen wird in Zusammenhang von Alter oder anderen Charakteristika der untersuchten Stichprobe oder beispielsweise der in den Studien verwendeten olfaktorischen Testverfahren diskutiert. Im Vergleich dazu werden für selbstberichtete Riechstörungen Prävalenzen zwischen 1.4 und 15.3% gefunden. Generell ist eine Unterschätzung der Prävalenzen bei selbstberichteten Veränderungen der Geruchswahrnehmung zu beobachten (Murphy et al., 2002; Shu et al., 2009).

Da postinfektiöse und posttraumatische Riechstörungen zu den häufigsten Ursachen von Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung zählen (Fark & Hummel, 2012) und sich damit auch entsprechend für die Validierung von auch klinisch anzuwendenden olfaktorischen Testverfahren eignen, soll auf diese im Folgenden näher eingegangen werden.

4.3.1 Postinfektiöse Riechstörungen

Postinfektiöse Zustände sind die häufigsten nicht-sinunasalen Ursachen von Riechstörungen (Damm et al., 2004, 2019; Fark & Hummel, 2012). Diese Veränderungen der geruchlichen Wahrnehmung sind definiert über einen Verlust oder einer Veränderung der olfaktorischen Funktion, persistierend über eine Infektion der oberen Atemwege hinaus, nachdem die infektiösen Symptome abgeklungen sind (Seiden, 2004).

Der Altersgipfel des Auftretens scheint im höheren Alter um 50 bis 65 Jahren zu liegen und mehr Frauen zu betreffen, was mit einem möglichen schützenden hormonell vermittelten Effekt von Östrogen, der in diesem Alter menopausal bedingt reduziert ist, in Verbindung gebracht wurde (Fark & Hummel, 2012, Caruso et al., 2004). Dies wird weiterhin diskutiert (Hummel et al. 2017, Landis et al., 2004). So zeigte die prophylaktische Gabe einer Hormontherapie keine Verbesserung der olfaktorischen Funktion (Hughes et al., 2002).

Als zugrundeliegender Mechanismus werden Veränderungen auf peripherer Ebene, insbesondere des olfaktorischen Epithels berichtet (AWMF-Leitlinie, 2016). Dabei werden durch virale Infektionen der oberen Atemwege bedingte Veränderungen im olfaktorischen Epithelium (Reduktion der Rezeptorzellen, zelluläre Umbauprozesse; Jafek et al., 2002; Yamagishi et al., 1994) angenommen. Es zeigen sich vor allem für Viren vom Typ Rhinovirus, Coronavirus, Parainfluenza-Virus und Epstein-Barr-Virus Hinweise einer möglichen Beteiligung (Suzuki et al., 2007). Auch wurden Hinweise auf Veränderungen des Stoffwechsels in zentralen Regionen (piriformer Cortex, Amygdala, Insel, medialer und lateraler temporaler Cortex), die an der olfaktorischen Verarbeitung beteiligt sind, berichtet (Kim et al., 2012). Weiterhin zeigten sich eine Reduktion der grauen Substanz im orbitofrontalen Cortex und eine negative Korrelation von OB-Volumina und der grauen Substanz des orbitofrontalen Cortex mit der Dauer der olfaktorischen Dysfunktion (Rombaux et al., 2006; Yao et al., 2018).

Behandlungsoptionen bestehen in medikamentösen Therapien, deren Nutzen eher als gering evidenzbasiert beurteilt wird (Harless & Liang, 2016). Bessere Ergebnisse bzgl. des Nutzens scheinen für die Intervention durch Riechtraining vorzuliegen, von denen Personen mit postinfektiösen Riechstörungen mehr zu profitieren scheinen, als Personen mit posttraumatischen Riechstörungen (Konstantinidis et al., 2013).

Verbesserungen der Riechfähigkeit, auch nach Jahren (und spontan) werden konstant und häufig berichtet. Rombaux et al. (2006) zeigten eine Verbesserungsrate von 35% nach 15 Monaten, gemessen anhand des Gesamtwertes im Geruchstest Sniffin' Sticks. Zudem war ein höheres BO-Volumen mit einer Besserung korreliert. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Lee et al. (2014) mit einem Anteil an Verbesserungen von 37.7%, gemessen

anhand eines N-Butanol-Schwellentests nach mehr als einem Jahr. Subjektiv empfundene Besserung wurde sogar von über 80% der untersuchten Personen, häufiger von Frauen und nach mehr als einem Jahr, berichtet. Cavazzana et al. (2018) konnten bei vormalig anosmischen Personen einen Anteil an gebesserter Riechfunktion von 46% und bei vormalig hyposmischen Personen einen gebesserten Anteil von 35% zeigen. Dabei waren auch noch Verbesserungen nach bis zu 11 Jahren zu beobachten.

4.3.2 Posttraumatische Riechstörungen

Unter dem Begriff der posttraumatischen Riechstörungen werden Veränderungen der geruchlichen Wahrnehmung im zeitlichen Zusammenhang mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) verstanden (AWMF-Leitlinie, 2016).

Angaben zum Auftreten von Riechstörungen nach einem SHT variieren breit im Bereich von 4% bis 66%. (Doty et al., 1997; Drummond et al., 2018; Haxel et al., 2008).

Von einigen Autoren wurde zudem ein Zusammenhang von Auftretenshäufigkeit mit der Schwere des SHT (beispielsweise definiert über die Zeit der Bewusstlosigkeit) gezeigt. So würden bei milderem SHT weniger Störungen des Geruchssinns auftreten (Doty et al., 1997; Singh et al., 2018). In der prospektiven Studie von Singh et al. (2018) konnte zudem gezeigt werden, dass eine SHT-bedingte Anosmie mit einem erhöhten Aufkommen klinisch relevanter depressive Symptomatik einhergeht. Die Autoren diskutieren hier beispielsweise die fehlende Erfassung der Lebensqualität, die an dieser Stelle eine relevante Konfundierungsvariable dargestellt haben könnte. Gründe für die Variabilität der Inzidenzen von Riechstörungen bei SHT könnten in den unterschiedlichen Erfassungsmethoden (Selbstbericht, Erfassung durch unterschiedliche Testverfahren, Testung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Trauma oder auch teils fehlende Differenzierung nach Anosmie, Hyposmie, Parosmie etc.) liegen (Singh et al., 2018).

Teils können aber auch bei leichten SHT schon beträchtliche Beeinträchtigungen der Riechfähigkeit auftreten und es wurde angenommen, dass eher die Art der Verletzung eine Rolle spielt (Haxel et al., 2008). Delank & Fechner (1996) nahmen diesbezüglich individuelle Vulnerabilitäten in Bezug auf die Beschaffenheit von Knochen- und Gefäßstrukturen an.

Anosmien und Hyposmien, als häufigste posttraumatische Riechstörungen, können sowohl durch Verletzungen von peripheren als auch von zentralen Strukturen des olfaktorischen Systems bedingt sein. Es werden dabei verschiedene Verletzungsprozesse diskutiert und insbesondere Verletzungen im Rahmen des Coup-Contrecoup-Mechanismus beschrieben. Als ein häufig dabei berichteter Prozess ist der Abriss durch Scherung (traumatisch bedingte Verschiebung

von Hirnstrukturen gegenüber knöchernen Schädelstrukturen) der Filae olfactoriae an der Lamina cribrosa des Os ethmoidale oder Verletzungen am Bulbus olfactorius und des orbitofrontalen Cortex, beispielsweise durch Blutungen (Schofield et al., 2014; Singh et al., 2018). Untersuchungen zu Zusammenhängen von speziellen olfaktorischen Funktionen (Diskrimination, Sensitivität, Geruchsgedächtnis) mit traumabedingten Veränderungen von Hirnstrukturen erbrachten bisher keine eindeutigen Befunde (Yousem et al., 1996).

Verbesserungen der posttraumatisch reduzierten Riechfunktion wurden in unterschiedlichen Ausprägungen zwischen 10% bis 68% beschrieben (Drummond et al., 2018; Gudziol et al., 2014; Reden et al., 2007; Rombaux et al., 2012). Gudziol et al. (2014) berichteten die höchste Rate an Verbesserung in der Zeitspanne der ersten drei bis sechs Monate. Als Prädiktor für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der Riechfähigkeit zeigte sich in einer prospektiven Untersuchung von Drummond et al. (2018) der Ausgangswert des University of Pennsylvania Smell Identification Tests (UPSIT, Doty et al., 1984) in einem Zeitintervall von sechs Monaten. Das Alter oder die Dauer der posttraumatischen Amnesie (als Marker für die Schwere des SHT definiert) wiesen keine Prädiktorfunktion auf. Diese wurden jedoch mit dem Ausmaß bzw. der Entwicklung der Riechstörung nach SHT in Verbindung gebracht. Verbesserungen erscheinen auch durch ein olfaktorisches Training möglich zu sein (Konstantinidis et al., 2013; Pellegrino et al., 2019).

4.4 Weitere Einflussfaktoren auf die olfaktorische Wahrnehmung: Alter und Kognition

4.4.1 Alter

Der Effekt der altersbedingten Reduktion der geruchlichen Wahrnehmung wird als robust über eine Vielzahl von Studien bei Verwendung unterschiedlichster Untersuchungsverfahren (bezogen auf olfaktorische Identifikation, Diskrimination, Sensitivität oder auch Geruchsgedächtnis) beschrieben (Doty, 2018). So weisen 50% der US-Population zwischen 65 und 80 Jahren eine signifikant schlechtere Geruchsleistung auf als Jüngere (Doty et al., 1984).

Die mit einer reduzierten Riechfähigkeit einhergehende fehlende Wahrnehmung von Nahrungsaromen kann ein verringertes Interesse an Nahrungsaufnahme bedingen und so zu einer altersbedingten Fehlernährung führen, weiterhin kann eine fehlende Geruchswahrnehmung auch sicherheitsrelevant werden, beispielsweise bei Verzehr verdorbener Nahrung oder fehlender Wahrnehmung von Rauchgeruch in der Wohnung. Zudem wird eine verminderte Lebensqualität bei reduzierter olfaktorischer Fähigkeit beschrieben (Miwa et al., 2001, Stevenson, 2010). Dabei ist zu betonen, dass eine langsame, altersbedingte Reduktion der Riechfähigkeit

oftmals nicht bemerkt wird und ggfls. nur dessen Auswirkungen beispielsweise ein Gewichtsverlust bei Fehlernährung wahrgenommen wird (Nordin et al., 1995; Shu et al., 2009).

Zahlreiche Faktoren für die altersbedingte Abnahme der Geruchsleistung sind in der Literatur beschrieben. Beispielsweise atrophiert das olfaktorische Epithel mit zunehmenden Alter, angenommen wird dabei auch ein kumulierender schädigender Einfluss durch externe Einflüsse im Rahmen der bisherigen Krankheitsgeschichte, beispielsweise durch Infekte oder externe Noxen. Die Durchblutung des olfaktorischen Epithels ist vermindert und die Durchtrittsstellen der Lamina cribrosa für die Axone der Sinneszellen zum BO verknöchern zunehmend. Durch die Verknöcherung können Engstellen entstehen, so dass die eintretenden Nerven komprimiert werden können. Auch wird eine altersabhängige Atrophie und damit Volumenreduktion des BO beschrieben (Doty & Kamath, 2014). Jedoch ist eine Volumenverringerng des BO bei einer Vielzahl von Erkrankungen oder Faktoren (z.B. Parkinson-Erkrankung, Alzheimer-Demenz, SHT, Multiple Sklerose, chronisch verminderte Riechleistung nach Atemwegsinfekt, Rauchen etc.) beschrieben, für die eine verminderte Geruchsleistung beschrieben ist (Mazal et al., 2014). Zudem können sich die genannten Faktoren über die Lebenszeit kumulieren, so dass eine nachgewiesene Volumenminderung bei älteren Personen durch mehrere Faktoren bedingt sein kann (zum Überblick siehe Doty & Kamath, 2014).

Anwendungsbezogen verweist die altersbedingte Reduktion der Riechfähigkeit auf die Notwendigkeit das Ergebnis eines olfaktorischen Tests in Relation zu Normdaten der entsprechenden Altersgruppe zu setzen, um die individuelle Leistung adäquat einordnen zu können.

4.4.2 Kognition

Bei der Durchführung olfaktorischer Testverfahren werden je nach Aufgabenart unterschiedliche kognitive Fähigkeiten beansprucht. Liegen diesbezüglich bei der zu untersuchenden Person Veränderungen vor, kann dies auch bei grundsätzlich bestehender Normosmie, die Leistungen in einem olfaktorischen Test beeinflussen.

Es erscheinen insbesondere Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisressourcen bei der Geruchsunterscheidung und der Erfassung der olfaktorischen Sensitivität eine Rolle zu spielen. Beispielsweise müssen bei einer Diskriminationsaufgabe, mindestens zwei Geruchsqualitäten im Kurzzeitgedächtnis repräsentiert sein. Oftmals werden noch mehr als zwei Gerüche in den gebräuchlichen Verfahren präsentiert, ohne dass eine erneute Darbietung möglich ist und die Geruchsleistung als Funktion des Kurzzeitgedächtnisses beeinflusst sein kann. Dabei kann die Diskriminationsleistung in Abhängigkeit von der Vertrautheit der verwendeten olfaktorischen Stimuli jedoch auch verbessert sein (Rabin, 1988; Zucco et al., 2014). Bei der Identifikation

von Gerüchen aber auch bei der Unterscheidung (bei hohem semantischen bzw. verbalen Anteilen, dies ist vor allem bei qualitativen Geruchsunterscheidungen der Fall) können insbesondere Beeinträchtigungen im Bereich der Sprache, des semantischen Gedächtnisses oder der Exekutivfunktionen die Leistung beeinträchtigen (Doty & Laing, 2003; Hedner et al., 2010; Zucco et al., 2014).

Die Ausprägung der Vertrautheit von Gerüchen ist beeinflusst von der alltäglichen chemosensorischen Umwelt, die auch teils kulturabhängig gestaltet ist. Beispielsweise kann der Geruch von „Root Beer“ von Personen aus amerikanisch geprägten Geruchsumwelten gut erkannt werden, jedoch von Personen aus dem skandinavischen Raum nicht (Nordin et al., 1998). Eine Möglichkeit zur Reduktion dieser Unterschiede ist die Entwicklung von olfaktorischen Tests, die der entsprechenden Geruchsumwelt, in der sie angewendet werden sollen, angepasst sind (Jiang et al., 2010; Nordin et al., 1998). Unter Berücksichtigung der Beeinflussung der olfaktorischen Testleistung durch Vertrautheit sowie sprachlichen und semantischen Fähigkeiten wurden in kürzlich entwickelten Diskriminations- und Identifikationstests nun Geruchsmixturen ohne Notwendigkeit einer sprachlichen Benennung oder kategorialen Zuordnung verwendet (Hsieh et al., 2017; Weierstall & Pause, 2012). Bei dieser Variante von olfaktorischen Verfahren ist somit der Einfluss sprachlicher Fähigkeiten und kulturell geprägter Geruchsumwelten minimiert, ohne die Notwendigkeit mehrerer Testversionen. Die Beeinflussung auf Ebene des Gedächtnisses kann wohl aber auch bei diesen Testarten nicht ausgeschlossen werden, da weiterhin die präsentierten Gerüche zum Vergleich zu anderen Gerüchen mental repräsentiert werden müssen. Die Variation bei einer olfaktorischen Diskriminationsaufgabe wiederholt die Gerüche zu präsentieren, um die Kurzzeitgedächtniskapazitäten weniger zu belasten, erscheint dabei vor allem für Adoleszente (Alter: 11-13 Jahre) und Ältere (Alter: 72-85 Jahre) im Hinblick auf die gemessene Geruchsleistung von Vorteil (Zucco et al., 2014).

Im Hinblick darauf sollte die Durchführung kognitiver Screeningtests, insbesondere mit Berücksichtigung der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen vor Anwendung von olfaktorischen Testverfahren geprüft werden.

4.5 Depression und Geruch

In dieser Arbeit wurde bereits auf die häufigsten Ursachen für Beeinträchtigungen der geruchlichen Wahrnehmung hingewiesen und dabei auf Befunde zu postinfektiösen und posttraumatischen Geruchsstörungen sowie kognitive Faktoren und Alter ausführlicher eingegangen. Weitere Einflüsse stellen Geschlecht, Rauchen sowie verschiedene internistische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen dar (Doty et al., 2009; Murphy et al., 2002). Insbesondere für

die Parkinson-Erkrankung und die Alzheimer-Demenz sind die geruchlichen Veränderungen (vielfach reduzierte geruchliche Identifikationsfähigkeit) ausführlich untersucht (Jung et al., 2019; Hawkes, 2003; Marin et al., 2018). Eine zunehmende Evidenzlage liegt zudem bei den psychiatrischen Erkrankungen für die MD und die Schizophrenie vor (Buron & Bulbena, 2013; Rupp, 2010). Eine Übersicht zu Geruchsstörungen bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen, (z.B. Chorea Huntington, Korsakoff-Syndrom, Essstörungen) findet sich bei Martzke et al. (1997), Doty (2009) und Islam et al. (2015). Folgend soll nun schliesslich auf depressive Erkrankungen im Zusammenhang mit Veränderungen der geruchlichen Wahrnehmung eingegangen werden.

4.5.1 Symptomatologie der Depression

Die diagnostische Kategorie der MD nach dem Diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen (DSM) DSM-5 (Falkai & Wittchen, 2018) wird neu (im Vergleich zum DSM-IV-TR; Saß et al., 2003) getrennt von den bipolaren Störungen innerhalb der Gruppe der depressiven Störungen beschrieben. Als dieser Gruppe zugehörige Störungen werden die disruptive Affektregulationsstörung, die persistierende depressive Störung (Dysthymie), die prämenstruelle dysphorische Störung, die substanz-/medikamenteninduzierte depressive Störung, die depressive Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors, die andere näher bezeichnete depressive Störung und die nicht näher bezeichnete depressive Störung definiert. Für die Diagnose der MD müssen mindestens 5 der folgend genannten Symptome während mindestens 2 Wochen bestehen und eine Veränderung im Vergleich zum vorhergehenden Zustand darstellen. Mindestens eines der Symptome stellt dabei die depressive Verstimmung (Traurigkeit, innere Leere, Hoffnungslosigkeit) oder der Verlust an Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten dar. Die weitere Symptomatik wird über einen deutlichen Gewichtsverlust (ohne Diät) oder Gewichtszunahme, bzw. verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlafstörungen (Insomnie oder Hypersomnie), psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe, Gefühle der Wertlosigkeit, kognitive Veränderungen (Denkschwierigkeiten, reduzierte Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit), wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidvorstellungen, Suizidversuch oder konkrete Suizidpläne beschrieben. In Bezug auf den Schweregrad bzw. zusätzliche Verlaufsbeschreibungen werden leichtgradige, mittelgradige, schwergradige, mit psychotischen Merkmalen, teilremittierte, vollremittierte und nicht näher bezeichnete depressive Episoden unterschieden. Die 12-Monats-Prävalenz wird für Deutschland und die USA mit ca. 7% angegeben. Dabei bestehen

teils große Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter mit einer bei 18- bis 29-jährigen dreimal höheren Prävalenz als bei über 60jährigen (Falkai & Wittchen, 2018).

4.5.2 Kognition und Depression

Veränderungen auf der Ebene der Kognition bei einer MD gehören zu den diagnostischen Symptomkriterien dieser psychiatrischen Erkrankung und beeinflussen die Funktion in Bezug auf Teilhabe im beruflichen und sozialen Bereich im Rahmen des „Outcome“-Zustands nach einer Depression (Castellano et al., 2020; Clark et al., 2016; Evans et al., 2014). Studien zeigen teils unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die bei einer Depression betroffenen kognitiven Funktionen. So können Defizite beim Lernen, dem Gedächtnis, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, Konzentration und den exekutiven Funktionen gezeigt werden (Ahern, & Semkowska, 2017; Lee et al., 2012; Rock et al., 2014; Snyder, 2013). Dabei zeigen sich Unterschiede in Abhängigkeit von den erfassten Komorbiditäten, verwendeten neuropsychologischen Verfahren, Alter sowie Definition der jeweiligen kognitiven Funktion (Knight, 2018; Lee et al, 2012).

Zudem erscheinen Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten (insbesondere in Bezug auf selektive Aufmerksamkeit und Gedächtnisprozesse) teils nach Remission einer depressiven Erkrankung fortzubestehen und mit rezidivierenden Episoden eine Verschlechterung aufzuweisen (Gorwood et al., 2008; Semkowska et al., 2019).

Selbstberichtete Defizite der kognitiven Funktionen von depressiven Personen korrelieren eher gering oder nicht mit Messungen durch neuropsychologische Verfahren. Interessanterweise erscheint jedoch ein höherer Zusammenhang zwischen den selbst berichteten kognitiven Beeinträchtigungen und dem allgemeinen Funktionsniveau zu bestehen (Potvin et al., 2016). Die Autoren diskutierten die eher geringen Korrelationen von selbst berichteten kognitiven Fähigkeiten und testpsychologisch gemessenen Funktionen in Zusammenhang mit reduzierter ökologischer Validität von testpsychologischen Verfahren. So bewerten Personen die eigenen kognitiven Fähigkeiten auf dem Hintergrund ihrer Fähigkeiten in komplexen alltäglichen Anforderungen, die üblicherweise mehrere kognitive Funktionen gleichzeitig erfordern und die äußeren Bedingungen wenig kontrolliert sind. Weiterhin werden die geringen Korrelationen im Zusammenhang mit einer verzerrten negativen Eigenwahrnehmung bei depressiven Personen diskutiert. Die Autoren bezogen sich dabei auf eine Arbeit von Lahr et al. (2007). Diese Überlegungen stehen in Einklang mit dem von Dehn & Beblo (2019) beschriebenen integrierten Modell depressionsassoziiertes kognitiver Defizite. In diesem Modell wird das Zu-

sammenwirken von emotionsbezogenen Kognitionen (negativ verzerrte Orientierung/Wahrnehmung, veränderte Verarbeitung von Erfolg und Misserfolg) und allgemeinen kognitiven Leistungen dargestellt, die im Rahmen einer selbstverstärkenden Wechselwirkung an der Aufrechterhaltung und Entstehung depressiver Symptomatik Anteil haben.

Neurobiologische Veränderungen im Bereich von anatomischen Strukturen und neurophysiologischen Signalprozessen werden bei kognitiven Veränderungen im Rahmen von depressiven Erkrankungen ebenfalls diskutiert. Dabei zeigen sich auch Veränderungen in Strukturen, die auch an der Verarbeitung von olfaktorischen Informationen beteiligt sind (für einen Überblick siehe Pan et al., 2019).

4.5.3 Geruchswahrnehmung bei Depression und die Bedeutung kognitiver Funktionen

Frühe publizierte empirische Arbeiten zur olfaktorischen Wahrnehmung bei depressiven Personen unter Verwendung validierter Testverfahren und Präsentation statistischer Daten gehen auf die späten 80er- bzw. frühen 90er-Jahre zurück. Amsterdam et al. (1987) untersuchten die olfaktorische Wahrnehmung bei depressiven Frauen und Männern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe unter Verwendung des UPSIT. Depressive Personen zeigten dabei in ihrer Fähigkeit Gerüche zu identifizieren keine Beeinträchtigung. Es folgten eine stetig zunehmende Anzahl an Arbeiten mit ähnlicher Untersuchungsanordnung, jedoch auch Unterschieden in der Definition der klinischen Stichproben oder auch in der Art der verwendeten olfaktorischen Untersuchungsverfahren (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2003; Pentzek et al., 2007). Zeitlich nur gering später erfolgten auch Untersuchungen zur olfaktorischen Sensitivität (Serby et al., 1990; 1992) mit Hinweisen auf eine erhöhte olfaktorische Geruchsschwelle bei depressiven Personen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Pause et al. (2001; 2005) konnten diesen Effekt als unabhängig von einer antidepressiven Medikation und als rückläufig bei Depressionsremission nachweisen. Nur wenige Studien und zeitlich nachgeordnet untersuchten die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit bei Depression (Krüger et al., 2006; Negoias et al., 2010) und zeigten diesbezüglich keine veränderte Leistungsfähigkeit. Eine vergleichsweise hohe Zahl an Arbeiten untersuchte die subjektive Geruchswahrnehmung (Geruchsbewertung) bei depressiven Personen mit teils heterogenen Ergebnissen (Clepce et al., 2010; Naudin et al. 2012; Pause et al., 2005).

Einige Arbeitsgruppen diskutierten ihre Ergebnisse in Zusammenhang mit dem Einfluss von bei einer Depression reduzierten kognitiven Funktionen. Dabei lautete eine mögliche Annahme, dass die im Vergleich zu Ergebnissen vorgängiger Untersuchungen diskrepante reduzierte olfaktorische Identifikationsleistung bei Personen mit einer depressiven Erkrankung auf

eine reduzierte kognitive Funktion zurückzuführen sein könnte (Clepce et al., 2010; Serby et al. 1992; Zucco & Bollini, 2011). Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in diesen Studien jedoch nicht erfasst. Dies steht in Einklang mit den Ausführungen von Hedner et al. (2010), dass die Leistung in einer olfaktorischen Identifikationsaufgabe im Vergleich zur Geruchsschwelle eher durch kognitive Beeinträchtigungen beeinflusst wird.

Eine frühe Studie (Seo et al., 2009) untersuchte bei koreanischen Älteren (ab 65 Jahre und älter), soweit bekannt, als einzige den Zusammenhang von olfaktorischer Sensitivität (erfasst über das T&T-Olfaktometer; Daiichi Yakuhin Sangyo Co., Tokyo), kognitiven Funktionen (erfasst über die koreanische Version des Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975; koreanische Version: Kwon et al., 1989; zit.n. Seo et al., 2009), Depression (erfasst über die Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1983; in der koreanischen Version: Kee & Lee, 1995; zit.n. Seo et al., 2009) und Lebensqualität (koreanische Version der Geriatric Quality of Life Skala: Lee et al., 2003; zit. n. Seo et al., 2009). Personen mit einer stark erniedrigten olfaktorischen Sensitivität wiesen dabei erhöhte Werte der Depressivität und schlechtere kognitive Funktionen sowie eine geringere Lebensqualität auf als Personen mit gering beeinträchtigter oder normwertiger olfaktorischer Sensitivität. Diese Korrelation zeigte sich jedoch bei Annahme der Kontrollvariable kognitive Funktion nicht mehr signifikant. Die Autoren berichteten als Hauptfaktor für eine erniedrigte Sensitivität die kognitive Funktion und Bildungsniveau. Auch Scinsca et al. (2008) fanden keine Korrelation bei Älteren ohne Demenz (also ohne höhergradige kognitive Einbußen) zwischen olfaktorischer Sensitivität und GDS.

Die Ausführungen dieses Kapitels weisen auf im Hinblick auf das methodische Vorgehen auf eine ergänzende Erfassung der kognitiven Funktionen im Rahmen von Untersuchungen zur Riechfähigkeit hin, um konfundierende Einflüsse zu kontrollieren und mögliche Befunde zur veränderten olfaktorischen Wahrnehmung eindeutiger auf die klinische Kategorie der Depression zurückführen zu können. Dabei erscheint die Datenlage (hauptsächlich zunächst basierend auf korrelativen Designs) zum Zusammenhang von Geruchsleistung bei älteren depressiven Personen zudem gering. Dies steht in Einklang mit den Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit, deren Ausführungen mit der zunehmenden Eröffnung des Forschungsbereiches zum Einfluss von Kognition auf die olfaktorische Leistung bei depressiven Erkrankungen einhergingen.

5. Fragestellung

Ausgehend von einer zunehmenden Zahl an hinweisenden Studien zeigt sich, dass die olfaktorische Wahrnehmung bei der MD, insbesondere im Hinblick auf die geruchliche Sensitivität (Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001) und teils bezüglich der olfaktorischen Identifikationsfähigkeit (Clepce et al., 2010; Zucco & Bollini, 2011) reduziert ist. Die teils kleine Anzahl an Untersuchungen bzgl. subjektiver Geruchsbewertungen zeigen heterogene Befunde. Die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit, für die, soweit bekannt, lediglich zwei Testverfahren vorliegen, wurde vergleichsweise selten bei depressiven Personen untersucht, wurde jedoch dann überwiegend als unbeeinträchtigt berichtet.

Die beeinträchtigte geruchliche Identifikation wird auch in Zusammenhang mit reduzierten kognitiven Funktionen im Rahmen depressiver Erkrankungen diskutiert (Clepce et al., 2010; Zucco & Bollini, 2011). Die daraus abzuleitende methodische Konsequenz der Erfassung kognitiver Funktionen wurde zunächst jedoch nicht oder kaum realisiert. Eine altersbezogene Reduktion der Gesamtheit geruchlicher Funktionen wurde bereits empirisch robust nachgewiesen (Doty & Kamath, 2014). Untersuchungen speziell an älteren depressiven Personen sind jedoch gering.

Auf Basis der bisherigen Ausführungen ließen sich nun mehrere Fragestellungen mit unterschiedlichen Zielsetzungen im Hinblick auf Empirie und Methodik, jeweils fokussiert auf Überblicksarbeiten und empirische Untersuchung ableiten.

Zunächst war es nun Ziel überblicksartig bisherige Befunde zu Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung bezogen auf die menschlichen olfaktorischen Hauptfunktionen (Sensitivität, Diskrimination, Identifikation, hedonische und Intensitätsbewertung von Gerüchen sowie affektive Reaktion auf Gerüche) bei affektiven Störungen und (auch als Unterschied zu bisherigen Arbeiten) induzierten affektiven, depressionsähnlichen Zuständen darzustellen. Zudem sollte die Hervorhebung des möglichen Einflusses von Kognition auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit erfolgen. Dies wurde über Artikel 1 (Schablitzky, S. & Pause, B. M. [2014]; Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression.) realisiert.

Ergänzend dazu sollten zudem die in Artikel 1 dargestellten Befunde in einen erweiterten empirischen Zusammenhang unter Berücksichtigung von Befunden zu Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, Parkinson-Erkrankung und Schizophrenie) eingeordnet werden. Des Weiteren sollte eine praxisorientierte Übersicht zur bestehenden olfaktorischen Testverfahren erstellt werden. Mit Bezug auf die geringe Anzahl an Testverfahren zur olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit

und fehlende Anwendung an einer klinischen Stichprobe, sollte eine erstmalig Validierung des DODT anhand einer Stichprobe von Personen mit posttraumatischen und postinfektiösen Geruchsbeeinträchtigungen, die zu den häufigsten Riechstörungen zählen, erfolgen. Eine signifikant schlechtere Diskriminationsleistung im DODT in der Gruppe der Personen mit Riechstörungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wurde erwartet. Zudem sollte die zusätzlich durchgeführte bereits vielfältig und international angewendete olfaktorische Testbatterie Sniffin' Sticks korrespondierende Befunde (verschlechterte olfaktorische Leistungen in der Gruppe mit Riechstörungen) anzeigen. Die Bearbeitung dieser Fragestellungen wurde innerhalb einer kombinierten Arbeit mit einem empirischen überblicksartigen Teil sowie einem experimentellen Teil (Artikel 2: Waldmann, S., Lübke, K. T., Pentzek, M., & Pause, B. M. [2020]; Störungen des Geruchssinns: Psychiatrisch-neurologische Bezüge und diagnostische Möglichkeiten) realisiert.

In der Untersuchung zu Artikel 3 (Waldmann, S., Köhne, M., Pietrowsky, R. & Pause, B. M. [in Vorbereitung]; The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors) sollte schließlich die experimentelle Untersuchung der olfaktorischen Wahrnehmung bei depressiven Älteren im Vergleich zu einer nicht-depressiven Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgen. Dabei wurde diese über entsprechende kognitive Testverfahren erfasst. Die Diagnose der MD wurde über ein halbstrukturiertes Interview gesichert und weitere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen, zusätzlich sollte die Erkrankungsschwere über ein Selbstbeurteilungsverfahren erfasst werden. Zudem wurden mehrere olfaktorische Funktionen (Sensitivität, Diskrimination, Identifikation, hedonische Bewertung und affektive Reaktion auf einen Geruch) zum Vergleich der Riechfähigkeitsprofile in den Gruppen untersucht. Weiter, die Riechfähigkeit beeinflussende Variablen, wie aktuelle Medikation, operative Eingriffe oder Erkrankungen im Bereich der Nase, Rauchverhalten und andere körperliche Erkrankungen wurden ebenfalls erfasst. Es wurde erwartet, dass sich in beiden Gruppen altersgemäß niedrige Leistungen in allen Riechfunktionen zeigen, die olfaktorische Sensitivität jedoch zusätzlich in der Gruppe der depressiven Älteren verschlechtert ist.

6. Methoden und Materialien

6.1 Verfahren zur Erfassung der olfaktorischen Wahrnehmung

6.1.1 Olfaktorische Schwellentestung

In der Untersuchung, auf der ein Teil von Artikel 2 basiert (folgend Untersuchung 2 genannt), wurde das Schwellentestverfahren aus der olfaktorischen Testbatterie Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997) verwendet. Dabei werden Triplets von Stiften (ähnlich Filzstiften) präsentiert, von denen jeweils ein Stift den Geruchsstoff Phenylethylalkohol (rosenartiger Geruch) enthält und die anderen beiden ein geruchloses Lösungsmittel enthalten. Der Geruchsstoff liegt in 16 Verdünnungsstufen vor (4% bis 0,00012%). Pro Triplet soll der den Duftstoff enthaltenden Stift korrekt identifiziert werden, wobei nach zweimaliger korrekter Identifikation das Triplet der nächsthöheren Verdünnungsstufe präsentiert wird. Bei zweimaliger falscher Identifikation wird die nächsthöhere Konzentration (geringere Verdünnungsstufe) präsentiert. Dieses Schema wird solange fortgesetzt bis sieben Wendepunkte (Wechsel von einer höheren Konzentration auf eine niedrigere oder umgekehrt) erreicht sind. Der Schwellenwert ist der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte, der zwischen 1 (hohe Konzentration des Duftstoffes = niedrige olfaktorische Sensitivität) und 16 (maximale Verdünnung des Duftstoffes = hohe olfaktorische Sensitivität) variieren kann.

In der Untersuchung, auf der Artikel 3 basiert (folgend Untersuchung 3 genannt), wurde die geruchliche Sensitivität über die *two alternative forced-choice single staircase detection threshold procedure* (Bekesy, 1947; Doty & Laing 2003) erfasst. Der Geruchsstoff 2-phenylethyl-alkohol (PEA, 99%, Sigma-Aldrich, Produktnr.: W285803, rosenartiger Geruch) liegt dabei in 16 Konzentrationsstufen vor. Diethylphthalat ($\geq 96\%$, Sigma Aldrich, Produktnr.: 80080) wird als Lösungsmittel verwendet. Die höchste Konzentration in der halb-dezimal-logarithmischen Verdünnungsreihe hat dabei ein Volumenverhältnis von 1:2 (v/v), die geringste Konzentration weist ein Verhältnis von 1:63000 000 (v/v) auf. Die Messung der olfaktorischen Schwelle erfolgt analog zum oben erläuterten Verfahren mit dem Unterschied, dass Glasflaschen präsentiert werden und ein Item aus je einer Flasche mit Geruchsstoff und einer Flasche mit geruchlosem Lösungsmittel besteht. Mit Rücksicht auf das Alter und den Gesundheitszustand der an der Untersuchung Teilnehmenden in Untersuchung 3 wurde die Testdauer verringert und die Messung auf die Ermittlung von 4 Wendepunkten beschränkt.

6.1.2 Testverfahren zur Erfassung der olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit

Der Diskriminationstest der Sniffin' Sticks wurde in Untersuchung 2 verwendet. Es werden 16 Stiftetriplets (entsprechen 16 Items) nacheinander präsentiert, bei denen pro Item aus drei Stiften mit überschwelligen Gerüchen derjenige Geruch erkannt werden soll, der sich von den zwei jeweils gleichen anderen unterscheidet. Der Testscore variiert zwischen 0 (kein Triplet richtig erkannt) und 16 (alle Triplets richtig erkannt).

Sowohl in Untersuchung 2 als auch in Untersuchung 3 wurde zudem der DODT (Weierstall & Pause, 2012) eingesetzt. Jedes der 15 Items besteht aus drei Geruchsmischungen, von denen jede Mischung aus jeweils vier monomolekularen primär olfaktorischen Substanzen (Caprinsäure [ziegenartig], Kumarin, Eugenol [Nelke], Geraniol [Geranie], PEA [Rose] oder Vanillin) zusammengesetzt ist. Dabei sind jeweils zwei Geruchsmischungen identisch in der prozentualen Zusammensetzung der olfaktorischen Substanzen und der abweichende (zu erkennende) Geruch enthält die gleichen vier Substanzen, jedoch in umgekehrter prozentualer Zusammensetzung. Der Testscore, der zwischen 0 und 10 variieren kann, wird ermittelt, in dem vom Rohwert (Summe richtig erkannter Items) 5 subtrahiert wird um die Leistung um das Rateniveau zu bereinigen. Es existieren Daten für 6 Altersgruppen zwischen 20 und 79 Jahren. Die Retest-Reliabilität wird mit $r = 0.66$, die Paralleltest-Reliabilität wird mit $r = 0.45$ und die interne Konsistenz wird mit Cronbach's $\alpha = 0.61$ angegeben. Die Anwendungsdauer beträgt ca. 15 Minuten.

Mit Rücksicht auf das Alter und den Gesundheitszustand der an der Studie Teilnehmenden in Untersuchung 3 wurde die Testdauer verringert und der Test in der 12-Item-Version angewendet unter Berücksichtigung hinreichender Gütekriterien (Reduktion von Cronbach's $\alpha = 0.59$).

6.1.3 Testverfahren zur olfaktorischen Identifikationsfähigkeit

Der Geruchs-Identifikationstest der olfaktorischen Testbatterie Sniffin' Sticks wurde ebenfalls in Untersuchung 2 verwendet. 16 überschwellige Alltagsgerüche (z.B. Orange, Pfefferminz, Knoblauch), die über Stifte präsentiert werden, sollen anhand von jeweils 4 vorgegebenen Geruchsbezeichnungen identifiziert werden. Die Summe richtig erkannter Items ergibt den Testscore und variiert entsprechend der Itemzahl zwischen 0 und 16.

Über den UPSIT (Doty et al., 1984) wurde die olfaktorische Identifikationsfähigkeit in Untersuchung 3 erfasst. Dieser „scratch and sniff“- Test besteht aus 40 mikroverkapselten Riechstoffen (z.B. Menthol, Zwiebel oder Pfirsich), die auf eine Trägerpappe in vier Booklets aufgetragen sind und durch Kratzen mit einem Bleistift freigesetzt werden. Die Summe der

anhand von pro Item jeweils vier vorgegebenen Antwortalternativen richtig identifizierten Gerüchen entspricht der Identifikationsleistung und kann von 0-40 variieren. Es existieren geschlechtsspezifische Normwerte nach Altersklassen und Cut-off-Werte zur Einordnung der individuellen Identifikationsleistung nach Normosmie, Mikrosmie/Hyposmie und Anosmie. Die Retest-Reliabilität wird mit $r = 0.92$ angegeben.

6.1.4 Subjektive Geruchsbewertung

Verwendet wurden in Untersuchung 3 zwei als überwiegend positiv-valent kategorisierte Duftstoffe (Vanillin [VAN]: 99%, Sigma-Aldrich, Produktnr.:120804 und Citral [CIT]: 95%, Sigma-Aldrich, Produktnr.: 27450) sowie zwei als überwiegend negativ-valent kategorisierte Duftstoffe (Isovaleriansäure [ISO, schweißige Körpergeruchskomponente]: 99%, Sigma-Aldrich, Produktnr.:129542 und Ethanthiol [ETH, zwiebel-/lauchähnlicher Geruch]: $\geq 99.5\%$, Sigma-Aldrich, Produktnr.: 459844). Zu den Valenzkategorisierungen von Gerüchen siehe Royet et al. (2003), Royet et al. (2000) und Wicker et al. (2003). Die Geruchsstoffe wurden mit einem nahezu geruchslosen Lösungsmittel (Diethylphtalath [DTP]: 96%, Sigma-Aldrich, Produktnr.: 80800) verdünnt. Dabei lagen folgende Volumenverhältnisse vor: VAN: 1:10, CIT: 1:100, ISO: 1:250, ETH: 1:50000 (v/v).

Die subjektive Geruchsbewertung erfolgte auf den vier Dimensionen Intensität, Angenehmheit, Unangenehmheit und Vertrautheit unter Verwendung eines sprachfreien, piktographischen, abteilungsintern entwickelten Verfahrens (Assessment of Odor Scale [AOS, siehe Abbildung 2]). Alle vier Dimensionen werden jeweils auf einer neunstufigen Skala (1 bis 9) erfasst. Dem Extremwert 1 entspricht auf der Intensitätsdimension die Bezeichnung „nicht wahrnehmbar“ und dem Extremwert 9 die Bezeichnung „extrem intensiv“. Auf der Skala Angenehmheit steht der Extremwert 1 für „gar nicht angenehm“ und der Extremwert 9 für „extrem angenehm“. Für die dritte Dimension Unangenehmheit entspricht der Extremwert 1 der Bezeichnung „gar nicht unangenehm“ und der Extremwert 9 der Bezeichnung „extrem unangenehm“. Auf der vierten Skala Vertrautheit wird dem Extremwert 1 die Bezeichnung „gar nicht vertraut“ zugeordnet und der Extremwert 9 mit „extrem vertraut“ beschrieben.



Abbildung 2: Assessment of Odor Scale mit den jeweils neunstufigen Dimensionen Intensität, Angenehmheit, Unangenehmheit und Vertrautheit (Reihe 1 bis 4)

6.1.5 Erfassung der subjektiven emotionalen Reaktion auf einen Geruch

Über den Self-Assessment-Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994) wurde in Untersuchung 3 die emotionale Reaktion bei Präsentation der unter 6.1.4 beschriebenen Duftstoffe erfasst.

Das sprachfreie, piktographische Verfahren bildet auf drei jeweils neunstufigen Skalen die emotionalen Erlebensdimensionen Valenz, Erregung (Arousal) und Dominanz ab. Die Werte auf der Valenzskala variieren zwischen -4 (entsprechend einem subjektiv negativen emotionalen Zustand) und $+4$ (entsprechend einem subjektiv positiven emotionalen Zustand). Die subjektiven Beschreibungen auf den beiden Skalen Erregung und Dominanz können zwischen den Werten 1 (geringes Niveau von Erregung/Dominanz) und 9 (hohes Erregungs- und Dominanzniveau) variieren. Die Skala der Dominanz wurde aufgrund bereits vorbeschriebener konzeptueller Schwierigkeiten, teils vergleichsweiser geringer Reliabilität (Bradley & Lang, 1994; Korovina et al., 2019) und aus ökonomischen Gründen in der vorliegenden Studie nicht verwendet.

6.2 Neuropsychiatrische Diagnostik

Im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien und eine erweiterte Stichprobenbeschreibung wurde in der Untersuchung 3 eine ausführliche Diagnostik zur Erfassung psychiatrischer Erkrankungen sowie höhergradiger kognitiver Einschränkungen durchgeführt.

6.2.1 Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV

Über das strukturierte klinische Interview für DSM IV (SKID; Wittchen et al., 1997) werden psychische Störungen basierend auf den Diagnosekriterien des DSM-IV (Saß et al., 2003) erfasst. Ausgehend von einer explorativen Befragung sowie einem Screeningfragebogen werden die diagnostischen Kriterien der Störungsbereiche erfragt. Unter Berücksichtigung der Relevanz in Bezug auf die Beeinflussung der olfaktorischen Wahrnehmung und Durchführungsökonomie wurden die Sektionen zu spezifischen Phobien und Essstörungen lediglich anhand der Screeningfragen erfasst, sowie die nur anhand eines gesonderten Interviews vorzunehmende Beurteilung bzgl. Persönlichkeitsstörung (Achse II) nicht durchgeführt. Die Sektionen zu affektiven und psychotischen Störungen wurden entsprechend der Relevanz zur Fragestellung obligat durchgeführt.

6.2.2 Beck Depressions-Inventar

Die Ausprägungsschwere depressiver Symptome bezogen auf den Zeitraum der letzten zwei Wochen wurde über das Beck Depressions-Inventar (BDI II; Beck et al., 1996; deutschsprachige Fassung: Hautzinger et al., 2006) erfasst. Die 21 Skalen entsprechend der Symptombereiche des Selbstbeurteilungsfragebogens sind jeweils nach Ausprägungsgrad auf vier Stufen (von 0 - 4) zu bewerten. Über den Summenwert, der zwischen 0 und 63 variiert, kann eine Einordnung der Gesamtschwere der depressiven Symptomatik (keine Depression, minimal, leicht, mittelschwer und schwer) erfolgen.

6.2.3 Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975, deutschsprachige Fassung: Kessler et al., 1990) ist ein international verwendetes Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten. Es besteht aus 11 Items mit Aufgaben zu Orientierung, Mnestic, Konzentration, Rechnen, sprachlichen Fähigkeiten und visuo-konstruktiver Praxis. Die Anwendungsdauer wird mit 5 bis 10 Minuten angegeben. Die Beurteilung erfolgt anhand des Summenwertes (Maximum 30 Punkte), der ab einem Wert von 23/24 Punkten nach Kessler et al. (1990) als hinweisend für eine kognitive Beeinträchtigung beurteilt werden kann.

6.2.4 Kognitiver Leistungstest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten

Der kognitive Leistungstest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten (SKT; Erzigkeit, 2007) ist ein deutschsprachiges Screening-Verfahren, das zur Erfassung des

Schweregrades von Gedächtnis - und Aufmerksamkeitsstörungen eingesetzt werden kann. Das Verfahren besteht aus neun Aufgaben zur Benennungs-, Merk- und Wiedererkennungsfähigkeit unter Verwendung von Piktogrammen, zudem beinhaltet er Aufgaben zur Fähigkeit der visuell-motorischen Koordination mit numerischem Stimulusmaterial und es erfolgt die Erfassung von exekutiven Fähigkeiten anhand einer Interferenzaufgabe. Die Durchführungsdauer wird mit ca. 15 Minuten angegeben. Der Test liegt in fünf Parallelformen (A - E) vor. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich die Testform A verwendet, da bei einmaliger Durchführung keine Übungseffekte zu erwarten waren.

Die Einordnung der Leistung erfolgt anhand des Summenwertes und der Zuordnung zu den entsprechenden Normwerten. Diese liegen für vier Altersklassen (17 - 44 Jahre; 45 - 54 Jahre; 55 - 64 Jahre; über 65 Jahre) und jeweils drei Intelligenzklassen (unterdurchschnittlich: Intelligenzquotient [IQ] < 90; durchschnittlich: $90 \leq \text{IQ} \leq 110$; überdurchschnittlich: $\text{IQ} > 110$) vor. Wird keine gesonderte Intelligenztestung vorgenommen oder liegen keine Informationen zum Intelligenzniveau vor, wird empfohlen für die Interpretation von einem durchschnittlichen Wert auszugehen. Die Differenzierung des Schweregrades der kognitiven Störung erfolgt in folgende Kategorien: Unauffällig, Verdacht auf eine Störung, leicht, mittelschwer, schwer und sehr schwer. Die Reliabilitäten für die fünf Parallelformen werden mit Cronbach's α zwischen 0.86 – 0.88 (Arnold, 1983, zit. n. Erzigkeit, 2007) angegeben.

7. Artikelübersicht

Artikel 1:

Schablitzky, S. & Pause, B. M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in psychology*, 5, 45.

Artikel 1 ist eine Übersichtsarbeit zu Veränderungen der geruchlichen Wahrnehmung bei affektiven Störungen und depressionsähnlichen Stimmungszuständen unter Berücksichtigung modulierender kognitive Prozesse und methodischer Aspekte.

Basierend auf einer extensiven Literaturrecherche wurde ein aktueller Überblick über die psychophysikalischen, psychophysiologischen und neuroanatomischen Befunde zur olfaktorischen Wahrnehmung bei MD, bipolarer Störung und saisonaler Depression gegeben. Erweiternd zu damalig existierenden Reviews wurden zudem Publikationen zur olfaktorischen Wahrnehmung bei gesunden Personen, die entweder eine subklinische depressive Symptomatik oder einen (induzierten) vorübergehenden depressiven Affektzustand aufweisen, berücksichtigt. Die Befunde wurden differenziert nach olfaktorischer Sensitivität, Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit sowie subjektiver Geruchsbewertung dargestellt.

Im Hinblick auf die in den Studien über unterschiedliche diagnostische Vorgehen definierten klinischen Gruppen und auch vielfältige Methodik der olfaktorischen Untersuchungspraxis sowie teils nicht kontrollierten Bedingungen, wurden zusätzlich Überlegungen zu standardisierten und methodischen Aspekten aufgezeigt. Diesbezüglich wurde in diesem Artikel auch auf die Rolle kognitiver Prozesse, die bis dahin in diesem Forschungsbereich und in vorgängigen Reviews wenig Beachtung fanden, bei der Untersuchung des Zusammenhangs von olfaktorischer Wahrnehmung und Depression hingewiesen.

Die in dem Artikel dargelegten Befunde zur Geruchswahrnehmung bei affektiven Erkrankungen werden folgend mit Fokus auf die Hauptaussagen zusammengefasst. Ein Großteil der empirischen Daten wies insbesondere auf eine verminderte olfaktorische Sensitivität bei Personen mit einer MD hin (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001, 2005; Serby et al., 1990; Thomas et al., 2002), die auch bei gesunden Personen mit subklinischen oder induzierten depressiven Affektzustand teils gezeigt werden konnten (Satoh et al., 1996; Pollatos et al., 2007; Pouliot et al., 2008). Wurden bei depressiven Personen reduzierte Identifikationsleistungen gefunden, wurde dies mit einem möglichen kognitiven Defizit bei depressiven Zuständen in Verbindung gebracht (Clepce et al., 2010; Zucco & Bollini, 2011). Kognitive Funktionen wurden in den berücksichtigten Studien jedoch kaum erfasst. Auch für

die anderen klinischen Gruppen (bipolare Störung, saisonale Depression) erschien die geruchliche Identifikationsfähigkeit eher unbeeinträchtigt (Amsterdam et al., 1987; Kopala et al., 1994; Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2003; Postolache et al., 1999; Warner et al., 1990). Auffällig zeigte sich zudem die äußerst geringe Anzahl an Studien zur olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit über sämtliche Gruppen (Krüger et al., 2006; Negoias et al., 2010). Die Vielzahl von Studien zur Geruchsbewertung (Intensität und Hedonik) erwiesen sich als teils sehr unterschiedlich bezüglich des methodischen Vorgehens und der verwendeten Gerüche. Intensitätsbewertungen von Gerüchen schienen eher unbeeinträchtigt bei depressiven Personen (Atanasova et al., 2010; Clepce et al., 2010; Naudin et al., 2012; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001, 2003, 2005; Thomas et al., 2002). Die Ergebnisse in Bezug auf die hedonische Bewertung zeigten sich teils heterogen (z.B. Atanasova et al., 2010; Clepce et al., 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Naudin et al., 2012; Pause et al., 2001, 2005). Studien zur Bewertung der Geruchsvertrautheit und zur affektiven Reaktion auf Gerüche lagen eher in geringer Zahl vor (Atanasova et al., 2010; Pause et al., 2005, 2000; Thomas et al., 2002; Steiner et al., 1993).

Artikel 2:

Waldmann, S., Lübke, K. T., Pentzek, M., & Pause, B. M. (2020). Störungen des Geruchssinns: Psychiatrisch-neurologische Bezüge und diagnostische Möglichkeiten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 88, 184-193.

Artikel 2 besteht aus einer Übersichtsarbeit zur Beeinträchtigung der olfaktorischen Wahrnehmung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen und methodischen Aspekten der olfaktorisch-psychophysikalischen Diagnostik sowie einer empirischen Studie zur Validierung des DODT an einer klinischen Stichprobe.

Mit dem Ziel der aktuellen, kompakten und praxisorientierten Information erfolgte in dieser Arbeit die Darstellung geruchlicher Veränderungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, ausgewählter olfaktorischer Testverfahren und weiterführender methodischer Aspekte dieser Diagnostik (theoretischer Teil). Ergänzt wurde die Arbeit durch einen empirischen Teil, in dem eigene Daten einer Validierungsstudie zum DODT vorgestellt wurden.

1. *Theoretischer Teil:* Berücksichtigt wurden Befunde (von hinweisenden Studien) zur olfaktorischen Wahrnehmung bei der Parkinson-Erkrankung, der Alzheimer-Demenz, der MD sowie der Schizophrenie. Die Auswahl dieser Krankheitskategorien erfolgte (ausgehend von

Artikel 1) als erweiterte Einordnung der Befunde zur MD, sowie aufgrund der im Vergleich zu anderen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen guten Evidenzlage und ferner auch Häufigkeit der Erkrankungen im klinischen Alltag.

Während bei der Alzheimer-Demenz, der Parkinson-Erkrankung und der Schizophrenie sich eher Hinweise auf eine beeinträchtigte Identifikationsfähigkeit zeigten (Rahayel et al., 2012; Moberg et al., 2006) erschien bei der MD primär die geruchliche Sensitivität reduziert (Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001). Zudem zeigten sich bei der Schizophrenie Hinweise auf eine veränderte Wahrnehmung bzgl. der Geruchswertung im Sinne eines Verarbeitungsvorteils für negativ valente Gerüche (Crespo-Facorro et al., 2001; Kamath et al., 2011; Pause et al., 2008). Des Weiteren erschienen zahlreiche Studien für ein in der Krankheitsentwicklung frühes Aufkommen olfaktorischer Identifikationsdefizite bei Parkinson-Erkrankung und Alzheimer-Demenz zu sprechen (Djordjevic et al., 2008; Ross et al., 2008). Außerdem zeigten sich sogar typische Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung bei Parkinson-Erkrankung, Alzheimer-Demenz und Schizophrenie bei gesunden Verwandten ersten Grades von Erkrankten (Ponsen et al., 2009; Serby et al., 1996; Turetsky et al., 2008) und bei der Alzheimer-Demenz schießen zudem Assoziationen von olfaktorischen Veränderungen und genetischen Risikofaktoren der Erkrankung zu bestehen (Bacon et al., 1998; Kowalewski et al., 2012). Mit Rückbezug auf den anwendungsbezogenen Schwerpunkt dieser Arbeit konnte auf Basis der beschriebenen Befunde die Bedeutung der olfaktorischen Wahrnehmung als möglicher prognostischer und diagnostischer Marker erneut bestärkt werden.

Als Konsequenz dieses Fazits erfolgte mit dem Hintergrund einer erleichterten Auswahl für die Diagnostik in der Praxis die Darstellung ausgewählter, im deutschen Sprachraum anwendbarer sowie kommerziell beziehbarer oder selbst herstellbarer Testverfahren zur Erfassung der olfaktorischen Wahrnehmung mit einer abschließenden und bewertenden Einordnung zu deren Anwendung. In Bezug zur Testanwendung wurden Hinweise zur Notwendigkeit zu standardisierten Testbedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit; Mozell et al., 1968), der Riechtechnik (Berglund et al., 1986; Laing, 1983), Berücksichtigung von Kognition (Schubert et al., 2013; Zucco et al., 2014), Alter (Doty & Kamath, 2014) und alltäglicher/kultureller Geruchsumwelt der zu untersuchenden Person sowie zur Anwendung von Geruchsmischungen im Vergleich zu monomolekularen Substanzen gegeben (Hsieh et al., 2017; Laska & Hudson, 1991; Nordin et al., 1998).

2. *Empirischer Teil:* Für den DODT, einer der wenigen existierenden Diskriminationstests, der als einziger auf Geruchsmischungen beruht, konnte zudem anhand der Validierungsstudie mit Personen, die eine postinfektiöse oder posttraumatische Riechstörungen aufwiesen,

die Anwendbarkeit im klinischen Setting erstmalig gezeigt werden. Personen mit einer posttraumatischen oder postinfektiösen Riechstörung konnten die im DODT präsentierten Gerüche signifikant schlechter unterscheiden als gesunde Personen ohne Riechstörung. Zudem gingen bessere Leistungen im DODT in beiden Gruppen auch mit besseren Leistungen im Identifikations- und Diskriminationstest der Sniffin' Sticks-Testbatterie (Hummel et al., 1997) einher. Eine Korrelation vom Sniffin' Sticks-Schwellentest und DODT zeigte sich nicht und wurde bisher auch nur in einer Stichprobe junger sehr sensitiver Erwachsener bei Weierstall und Pause (2012) beschrieben.

Artikel 3:

Waldmann, S., Köhne, M., Pietrowsky, R. & Pause, B. M. (in Vorbereitung). The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors.

Artikel 3 ist eine empirische Studie zur geruchlichen Wahrnehmung bei älteren Patientinnen und Patienten mit Major Depression unter Berücksichtigung des kognitiven Leistungsniveaus.

In dieser Studie wurden Veränderungen in der geruchlichen Wahrnehmung bei ambulant oder stationär behandelten älteren Frauen und Männern mit einer MD ohne psychiatrische Komorbiditäten im Vergleich zu einer nicht-depressiven Kontrollgruppe untersucht. Zudem erfolgte die Erfassung der subjektiven Geruchsbewertung und der emotionalen Reaktion auf einen olfaktorischen Stimulus unter Verwendung der Gerüche Vanillin, Citral, Ethanthiol und Isovaleriansäure. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter und kognitiver Leistungsfähigkeit (erfasst über den SKT und den MMST). Die psychiatrische Diagnostik in beiden Gruppen erfolgte über das strukturierte klinische Interview für DSM IV und der Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik wurde über den BDI-II erhoben. Hinsichtlich der Schwere der depressiven Symptomatik unterschieden sich die Gruppen signifikant und keine Person der Kontrollgruppe erfüllte die Kriterien einer MD.

Die olfaktorische Sensitivität wurde über das Schwellentestverfahren, basierend auf den Publikationen von Doty & Laing (2003) und Bekesy (1947) erfasst. Die Diskriminationsfähigkeit wurde über den DODT und die Identifikationsleistung über den UPSIT untersucht. Die subjektiv wahrgenommene Intensität, Angenehmheit, Unangenehmheit und Vertrautheit der Gerüche wurde über das piktografische Verfahren AOS und die emotionale Reaktion auf einen Geruch über den SAM erfasst.

Erwartungsgemäß fand sich ein Alterseffekt über beide Gruppen, resultierend in eher niedrigen geruchlichen Leistungen, die sich im gesamten olfaktorischen Funktionsbereich (Sensitivität, Identifikation und Diskrimination) zeigten. Depressive wiesen jedoch über den Alterseffekt hinaus eine reduzierte Sensitivität im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. In Bezug auf die subjektiven Bewertungen der Gerüche und der emotionalen Reaktion zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

Die in der vorliegenden Studie gezeigten Veränderungen auf psychophysikalischer Ebene stehen in Einklang mit Befunden zu neurophysiologischen Untersuchungen (Pause et al., 2003), die auf veränderte Prozesse auf peripherer früher Verarbeitungsebene des olfaktorischen Systems bei Depressiven hinweisen. Passend dazu erscheint die olfaktorische Sensitivität im Vergleich zur geruchlichen Identifikation und Diskrimination gemäß Hedner et al. (2010) unbeeinflusst von kognitiven Faktoren.

Weiterhin bringen neuroanatomische Befunde auch reduzierte OB-Volumina mit einer reduzierten Sensitivität in Verbindung (Negoias et al., 2010). In Anbetracht der neuronalen Verbindungen des OB zum olfaktorischen Cortex, insbesondere der Amygdala (Cleland & Linster, 2003; Carmichael & Price, 1994), die an affektiven Prozessen beteiligt ist, liegen diesbezügliche Veränderungen durch depressive Zustände nahe. Schließlich können auch die Befunde zur Geruchsbewertung und emotionalen Reaktion auf olfaktorische Stimuli als in Einklang stehend mit den entsprechend berichteten Befunden in der Literatur angesehen werden (Schablitzky & Pause, 2014).

8. Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurden mehrere empirische und methodische Fragestellungen im Rahmen des übergeordneten Hintergrunds zur veränderten geruchlichen Wahrnehmung bei MD unter besonderer Berücksichtigung kognitiver Funktionen bearbeitet.

Im Rahmen der ersten Überblicksarbeit (Artikel 1: Schablitzky & Pause, 2014) erfolgte zunächst die Darstellung empirischer Befunde zur Veränderung der geruchlichen Wahrnehmung bei depressiven Erkrankungen und induzierten depressionsähnlichen Zuständen unter Hervorhebung des Einflusses kognitiver Funktionen und diesbezüglicher methodischer Konsequenzen. Die dargestellten Befunde wiesen auf eine reduzierte olfaktorische Sensitivität bei Personen mit Depression und teils auch bei induzierten depressionsähnlichen Zuständen hin. Im Falle einer reduzierten olfaktorischen Identifikationsfähigkeit bei depressiven Personen wurde diese mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht. Studien zur olfaktorischen Diskriminationsfähigkeit waren in der Anzahl gering und Untersuchungen zur subjektiven Geruchsbewertung erbrachten teils heterogene Befunde. Diese Arbeit diskutiert insbesondere die Bedeutung der kognitiven Funktionen im Zusammenhang mit der Untersuchung der geruchlichen Wahrnehmung bei MD und eine Erfassung dieser bei den erläuterten Versuchsanordnungen erscheint empfehlenswert. Im Verlauf eröffnete sich dieser Forschungsbereich zunehmend und in Studien zur geruchlichen Wahrnehmung bei Depression wurde auch vermehrt der Einfluss kognitiver Funktionen berücksichtigt. An dieser Stelle wird, um Redundanzen zu vermeiden, für die weitere diesbezügliche Diskussion auf die Abschnitte 8.1 und 8.2 verwiesen, in denen die Daten dieser Arbeit einordnend und ausblickend unter Einbezug aktueller Studien zur olfaktorischen Funktion bei MD auch unter Berücksichtigung kognitiver Funktionen diskutiert werden.

Die wenigen in Artikel 1 (Schablitzky & Pause, 2014) referierten Studien zu induzierten depressionsähnlichen Zuständen wiesen ebenfalls übereinstimmend mit Befunden von Untersuchungen bei depressiven Personen auf eine reduzierte olfaktorische Sensitivität hin (Laudien et al., 2006; Pollatos et al., 2007). Passend dazu zeigten Laudien et al. (2006) bei Personen im Zustand einer gelernten (induzierten) Hilflosigkeit reduzierte P2 und P3-1-Amplituden und verlängerte Latenzen von N1, P2 und P3-1 bei der Wahrnehmung olfaktorischer Stimuli. Übereinstimmend damit zeigten auch kürzlich Flohr et al. (2017) in ihrer Studie zur olfaktorischen Wahrnehmung (erfasst über chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale sowie den Sniffin' Sticks [Schwellen- und Identifikationstest]) bei Personen mit einem induzierten Traurigkeitszustand im Vergleich zu Personen ohne diesen Zustand ebenfalls Befunde, die sie als hinwei-

send im Sinne einer reduzierten olfaktorischen Sensitivität und früh-sensorisch veränderter olfaktorischer Verarbeitung (verlängerte N1 und P2-Latenzen sowie reduzierte Amplituden bei unangenehmen Geruch) bei Traurigkeit interpretierten. Für die Zukunft könnten Untersuchungsanordnungen mit induzierten, depressionsähnlichen Zuständen möglicherweise zum erweiterten Verständnis der olfaktorischen Wahrnehmung bei Depression und ähnlichen Zuständen beitragen, sollten sich zukünftige Ergebnisse vergleichbar herausstellen. Diese könnten insbesondere auch als hilfreich ergänzend in Anbetracht der aufwendigen Rekrutierung klinischer Stichproben genutzt werden.

Im Hinblick auf die zweite Zielsetzung der vorliegenden Arbeit (Artikel 2, Waldmann et al., 2020), wurden die Befunde zur Geruchswahrnehmungsbeeinträchtigung bei MD in den erweiterten empirischen Zusammenhang der Befunde zu Riechstörungen bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen gesetzt. So zeigen sich bei Schizophrenie, Parkinson-Erkrankung und Alzheimer-Demenz eher Beeinträchtigungen der Identifikationsfähigkeit, während die Daten der vorliegenden Arbeit (Artikel 1 [Schablitzky & Pause, 2014] und Artikel 3 [Waldmann et al., in Vorbereitung]) bei einer Depression weiterhin auf eine Beeinträchtigung auf früherer Verarbeitungsebene im Sinne einer reduzierten olfaktorischen Sensitivität deuten, die unabhängig von der kognitiven Funktion erscheint. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass auch bei oben genannten Erkrankungen (Schizophrenie, Parkinson-Erkrankung und Alzheimer-Demenz) kognitive Defizite begleitende klinische Merkmale sein können bzw. bei der Alzheimer-Demenz ein Kernsymptom darstellen (Falkai & Wittchen, 2018; Joe & Ringman, 2019; Timmermann et al., 2010). Insofern erscheint die Erfassung kognitiver Funktionen auch bei Untersuchung der olfaktorischen Wahrnehmung bei genannten Erkrankungen sinnvoll im Hinblick darauf, ob eine gefundene olfaktorische Veränderung als vermittelt über die kognitive Beeinträchtigung oder unabhängig davon (eher der Erkrankung zuschreibbar) eingeordnet werden kann. Dies dürfte jedoch bei Alzheimer-Demenz schwer bzw. unmöglich sein. Bezogen auf Schizophrenie oder Parkinson-Erkrankung könnte dies durchaus einen Zusatznutzen erbringen, um die olfaktorische Wahrnehmungsbeeinträchtigung im Sinne eines eigenständigen Markers erleichtert zuordnen zu können. Anwendungsbezogen kann zusätzlich in diesem Zusammenhang auch die Diskussion der Möglichkeit die unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Riechfähigkeit als diagnostischen Marker (auch im Rahmen der Differenzialdiagnose) bei der Depression zu nutzen, mit den vorliegenden Daten weiterhin bestärkt werden. Die diesbezügliche Stellung der olfaktorischen Diskrimination in Bezug auf die genannten Erkrankungen erscheint zum aktuellen Zeitpunkt noch weiterhin eher unklar.

Die weitere, auf methodische Aspekte bezogene Fragestellung von Artikel 2 (Waldmann et al., 2020) fokussierte auf eine Überblicksdarstellung der im deutschsprachigen Bereich verfügbaren olfaktorischen Testverfahren sowie einer Einordnung im Sinne einer praxisorientierten Anwendung. Die Auswahl der im deutschsprachigen Raum, anwendbaren Verfahren erscheint vielfältig. Diesbezügliche Vor- und Nachteile für die Praxis wurden bereits im Artikel 2 (Waldmann et al., 2020) erläutert. Erweitert man die Auswahl auf die international verfügbaren Verfahren, erscheint die Auswahl erneut stark vergrößert (Doty, 2017). In der 2016 aktualisierten AWMF-Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“ wurde zur psychophysikalischen Untersuchung von Riechstörungen im deutschsprachigen Raum die Anwendung der Sniffin' Sticks mit Hinweis auf die verschiedenen vorhandenen Testvarianten, altersspezifische Normwertbereiche und Test-Retestreliabilitäten empfohlen. Für erweiternde spezifische Fragestellungen im Rahmen der Untersuchung von Riechstörungen, insbesondere im Bereich der Forschung, kann jedoch auch die Anwendung anderer Verfahren sinnvoll sein. Beispielsweise ist der DODT aufgrund seiner Schwierigkeit auch geeignet individuelle Leistungen im Bereich der Normosmie (also außerhalb des klinischen Bereiches) zu differenzieren (Weierstall & Pause, 2012). Zur Kritik der Konzeption unterschiedlicher Geruchsfunktionen und diesbezüglicher Testung wird auf die übergeordnete Diskussion der vorliegenden Arbeit verwiesen.

In Bezug auf die empirische Zielsetzung von Artikel 2 (Waldmann et al., 2020), die ebenfalls auf methodische Aspekte der Olfaktometrie fokussierte, wurden Daten zur Validierung des DODT an einer klinischen Stichprobe von Personen mit postinfektiösen und posttraumatischen Riechstörungen dargestellt. Somit liegt mit dem DODT ein Verfahren vor, das sowohl im klinischen Setting zur Erfassung pathologisch veränderter Riechfähigkeit angewendet werden kann, als auch geeignet ist im Bereich der Normosmie individuelle Unterschiede der Diskriminationsfähigkeit abzubilden. Die fehlende Korrelation zum Schwellentest der Sniffin' Sticks in der Stichprobe der Personen mit posttraumatischen und postinfektiösen Riechstörungen kann insofern übereinstimmend eingeordnet werden, als dass die vorgängigen Validierungen dieses Tests ebenfalls nur Korrelationen in der Gruppe der hochsensitiven jungen Erwachsenen ergaben (Weierstall & Pause, 2012). Zudem kann unter Berücksichtigung der Annahme, dass die Schwelle der peripheren basalen Geruchsfunktion zugeordnet wird und die Diskrimination eher einer höheren Verarbeitungsstufe, die fehlende Korrelation auf Basis von teils unterschiedlichen Verarbeitungsprozessen diskutiert werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die funktionelle Zuordnung der geruchlichen Diskrimination je nach Aufgabenstellung deutlich abweichen kann. Es existieren unterschiedliche Untersuchungsanordnungen mit vari-

ablen zeitlichen Vorgaben bzgl. Latenzen zwischen Stimuluspräsentation und geforderter Reaktion sowie auch Menge der dargebotenen Stimuli. So können je nach Aufgabenstellung olfaktorische Diskriminationsaufgaben in unterschiedlichem Ausmaß, beispielsweise durch Defizite von Kurzzeitgedächtnis oder Aufmerksamkeit, beeinflusst werden (Doty, 2017, Hedner et al., 2010). Als Konsequenz aus diesem Umstand, unabhängig von der gestellten Diskriminationsaufgabe, kann die Empfehlung einer kognitiven Testung vor Anwendung des olfaktorischen Verfahrens gegeben werden.

In Artikel 3 (Waldmann et al., in Vorbereitung) wurde schließlich über eine empirische Untersuchung der Fragestellung nachgegangen, inwiefern die olfaktorische Wahrnehmung (unter der Berücksichtigung der wichtigsten Geruchsfunktionen) bei depressiven älteren Personen beeinträchtigt ist. Dabei sollte insbesondere der Einfluss von kognitiven Funktionen bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Riechfähigkeit und Depression berücksichtigt werden.

Es zeigte sich über den altersbedingten Effekt hinaus eine reduzierte olfaktorische Sensitivität bei älteren depressiven Personen im Vergleich zu älteren nicht-depressiven Personen, unabhängig von kognitiven Funktionen. Zudem zeigten sich die übrigen olfaktorischen Funktionsbereiche (Identifikation und Diskrimination) ebenfalls erwartungsgemäß unbeeinträchtigt bei depressiven älteren Personen ohne kognitive Defizite. Weiterhin wiesen beide Gruppen eine altersgemäß reduzierte Riechfähigkeit über alle Funktionen auf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Befunden zur reduzierten Sensitivität bei depressiven Personen (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001). Zudem können die unbeeinträchtigte Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit in Abwesenheit von kognitiven Defiziten ebenfalls hinweislich als im Einklang stehend mit Studien gesehen werden, die einen Zusammenhang bzw. eine Modulation durch kognitive Defizite im Zusammenhang von beeinträchtigter Identifikationsfähigkeit bei der MD zeigten (Pabel et al., 2018; Zucco & Bollini, 2011). Gemäß Hedner et al. (2010) werden vor allem geruchliche Funktionen der Identifikation und Diskrimination eher durch kognitive Faktoren beeinflusst. Die Funktionen der Geruchsschwelle werden dabei eher peripher verortet und weniger beeinflusst von kognitiven Defiziten angenommen. Die Einteilung von peripheren und zentralen Funktionen wurde bereits von Martzke et al. (1997) publiziert. Übereinstimmend damit beschreiben Croy & Hummel (2017) in ihrem Modell zu möglichen zugrundeliegenden Prozessen bei der beeinträchtigten Riechfunktion bei der MD eine Wechselwirkung von bottom-up-Prozessen, die eher dem peripheren olfaktorischen System zugeordnet werden und top-down-Prozessen, ausgehend von zentralen Verarbeitungsarealen, die mit kognitiven Funktionen, insbesondere Aufmerksamkeitsprozessen, in Verbindung gebracht werden. Insofern können die Ergebnisse dieser Arbeit in bestehende Annahmen

und Modelle eingeordnet werden und klären die Bedeutung von kognitiven Funktionen bei der geruchlichen Wahrnehmung bei Personen mit MD weiter auf. Zu betonen ist weiterhin die Berücksichtigung zahlreicher methodischer Aspekte (psychiatrische und kognitive Diagnostik, Erfassung mehrerer olfaktorischer Funktionen mit validierten Testverfahren und Erfassung von weiteren Variablen z.B. Rauchstatus), durch die sich die vorliegende Arbeit auszeichnet und bei vielen vorhergehenden Studien zur olfaktorischen Wahrnehmung bei MD zu eingeschränkten Rückschlüssen der Ergebnisse auf die Krankheitskategorie führte.

Einschränkend in Bezug auf die Bedeutung der Daten ist sicherlich die geringe Stichprobengröße zu nennen. Zudem liegt dieser Arbeit eine selektive Stichprobe zugrunde, die eine Subpopulation älterer Personen ohne (gemäß der verwendeten kognitiven Screeninginstrumente) kognitive Defizite beschreibt. Zum anderen liegt weiterhin eine Selektion in Bezug auf die Gruppe depressiver Personen vor, insofern, dass das Vorliegen von kognitiven Defiziten als ein Symptom bzw. Diagnosekriterium der MD definiert ist. Im Hinblick auf die Fragestellung der Studie konnte diese jedoch nur auf Kosten einer gewissen Selektion erreicht werden. Zwar wird die Bedeutung kognitiver Funktionen bei der olfaktorischen Wahrnehmung der MD weiter aufgeklärt, jedoch sind diese streng genommen nur unter den Selektionsbedingungen gültig.

Die veränderte geruchliche Wahrnehmung bei MD wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl in Form von Überblicksarbeiten (Artikel 1 [Schablitzky & Pause, 2014] und Artikel 2 [Waldmann et al., 2020]) als auch in einer empirischen Untersuchung (Artikel 3 [Waldmann et al., in Vorbereitung]) dargestellt. Im Rahmen des zunehmend eröffneten Forschungsbereich der Untersuchung von olfaktorischen Wahrnehmungsbeeinträchtigungen bei der MD unter Berücksichtigung von kognitiven Faktoren erfolgten weitere Untersuchungen, die in den folgenden zwei Kapiteln 8.1 (Geruch und Depression) und 8.2 (Kognition und Geruchswahrnehmung bei Depression) diskutiert werden.

8.1 Geruchliche Wahrnehmung und Depression

Neuere Überblicksarbeiten unterstützen den in der vorliegenden Arbeit gezeigten Zusammenhang von veränderter geruchlicher Wahrnehmung und MD. Dabei zeigen Personen mit MD reduzierte olfaktorische Leistung im Vergleich zu gesunden, nicht an MD erkrankten Personen (Taalman et al., 2017; Kohli et al. 2016). Die Arbeit von Taalman et al., 2017 berücksichtigte dabei 15 Studien zur olfaktorischen Wahrnehmung bei Personen mit affektiven Störungen (MD, saisonale affektive Störung und bipolare Störung) im Vergleich zu Personen ohne affektive Störungen (Altersrange 18 – 70 Jahre). Kohli et al. (2016) untersuchten die olfaktorische Wahrnehmung bei depressiven Personen in zwei gepoolten Stichproben. Die erste Stichprobe

bestand aus depressiv Erkrankten, bei denen olfaktorische Funktionen der Sensitivität, Diskrimination und Identifikation anhand der Testbatterie Sniffin' Sticks oder bzgl. der olfaktorischen Identifikation mit dem UPSIT untersucht wurden. Die zweite untersuchte Stichprobe bestand aus Personen, die eine Einschränkung der olfaktorischen Wahrnehmung (bei allergischer oder chronischer Rhinitis oder Infekten der oberen Atemwege) aufwiesen und depressive Symptome anhand des Beck Depression Inventar (BDI, Beck et al., 1996) erfasst wurden. Ausgehend von den gewichteten, mittleren BDI-Werten, wiesen Personen mit einer Normosmie geringere Ausprägungen depressiver Symptome auf, als Personen mit einer Hyposmie oder Anosmie. Die Interpretation der Autoren dieses Ergebnisses im Sinne der Reziprozität des Zusammenhangs von olfaktorischer Wahrnehmung und depressiven Symptomen steht ebenfalls im Einklang mit den Befunden zweier experimenteller Untersuchungen an älteren Personen von Hur et al. (2018) und Qazi et al. (2020). Letztere Arbeitsgruppe konnte in einer grossen Stichprobe (Personen ab einem Alter von 65 Jahren) in den Vereinigten Staaten zeigen, dass eine beeinträchtigte olfaktorische Identifikationsfähigkeit (erfasst über den Pocket-Smell-Test, Sonosics International, Haddon Heights, New Jersey) einen Prädiktor für depressive Symptome darstellt. Hur et al. (2018), die Personen ab einem Alter von 40 Jahren untersuchten, zeigten vergleichbare Zusammenhänge in einer ähnlich großen Stichprobe für die Alterskohorte der 40-65-Jährigen.

In Bezug auf die Veränderungen einzelner olfaktorischer Funktionen (z.B. olfaktorische Identifikation, Diskrimination oder Sensitivität) bei Personen mit MD zeigen die dargelegten Studien unterschiedliche Befunde. So schlussfolgern Taalman et al. (2017) auf Basis ihrer Analysen, dass keine eindeutige Aussage möglich ist und Kohli et al. (2016) berichten eine generelle Beeinträchtigung von Sensitivität, Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit bei depressiv Erkrankten. In der Studie von Oazi et al. (2020) erfolgte lediglich die Erfassung der olfaktorischen Identifikationsfähigkeit und Hur et al. (2018) erfassten die Riechfähigkeit über eine Selbstauskunft. Auf diesen Aspekt der methodischen Heterogenität (unterschiedliche Erfassungsmethoden, Erfassung lediglich einzelner olfaktorischer Funktionen) verweisen Taalman et al. (2017) als Grund zur erschwerten Interpretation ihrer Ergebnisse. Ein weiterer diskutierter Einflussfaktor besteht in Alterseffekten. So geht höheres Alter generell mit einer Reduktion olfaktorischer Fähigkeiten einher (Doty, 2018) und stellt ein Risiko der Kumulation somatischer, teils die olfaktorische Wahrnehmung beeinflussender Erkrankungen dar (Hur et al., 2018; Kohli et al., 2016; Oazi et al., 2020), die die teils für die olfaktorische Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit berichteten Veränderungen mitbedingt haben könnten. Zudem ist anzufügen, dass die hier referierten Befunde teils (bzgl. der vorliegenden Störungsbilder) auf gemischten klinischen oder auch subklinischen Stichproben (Hur et al., 2018; Taalman et al.,

2017; Oazi et al., 2020) beruhen, für die zum einen unterschiedliche zugrundeliegende neurobiologische Prozesse und auch unterschiedliche Ausprägungen der Beeinträchtigung in den olfaktorischen Funktionen diskutiert werden (Kazour et al., 2017, 2020; Levitan, 2007).

Insgesamt bestätigen auch neuere Studien (Hur et al., 2018; Kohli et al., 2016; Taalman et al., 2017; Oazi et al., 2020) die in dieser Arbeit dargelegten Befunde zur veränderten Geruchswahrnehmung bei depressiven Personen im Vergleich zu nicht Erkrankten. Dabei wurde jedoch deutlich, dass die Befunde unter exakterer Definition der klinischen Stichproben, einheitlicher methodischer Vorgehensweisen, sowie Berücksichtigung von Alters- und Erkrankungskonfundierungen eindeutiger zu interpretieren wären. Die hier vorliegende Arbeit wird damit in ihrer Vorgehensweise einer ausführlichen psychiatrischen Diagnostik sowie Erfassung bzw. Ausschluss von beeinflussenden somatischen Faktoren bestätigt. Zudem wurde in den referierten Studien, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, der Einfluss kognitiver Leistungen auf die olfaktorische Wahrnehmung nicht erfasst und eine diesbezügliche Kontrolle hätte ggfls. zur Erklärung der gefundenen geruchlichen Beeinträchtigungen beitragen können. Im folgenden Abschnitt wird dieser Aspekt anhand weiterer neuerer Studien aufgegriffen.

8.2 Kognition und Geruchswahrnehmung bei Depression

Bezugnehmend zu Befunden der vorliegenden Arbeit soll nun auf weitere Studien fokussiert werden, die kognitive Faktoren bei der Untersuchung von olfaktorischer Wahrnehmung bei MD berücksichtigten.

So brachten Pabel et al. (2018) die reduzierte olfaktorische Sensitivität mit der Dauer von depressiven Episoden in Verbindung, während eine reduzierte olfaktorische Identifikationsfähigkeit eher mit rezidivierenden depressiven Episoden, vermittelt über reduzierte kognitive Funktionen (Wortflüssigkeit), einherging. Passend dazu berichteten Chen et al. (2018a) in ihrer untersuchten Gruppe von älteren depressiven Personen ab 50 Jahren (im Vergleich zu älteren nicht-depressiven Personen) einen positiven korrelativen Zusammenhang von olfaktorischer Identifikation (erfasst über Sniffin' Sticks) und MMST, Gedächtnisfunktionen sowie sprachlichen Fähigkeiten bzw. Wortflüssigkeit bei fehlendem Zusammenhang von Schwere und Dauer der depressiven Symptomatik und olfaktorischer Identifikationsfähigkeit. Zudem ergab sich eine Interaktion von Depression, kognitiver Funktion (Gedächtnis und Sprache) und olfaktorischer Identifikation, in der Art, dass die Koexistenz von kognitiven Defiziten und Depression mit einer schlechteren Identifikationsfähigkeit einherging als die Faktoren alleine.

Der Zusammenhang olfaktorischer Identifikationsdefizite und kognitiver Funktionen zeigte sich ebenfalls in einer weiteren Studie von Chen et al. (2018b) unter Berücksichtigung

einer zusätzlichen klinischen Gruppe. Sie untersuchten die olfaktorische Identifikationsfähigkeit von Personen mit einer late-onset-Depression im Vergleich zu Personen mit einer Alzheimer-Demenz. Depressive Personen wiesen eine milder beeinträchtigte geruchliche Identifikationsfähigkeit auf als Alzheimer-Demenz-Erkrankte. Zudem war die reduzierte Identifikationsfähigkeit bei Depressiven korreliert mit verminderter kognitiver Fähigkeit (globale kognitive Fähigkeit, Gedächtnis, sprachliche Fähigkeit, exekutive Funktion und Aufmerksamkeit) und reduzierter grauer Substanz (BO und Hippocampus). Zudem erfolgte eine Differenzierung der late-onset-Gruppe nach bestehendem olfaktorischen Identifikationsdefizit. Es zeigte sich, dass die Gruppe mit olfaktorischer Beeinträchtigung schlechtere kognitive Leistungen und mehr strukturelle Veränderungen in für die Alzheimer-Demenz relevanten Arealen aufwies als depressive Personen ohne olfaktorische Beeinträchtigung. Zudem zeigte letztere Gruppe normwertige Leistungen in der globalen kognitiven Funktion (erfasst über den MMST) und in den Gedächtnisleistungen.

Ähnlich der eingangs beschriebenen Studie von Pabel et al. (2018) untersuchten auch Chen et al. (2019) mehrere Geruchsfunktionen mittels Sniffin' Sticks (Identifikation, Sensitivität und Diskrimination) und berücksichtigten dabei ebenfalls weitere klinische Merkmale, wie die Schwere der Erkrankungssymptomatik sowie den Verlauf (Erstepisode vs. rezidivierende Episoden) bei Personen mit MD und Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Personen. Kognitive Funktionen wurden über den Farb-Wort-Test (Stroop-Test; Stroop, 1935; zur Erfassung von Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktionen) und einen Test zur Wortflüssigkeit erfasst. Im Vergleich zur Kontrollstichprobe unterschieden sich depressive Personen in allen Funktionen mit schlechteren olfaktorischen Leistungen. Personen mit Schizophrenie unterschieden sich nur in einer schlechteren Diskrimination und Identifikation von gesunden Personen. Bei Differenzierung nach Krankheitsschwere sowie Verlauf (Erstepisode vs. rezidivierende Episoden) blieb dieses Funktionsmuster weitgehend erhalten. Innerhalb der Gruppe mit MD zeigte sich kein korrelativer Zusammenhang zu Faktoren wie Krankheitsdauer und -schwere oder kognitiven Leistungen mit der olfaktorischen Sensitivität. Diskriminations- und Identifikationsleistungen korrelierten mit kognitiven Leistungen und Alter. Personen mit einer ersten depressiven Episode wiesen eine verschlechterte Sensitivität aber eine bessere Diskriminationsleistung im Vergleich zu Personen mit rezidivierenden Episoden auf. Einschränkung kommentieren Chen et al., (2019) ihre Ergebnisse in Bezug auf die reduzierte Erfassung von Medikation und Nikotinkonsum. So wurden keine Dosierungen der Medikamente erfasst sowie bzgl. des Rauchstatus nur zwischen Nichtrauchenden und Rauchenden differenziert. Dazu ist

anzumerken, dass bei rein deskriptiver Ansicht der Daten, sich keine Rauchende in der Kontrollstichprobe befanden und in den klinischen Gruppen Rauchende, insbesondere in der Gruppe mit MD, fast die Hälfte der Personen ausmachten. Je nach Konsummenge und Dauer können insbesondere olfaktorische Diskriminations- und Identifikationsleistungen entsprechend verschlechtert sein (Dinc et al., 2019).

Insgesamt erscheinen die Befunde und berichteten Daten der vorliegenden Arbeit auch durch neuere Studien zur geruchlichen Wahrnehmung bei MD unterstützt zu werden (Chen et al., 2018a, 2018b, 2019; Pabel et al., 2018). Dabei erscheint insbesondere eine (im Vergleich zu gesunden Personen) verschlechtere olfaktorische Identifikationsfähigkeit (teils auch Diskriminationsfähigkeit) bei Depressiven in Verbindung mit kognitiven Faktoren zu stehen (Chen et al., 2018a, 2018b, 2019; Zucco & Bollini, 2011). Übereinstimmend damit steht der Befund von Waldmann et al. (in Vorbereitung), dass Personen mit MD ohne kognitive Beeinträchtigung unbeeinträchtigte olfaktorische Identifikations- und Diskriminationsleistungen aufweisen. In Bezug auf die olfaktorische Sensitivität zeigte sich diese als reduziert bei depressiven Personen unabhängig von kognitiven Faktoren (Chen et al., 2019; Pabel et al., 2018) in Einklang stehend in Bezug auf die Befunde der vorliegenden Arbeit. Ergänzend weisen die vorliegenden Daten dieser Arbeit darauf hin, dass der Zusammenhang auch bei älteren Personen besteht. Interessante neue und zukünftig weiter zu untersuchende Aspekte bestehen im modulierenden Einfluss von weiteren klinischen Merkmalen der MD (rezidivierende Episoden vs. Erstepisode, Krankheitsdauer und -schwere) auf die olfaktorische Wahrnehmung.

8.3 Übergeordnete Diskussion

Im Rahmen der bisherigen Ausführungen wurde die olfaktorische Wahrnehmung oftmals differenziert nach unterschiedlichen Funktionen dargestellt und diesbezüglich teils auf mögliche Verarbeitungsmechanismen auf peripherer und zentraler Ebene hingewiesen bzw. Zuordnungen diskutiert.

Das Modell von peripherer und zentraler olfaktorischer Funktion sowie das Konzept der Unterscheidung einzelner olfaktorischer Funktionen und deren Erfassung wurde auch kritisch diskutiert. So wurde angemerkt, dass bei fehlender oder reduzierter olfaktorischer Wahrnehmungsfähigkeit von Gerüchen beispielsweise die zugrundeliegenden Prozesse der Erinnerungsfähigkeit oder auch Identifikationsfähigkeit für Gerüche durchaus intakt sein können. So kann bei fehlender olfaktorischer Wahrnehmungsfähigkeit ein Test zur Wiedererkennung oder Identifikation von Gerüchen trotzdem ein Defizit anzeigen. Dieses Defizit kann in diesem Fall jedoch nicht als Reduktion der durch diesen Test gemessenen Funktion interpretiert werden, da

sie bedingt ist durch einen vorgängigen gestörten Prozess der grundlegenden Wahrnehmungsfähigkeit (Doty et al., 1994; Doty, 2012). In der Studie von Doty et al. (1994) wurden mehrere olfaktorische Tests (Schwelle, Identifikation, Diskrimination, Bewertung der Geruchsintensität und Hedonik von Gerüchen) an einer Stichprobe von 97 nichtrauchenden Personen angewendet. In dieser Studie wurden ebenfalls kognitive Funktionen kontrolliert mit der Begründung, dass diese die Testbefunde unabhängig von der vorliegenden Riechfunktion beeinflussen können. Die Ergebnisse zeigten, dass Testverfahren in den meisten Fällen deutlich miteinander korrelierten, teils traten jedoch auch Abweichungen auf. Über eine Komponentenanalyse von Interkorrelationen wurden vier relevante gemeinsame Komponenten der Testverfahren identifiziert. Auf der ersten gemeinsamen Komponente luden 10 von 13 Testverfahren, die zweite Komponente wurde als überschwellige Messung der Intensität, die dritte Komponente als überschwellige Messung der Hedonik und die vierte als Komponente der Messungen mittels Ja/nein-Antworten interpretiert. Die Ergebnisse wurden im Sinne eines vielen olfaktorischen Tests gemeinsamen Grundfaktors bzw. geteilten Grundprozessen interpretiert. Im Hinblick auf die zwei weiteren Komponenten der überschwelligen Tests zur Intensität und Hedonik wurde als Erklärung auf die Möglichkeit von einer zusätzlichen Wahrnehmung über trigeminal vermittelte Prozesse hingewiesen. Auf Basis der Befunde dieser Studie wurde von Doty (2012) empfohlen, unterschiedliche Ergebnisse in olfaktorischen Testverfahren nicht unbedingt im Sinne unterschiedlicher Ausprägung der von ihnen namentlich implizierten Funktionen zu interpretieren. Zudem wurde das Konzept von peripherer und zentraler Zuordnung olfaktorischer Funktionen dahingehend kritisiert, dass diese Unterscheidung allein auf einem Vergleich zum auditorischen und visuellem System beruht und auf frühen Studien zur olfaktorischen Wahrnehmung bei Alzheimer-Demenz stamme, in denen nur eine beeinträchtigte olfaktorische Identifikationsfähigkeit gezeigt wurde. Weitere Studien mit reliableren und sensitiveren Testverfahren ergaben sowohl bzgl. der Sensitivität als auch der Identifikationsfähigkeit Defizite (Doty, 2012).

Eine Berücksichtigung eines gemeinsamen gemessenen Faktors von olfaktorischen Messverfahren sollte durchaus bei der Interpretation von Testbefunden erfolgen und die Erläuterung der hierarchischen Organisation der olfaktorischen Funktionen (in dem Sinne, dass bei fehlender Wahrnehmung einer Geruchs keine Identifikation erfolgen kann) erscheint insbesondere bei Anosmien und ausgeprägten Hyposmien nachvollziehbar.

In Anbetracht der vorliegenden Daten, die über validierte und teils weltweit oftmals verwendeten Tests erfasst wurden, und der neueren vorgestellten Studien zur geruchlichen

Wahrnehmung in verschiedenen klinischen Stichproben erscheint es umso notwendiger in Zukunft jeweils mehrere olfaktorische Funktionen über valide Testverfahren unter Kontrolle von kognitiven Funktionen zu erfassen, um in Bezug auf die angebrachte Diskussion eine validere Datenbasis zu erhalten. Die Befunde der vorliegenden Arbeit, die durch mehrere Studien unterstützt werden, bestärken, dass die olfaktorische Wahrnehmung bei einer Reihe von häufigen neuropsychiatrischen Erkrankungen im Sinne einer symptomatologischen Beschreibung sowie in der Funktion eines diagnostischen Markers genutzt werden könnte. Insbesondere in Bezug auf die olfaktorische Wahrnehmung bei MD, basierend auf den methodischen Vorgehensweisen bzgl. psychiatrischer und kognitiver Diagnostik dieser Arbeit, wäre ein wichtiger Fokus zukünftiger Untersuchungen die Bedeutung von Krankheitsschwere, -verlauf und -dauer im Zusammenhang mit kognitiven Funktionen weiter aufzuklären.

9. Literaturverzeichnis

- Ahern, E., & Semkovska, M. (2017). Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology, 31*, 52–72.
- Albrecht, J. & Wiesmann, M. (2006). The human olfactory system. Anatomy and physiology. *Nervenarzt, 77*, 931–939.
- Amsterdam, J. D., Settle, R. G., Doty, R. L., Abelman, E., & Winokur, A. (1987). Taste and smell perception in depression. *Biological psychiatry, 22*, 1481–1485.
- Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, P., Belzung, C., & Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry research, 176*, 190–196.
- AWMF-Leitlinie: S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen aktueller Stand: Oktober 2016, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckstörungen_2017-03.pdf
- Bacon, A. W., Bondi, M. W., Salmon, D. P., & Murphy, C. (1998). Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Annals of the New York Academy of Sciences, 855*, 723–731.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Bekesy, G. (1947). A new audiometer. *Acta Oto-Laryngologica, 35*, 411–422.
- Berglund, B., Berglund, U., & Lindvall, T. (1986). Theory and methods for odor evaluation. *Experientia, 42*, 280–287.
- Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience research, 15*, 6–31.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 25*, 49–59.

- Burón, E. & Bulbena, A. (2013). Olfaction in affective and anxiety disorders: a review of the literature. *Psychopathology*, *46*, 63–74.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1994). Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, *346*, 366–402.
- Caruso, S., Grillo, C., Agnello, C., Di Mari, L., Farina, M. & Serra, A. (2004). Olfactometric and rhinomanometric outcomes in post- menopausal women treated with hormone therapy: a prospective study. *Human reproduction*, *19*, 2959–2964.
- Castellano, S., Torrent, C., Petralia, M. C., Godos, J., Cantarella, R. A., Ventimiglia, A., De Vivo, S., Platania, S., Guarnera, M., Pirrone, C., Drago, F., Vieta, E., Di Nuovo, S., Popovic, D., & Caraci, F. (2020). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in depressed patients with partial response to treatment: one year follow-up study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *16*, 589–595.
- Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope*, *128*, 10–15.
- Chen, B., Klarmann, R., Israel, M., Ning, Y., Colle, R., & Hummel, T. (2019). Difference of olfactory deficit in patients with acute episode of schizophrenia and major depressive episode. *Schizophrenia research*, *212*, 99–106.
- Chen, G., Wei, Y., Miao, X., Li, K., Ren, Y., & Liu, J. (2013). Clinical features of olfactory disorders in patients seeking medical consultation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *19*, 444–450.
- Chen, B., Zhong, X., Mai, N., Peng, Q., Wu, Z., Ouyang, C., Zhang, W., Liang, W., Wu, Y., Liu, S., Chen, L., & Ning, Y. (2018b). Cognitive Impairment and Structural Abnormalities in Late Life Depression with Olfactory Identification Impairment: an Alzheimer's Disease-Like Pattern. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *21*, 640–648.
- Chen, B., Zhong, X., Mai, N., Peng, Q., Zhang, M., Chen, X., Wu, Z., Zou, L., Liang, W., Ouyang, C., Wu, Y., & Ning, Y. (2018a). Interactive effect of depression and cognitive impairment on olfactory identification in elderly people. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *66*, 1645–1655.

- Clark, M., DiBenedetti, D., & Perez, V. (2016). Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 16*, 455–463.
- Cleland, T. A. & Linster, C. (2003). Central olfactory processing. In Doty, R.L. (Hrsg.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (S. 165–180). New York: Marcel Dekker.
- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thuerauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates--a pilot study in major depression. *Neuroscience letters, 471*, 139–143.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (2001). Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA, 286*, 427–435
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of neurology, 264*, 631–638.
- Croy, I., Nordin, S. & Hummel, T. (2014) Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chemical senses, 39*, 185–94.
- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of affective disorders, 160*, 80–86.
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C.A., Welge-Lüssen, A. & Hummel, T. (2019). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO, 67*, 274–281.
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M. P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO, 52*, 112–120.
- Dehn, L. B., & Beblo, T. (2019). Verstimmt, verzerrt, vergesslich: Das Zusammenwirken emotionaler und kognitiver Dysfunktionen bei Depression. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater, 33*(3), 123–130.

- Delank, K. W., & Fechner, G. (1996). Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngorhinootologie*, *75*, 154–159.
- Dinc, A. S., Sengezer, T., Cayonu, M. & Sahin, M. M. (2020). Smoking cessation improves olfactory functions. *Laryngoscope*, *130*, 35–38.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *29*, 693–706.
- Doty R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of disease*, *46*, 527–552.
- Doty, R. L. (2017). Psychophysical Testing of Human Olfactory Function. In Buettner, A. (Hrsg.), *Handbook of Odor* (S. 527–544). Switzerland: Springer.
- Doty R. L. (2018). Age-related deficits in taste and smell. *Otolaryngologic clinics of North America*, *51*, 815–825.
- Doty, R. L. & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*, *5*, 20.
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science*, *226*, 1441–1443.
- Doty R. L., Shaman P & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*, *32*, 489–502.
- Doty, R. L., Smith, R., McKeown, D. A., & Raj, J. (1994). Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & psychophysics*, *56*, 701–707.
- Doty, R. L., Yousem, D. M., Pham, L. T., Kreshak, A. A., Geckle, R., & Lee, W. W. (1997). Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Archives of neurology*, *54*, 1131–1140.

- Doty, R.L. (2009). The Olfactory System and its Disorders. *Seminars in neurology*, 29, 74 – 81.
- Doty, R.L. & Laing, D.G. (2003). Psychophysical measurement of human olfactory function, including odorant mixture assessment. In Doty, R.L. (Hrsg), *Handbook of Olfaction and Gustation 2nd Edition* (S. 203–228). New York: Marcel Dekker.
- Drevets W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*, 11, 240–249.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 213, 93–118.
- Drummond, M., Douglas, J., & Olver, J. (2018). A prospective analysis of olfactory impairment recovery after severe traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 33, 53–61.
- Erzigkeit, H. (2007). Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Erlangen: Geromed.
- Evans, V. C., Iverson, G. L., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2014). The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 75, 1359–1370.
- Falkai, P., Wittchen, H.-U., Doepfner, M., Gaebel, W., Maier, W., Rief, W., Saß, H. & Zaudig, M. (Hrsg.) (2018). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5, (S. 209 – 254). Göttingen: Hogrefe.
- Fark, T., & Hummel, T. (2013). Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *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*, 270, 777–779.
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413, 211 – 218.

- Flohr, E. L., Erwin, E., Croy, I., & Hummel, T. (2017). Sad man's nose: emotion induction and olfactory perception. *Emotion (Washington, D.C.)*, *17*, 369–378.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*, 189–198.
- Förster, G., Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K.-B., Just, T., Muttray, A., Seeber, H., Temmel, A. & Welge-Lüssen, A. (2004). Riechstörungen Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO*, *52*, 679–684.
- Freiherr, J. (2017). Cortical olfactory processing. In Buettner, A. (Hrsg.), *Handbook of Odor* (S. 759–767). New York: Springer.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., & Goodwin, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *The American journal of psychiatry*, *165*, 731–739.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J. & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, *301*, 1104–1107.
- Gottfried, J.A. (2006). Smell: central nervous processing. *Advances in oto-rhino-laryngology*, *63*, 44–69.
- Gudziol, V., Hoenck, I., Landis, B., Podlesek, D., Bayn, M., & Hummel, T. (2014). The impact and prospect of traumatic brain injury on olfactory function: a cross-sectional and prospective study. *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*, *271*, 1533–1540.
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *The American journal of psychiatry*, *169*, 693–703.

- Harkin, A., Kelly, J. P., Leonard, B. E. (2003). A review of the relevance and validity of olfactory bulbectomy as a model of depression. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 253–262.
- Harless, L., & Liang, J. (2016). Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology*, 6, 760–767.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). BDI-II Beck Depressions-Inventar Revision, Manual. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services GmbH.
- Hawkes, C. (2003). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18, 364–372.
- Haxel, B. R., Grant, L., & Mackay-Sim, A. (2008). Olfactory dysfunction after head injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 23, 407–413.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M. & Hummel T. J. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32, 1062–1067.
- Hsieh, J. W., Keller, A., Wong, M., Jiang, R. S., & Vosshall, L. B. (2017). SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, 11275–11284.
- Hughes, L. F., McAsey, M. E., Donathan, C. L., Smith, T., Coney, P., & Struble, R. G. (2002). Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 5, 140–150.
- Hummel, T., Landis, B. N. & Rhombaux, Ph. (2017). Disrupted Odor Perception. In Buettner, A. (Hrsg.), *Handbook of Odor* (S. 653-673). Switzerland: Springer.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22, 39–52.

- Hur, K., Choi, J. S., Zheng, M., Shen, J., & Wrobel, B. (2018). Association of alterations in smell and taste with depression in older adults. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 3, 94–99.
- Islam, M. A., Fagundo, A. B., Arcelus, J., Agüera, Z., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Real, J. M., Tinahones, F. J., de la Torre, R., Botella, C., Frühbeck, G., Casanueva, F. F., Menchón, J. M., & Fernandez-Aranda, F. (2015). Olfaction in eating disorders and abnormal eating behavior: a systematic review. *Frontiers in psychology*, 6: 1431.
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D., & Linschoten, M. (2002). Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical senses*, 27, 623–628.
- Jiang, R. S., Su, M. C., Liang, K. L., Shiao, J. Y., Wu, S. H. & Hsin C. H. (2018). A pilot study of a traditional Chinese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test for application in Taiwan. *American journal of rhinology & allergy*, 24, 45–50.
- Jin, J., Zelano, C., Gottfried, J. A., & Mohanty, A. (2015). Human amygdala represents the complete spectrum of subjective valence. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35, 15145–15156.
- Joe, E., & Ringman, J. M. (2019). Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *BMJ (Clinical research ed.)*, 367, 16217.
- Jung, H. J., Shin, I. S., & Lee, J. E. (2019). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *The Laryngoscope*, 129, 362–369.
- Kamath, V., Turetsky, B. I., & Moberg, P. J. (2011). Identification of pleasant, neutral, and unpleasant odors in schizophrenia. *Psychiatry research*, 187, 30–35.
- Kay, L. M. & Sherman, S. M. (2007). An argument for an olfactory thalamus. *Trends in neurosciences*, 30, 47–53.
- Kazour, F., Richa, S., Char, C. A., Atanasova, B., & El-Hage, W. (2020). Olfactory memory in depression: state and trait differences between bipolar and unipolar disorders. *Brain sciences*, 10, 189.

- Kazour, F., Richa, S., Desmidt, T., Lemaire, M., Atanasova, B. & El Hage, W. (2017). Olfactory and gustatory functions in bipolar disorders: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 80, 69–79.
- Keller, A. (2011). Attention and olfactory consciousness. *Frontiers in psychology*, 2: 380.
- Kessler, J., Markowitsch, H. J. & Denzler, P. (1990). MMST – Mini-Mental-Status-Test. Deutschsprachige Fassung. Weinheim: Beltz Test.
- Khil, L., Rahe, C., Wellmann, J., Baune, B. T., Wersching, H., & Berger, K. (2016). Association between major depressive disorder and odor identification impairment. *Journal of affective disorders*, 203, 332–338.
- Kim, Y. K., Hong, S.-L, Yoon, E. J., Kim, S. E., Kim, J.-W. (2012). Central presentation of postviral olfactory loss evaluated by positron emission tomography scan: A pilot study. *American journal of rhinology & allergy*, 26, 204–208.
- Knight, M. J., & Baune, B. T. (2018). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 31, 26–31.
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The association between olfaction and depression: A Systematic Review. *Chemical senses*, 41, 479–486.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C. & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 123, 85–90.
- Kopala, L. C., Good, K. P., & Honer, W. G. (1994). Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia research*, 12, 205–211.
- Korovina, O., Baez, M., & Casati, F. (2019). Reliability of crowdsourcing as a method for collecting emotions labels on pictures. *BMC research notes*, 12, 715.
- Kowalewski, J., & Murphy, C. (2012). Olfactory ERPs in an odor/visual congruency task differentiate ApoE ϵ 4 carriers from non-carriers. *Brain research*, 1442, 55–65.

- Krüger, S., Frasnelli, J., Bräunig, P., & Hummel, T. (2006). Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, *31*, 263–270.
- Lahr, D., Beblo, T., & Hartje, W. (2007). Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. *Cognitive neuropsychiatry*, *12*, 25–45.
- Laing, D. G. (1983). Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception*, *12*, 99–117.
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*, 1764–1769.
- Laska, M. & Hudson, R. (1991). A comparison of the detection thresholds of odour mixtures and their components. *Chemical senses*, *16*, 651-662.
- Laudien, J. H., Küster, D., Sojka, B., Ferstl, R., & Pause, B. M. (2006). Central odor processing in subjects experiencing helplessness. *Brain research*, *1120*, 141–150.
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current biology: CB*, *17*, 868–874.
- LeDoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, *73*, 653–676.
- Lee, D. Y., Lee, W. H., Wee, J. H., & Kim, J. W. (2014). Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year. *American journal of rhinology & allergy*, *28*, 419–422.
- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, *140*, 113–124.
- Leopold, D. (2002). Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chemical senses*, *27*, 611–615.
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M. & Kobal G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, *110*, 417–421.

- Lombion-Pouthier, S., Vandell, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J. L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders*, *90*, 187–191.
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T. & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current allergy and asthma reports*, *18*, 42.
- Martzke, J. S., Kopala, L. C. & Good, K. P. (1997). Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations. *Biological psychiatry*, *42*, 721–732.
- Mazal, P. P., Haehner, A. & Hummel, T. (2016). Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. *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*, *273*, 1–7.
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J. & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *127*, 497–503.
- Moberg, P. J., Arnold, S. E., Doty, R. L., Gur, R. E., Balderston, C. C., Roalf, D. R., Gur, R. C., Kohler, C. G., Kanes, S. J., Siegel, S. J., & Turetsky, B. I. (2006). Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *28*, 1444–1461.
- Mozell, M.M., Hornung, D.E., Sheehe, P. R. & Kurtz, D. B. (1986). What should be controlled in studies of smell? In Meiselman, H. L. & Rivlin, R. S. (Hrsg.), *Clinical Measurement of Taste and Smell* (S. 154–169). New York: Macmillian Publishing Company.
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, *288*, 2307–2312.
- Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., Atanasova, B. & Goel, N. (2012). State and trait olfactory markers of major depression. *PLoS ONE* *7*, e46938.

- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P. & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*, 415–421.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*, 13–25.
- Nordin, S., Brämerson, A., Lidén, E. & Bende, M. (1998). The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta oto-laryngologica*, *118*, 226–234.
- Nordin, S., Monsch, A. U. & Murphy, C. (1995). Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *50*, 187–192.
- Pabel, L. D., Hummel, T., Weidner, K., & Croy, I. (2018). The impact of severity, course and duration of depression on olfactory function. *Journal of affective disorders*, *238*, 194–203.
- Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Zuckerman, H., Rong, C., Mansur, R. B., Fus, D., Subramaniam, M., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2019). Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS spectrums*, *24*, 22–29.
- Patin, A. & Pause, B. M. (2015). Human amygdala activations during nasal chemoreception. *Neuropsychologia*, *78*, 171–194.
- Pause, B. M., Hellmann, G., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2008). Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *70*, 16–22.
- Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of psychiatric research*, *35*, 271–277.

- Pause, B. M., Miranda, A., Nysterud, M. & Ferstl, R. (2000). Geruchs-und emotionale Reiz-Bewertung bei Patienten mit Major Depression. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, *29*, 16–23.
- Pause, B. M., Lembcke, J., Reese, I., Hinze-Selch, D., Aldenhoff, J. B. and Ferstl, R. (2005). Reduced olfactory sensitivity in antidepressant drug-free patients with major depression. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie: Forschung und Praxis*, *34*, 79–85.
- Pause, B. M., Raack, N., Sojka, B., Göder, R., Aldenhoff, J. B. & Ferstl, R. (2003). Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, *40*, 209–225.
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N. & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, *129*, 1737–1743.
- Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., & Ihl, R. (2007). Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging clinical and experimental research*, *19*, 255–258.
- Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A. M., Schreder, T., Schandry, R., & Wiesmann, M. (2007). Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, *102*, 101–108.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W., Wolters, E., & Berendse, H. W. (2009). Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *24*, 1060–1065.
- Postolache, T. T., Doty, R. L., Wehr, T. A., Jimma, L. A., Han, L., Turner, E. H., Matthews, J. R., Neumeister, A., No, C., Kroger, H., Bruder, G. E., & Rosenthal, N. E. (1999). Monorhinal odor identification and depression scores in patients with seasonal affective disorder. *Journal of affective disorders*, *56*, 27–35.
- Pouliot, S., Bourgeat, F., Barkat, S., Rouby, C. & Bensafi, M. (2008). Increase in anhedonia level in menopausal women is accompanied by a shift in olfactory function. *Chemosensory Perception*, *1*, 43–47.

- Qazi, J. J., Wilson, J. H., Payne, S. C., & Mattos, J. L. (2020). Association between smell, taste, and depression in nationally representative sample of older adults in the United States. *American journal of rhinology & allergy*, *34*, 369–374.
- Rabin, M. D. (1988). Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Perception & psychophysics*, *44*, 532–540.
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behavioural brain research*, *231*, 60–74.
- Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2007). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *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*, *264*, 139–144.
- Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F. & Atanasova, B. (2018). Depression, olfaction, and quality of life: A mutual relationship. *Brain sciences*, *8*, 80.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*, 2029–2040.
- Rolls, E. T. (2019). The orbitofrontal cortex and emotion in health and disease, including depression. *Neuropsychologica*, *128*, 14–43.
- Rombaux, P., Huart, C., Deggouj, N., Duprez, T., & Hummel, T. (2012). Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *147*, 1136–1141.
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, *116*, 436–439.

- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., & White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *63*, 167–173.
- Royet, J. P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O., & Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*, 7752–7759.
- Royet, J. P., Plailly, J., Delon-Martin, C., Kareken, D. A., & Segebarth, C. (2003). fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *NeuroImage*, *20*, 713–728.
- Rupp, C. I. (2010). Olfactory function and schizophrenia: an update. *Current opinion in psychiatry*, *23*, 97–102.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-Textrevision. Göttingen: Hogrefe.
- Satoh, S., Morita, N., Matsuzaki, I., Konishi, T., Nakano, T., Minoshita, S., Arizono, H., Saito, S., & Ayabe, A. S. (1996). Relationship between odor perception and depression in the Japanese elderly. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *50*, 271–275.
- Schablitzky, S. & Pause, B. M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in psychology*, *5*, 45.
- Schofield, P. W., Moore, T. M., & Gardner, A. (2014). Traumatic brain injury and olfaction: a systematic review. *Frontiers in neurology*, *5*, 5.
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G. H., Klein, R., Pankratz, N., Zhong, W., & Nondahl, D. M. (2013). Odor identification and cognitive function in the Beaver Dam Offspring Study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *35*, 669–676.
- Scinska, A., Wrobel, E., Korkosz, A., Zatorski, P., Sienkiewicz-Jarosz, H., Lojkowska, W., Swiecicki, L., & Kukwa, W. (2008). Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *62*, 450–456.

- Seiden A. M. (2004). Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic clinics of North America*, 37, 1159–1166.
- Semkowska, M., Quinlivan, L, O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E. & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 6, 851–861.
- Seo, H. S., Jeon, K. J., Hummel, T., & Min, B. C. (2009). Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *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*, 266, 1739–1745.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1990). Olfactory sense in psychoses. *Biological psychiatry*, 28, 830.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1992). Olfaction and neuropsychiatry. In Serby, M. & Chobor, K.L. (Hrsg.), *Science of olfaction* (S. 559-584). New York: Springer.
- Serby, M., Mohan, C., Aryan, M., Williams, L., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1996). Olfactory identification deficits in relatives of Alzheimer's disease patients. *Biological psychiatry*, 39, 375–377.
- Shepherd, G. M. (2005). Perception without a thalamus how does olfaction do it? *Neuron*, 46, 166–168.
- Shu, C. H., Hummel, T., Lee, P. L., Chiu, C. H., Lin, S. H. & Yuan, B. C. (2009). The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *American journal of rhinology & allergy*, 23, 413–416.
- Singh, R., Humphries, T., Mason, S., Lecky, F., Dawson, J., & Sinha, S. (2018). The incidence of anosmia after traumatic brain injury: the SHEFBIT cohort. *Brain injury*, 32, 1122–1128.
- Snyder H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, 139, 81–132.

- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *29*, 627–647.
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S. M., and Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: common substrates. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* *128*, 18–23.
- Steiner, J. E., Lidar-Lifschitz, D., & Perl, E. (1993). Taste and odor: reactivity in depressive disorders, a multidisciplinary approach. *Perceptual and motor skills*, *77*, 1331–1346.
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses*, *35*, 3–20.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*, 643–662.
- Suzuki, M., Saito, K., Min, W. P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H., Murakami, S. (2007). Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, *117*, 272–277.
- Taalman, H., Wallace, C., & Milev, R. (2017). Olfactory functioning and depression: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, *8*, 190.
- Thomas, H. J., Fries, W. & Distel, H. (2002). Bewertung von Geruchsreizen bei depressiv Erkrankten. *Nervenarzt*, *73*, 71–77.
- Timmermann, L., Maier, F., Eggers, C., Schmidt, M., & Kalbe, E. (2010). Demenz bei Morbus Parkinson: Sinnvolle Diagnostik und rationale Therapie. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *78*, 513–518.
- Turetsky, B. I., Kohler, C. G., Gur, R. E., & Moberg, P. J. (2008). Olfactory physiological impairment in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, *102*, 220–229.
- Vuilleumier P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in cognitive sciences*, *9*, 585–594.

- Waldmann, S., Köhne, M., Pietrowsky, R. & Pause, B. M. (in Vorbereitung). The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors.
- Waldmann, S., Lübke, K. T., Pentzek, M., & Pause, B. M. (2020). Störungen des Geruchssinns: Psychiatrisch-neurologische Bezüge und diagnostische Möglichkeiten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 88, 184-193.
- Warner, M. D., Peabody, C. A., & Csernansky, J. G. (1990). Olfactory functioning in schizophrenia and depression. *Biological psychiatry*, 27, 457–458.
- Weierstall, R. & Pause, B. M. (2012). Development of a 15-item odour discrimination test (Düsseldorf Odour Discrimination Test). *Perception*, 41, 193–203.
- Weiss, T. & Sobel, N. (2011). What's primary about primary olfactory cortex? *Nature neuroscience*, 15, 10–12.
- Wen, Z., Lu, C., Lin, H.-Z., Li, Y.-Y. & Zhang, Y.-F. (2017). A short glance at the role of olfaction in depression. *Archives of Depression and Anxiety*, 3, 055–057.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40, 655–664.
- Wilson, D. A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y. & Barnes, D. C. (2014). Cortical odor processing in health and disease. *Progress in brain research*, 208, 275–305.
- Wilson, D. A., & Linster, C. (2008). Neurobiology of a simple memory. *Journal of neurophysiology*, 100, 2–7.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78, 30–35.
- Winston, J. S., Gottfried, J. A., Kilner, J. M., & Dolan, R. J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25, 8903–8907.

- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Goettingen: Hogrefe.
- Yahiaoui-Doktor, M., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Loeffler, M., Wirkner, K., & Engel, C. (2019). Olfactory function is associated with cognitive performance: results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Alzheimer's research & therapy*, *11*, 43.
- Yamagishi, M., Fujiwara, M., & Nakamura, H. (1994). Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, *32*, 113–118.
- Yang, J., & Pinto, J. M. (2016). The Epidemiology of Olfactory Disorders. *Current otorhinolaryngology reports*, *4*, 130–141.
- Yao, L., Yi, X., Pinto, J. M., Yuan, X., Guo, Y., Liu, Y., & Wei, Y. (2018). Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain imaging and behavior*, *12*, 1355–1362.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, *17*, 37–49.
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *17*, 1171–1179.
- Zelano, C., Mohanty, A. & Gottfried, J. A. (2011). Olfactory predictive codes and stimulus templates in piriform cortex. *Neuron*, *72*, 178–187.
- Zucco, G. M., & Bollini, F. (2011). Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry research*, *190*, 217–220.
- Zucco, G. M., Hummel, T., Tomaiuolo, F., & Stevenson, R. J. (2014). The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *Journal of neuroscience methods*, *222*, 138–141.

10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein größter und allerherzlichster Dank Frau Prof. Bettina M. Pause, die mich über den Zeitraum dieser Arbeit mit ihrer Unterweisung und wertvollen Anregungen stets und uneingeschränkt unterstützt hat. Ohne ihre vertrauensvolle Ermunterung und Zusprache wäre dieser anforderungsreiche Weg nicht möglich gewesen.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Reinhard Pietrowsky für die wiederholte und hilfreiche Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Julia Wied für ihr Engagement sowie die zuverlässige und unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Der gesamten Arbeitsgruppe Biologische und Sozialpsychologie unter der Leitung von Frau Prof. Bettina M. Pause möchte ich zudem für die konstruktive, motivierende und unterstützende Atmosphäre danken, die ich kennenlernen und schätzen durfte.

Katrin T. Lübke, unter Deiner Lehre mit Deiner ehrlichen und so konstruktiven Art durfte ich das wissenschaftliche Arbeiten kennenlernen. Auch durfte ich dann bei dieser Arbeit auf Deinen Rat und Deine Freundschaft zählen. Einen sehr lieben Dank dafür.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern danken. Liebe Mama, lieber Papa, danke für eure bedingungslose Unterstützung und Liebe, auf die ich immer zählen darf. Liebe Tanja, ich darf sehr dankbar sein, dass Du meine große Schwester bist, der es immer gelingt aufmunternde und andere Gedanken aufkommen zu lassen, unabhängig von der Schwierigkeit der Situation. Danke für Deine uneingeschränkte Unterstützung auf meinem bisherigen Weg.

Sören, mein geliebter Ehemann, Du hast mich immer wieder bestärkt und motiviert, wenn ich zweifelte. Danke aus tiefstem Herzen für Deine motivierende Art, Deine teils notwendige Strenge sowie Deine uneingeschränkte Loyalität, wenn so oft die gemeinsame Zeit gering war.

11. Originalartikel

Schablitzky, S. & Pause, B. M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in Psychology*, 7; 5: 45.

Waldmann, S., Lübke, K. T., Pentzek, M., & Pause, B. M. (2020). Störungen des Geruchssinns: Psychiatrisch-neurologische Bezüge und diagnostische Möglichkeiten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 88, 184-193.

Waldmann, S., Köhne, M., Pietrowsky, R. & Pause, B. M. (in Vorbereitung). The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors.

Allgemeine Informationen zum Artikel:

Schablitzky, S. & Pause, B. M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in Psychology*, 7; 5: 45. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00045.

Impact Factor: 3.039 (5-Jahres-Impact-Factor 2014)

Anteil von Sylvia Waldmann (geb. Schablitzky):

- 75%, zusammengesetzt aus:
- Literaturrecherche
- Erster Manuskriptentwurf
- Erstellung der Tabellen

Allgemeine Informationen zum Artikel:

Waldmann, S., Lübke, K. T., Pentzek, M., & Pause, B. M. (2020). Störungen des Geruchssinns: Psychiatrisch-neurologische Bezüge und diagnostische Möglichkeiten. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 88, 184-193. doi: 10.1055/a-1003-6798.

Impact Factor: 0.505 (5-Jahres-Impact-Factor 2019)

Anteil von Sylvia Waldmann:

- 70%, zusammengesetzt aus:

- Ausarbeitung der ersten Manuskriptvorlage

- Erstellung der Tabelle und Abbildung

- Untersuchungsplanung, Durchführung und Auswertung mit Teilen der Datenerhebung

Allgemeine Informationen zum Artikel:

Waldmann, S., Köhne, M., Pietrowsky, R. & Pause, B. M. (in Vorbereitung). The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors.

Impact Factor: -

Anteil von Sylvia Waldmann:

- 75%, zusammengesetzt aus:

- Untersuchungsplanung, Durchführung und Auswertung sowie Teile der Datenerhebung
- Erster Manuskriptentwurf
- Erstellen der Abbildung

The reduced olfactory sensitivity in elderly patients with Major Depressive Disorder is not affected by cognitive factors

Sylvia Waldmann^a, Martin Köhne^b, Reinhard Pietrowsky^a, Bettina M. Pause^{a,*}

^aHeinrich-Heine-University, Department of Experimental Psychology, Universitaetsstraße 1, 40225 Duesseldorf, Germany

^bAlexius/Josef Mental Hospital Neuss, Nordkanalallee 99, 41464 Neuss, Germany

*Corresponding author at:

Heinrich-Heine-University, Department of Experimental Psychology, Universitaetsstraße 1, 40225 Duesseldorf, Germany

Tel.: ++49-211-81-14384 Fax: ++49-211-81-12019 E-mail: Bettina.Pause@hhu.de

Abstract

Background: Olfactory performances are reduced in patients with Major Depressive Disorder (MDD). However, these olfactory dysfunctions might be due to the cognitive decline accompanying MDD. In addition, olfactory functioning is related to diagnostic subtype and age of participants.

Methods: A highly selected sample of 11 elderly MDD patients with no concurrent mental disease and without any cognitive decline was compared to a sample of 12 healthy controls. Olfactory performance (sensitivity, identification, and discrimination) was assessed and odor ratings (intensity, familiarity, pleasantness, and unpleasantness) were obtained.

Results: MDD patients show a reduced olfactory sensitivity. The olfactory decline is test-specific and does not affect performances in odor identification or odor discrimination. Furthermore, the reduced olfactory sensitivity is not confounded by a cognitive decline. Finally, the olfactory dysfunction in MDD patients even overrides the effects of an age-related reduction in odor perception.

Limitations and Conclusions: To our knowledge, this is the first study demonstrating that the olfactory dysfunction in MDD is not secondary due to a cognitive dysfunction. The reduced olfactory sensitivity in MDD patients is a highly specific performance decline and can be shown independently of an age-related decline. However, the results are demonstrated with a relatively small sample of patients.

1. Introduction

According to psychophysical testing (of olfactory sensitivity, odor identification, and odor discrimination), patients with affective disorders (Major Depressive Disorder, MDD; Bipolar Disorder, BPD) have a dysfunctional sense of smell (for review see Atanasova et al., 2008; Burón & Bulbena, 2013; Schablitzky & Pause, 2014).

Olfactory sensitivity, as measured by threshold tests, has been found to be reduced in MDD (Lombion-Pouthier et al., 2006; Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001). This impairment is related to the severity of MDD (Negoias et al., 2010; Pause et al., 2001), and is not caused by the psychiatric treatment (Pause et al., 2005; Serby et al., 1990, 1992). Olfactory identification ability in MDD is described to be unaffected in most studies (e.g. Amsterdam et al., 1987; Kopala et al., 1994; Lombion-Pothier et al., 2006; Naudin et al., 2012; Swiecicki et al., 2009). However, few studies (Clepce et al., 2010; Serby et al., 1992) found a reduced odor identification performance in MDD patients. To our knowledge, only two studies investigated odor discrimination performance in MDD patients, reporting normal (Negoias et al., 2010) or reduced (Croy et al., 2014) performances in depressive patients. BPD patients, in contrast, do not show alterations in olfactory sensitivity (Swiecicki et al., 2009), and show either a normal (Krüger et al., 2006; Swiecicki et al., 2009) or slightly reduced (Cumming et al., 2011) odor identification performance.

In general, evaluations of odor intensity (Clepce et al. 2010; Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al. 2001, 2005) and odor familiarity (Atanasova et al., 2010; Pause et al., 2005) are unaffected by MDD. Furthermore, MDD patients judge the emotional valence of odors either in a normal range (Pause et al., 2001; Swiecicki et al., 2009) or less positive than healthy controls (Atanasova et al., 2010; Clepce et al., 2010; Naudin et al., 2012, 2014). BPD patients seem to perceive odors as more pleasant than healthy controls (Cumming et al., 2011).

Even though the evidence of olfactory deficits in MDD is most convincing, the alterations of olfactory performance might be due to a cognitive decline accompanying MDD. MDD involves cognitive impairment, especially deficits of mnemonic, attentional and executive functioning, occurring independently of depression severity and subtype (see Austin et al., 2001; Marvel & Paradiso, 2004). On the other hand, psychophysical testing of olfactory performances involves cognitive skills. Whereas olfactory discrimination and threshold tests vary with the amount of attentional resources and working memory performance, olfactory identification tasks vary with language skills, semantic memory and executive functions (Doty & Laing, 2003; Schubert et al., 2013; Zucco et al., 2014). Therefore, the poor olfactory performance in MDD patients has been discussed to be due to general cognitive impairments

(Clepece et al., 2010; Serby et al., 1992; Zucco & Bollini, 2011). However, previous studies regarding olfactory performance in depressive disorders did not control for cognitive factors.

Furthermore, the prevalence of MDD is highest among those of 45 to 64 years of age (Hasin et al., 2005), and around 15 – 20% of elderly adults experience depressive symptoms (Fiske et al., 2009). Since adults with an age of above 50 years perform worse in olfactory testing compared to younger participants (Brämerson et al., 2004; Doty et al., 1984a; Hummel et al., 2007; Sohrabi et al., 2012; Venstrom & Amoore, 1968; Weierstall & Pause, 2012), age should be controlled in studies on olfactory performances.

The present study aimed to examine olfactory performance (sensitivity, identification and discrimination) and odor ratings in elderly depressed patients, without any cognitive decline or psychiatric comorbidity. As MDD and BPD show different patterns of olfactory impairments, only depressive episodes occurring within MDD were examined.

2. Materials and methods

2.1 Sample

40 elderly in- and out-patients reporting depressive symptoms were diagnosed for MDD without any mental comorbidity and without any cognitive decline. Thereby, 29 patients were excluded from participation. The final sample consisted of 11 MDD patients (9 women, 2 men; all non-smokers; mean age: 63.3, SD: 11.1) and 12 healthy control participants (6 women, 6 men; one of them smoked occasionally; mean age: 69.2 (SD: 4.5). The in-patients were recruited from the St. Alexius-/St. Josef Mental Hospital (Neuss, Germany) and the out-patients from the Psychotherapeutical Outpatient Clinic of the Heinrich-Heine-University (Düsseldorf, Germany).

Both groups underwent the Structured Clinical Interview for DSM (SKID, Wittchen et al., 1997) and the Beck's Depression Inventory (BDI II, 2nd Edition, Beck et al., 1996). All patients met the DSM IV criteria for MDD (APA, 2000) and did not show any concurrent psychiatric disorder. Participants of the control group did not meet any of the criteria for mental disorders. The mean BDI-Score in the patient group was significantly higher (17.6; SD: 5.7) than in the control group (6.3; SD: 7.0; $t(21) = 4.2, p < 0.001$).

In order to include only participants without any cognitive impairment, participants' cognitive performance was assessed via the short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention (SKT; Erzigkeit, 2007) and the Mini Mental Status Exam (MMSE; Folstein et al., 1975). The SKT assesses the degree of severity of memory and attention (three tests for memory performance and six tests for attention), with scores ranging from 0 (no cognitive impairment) to 27 (very severe brain organic psychosyndrome or dementia

syndrome). In order to be included in the study, all participants had to score < 2 in the SKT. Accordingly, scores of the MMSE (patients: mean: 29.1, SD: 1.38; controls: mean: 29.0, SD: 0.85) indicated optimum cognitive performance of both groups and did not differ between the two groups ($t(21) = 0.2, p = 0.8$).

All participants reported not to suffer from any concurrent neurological disorders or any olfactory impairment (e.g. allergy, sinonasal disease). Six patients were being treated with antidepressants, two with mirtazapine and four with selective serotonin reuptake inhibitors (citalopram, escitalopram; two of them were additionally treated with quetiapine (atypical antipsychotic), one with mirtazapine, and one with sulpiride (atypical antipsychotic) and zopiclone (hypnotic). In addition to antidepressants, one patient received valproic acid (anticonvulsant), and four patients were not on antidepressant drugs. All participants gave written informed consent, the out-patients and the control participants received a financial compensation for their time and effort. The current study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the German Society of Psychology.

2.2 Olfactory testing

Olfactory performance was assessed via threshold, identification and discrimination tests. Olfactory thresholds for 2-phenylethyl alcohol (PEA, 99%, Sigma-Aldrich, rose-like odor) were determined using a two-alternative staircase detection procedure (Bekesy, 1947; Doty, 1991; Pause et al., 2001). Threshold scores range from 0 (anosmic) to 16 (high olfactory sensitivity). Olfactory discrimination performance was assessed using the Düsseldorf Odor Discrimination Test (DODT, Weierstall & Pause, 2012). Within each item, participants had to choose one deviant odor-mixture out of three odor-mixtures (triangle forced-choice procedure; in order to reduce test-duration for the elderly participants, here we used a 12-item version (Cronbach's $\alpha = 0.59$), instead of the original 15-item version (Cronbach's $\alpha = 0.61$)). Test scores vary between 0 and 12 points; participants aged 50-79 are reported to solve 50 to 66% of the test items (Weierstall & Pause, 2012). Olfactory identification ability was obtained by means of the 40-item, multiple choice University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT, Doty et al. 1984b). 40 points indicate optimum performance, and individuals aged 60 to 80 show scores between 30 and 35.

Odor ratings were assessed for vanillin (99%, Sigma-Aldrich, vanilla, pleasant odor) and ethanethiol (98.5%, Fluka, onion-like, unpleasant odor) on four 9-point-picture-scales (intensity, pleasantness, unpleasantness and familiarity). Rating scores could range from 1 (undetectable, not at all pleasant and unpleasant and unknown) to 9 (extremely intensive,

pleasant, unpleasant and familiar). The two odors were diluted in diethyl phthalate (99%, Sigma-Aldrich; ethanethiol: 1:50000, and vanillin: 1:10 [v/v]).

2.3 Procedure

All participants underwent two sessions on two different days. In the first session, the psychiatric diagnosis and symptom severity were assessed (SKID, BDI), as well as the scores for cognitive performance (SKT, MMSE). Participants were instructed to fill in the UPSIT at home, in between the sessions. In the second session, first, the threshold test, then the discrimination test and third, the odor ratings were recorded. Each participant was examined individually. The first session lasted about 74 minutes (SD: 16.9) and the second session lasted about 88 minutes (SD: 20.5). The mean-temperature in the second session was 21.5 °C (SD: 1.5).

3. Results

Participants of both groups generally performed at a relatively low, but age corresponding level in the three olfactory tests (Fig. 1). In addition, MDD patients had a significant reduced olfactory sensitivity for PEA compared to the healthy control group ($t(21) = 2.66, p = 0.01, d = 1.12$). Olfactory identification as well as olfactory discrimination performance did not differ between the groups (identification: $t(21) = 0.35, p = 0.73, d = 0.14$; discrimination: $t(21) = 0.17, p = 0.87, d = 0.07$).

Concerning the odor ratings, ethanethiol and vanillin were evaluated similarly by MDD patients and controls (see Table 1). Both groups rated ethanethiol and vanillin to have a medium intensity and familiarity. However, whereas vanillin was described to be highly pleasant and only slightly unpleasant, ethanethiol was judged as only slightly pleasant but medium unpleasant.

- Figure 1 and Table 1 –

4. Discussion

As expected, all elderly participants showed a decline in olfactory performance (sensitivity, identification and discrimination). In addition, MDD patients showed a stronger decline in olfactory sensitivity than healthy controls, but were within normal limits regarding odor identification and odor discrimination. Importantly, as neither the patients nor the controls suffered from cognitive decline, the reduced olfactory sensitivity seems to be directly associated to MDD and not to be secondary to attentional or cognitive deficits.

It is concluded, that MDD is directly related to restricted odor perception on a sensory level. Accordingly, it has been stated previously that olfactory sensitivity, in comparison to odor identification and odor discrimination, seems to be rather unaffected by cognitive factors (Hedner et al., 2010). Physiological evidence supports the finding that the olfactory impairment in MDD patients is related to a reduced efficacy in olfactory stimulus encoding. By means of event-related potential (ERP) analysis (Pause et al., 2003) it was demonstrated that during stimulus encoding, MDD patients showed a modality specific impairment in olfactory stimulus processing (reduced amplitudes of the early ERPs in response to odors only). Just recently, it could be confirmed, that early olfactory stimulus processing is reduced (prolonged ERP latencies) in MDD patients by means of similar physiological recordings (Croy et al., 2014).

Furthermore, the reduced olfactory sensitivity in MDD patients is associated with a reduced volume of the olfactory bulb (OB, Negoias et al., 2010). Therefore, it is likely, that structures of the primary olfactory cortex (which are directly connected to the OB: the anterior olfactory nucleus, the piriform cortex, the amygdala, and the entorhinal cortex; see Carmichael & Price, 1994; Cleland & Linster, 2003) are affected during depressive states.

Rats with excised OBs (OB rats) are proposed to be a pharmacological model of depression. OB rats show behavioral, neurotransmitter, immune and endocrine changes similar to patients with depression (Song & Leonard, 2005). Most important, after bulbectomy, the tonic inhibition of amygdala activity through the OB is reduced, resulting in a disinhibition of the amygdala (McNish & Davis, 1997). The amygdala plays a central role in the physiopathology of depressive disorders (Hamilton et al., 2012), and processing negative stimuli is accompanied by hyperactivity of the amygdala (see Soudry et al., 2011). Therefore, reduced olfactory sensitivity might be due to dysfunctions of the OB in depressive patients (Lu & Slotnick, 1998) and additionally, an impaired OB can cause an intensified experience of sadness and fear via disinhibition of the amygdala (Schablitzky & Pause, 2014).

Furthermore, it is remarkable, that the deficit in olfactory sensitivity in MDD patients even overrides the effects of age, which are obvious in both groups of elderly patients. Finally, in accordance with the literature (Schablitzky & Pause, 2014), the elderly MDD patients described the intensity, familiarity and pleasantness of vanillin and ethanethiol similarly as did the healthy controls.

Acknowledgements

The authors thank Joachim Gutzke and Florian Blumenthal for their help in patient recruitment and Sabine Schlösser for her help in language editing.

References

- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, American Psychiatric Association, Arlington.
- Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E. & Winokur, A. (1987). Taste and smell perception in depression. *Biological psychiatry*, 22, 1481–1485.
- Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V. & Belzung, C. (2008). Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32, 1315–1325.
- Atanasova, B., El-Hage, W., Chabanet, C., Gaillard, Ph., Belzung, C. & Camus, V. (2010). Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry research*, 176, 190–196.
- Austin, M.P., Mitchell, P. & Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, 200–206.
- Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (1996). Beck Depression Inventory – Second Edition. Manual. San Antonio: TX: The Psychological Corporation.
- Bekesy, G. (1947). A new audiometer. *Acta Oto-Laryngologica*, 35, 411–422.
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S. & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114, 733–737.
- Burón, E. & Bulbena, A. (2013). Olfaction in affective and anxiety disorders: a review of the literature. *Psychopathology*, 46, 63–74.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1994). Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, 346, 366–402.
- Cleland, T. A. & Linster, C. (2003). Central olfactory processing. In Doty, R.L. (Hrsg.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (S. 165–180). New York: Marcel Dekker.
- Clepce, M., Gossler, A., Reich, K., Kornhuber, J., & Thurauf, N. (2010). The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates--a pilot study in major depression. *Neuroscience letters*, 471, 139–143.

- Croy, I., Symmank, A., Schellong, J., Hummel, C., Gerber, J., Joraschky, P., & Hummel, T. (2014). Olfaction as a marker for depression in humans. *Journal of affective disorders, 160*, 80–86.
- Cumming, A. G., Matthews, N. L., & Park, S. (2011). Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 261*, 251–259.
- Doty, R.L., 1991. Olfactory system. In Getchell, T.V., Doty, R.L., Bartoshuk, L.M. & Snow, J.B. (Hrsg), *Smell and Taste in Health and Disease* (S. 735–751). New York: Raven Press.
- Doty, R.L, Shaman, P., Applebaum, S.L., Giberson, R., Siksorski, L. & Rosenberg, L. (1984a). Smell identification ability: changes with age. *Science, 226*, 1441–1443.
- Doty R. L, Shaman P & Dann, M. (1984b). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior, 32*, 489–502.
- Doty, R.L. & Laing, D.G. (2003). Psychophysical measurement of human olfactory function, including odorant mixture assessment. In Doty, R.L. (Hrsg), *Handbook of Olfaction and Gustation 2nd Edition* (S. 203–228). New York: Marcel Dekker.
- Erzigkeit, H. (2007). Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Erlangen: Geromed.
- Fiske, A., Wetherell, J. L., & Gatz, M. (2009). Depression in older adults. *Annual review of clinical psychology, 5*, 363–389.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research, 12*, 189–198.
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *The American journal of psychiatry, 169*(7), 693–703.
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of general psychiatry, 62*, 1097–1106.

- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M. & Hummel T. J. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32, 1062–1067.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology: 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*, 264, 237–243.
- Kopala, L. C., Good, K. P., & Honer, W. G. (1994). Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia research*, 12, 205–211.
- Krüger, S., Frasnelli, J., Bräunig, P., & Hummel, T. (2006). Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 31, 263–270.
- Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J. L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders*, 90, 187–191.
- Lu, X. C., & Slotnick, B. M. (1998). Olfaction in rats with extensive lesions of the olfactory bulbs: implications for odor coding. *Neuroscience*, 84, 849–866.
- Marvel, C. L., & Paradiso, S. (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 27, 19–36.
- McNish, K. A., & Davis, M. (1997). Olfactory bulbectomy enhances sensitization of the acoustic startle reflex produced by acute or repeated stress. *Behavioral neuroscience*, 111, 80–91.
- Naudin, M., El-Hage, W., Gomes, M., Gaillard, P., Belzung, C., Atanasova, B. & Goel, N. (2012). State and trait olfactory markers of major depression. *PLoS ONE* 7, e46938.
- Naudin, M., Carl, T., Surguladze, S., Guillen, C., Gaillard, P., Belzung, C., El-Hage, W., & Atanasova, B. (2014). Perceptive biases in major depressive episode. *PloS one*, 9, e86832.

- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P. & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*, 415–421.
- Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of psychiatric research*, *35*, 271–277.
- Pause, B. M., Raack, N., Sojka, B., Göder, R., Aldenhoff, J. B. & Ferstl, R. (2003). Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, *40*, 209–225.
- Pause, B. M., Lembcke, J., Reese, I., Hinze-Selch, D., Aldenhoff, J. B. and Ferstl, R. (2005). Reduced olfactory sensitivity in antidepressant drug-free patients with major depression. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie: Forschung und Praxis*, *34*, 79–85.
- Schablitzky, S. & Pause, B. M. (2014). Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Frontiers in psychology*, *5*, 45.
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G. H., Klein, R., Pankratz, N., Zhong, W., & Nondahl, D. M. (2013). Odor identification and cognitive function in the Beaver Dam Offspring Study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *35*, 669–676.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1990). Olfactory sense in psychoses. *Biological psychiatry*, *28*, 830.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1992). Olfaction and neuropsychiatry. In Serby, M. & Chobor, K.L. (Hrsg.), *Science of olfaction* (S. 559–584). New York: Springer.
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Weinborn, M. G., Johnston, A. N., Bahramian, A., Taddei, K., Laws, S. M., Rodrigues, M., Morici, M., Howard, M., Martins, G., Mackay-Sim, A., Gandy, S. E., & Martins, R. N. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational psychiatry*, *2*, e118.
- Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *29*, 627–647.

- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S. M., and Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: common substrates. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128, 18–23.
- Swiecicki, L., Zatorski, P., Bzinkowska, D., Sienkiewicz-Jarosz, H., Szyndler, J., & Scinska, A. (2009). Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33, 827–834.
- Venstrom, D., Amoore, J.E., 1968. Olfactory threshold, in relation to age, sex or smoking. *Journal of food science*, 33, 264–265.
- Weierstall, R. & Pause, B. M. (2012). Development of a 15-item odour discrimination test (Düsseldorf Odour Discrimination Test). *Perception*, 41, 193–203.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Goettingen: Hogrefe.
- Zucco, G. M., & Bollini, F. (2011). Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders. *Psychiatry research*, 190, 217–220.
- Zucco, G. M., Hummel, T., Tomaiuolo, F., & Stevenson, R. J. (2014). The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *Journal of neuroscience methods*, 222, 138–141.

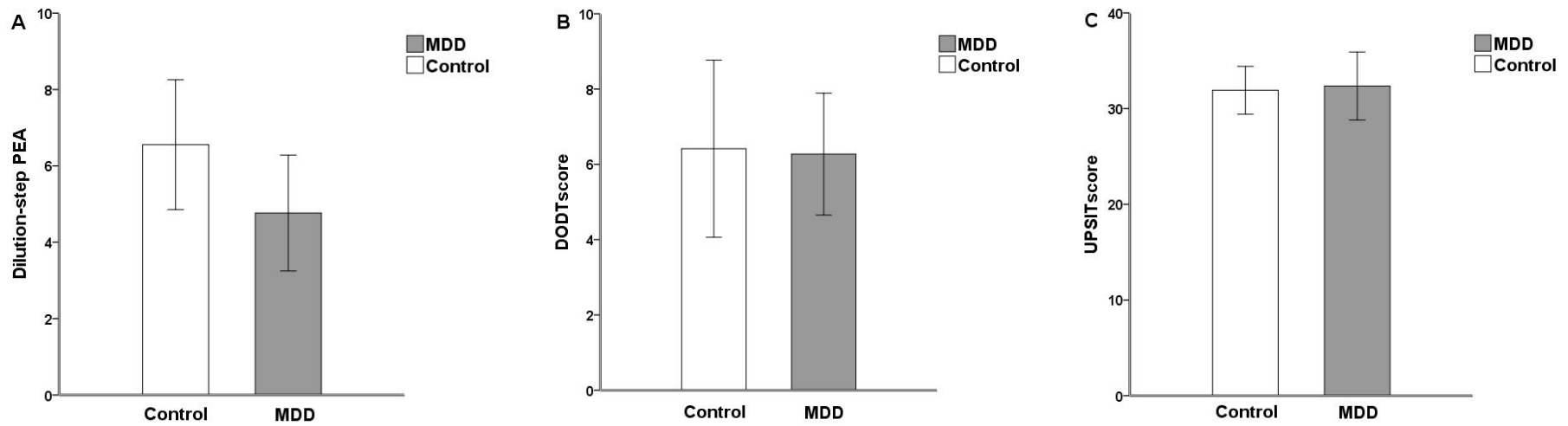


Figure 1. Olfactory performances (Means and SD) in MDD patients and healthy controls. (A) Olfactory sensitivity (PEA dilution steps) was significantly lower in MDD patients as compared to healthy participants ($p = 0.01$). (B) Olfactory discrimination (DODT) scores and (C) odor identification (UPSIT) scores showed no differences between the groups.

Table 1. Means of odor ratings of intensity, pleasantness, unpleasantness and familiarity for vanillin and ethanethiol in MDD patients and healthy controls. Ratings ranged from 1 (undetectable, not all pleasant and unpleasant and unknown) to 9 (extremely intensive, pleasant, unpleasant and familiar).

	Ethanethiol (Mean \pm SD)				Vanillin (Mean \pm SD)			
	Intensity	Pleasantness	Unpleasantness	Familiarity	Intensity	Pleasantness	Unpleasantness	Familiarity
MDD	6.18 \pm 1.47	3.73 \pm 1.85	5.00 \pm 2.19	3.91 \pm 2.88	5.82 \pm 1.94	7.27 \pm 1.56	1.45 \pm 0.82	7.27 \pm 1.90
Controls	5.75 \pm 1.22	3.42 \pm 1.08	5.17 \pm 1.75	3.42 \pm 2.11	6.17 \pm 2.04	6.33 \pm 1.72	2.08 \pm 1.78	5.75 \pm 2.63
	t(21)=0.77 p=0.45	t(21)=0.50 p=0.62	t(21)=0.20 p=0.84	t(21)=0.47 p=0.64	t(21)=0.42 p=0.68	t(21)=1.37 p=0.19	t(21)=1.07 p=0.30	t(21)=1.58 p=0.13

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter der Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in vorliegender oder in ähnlicher Form bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Sylvia Waldmann